



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**SIMONE ÂNGELA SOARES DA SILVA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME METABÓLICA**

**CAMPINA GRANDE-PB**

**2013**

**SIMONE ÂNGELA SOARES DA SILVA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME METABÓLICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em forma de artigo científico ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Bacharel no Curso de Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mônica Oliveira da Silva Simões

**CAMPINA GRANDE-PB**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S586e

Silva, Simone Ângela Soares da.

Efeito da suplementação com ácido lipóico em pacientes com síndrome metabólica [manuscrito] / Simone Ângela Soares da Silva. – 2013.

36 f.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia Generalista) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2013.

“Orientação: Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões, Departamento de Farmácia.”

1. Síndrome metabólica. 2. Ácido lipóico. 3. Estresse oxidativo. I. Título.

21. ed. CDD 616.39

**SIMONE ÂNGELA SOARES DA SILVA**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME METABÓLICA**

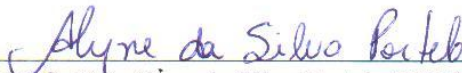
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado em forma de artigo científico ao Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Bacharel no Curso de Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mônica Oliveira da Silva Simões

**Aprovado em: 07 / 10/ 2013**



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mônica Oliveira da Silva Simões/UEPB  
Orientadora



Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Alayne da Silva Portela /FCM  
Examinadora



Prof<sup>º</sup>. Dr<sup>º</sup>. Asdrúbal Nóbrega Montenegro Neto /UEPB  
Examinador

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me concedido essa oportunidade e, provido tudo até aqui. Sem Ele nada disso seria realidade.

Agradeço aos meus pais e a minha irmãzinha que com carinho e paciência cuidaram de mim, fazendo sempre tudo que estava ao seu alcance para garantir que as coisas dessem certo.

Agradeço aos amigos que sempre estiveram por perto, nos melhores e piores momentos, dando aquela forcinha, não me deixando desanimar.

Efim... graças a Deus e a essas pessoas, pude chegar até o fim desta caminhada.

# EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÁCIDO LIPÓICO EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA

**SILVA, Simone Ângela Soares.**

## RESUMO

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O estresse oxidativo é um importante fator na patogênese da SM. Por outro lado, substâncias antioxidantes ou que funcionam como cofatores para elementos antioxidantes são capazes de reduzir o estresse oxidativo. **Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação oral com o ácido  $\alpha$  lipóico (AAL) nos parâmetros de classificação da SM. **Metodologia:** Tratou-se de um estudo clínico aleatorizado, controlado e duplo-cego. Foram selecionados 39 pacientes dos 64 pertencentes ao projeto original que apresentaram no mínimo três alterações dos cinco fatores de risco para síndrome metabólica, utilizando os critérios da Associação Americana do Coração. Destes, 21 pertenciam ao grupo que recebeu o AAL e 18 ao grupo controle que recebeu o placebo. Os parâmetros avaliados foram: lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG), glicemia de jejum, circunferência abdominal (CA) e valores pressóricos arteriais. Admitiu-se nível de significância  $P < 0,05$ . **Resultados:** Dos 39 participantes, 30 eram mulheres (76,1%) e 9 homens (23,0%), entre a faixa etária de 40 e 70 anos de idade. O grupo que recebeu o AL apresentou redução estatisticamente significativa nos níveis de triglicérides, tanto na análise intragrupo ( $p=0,004$ ) como na análise intergrupos ( $p=0,006$ ). Também houve redução significativa na CA ( $p=0,001$ ) e nos níveis de HDL-c ( $p=0,001$ ) em comparação com o grupo controle. Enquanto isso não se observou redução estatisticamente significativa nos valores pressóricos e de glicemia de jejum ( $p > 0,05$ ) na comparação intergrupo. **Conclusão:** O AAL possui efeitos benéficos em sobre os parâmetros da SM, através de ações hipolipemiantes e diminuição da CA. Antes da recomendação do AAL a pacientes portadores da SM, faz-se necessário estabelecer a segurança e eficácia desse suplemento como tratamento ou prevenção. Estudos têm mostrado a ação protetora da suplementação com antioxidantes na SM. Há um número crescente de evidências de que o AAL, potencialmente através de sua natureza redox, modulação de vias de transdução de sinais importantes, aumenta a expressão endógena de antioxidantes celulares. Sendo assim, um completo entendimento da sua disposição metabólica e biodisponibilidade devem ser considerados para definir corretamente o papel de AAL fornecido oralmente como um antioxidante biológico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome Metabólica; Estresse Oxidativo; Ácido Lipóico.

## 1. INTRODUÇÃO

A população de idosos vem aumentando em todo mundo, inclusive em países em desenvolvimento como o Brasil. Com o avanço da idade, existe um risco maior para o desenvolvimento de Síndrome Metabólica, devido à tendência de maior prevalência dos componentes da síndrome entre os idosos (DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2007). Assim, reconhecer e classificar os fatores de risco para tais doenças tornou-se imprescindível para avaliar o melhor tratamento e redução de custos para o Sistema Único de saúde - SUS (MOURA; SÁ, 2010).

A Síndrome metabólica (SM) é um conjunto de alterações fisiopatológicas simultâneas que aumentam o risco de doenças cardiovasculares. Entre os componentes da SM estão a obesidade (especialmente a central), a dislipidemia (principalmente triglicérides elevado e HDL-colesterol baixo), a hipertensão arterial (hipertensão confirmada ou pressão arterial sistólica e diastólica elevada) e a diabetes (diabetes confirmada ou resistência à insulina ou intolerância à glicose ou glicemia de jejum elevada) (GRUNDY, 2005).

A SM tornou-se um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade. As estimativas mostram que entre 20% e 25% da população mundial de adultos possivelmente tenham a SM, que aumenta em duas vezes a probabilidade de morte, três vezes a de ataque cardíaco e derrame, e cinco vezes o risco de desenvolver diabetes tipo II (LEITÃO; MARTINS, 2012).

Recentemente instituições chegaram a um consenso sobre o diagnóstico da síndrome metabólica em que pelo menos três das seguintes alterações devem estar presentes: circunferência abdominal, triglicérides, pressão arterial, glicemia elevada e HDL-colesterol baixo, ou uso de medicação, no caso das quatro últimas alterações devem ser consideradas (ALBERTI et al, 2009).

Segundo Pimenta et al (2011) o estudo da SM é relevante devido a sua forte associação ao diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e às doenças cardiovasculares (DCV). Scherer e Vieira (2010) destacam ainda a importância da associação da SM com a DCV, aumentando a mortalidade cardiovascular em cerca de 2,5 vezes e a mortalidade total em cerca de 1,5 vezes.

As doenças crônicas não transmissíveis com maior incidência e prevalência entre o segmento idoso da população são as doenças do sistema cardiovascular, o câncer, as demências, a osteoporose e a síndrome metabólica. Dentre os mecanismos

relacionados à patogênese das DCNT destacam-se as alterações no metabolismo oxidativo (MONTERA, 2007).

O estresse oxidativo corresponde ao evento resultante do desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e a geração de espécies reativas [do oxigênio (ROS) ou do nitrogênio (RNS)]. Tal desequilíbrio resulta na oxidação de importantes biomoléculas (lipídios, proteínas, carboidratos e DNA). É um importante fator na patogênese da SM, em especial, nas seguintes manifestações: resistência insulínica, alterações na insulina, hiperglicemia, disfunção endotelial, dislipidemia e obesidade (FERREIRA et al, 2011).

Sabe-se que substâncias antioxidantes ou que funcionam como cofatores para elementos antioxidantes são capazes de reduzir o estresse oxidativo e o processo de inflamação (MONTERA, 2007). O sistema de defesa não enzimático inclui, especialmente, os compostos antioxidantes de origem dietética, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos. O ácido ascórbico (vitamina C), o  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respectivamente, são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes. Outros carotenoides sem atividade de vitamina A, como licopeno, luteína e zeaxantina, também o são. Entre os minerais destacam-se o zinco, cobre, selênio e magnésio (PRASAD, 2007) e entre as substâncias com potencial poder antioxidante recentemente estudada encontra-se o ácido  $\alpha$ -lipóico devido a sua característica molecular anfipática (VALKO, 2007).

O Ácido  $\alpha$  Lipóico (AAL) é um ácido graxo, que atua como um potente antioxidante natural, considerado como a substância antioxidante mais importante do nosso organismo, e que pode ser encontrada naturalmente em baixos níveis em folhas verdes, batata, cevada, germe de trigo e carne vermelha (GONZÁLEZ; MOY; GUZMÁN, 2008). Entretanto, tem sua capacidade funcional aumentada quando administrado em forma de suplementação, estando recomendada sua utilização por ser isento de efeitos colaterais graves (WOLLIN; JONES, 2003).

Ao AAL se tem atribuído quatro propriedades antioxidantes: redutor de EROS, regenerador de antioxidantes endógenos, reparador de danos oxidativos nos tecidos e capacidade quelante de metais de transição (BRITO; CARVALHO; VELASCO et al, 2007).

Estudo realizado em humanos portadores de síndrome metabólica demonstrou que o Ácido Lipóico reduz os marcadores pró-inflamatórios isoprostano, interleucina-6



(IL-6) e proteína C reativa (PCR), fatores que estão implicados na patogênese da aterosclerose (SOLA, 2005).

O objetivo principal do diagnóstico da SM é adequar o tratamento e controlar os fatores de risco que possam potencializar o quadro, na medida em que as doenças que compõem esta síndrome são crônicas e suas sequelas irreversíveis. (MOURA; SÁ, 2010). E considerar que administração do Ácido Lipóico poderá prevenir a ocorrência de eventos isquêmicos, mostra-se um valioso recurso terapêutico para reduzir o dano oxidativo e recuperar o órgão afetado, seja através da dieta normal ou associada à suplementação oral, tornando-se recomendável sua utilização como adjuvante terapêutico na HAS, diabetes, e outras patologias que possam gerar complicações relacionadas com a superprodução de espécies reativas (GONZÁLEZ; MOY; GUZMÁN, 2008). Nesse contexto, se enquadra os objetivos desse estudo.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 – SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM), caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e pressão arterial limítrofe, é hoje, um dos maiores desafios para a saúde pública em todo o mundo (RIGO et al, 2009). É um transtorno comum, que apresenta importantes implicações clínicas, porém, frequentemente, não é detectada até uma fase tardia da vida, quando já ocorrem manifestações de DM2 ou complicações cardiovasculares. O diagnóstico da SM tornou-se uma importante ferramenta no dia-a-dia, por permitir avaliar, precocemente, o risco de desenvolvimento das desordens cardio-metabólicas e delinear estratégias terapêuticas específicas (TEIXEIRA et al, 2008).

Na América Latina a prevalência geral de SM foi 24,9% (18,8%-43,3%); ligeiramente mais frequente em mulheres (25,3%) do que nos homens (23,2%); e a faixa etária com maior prevalência estava acima de 50 anos de idade. Os componentes mais frequentes da SM foram baixos níveis de HDL colesterol (62,9%) e obesidade abdominal (45,8%) (MÁRQUEZ-SANDOVA et al, 2011).

Simão (2010) considera a ausência de estudos significativos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira, porém alguns estudos realizados em regiões rurais demonstram que há uma prevalência maior em mulheres do

que em homens, sendo mais elevada entre aqueles com idade acima de 45 anos, concordando com o perfil de prevalência mundial, que fica em torno de 20% a 40%.

Diferentes instituições americanas estudiosas do assunto propuseram recentemente, consenso único e global, que consideram para o diagnóstico da síndrome metabólica pelo menos três das seguintes situações: circunferência da cintura, triglicérides, pressão arterial e glicemia elevada e HDL-colesterol baixo, ou uso de medicação no caso das quatro últimas situações (MOURA; SÁ, 2010).

<b>QUADRO 1: Componentes da Síndrome Metabólica segundo a Associação Americana do Coração</b>	
Componentes	Níveis
Circunferência abdominal	
Homens	≥90cm
Mulheres	≥80cm
Triglicérides	≥15mg/dl
HDL Colesterol	
Homens	<40mg/dl
Mulheres	<150mg/dl
Pressão Arterial	Sistólica ≥130 mmHg e diastólica ≥85 mmHg
Glicemia de Jejum	≥100mg/dl

Fonte: Adaptado de ALBERTI et al, 2009

## 2.2 – ESTRESSE OXIDATIVO E ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABOLICA

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de espécies reativas ou em detrimento da velocidade de remoção desses. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas com conseqüente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. A cronicidade do processo em questão tem relevantes implicações sobre o processo etiológico de numerosas enfermidades crônicas não transmissíveis,

entre elas a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtorno neuro- degenerativo e câncer (BARBOSA et al, 2010).

A hipótese mais aceita atualmente postula que essas doenças estejam agrupadas em duas categorias distintas. A primeira categoria estaria associada ao estresse oxidativo mitocondrial, em que se encontram a DM e as neoplasias, que apresentam comumente mudanças pró-oxidativas no estado redox sistêmico. E a segunda categoria estaria associada com condições inflamatórias oxidativas, uma vez que apresenta frequentemente uma excessiva estimulação da atividade da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo/nicotinamina adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (nAdH/nAdPH) através de citocinas ou outros agentes. Nesse caso, o aumento nas taxas de produção de espécies reativas ou mudanças nos níveis de glutathione está, frequentemente, associado a condições patológicas, como, por exemplo, a aterosclerose. Uma vez que tanto o diabetes quanto a aterosclerose são fortemente prevalentes em indivíduos também portadores de (SM), seria plausível conceber que o estresse oxidativo também atue como uma variável biológica relacionada a esses distúrbios (GOTTLIEB et al, 2010).

Cerca de 5% do oxigênio utilizado pelos organismos, via metabolismo oxidativo, não é utilizado nos ciclos mitocondriais que produzem energia. Esse oxigênio excedente tende a perder dois elétrons na sua última camada, produzindo o radical superóxido ou, também, por ações enzimáticas e metabólicas adicionais, pode formar outros tipos de moléculas desemparelhadas de oxigênio, que são genericamente conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO). Por serem moléculas altamente reativas, o organismo controla a sua degradação através de dois sistemas antioxidantes integrados: um endógeno enzimático, diretamente relacionado à degradação do superóxido em água, e outro exógeno não enzimático, no qual compostos antioxidantes presentes na dieta atuam sobre as ERO produzidas pelo organismo (GOTTLIEB; MORASSUTTI; CRUZ, 2011). O dano oxidativo de biomoléculas pode levar à inativação enzimática, mutação, ruptura de membrana, ao aumento na aterogenicidade de lipoproteínas plasmáticas de baixa densidade e à morte celular. Estes efeitos tóxicos do oxigênio têm sido associados ao envelhecimento e ao desenvolvimento de doenças crônicas, inflamatórias e degenerativas (CERQUEIRA; GENNARE; AUGUSTO, 2007).

Dessa forma, a hipótese oxidativa da hipertensão se baseia no fato de que o endotélio vascular, o órgão central para a hipertensão, é o local onde ocorrem

numerosos processos de redução e oxidação, especialmente por meio das enzimas NAD(P)H oxidase, xantina oxidase (XO) e da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que agem aumentando a produção de ânion radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), mas também por meio de forças mecânicas que estimulam a produção de  $O_2^{\bullet-}$ . A produção excessiva de  $O_2^{\bullet-}$  favorece a reação com o óxido nítrico ( $\bullet NO$ ) e forma o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), um intermediário reativo particularmente perigoso, uma vez que é capaz de formar o radical hidroxila ( $\bullet OH$ ), independentemente da presença de metais de transição. Dentre outros fenômenos associados, o desvio do  $\bullet NO$  de sua função vasodilatadora promove o crescimento de células endoteliais e da vasoconstrição (VASCONCELOS et al, 2011).

Vários estudos in vivo revelam que o estresse oxidativo, secundário à hiperglicemia (e talvez ácidos graxos livres), ocorre antes das complicações mais tardias do diabetes se manifestarem clinicamente, sugerindo que o estresse oxidativo desempenha um papel particularmente relevante na patogênese desta doença. Uma área muito explorada tem sido a regulação de vias celulares sensíveis ao stress, que incluem o NF- $\kappa B$  (fator nuclear -  $\kappa B$ ), a p38 MAPK, as cinases Jun NH<sub>2</sub>-terminal/cinases de proteínas ativadas pelo stress (JNK/SAPK), hexosaminas, produtos finais de glicação avançada (AGE)/receptor para os AGE (RAGE), a proteína cinase C (PKC) e a via celular do poli(ol). Dados recentes demonstram que a ativação destas cascatas de sinalização celular está relacionada não só com o desenvolvimento das complicações da diabetes a longo tempo, bem como com a insulino-resistência e a disfunção das células  $\beta$  pancreáticas (LOPES; OLIVEIRA; FORTUNATO, 2008).

A dislipidemia e a obesidade abdominal, presentes na SM, também estão relacionadas ao estresse oxidativo. Tem sido relatado que o aumento de ácidos graxos livres estimula a NADPH-oxidase a produzir superóxido. Por outro lado, a obesidade abdominal está associada à inflamação. A inflamação é condição ativadora de neutrófilos o que resulta na geração de superóxido. Além disso, a leptina desempenha papel importante na obesidade. É um dipeptídeo liberado pelo tecido adiposo e possui funções de aumentar o apetite, a termogênese, e a massa corporal (via hipotálamo). A obesidade está associada ao aumento da concentração deste dipeptídeo e ao aumento da expressão de genes endoteliais responsáveis por sua geração. A consequência disso é que o aumento de leptina no endotélio ativa o sistema nervoso simpático resultando no aumento da geração de superóxido, da agregação plaquetária e da angiogênese (SIERRA-HONIGMANN, 2008).

Vários estudos têm destacado a importância do estresse oxidativo na patogênese da SM. Estudo clínico comparou 10 portadores de SM com 11 indivíduos controle. Os resultados mostraram que o grupo SM apresentou valor de isoprostano plasmático (marcador de lipoperoxidação) quatro vezes maior do que o grupo controle. Avaliando as subunidades do HDL-c, foi identificada correlação inversa entre a atividade antioxidante do HDL- c o nível de isoprostano e a atividade da enzima para-oxanase (enzima que protege a oxidação do HDL) (HANSEL et al, 2004). Uma alteração metabólica importante, nesta cadeia de eventos, é a deposição ectópica de triglicérides, que ocorre associada à obesidade intra-abdominal, e esse excesso de gordura passa a ser lesivo ao organismo (LOPES E. S., 2005). Medidas regionais de obesidade, entre as quais a medida da circunferência abdominal (CA) é capaz de estimar indiretamente a gordura intra-abdominal que reflete a massa de tecido adiposo visceral, gerador de resistência à insulina (ROCHA et al, 2010).

### 2.3 – EFEITOS DO ÁCIDO LIPÓICO

Os antioxidantes são definidos como qualquer substância que, presente em menores concentrações que as do substrato oxidável, seja, capaz de atrasar ou inibir a oxidação deste de maneira eficaz (HALLIWELL; WHITEMAN,2004).

O ácido  $\alpha$ -lipoico (AAL - nome químico: ácido 1,2 ditiolano-3-valérico ou ácido 6,8-ditio-octanoico) é um composto natural conhecido por suas complexas propriedades antioxidantes. O AAL pode ser obtido a partir da dieta e pela síntese mitocondrial. O AAL exógeno é rapidamente absorvido e transportado para o compartimento intracelular, sendo reduzido a ácido dihidrolipoico (DHLA). O processo de redução resulta em dois grupos tiol livres que são responsáveis pelo efeito antioxidante superior da forma reduzida (DHLA) em comparação com a forma oxidada (ANDRADE et al, 2010).

AAL é um composto terapêutico multifuncional que tem demonstrado atividade em muitos experimentos *in vitro e in vivo*. AAL / DHLA é um dos mais fortes antioxidantes naturais, e é capaz de desativar várias espécies reativas, como o ânion superóxido ( $O_2 \cdot^-$ ), o radical hidroxila ( $\cdot OH$ ), oxigênio singlete ( $^1O_2$ ), peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), e ácido hipocloroso (HClO). É também um fator muito importante para a regeneração de outros antioxidantes: tiorredoxina, vitamina E, vitamina C, e glutathione (GSH). Provou que o ácido  $\alpha$ -lipóico pode induzir a síntese de GSH, atuar como um agente quelante de metais intercelular e fator de transdução de sinais. O AAL é visto

como um suplemento nutricional e terapêutico muito promissor. Com base em estudos clínicos, foi mostrado que a adição de AAL à terapia reduziu os sintomas da artrite reumatoide, doenças cardiovasculares, polineuropatia diabética, esclerose múltipla e de Alzheimer doença (SZELAĞ; MIKULSKI; MOLSKI, 2012).

Vários estudos têm demonstrado as propriedades benéficas do AAL sobre a obesidade e suas comorbidades relacionadas (GALILEA et al, 2011).

Além disso, AAL tem também efeitos benéficos no metabolismo de glicose e tem sido proposto como um tratamento potencial para a diabetes de tipo 2 (SENA et al, 2008).

Estudos controlados em roedores sugerem que 20-40% de AAL administrado oralmente é absorvido para o plasma (BREITHAUPT-GROGLER et al, 1999). Os níveis plasmáticos geralmente atingem o máximo entre 0,5 e 2 horas após a ingestão em uma variedade de espécies animais estudados (SMITH et al, 2004). O transporte gastrointestinal de AAL para o plasma sanguíneo é rápido, seguido por um clearance igualmente rápido, que reflete tanto a absorção nos tecidos (por exemplo, o fígado, o cérebro, coração e músculo), assim como a filtração glomerular e da excreção renal (HARRISON et al, 1974). Após a ingestão oral, mais de 93% de uma dose de AAL é absorvido pelo intestino delgado; contudo, apenas 20-30% escapa da metabolização hepática. Uma vez dentro da célula ele é reduzido em ácido dihidrolipóico (DHHLA), sua forma reduzida (GONZÁLEZ; MOY; GUZMÁN, 2008). Os seus metabólitos são excretados facilmente através da urina (SHAY et al., 2008). Enquanto não há registro de uma doença causada por deficiência de AAL, o uso de AAL como um suplemento dietético recentemente se tornou um dos tópicos mais populares nos mundos científicos e médicos (SZELAĞ; MIKULSKI; MOLSKI, 2012).

### 3. REFERENCIAL METODOLÓGICO

Tratou-se de um estudo clínico aleatorizado, controlado e duplo-cego, um subprojeto do projeto intitulado "Suplementação com ácido lipóico: impacto sobre a condição de estresse oxidativo e inflamações em hipertensos", o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UEPB, através do número 0031.0.133.000-09.

Foram selecionados 39 pacientes dos 64 pertencentes ao projeto original que apresentaram no mínimo três alterações dos cinco fatores de risco para síndrome metabólica, de ambos os sexos, acompanhados pelo Grupo de Atenção Farmacêutica da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, 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.

Foram incluídos no estudo indivíduos hipertensos e diabéticos que apresentaram; obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal Homens > 90 cm Mulheres > 80 cm (ALBERTI et al, 2009). A CA (meia distância entre a última costela flutuante e a crista ilíaca) e do quadril foram obtidas em pé, foi mensurada por três vezes seguidas e retirada à média das três com utilização de uma fita métrica do tipo inextensível Sanny®, seguindo os procedimentos descritos por (CALLAWAY et al, 1988). Triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL; HDL Colesterol Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL; Pressão arterial  $\geq 130$  mmHg ou  $\geq 85$  mmHg (ALBERTI et al, 2009) ; as duas medidas de pressão arterial foram obtidas com esfigmomanômetro P.A MED®, na posição sentada, após 5 minutos de repouso. Os valores finais de pressão sistólica e diastólica (em mmHg) foram a média aritmética das duas medidas (I DIRETRIZ..., 2005). Glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL (ALBERTI et al, 2009).

A população participante foi distribuída aleatoriamente em Grupo Tratamento, que recebeu a suplementação oral do Ácido Lipóico, e Grupo Controle, que recebeu o placebo. Todos os pacientes recebiam semanalmente para confirmação do uso do suplemento.

O grupo ácido lipóico foi composto por 21 participantes que receberam 300 mg de Ácido Lipóico em forma de cápsulas, duas vezes ao dia, totalizando 600 mg/dia, durante doze semanas, e o grupo placebo composto por 18 pacientes que receberam a mesma posologia de um placebo idêntico ao recebido pelo grupo tratamento no tamanho, cor e consistência, pelo mesmo período. As cápsulas de AAL e do placebo foram adquiridos de uma farmácia magistral, Farmafórmula®, localizada no município

de Natal – RN. A formulação de AAL apresentava a seguinte composição: 300 mg de AAL e 50 mg de excipientes (amido, 78%; talco, 10%; celulose microcristalina, 10%; estearato de magnésio, 1%; dióxido de silício coloidal, 1%). Enquanto as cápsulas de placebo continham apenas os excipientes.

A coleta de sangue, a medida da circunferência abdominal e a medida pressões foram realizadas no Serviço Municipal de Saúde e os exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da UEPB – LAC e no hospital universitário Alcides Carneiro - CG. Foram coletadas cerca de 10 ml de sangue por punção da veia braquial, após jejum de 12 horas de todos os participantes para a realização de dosagens bioquímicas (Colesterol HDL, Triglicerídeos e Glicemia de jejum), antes e após o tratamento. Também mensalmente foram promovidos encontros para coleta de dados sócio demográficos, hábitos de vida e medicamentos utilizados, acompanhamento clínico e esclarecimentos de dúvidas. Todos os pacientes selecionados foram acompanhados por uma cardiologista.

Inicialmente os dados dos dois grupos foram analisados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis paramétricas, utilizou-se o teste-t pareado para avaliar a resposta ao tratamento intra- grupo e o teste-t para comparar a evolução clínica entre os dois grupos. Para as variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Wilcoxon para avaliar a resposta ao tratamento intra- grupo e o teste de Mann-Whitney 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).



#### 4. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 39 indivíduos, sendo 30 mulheres (76,1%) e 9 homens (23,0%), entre 40 e 70 anos de idade. A maioria possuía o ensino fundamental incompleto (87,2%) e renda *per capita* de menos de um salário mínimo (97,4%) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Dados sócio-demográficos econômicos da amostra

Características	Ácido Lipóico (n =21)		Placebo (n=18)		Total (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Sexo</b>						
Masculino	3	14,3	6	33,3	9	23,0
Feminino	18	85,8	12	66,6	30	76,1
<b>Idade (anos)</b>						
40 – 49	1	4,8	1	5,5	2	5,1
50 – 59	5	23,1	5	27,7	10	25,6
60 – 69	9	42,8	9	50	18	46,1
≥ 70	6	28,5	3	16,6	9	23,0
<b>Educação (anos)</b>						
0	0	0	0	0	0	0
1 a 4	19	90,5	15	83,3	34	87,2
5 a 8	2	9,5	3	16,6	5	12,8
9 a 12	0	0	0	0	0	0
≥ 13	0	0	0	0%	0	0
<b>Renda per capita (real)</b>						
< 678	21	100	17	94,4	38	97,4
678 a 1365	0	0	1	5,5	1	2,5
≥ 1366	0	0	0	0	0	0
<b>Tabagismo</b>						
Sim	0	0	0	0	0	0
Não	21	100	18	100	39	100
<b>Consumo de álcool</b>						
Sim	0	0	0	0	0	0
Não	21	100	18	100	39	100
<b>Sedentário</b>						
Sim	12	57,1	13	72,2	25	64,9
Não	9	42,8	5	27,7	14	35,9

Fonte: dados da pesquisa realizada

Com relação aos medicamentos, os mais prevalentes foram a Hidroclorotiazida (39,0%) e Metformina (34,8%) (Tabela 3).

**Tabela 2** – Medicamentos Utilizados pelos participantes

Medicamentos	Ácido Lipóico (n=21)		Placebo (n=18)		Total (n=39)	
	N	%	n	%	n	%
HTZ	13	62,0	10	55,5	23	59,0
Metformina	7	33,3	8	44,4	15	38,4
Glibencamida	1	4,7	4	22,2	5	12,8
Metildopa	4	19,0	1	5,5	5	12,8
Propranolol	3	14,2	1	5,5	4	10,2
Enalapril	4	19,0	6	33,3	10	25,6
Captopril	3	14,2	3	16,6	6	15,3
Insulina	4	19,0	3	16,6	7	18,0
Losartana	8	38,0	5	27,7	13	33,3
AAS	5	29,0	5	27,7	10	25,6
Anlodipino	6	28,5	6	33,3	12	30,7
Propatilnitrato	2	9,5	0	0	2	25,1
Atenolol	4	19,0	5	27,7	9	23,0
Estatinas	5	29,0	6	33,3	11	28,2
Outros	8	38,0	4	22,2	12	30,7

Fonte: dados da pesquisa realizada

A tabela 3 mostra os parâmetros da SM antes da intervenção com AAL em que 29 (74,3%) da amostra apresentam valores de glicemia de jejum acima de 100mg/dl. Os valores de triglicérides de alto a muito alto somados chegam aos 38,3% do total da amostra caracterizando um processo de dislipidemia. Associado a isso, os níveis de HDL-colesterol na faixa de ruim a limítrofe somados chegam aos 100% da amostra. Os valores da CA encontram-se elevados em 29 (74,3%) mulheres e 6 (15,3%) nos homens.

**Tabela 3** - Parâmetros da SM antes da intervenção nos grupos que iriam receber o Ácido Lipóico e o Placebo.

Parâmetros	Ácido Lipóico (n =21)		Placebo (n=18)		Total (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Glicemia de Jejum</b>						
Glicemia Normal < 100mg/dl	4	19,0	6	33,3	10	25,6
Tolerância à Glicose Diminuída > 100 a < 126	10	47,7	6	33,3	16	41,0
Diabetes Mellitus ≥ 126	7	33,3	6	33,3	13	33,3
<b>Triglicerídeos</b>						
Desejável < 150 mg/dl	5	23,8	3	16,6	8	20,5
Limítrofe 150-200 mg/dl	9	42,8	7	38,9	16	41,0
Alto 200 - 499 mg/dl	6	28,5	8	44,4	14	35,8
Muito Alto ≥ 500 mg/dl	1	4,7	0	0	1	2,5
<b>HDL-Colesterol</b>						
Ruim < 40 mg/dL	4	19,0	13	72,2	17	43,6
Limitrofe 41 a 60 mg/dL	17	80,5	5	27,7	22	56,4
Ótimo ≥ 60 mg/dL	0	0	0	0	0	0
<b>Circunferência Abdominal</b>						
<b>Normal</b>						
M < 90cm	0	0	3	16,6	3	7,6
F < 80cm	1	4,7	0	0	1	2,5
<b>Aumentado</b>						
M ≥ 90 cm	3	14,2	3	16,6	6	15,3
F ≥ 80 cm	17	80,5	12	66,6	29	74,3

Fonte: dados da pesquisa realizada

A tabela 4 mostra que 64,1% da amostra têm valores pressóricos considerados normais.

**Tabela 4-** Dados pressóricos antes da intervenção

Pressões	Ácido Lipóico (n =21)		Placebo (n=18)		Total (n=39)	
	n	%	n	%	n	%
≤ 130x85 mmHg	14	66,6	11	61,1	25	64,1
≥130x85 mmHg	7	33,3	7	38,8	14	36,0

Fonte: Dados da pesquisa realizada

Observou-se reduções dos valores séricos de triglicerídeos tanto na avaliação intragrupo quanto na intergrupo ( $p < 0,05$ ). Ainda, após a intervenção com AAL houve diminuição nos níveis de HDL colesterol (Tabela 5).

O grupo do AAL apresentou redução estatisticamente significativa nos valores da CA. Os valores pressóricos e os séricos de glicose jejum não diferiram no grupo controle nem nos indivíduos que receberam o AAL após 90 dias de tratamento ( $p < 0,05$ ). (Tabela 5).

**Tabela 5-** Análise comparativa intragrupo e intergrupo dos parâmetros da SM.

Parâmetros	Antes da suplementação	Após a suplementação	Avaliação intragrupo	Avaliação intergrupo
<b>Glicose*(mg/dl)</b>				
AAL	126,75 (48,83)	122,97 (79,33)	0,693	0,984
Placebo	122,06 (52,16)	121,16 (67,97)	0,878	
<b>HDL† (mg/dl)</b>				
AAL	44,50 (10,00)	35,00 (15,00)	<b>0,001</b>	0,540
Placebo	40,50 (15,00)	36,50 (11,00)	0,209	
<b>Triglicerídeos* (mg/dl)</b>				
AAL	166,69 (85,98)	123,25(51,36)	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>
Placebo	171,94 (100,70)	155,00 (81,15)	0,086	
<b>CA† (cm)</b>				
AAL	95,00 (13,00)	94,00 (13,50)	<b>0,001</b>	0,453
Placebo	94,00 (12,00)	93,50 (13,00)	0,102	
<b>PA sistólica† (mmHg)</b>				
AAL	130,00 (18,00)	125,00 (25,00)	0,653	0,267
Placebo	130,00 (18,00)	125,00 (13,00)	0,653	
<b>PA diastólica† (mmHg)</b>				
AAL	80,00 (10,00)	80,00 (13,00)	0,246	0,490
Placebo	80,00 (15,00)	80,00 (20,00)	0,114	

AAL, ácido alfa-lipóico; CA, *circunferência abdominal*; PA: pressão arterial

\* valores descritos em média e desvio padrão

† valores descritos em mediana e amplitude inter-quartis

## 5. DISCUSSÃO

A prevalência de SM aumenta significativamente quando se avaliam grupos de pacientes com uma determinada patologia. De fato, na população estudada de indivíduos hipertensos, essa síndrome acomete mais da metade da amostra. Entre os participantes do estudo, houve predomínio de mulheres. A alta prevalência da SM nas mulheres está relacionada ao fato delas terem maiores proporções de CA e baixos níveis de HDL-c, anormalidades que estavam presentes nas combinações mais frequentes de três ou mais componentes da SM. Esforços têm sido focados em terapias antioxidantes que possam controlar os fatores envolvidos na sua patologia. Neste sentido, inúmeras investigações estão sendo realizadas. Porém, o número de estudos clínicos ainda é limitado, sobretudo os que utilizam o AAL.

A obesidade visceral ou central (abdominal) é caracterizada por uma distribuição da gordura corporal do tipo androide, ou seja, conhecida como corpo em formato de “maçã”, representando o aspecto principal da SM. Slim et al (1996) já relatavam que os níveis elevados de gordura central aumentam o stress oxidativo.

As correlações encontradas foram compatíveis com o esperado, uma vez que é amplamente conhecido que o aumento da adiposidade corporal induz anormalidades metabólicas, em especial aquela de distribuição central. Dentre os fatores da SM em nossa análise a CA elevada foi o mais prevalente 74,3% das mulheres e 15,3% nos homens. Em nosso estudo houve significativa redução da CA dos pacientes suplementados com AAL. Contudo, não se observou melhora estatisticamente significativa em comparação com o grupo placebo.

Estudos realizados por Carbonelli et al (2010) em humanos que receberam 800 mg de AAL ao dia, por 4 meses, mostrou que AAL tem efeitos benéficos no tratamento de pré-obesos e obesos através da diminuição do peso corporal, pressão arterial e CA. Em um estudo semelhante ao nosso Yan (2012) utilizando 1200 mg/dia por 8 semanas também observou uma redução significativa no peso corporal, IMC e CA no grupo AAL comparado com o grupo controle. Em nosso estudo utilizou-se uma dosagem menor (600 mg/dia) do que as dos estudos citados, isso pode ter sido um fator determinante para que não se tenha encontrado diferenças significativas entre os grupos.

Estudos anteriores ao nosso realizados por Prieto-Hontoria et al (2009) descrevem que a ingestão de uma dieta rica em gordura suplementada com AAL diminuiu do ganho de peso do corpo pela inibição da absorção intestinal de açúcar em

ratos. Fernández-Galilea et al (2011) também observaram uma redução da massa gorda em ratos suplementados com AAL. No projeto origem deste estudo houve uma redução significativa no peso e no IMC dos pacientes (dados não apresentados), acreditamos que se refletiu na diminuição da CA observada nesse estudo.

O segundo fator de risco mais prevalente foi a hipertrigliceridemia. Os mesmos achados foram encontrados nos estudos de Fernandes et al (2007). Em nosso estudo houve uma redução significativa nos triglicérides séricos nos pacientes suplementados pelo AAL tanto na análise intragrupo ( $p=0,004$ ), bem como na análise intergrupos ( $p=0,006$ ). Gianturco et al (2009), com a administração de 400 mg/dia de AAL, durante 4 semanas, em diabéticos do tipo 2, também observaram uma diminuição dos triglicérides, mas diferentemente do nosso estudo essa diminuição não ocorreu na comparação entre o grupo AAL e o grupo placebo.

Atribuimos essa diminuição significativa nos valores séricos dos triglicérides observado em nosso estudo também a diminuição do peso e ao IMC representadas no estudo origem bem como a diminuição da CA, uma vez que esses compostos são formados por uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos esterificadas, os quais serão convertidos no fígado em ácidos graxos e posteriormente armazenados na forma de triglicérides no tecido adiposo (MOTA, 2003).

Butler et al (2009) observaram que a suplementação com AAL melhora hipertrigliceridemia em ratos por baixo de regulação hepática GPAT 1 e DGAT 2, expressão de genes, inibindo a secreção de TG e VLDL pelo fígado e depuração do estímulo de lipoproteínas ricas em TG independentemente da glicemia ou insulinemia.

Park et al (2008) verificaram que AAL diminui lipogênese hepática em ratos, através de mecanismos AMPK - dependentes e independentes. Rui -li Yang et al (2008) em teste com ratos alimentados com uma dieta rica em gordura observaram que a suplementação com AAL diminui o colesterol no plasma, triacilgliceróis e LDL- C e um aumento de HDL- C, reduzindo o acúmulo de lipídeos hepáticos, estimulando a supressão da síntese de colesterol, através da regulação da expressão de genes relacionados à oxidação de enzimas e captador de espécies reativas.

Diferentemente do que ocorreu em outros estudos, em nossa pesquisa não houve redução estatisticamente significativa nos valores séricos de glicemia de jejum e nos valores pressóricos. Achados semelhantes ao nosso, também foram encontrados nos estudos de Koh et al (2011). Nesse estudo foi observado que o grupo que recebeu 1.800 mg/dia de AAL durante 20 semanas, também não houve redução significativa nos

valores pressóricos e nos níveis séricos de glicemia de jejum com uma diferença. O tratamento com o AAL, no entanto, não foi associado com uma redução nas concentrações de colesterol.

Parcker et al (1995) em seus estudos demonstraram que a AAL exerce poderoso efeito anti-inflamatório e efeito antioxidante *in vitro*. De acordo com estes efeitos Estrada et al (1996) , Henriksen et al (1997), atribuíram ao AAL ação protetora em doenças humanas associadas com o stress oxidativo e metabolismo anormal de energia, tais como diabetes mellitus. E hipertensão Vasdev et al (2000) . Sola et al (2005) em estudo anterior realizado revelaram que 4 semanas de suplementação com AAL em humanos foi suficiente para melhorar a função endotelial em pacientes com síndrome metabólica.

Konrad et al (2000) e Yaworsky et al (2001) observaram que AAL facilita a captação de glicose no músculo esquelético bem como no tecido adiposo *in vitro* . De fato, outros autores Mu et al (2000), Zhou et al (2001) e Minokoshi et al (2002) demonstraram que a ativação de AMPK (proteína quinase ativada) nestes tecidos conduz a uma melhoria da sensibilidade à insulina e o aumento da captação da glicose e utilização. Além disso, Iglesias et al (2002) em testes com ratos demonstrou que tanto a ativação da AMPK e AAL estão associados com a supressão da produção de glicose hepática. Lee et al (2005) em dois relatórios descreveram que AAL atuou como um sensibilizador de insulina no músculo esquelético , e impediu a disfunção endotelial em ratos obesos.

Kim et al (2004) em seus estudos atribuíram que as propriedades do AAL estariam ligadas a AMPK num relatório que descreve a sua capacidade para prevenir a obesidade em ratos. O tratamento com AAL reduziu o peso corporal e aumento do gasto energético nesses roedores. Avila (2004) ressalta que o emagrecimento deve ser o principal foco de atenção em pacientes com SM, auxiliando no controle dos distúrbios glicídico e lipídico e da pressão arterial.

O fato de nosso estudo não ter corroborado com outros estudos, atribuímos ao número reduzido da amostra, tendo em vista que os valores de glicemia de jejum do projeto origem diminuíram, corroborando com outros estudos e ao fato de toda a amostra ser composta de pacientes hipertensos fazendo uso de um ou mais de um anti-hipertensivo. Leva-se em consideração que certas classes de anti-hipertensivos interferem diretamente no metabolismo lipídico e glicídico, como é o caso da hidroclorotiazida em que 59% de nossa amostra fazem uso desse medicamento. Além



disso, o tempo de suplementação e a dosagem usada neste estudo podem também ter sido responsáveis por efeitos menos pronunciados nestes resultados. Também devido ao fato da maioria dos estudos com efeitos representativos serem observados em modelos animais.

Nosso estudo mostrou uma redução estatisticamente significativa do HDL-colesterol ao que atribuímos a uma redução do colesterol total observado no estudo de origem (dados não apresentados). A redução de HDL possivelmente decorreu da redução do colesterol total, uma vez que essa lipoproteína é formada por meio da captação de colesterol livre e fosfolipídios das células periféricas (FORTI; DIAMENT, 2006). Em nosso estudo, o AAL foi bem tolerado, sem eventos adversos graves sendo observado também nos estudos de Koh et al (2011), Vincent et al. (2007).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sobre a prevalência e incidência de SM na população brasileira em geral são escassos. Porém, considerando que a prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes são elevadas na população brasileira, a SM constitui preocupação para os profissionais e autoridades de saúde. O estresse oxidativo tem sido implicado na fisiopatologia de obesidade, hipertensão, disfunção endotelial e SM.

Desta forma, nosso estudo mostrou a ação protetora da suplementação com AAL na SM. Há um número crescente de evidências de que AAL, potencialmente através de sua natureza redox, modula vias de transdução de sinais importantes que aumentam a expressão endógena de antioxidantes celulares. Embora muitos dos trabalhos com AAL tenham usado modelos animais para definir sua função, muitos dos resultados para o uso terapêutico do AAL em humanos corroboram a sua função em geral como um antioxidante. Sendo assim um completo entendimento da sua disposição metabólica e biodisponibilidade devem ser considerados para definir corretamente o papel de AAL fornecido oralmente como um antioxidante biológico.

Outra consideração importante para futuras pesquisas são os efeitos diferenciais de AAL *in vitro* e *in vivo*. Como também aprender sobre o destino metabólico de AAL e os efeitos destes metabólitos nas células.

Contudo, apesar de seu potencial efeito antioxidante, antes da recomendação do AAL a pacientes portadores da SM, faz-se necessário estabelecer a segurança e eficácia desse suplemento como tratamento ou prevenção, visando desta forma uma conduta de uso racional.

## EFFECT OF SUPPLEMENTATION LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

SILVA, Simone Ângela Soares.

### ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is a rich set of factors that favor the development of cardiovascular disease. Oxidative stress is an important factor in the pathogenesis of MS. Moreover, antioxidants or cofactors which act as antioxidants elements are able to reduce oxidative stress .  
**Objective:** To evaluate the effect of oral supplementation with  $\alpha$ -lipoic acid ( ALA ) in the classification parameters of MS. **Methodology :** This was a randomized, controlled and double-blind . We selected 39 of the 64 patients belonging to the original design that had at least three changes of the five risk factors for metabolic syndrome using the criteria of the American Heart Association . Of these , 21 belonged to the group that received the AAL and 18 to the control group that received placebo . The parameters evaluated were : high density lipoprotein ( HDL ) , triglycerides ( TG ) , fasting glucose , waist circumference (WC ) and blood pressure values . It was assumed significance level  $P < 0.05$ . **Results:** Of the 39 participants , 30 were women ( 76.1 % ) and 9 men ( 23.0 % ) , between the ages of 40 and 70 years of age . The group that received the AAL showed statistically significant reduction in triglyceride levels , both in intragroup analysis (  $p = 0.004$  ) in the analysis groups (  $p = 0.006$  ) . There was also a significant reduction in the BE (  $p = 0.001$  ) and in the HDL- c (  $p = 0.001$  ) compared to the control group. Meanwhile there was no statistically significant reduction in blood pressure levels and fasting glucose (  $p > 0.05$  ) in the intergroup comparison . **Conclusion:** The AAL has beneficial effects on the parameters in the SM , through actions and decreased lipid lowering CA . Before recommending the AAL to patients with MS, it is necessary to establish the safety and efficacy of this supplement as treatment or prevention. Studies have shown the protective effect of antioxidant supplementation in MS. There is increasing evidence that the AAL potentially by their nature redox modulation signal transduction pathways important increases the expression of endogenous cellular antioxidant . Thus , a complete understanding of their bioavailability and metabolic disposition must be considered to correctly define the role of ALA delivered orally as a biological antioxidant .

**KEYWORDS:** Metabolic syndrome : Oxidative Stress: Lipoic Acid.

## 7. REFERÊNCIAS

- ALBERTI, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome, American Heart Association. **Circulation**. n.120, p.1640-1645, 2009.
- AVILA, A.L. Tratamento não farmacológico da síndrome metabólica: abordagem do nutricionista. **Rev Soc Cardiol**. v.4, p.652-658, 2004.
- ANDRADE, E. R et al. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. **Rev. Bras. Reprod. Anim**. v.34, n.2, p.79-86, 2010.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse Oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios, **Rev. Nutr**. v.23, n.4, p. 629-643, 2010.
- BREITHAUPT-GROGLER, K. et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid—Coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. **Eur. J. Pharm. Sci**. v.8, p.57–65, 1999.
- BRITO, C.C. et al. Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido  $\alpha$ -lipóico) em pacientes com neuropatia diabética sintomática: revisión. **Med Int do Mex**. v. 23, n.2, p.151-158, 2007.
- BUTLER, J.A.; HAGEN T.M.; MOREAU R. Lipoic acid improves hypertriglyceridemia by stimulating triacylglycerol clearance and down regulating liver triacylglycerol secretion. **Arch Biochem Biophys**. v. 485. p.63–71, 2009.
- CARBONELLI, M.G. et al. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? **Curr Pharm**. v.16, p.840–846, 2010.
- CALLAWAY, W. C. et al. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics. p. 39-54, 1988.
- CARBONELLI, M.G. et al. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? **Curr Pharm Des**. v. 16, p.840–846, 2010.
- CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Quim. Nova**. v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.
- DOMINGUEZ, L.J.; BARBAGALLO, M. The cardiometabolic syndrome and sarcopenic obesity in older persons. **J Cardiometab Syndr**. v..2, n.3, p. 183-189, 2007.
- ESTRADA, D.E. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. **Diabetes**. v. 45, n.12, p.1798-1804, 1996.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 54, n. 4, p. 357-362, 2008.

FERREIRA, A. L. A et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. **Rev Bras Clin Med**. v.9, n.1, p. 54-61, 2011.

GIANTURCO, V. et al. Impact of therapy with alpha-lipoic acid (ALA) on the oxidative stress in the controlled NIDDM: a possible preventive way against the organ dysfunction? *Archives of gerontology and geriatrics*. Amsterdam, v. 49, n. 1, p. 129-133, 2009

GALILEA, M. F. et al. Effects of lipoic acid on apelin in 3T3-L1 adipocytes and in high-fat fed rats. **J Physiol Biochem**. v. 67, p.479-486, 2011.

GOTTLIEB M.G.V., et al. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente; **Sci Med**. v.20, n.3, p. 243-249, 2010.

GONZÁLEZ, O.P.; MOY A.N.L.; GUZMÁN, J.M. El alfa-tocoferol y el ácido alfa-lipóico. Una sinergia antioxidante con potencial em medicina preventiva. **Rev Invest Clin**. v.60, n.1, p. 58-67, 2008.

GOTTLIEB, M. G. V.; MORASSUTTI, A. L.; CRUZ, I. B. M. Transição epidemiológica, estresse oxidativo e doenças crônicas não transmissíveis sob uma perspectiva evolutiva. **Scientia Medica**. v.21, n.2, p. 69-80, 2011.

GRUNDY, S.M, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. **Circulation**. v.112, p.285-9, 2005.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br J Pharmacol**. v.142,n.2, p. 231-55, 2004

HENRIKSEN, E.J. et al. Simulation by alpha-lipoic acid of glucose transport activity in skeletal muscle of lean and obese Zucker rats. **Life sciences**. v.61, n.8, p.805-812, 1997.

HANSEL, B.; GIRAL, P.; NOBECOURT, E. et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. **J Clin Endocrinol Metab**; v.89, n.10, p. 4963-71. 42, 2004.

HARRISON, E. H.; MCCORMICK, D. B. The metabolism of dl- (1,6-<sup>14</sup>C) lipoic acid in the rat. **Arch. Biochem. Biophys**. v.160, p.514-522, 1974.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 84, Suplemento II, Abril, 2005.

IGLESIAS, M.A. et al. AICAR administration causes an apparent enhancement of muscle and liver insulin action in insulin-resistant high-fat-fed rats. **Diabete**. v.51, p.2886–2894, 2002.

KOH, M. et al. Effects of Alpha lipoic acid on body weight on obese subjects. *The Journal of Medicine*. v.124, n.1,2011.

KIM, M.S. et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. **Nat Med**. v. 10, p.727–733, 2004.

KONRAD, D. et al. The antihyper- glycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. **Diabetes**. v.50, p.1464–1471, 2001.

KEREIAKES, D.J, WILLERSON, J.T. Metabolic syndrome epidemic. **Circulation**. v. 108, p.1552-553, 2003.

LEITÃO, M. P. C.; MARTINS, I. S. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo – SP; **Rev Assoc Med Bras**. v.58, n.1, p. 60-69, 2012.

LOPES E. S. Hipertensão, obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica. **Rev Bras Hipertens**. v.12, n.3, p.154-158, 2005.

LEE, W.J. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. **Biochem Biophys Res Commun**. v. 332, p.885–891,2005.

LEE, W.J. et al. Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. **Arterioscler Thromb Vasc. Biol**. v.25, p.2488–2494, 2005.

LOPES, J.P., OLIVEIRA S. M., FORTUNATO, J. S. Stress Oxidativo e seus Efeitos na insulino-resistência e disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas. Relação com as Complicações da Diabetes Mellitus Tipo 2, **Acta Med Port**. v.21, n.3, p. 293-302, 2008.

MALTA, D.C. et al. A construção e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol. e Serviços de Saúde**. v. 15, n.3, p. 47-65, 2006.

MARTELI, C. A.; GONALVES, A.; PADOVANI, C. R. Síndrome metabólica: estudo a partir de características demográficas, de estilo de vida e de controle da doença, em usuários hipertensos de Unidade Básica de Saúde de zona rural de cidade do interior paulista, **Rev Bras Med Fam e Com**, v.4, n. 13, 2008.

MINOKOSHI, Y. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nature**. v. 415, p.339–343, 2002.

- MU, J. et al. A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. **Mol Cell**. v. 7, p.1085–1094, 2001.
- MÁRQUEZ-SANDOVAL, F. et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. **Public Health Nutr**. v.14, n.10, p.1702-713, 2011.
- MONTERA, V.S.P. Benefícios dos nutrientes antioxidantes e seus cofatores no controle do estresse oxidativo e inflamação na insuficiência cardíaca. **rev da socerj**. v.20, n.1, p.20-27, 2007.
- MOTTA, Valter T. *Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações*. São Paulo: Robe Editorial; EDUCS. 419 p, 2003.
- MOURA, E.C.; SÁ, N. N. B. Fatores associados à carga de doenças da síndrome metabólica entre adultos brasileiros **Cad. Saúde Pública**, v.26, n.9, p. 1853-1862, set. 2010.
- NAKAZONE, M.A. et al. Síndrome metabólica em brasileiros de acordo com NCEP-ATPIII E IDF. **Rev Assoc Med Bras**. v.53, n.5, p. 407-13, 2007
- OLIVARES, L.D.; CABREIRA, G.B.; MARTINEZ, M.T.S. Importancia de los dietarios em la desminuición del estrés oxidativo. **Rev. Investigación y Ciencia**, n. 50, p.10-15, 2010.
- PRASAD, A.S. et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. **Am J Clin Nutr**. v.85, n.3, p.837-844, 2007.
- PARK, K.G. et al. Alpha-lipoic acid decreases hepatic lipogenesis through adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent pathways. **Hepatology**. v. 48, p.1477–1486, 2008.
- PARCKER, L.; WITH, E.H.; TRITSCHLER, H.J. Alpha lipoic acid as a biological antioxidante. *Free Radical*. **Biology & Medicine**. v.2, p.227-250, 1995.
- PRIETO-HONTORIA, P.L. et al. Lipoic acid prevents body weight gain induced by a high fat diet in rats: effects on intestinal sugar transport. **J Physiol Biochem**. v.65, p.43–50, 2009.
- PIMENTA, A.M. et al. Prevalência da síndrome metabólica e seus fatores associados em área rural de Minas Gerais (MG, Brasil) **Ciência & Saúde Coletiva**. v.16, n.7, p.3297-3306, 2011.
- RIGO, J. C et al. Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos de uma Comunidade: Comparação entre Três Métodos Diagnósticos. **Arq Bras Cardiol**; v. 93, n.2, p. 85-91, 2009.
- ROCHA, N.P. et al. Análise de diferentes medidas antropométricas na identificação de síndrome metabólica, com ou sem alteração do metabolismo glicídico. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.54 ,n.7, 2010.

RUI LI YANG, M.S. et al. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced dyslipidemia and oxidative stress. A microarray analysis. **Nutrition**. v.24, p.582-588, 2008.

SLIM, R.M. et al. Susceptibility to hepatic oxidative stress in rabbits fed different animal and plant fats. **J. Am Coll. Nutr.** v.15, p.289-294, 1996.

SCHERER, F.; VIEIRA, J.L.C. Estado nutricional e sua associação com risco cardiovascular e síndrome metabólica em idosos **Rev. Nutr.**, v. 23, n.3, p. 347-355, 2010.

SENA, C.M. et al. Effects of alpha-lipoic acid on endothelial function in aged diabetic and high-fat fed rats. **Br. J Pharmacol.** v. 153, p.894-906, 2008.

SHAY ET, A.L. Is  $\alpha$ -Lipoic Acid a Scavenger of Reactive Oxygen Species in vivo? Evidence for Its Initiation of Stress Signaling Pathways That Promote Endogenous Antioxidant Capacity. **Life**, v.60, n.6, p.362-367, 2008.

SIMÃO A. N. C. et al; Efeito dos ácidos graxos n-3 no perfil glicêmico e lipídico, no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante total de pacientes com síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.54, n.5, 2010.

SMITH, A. R. et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. **Curr. Med. Chem.** v.11, p.1135-1146, 2004.

SIERRA-HONIGMANN, M.R. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. **Science**. v.281, n.5363, p.1683-1686, 2008.

SOLA, S. et al. Irbesartan and Lipoic Acid Improve Endothelial Function and Reduce Markers of Inflammation in the Metabolic Syndrome: Results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) Study. **Circulation**. v. 111, n. 3, p. 343- 348, 2005.

SZELAĞ, M.; MIKULSKI, D.; MOLSKI M. Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and its metabolites. **J Mol Model**. v. 18, p. 2907-2916, 2012.

TEICHERT, J.; KERN, J.; TRITSCHLER, H. J.; ULRICH, H.; PREISS, R. Investigations on the pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid in healthy volunteers. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.** v.36, p.625-628, 1998.

VASDEV, S. et al. Dietary lipoic acid supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Journal of hypertension**. v. 18, n.5, p.567-573, 2000.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int J Biochem Cell Biol.** v. 39 p.44-84, 2007.



VASCONCELOS S. M. L. et al; Marcadores de Desequilíbrio Redox em Sangue de Pacientes Hipertensos de uma Comunidade no Nordeste do Brasil, **Arq Bras Cardiol.** v.97, n.2, p. 141-147, 2011.

VINCENT, H. K. et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation in peripheral arterial disease: a pilot study. **Journal of Alternative and Complementary Medicine.** v. 13, n. 5, p. 577-584, 2007.

ZHOU, G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **J Clin Invest.** v.108, p.1167–1174, 2001.

ZIEGLER, O. Hypertriglyceridemia et risque vasculaire. **Objectif Nutr.** v.56, p. 3-11, 2001.

WOLLIN, S.D.; JONES, P.J.H. -Lipoic Acid and Cardiovascular Disease. **J Nutr.** v.133, p.3327-3330, 2003.

YAWORSKY, K.; Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. **Diabetologia** v.43, p.294-303, 2000.

YAN, W. et al. Effect of oral ALA supplementation on oxidative stress and insulin sensitivity among overweight/obese adults: A double-blinded, randomized, controlled, cross-over intervention trial. **Journal of Cardiology.** v. 167, n. 2, p. 602-603, 2012.

# ANEXOS

**ANEXO A - Ficha Clínica de Triagem**

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 \_\_\_\_\_

**ANEXO 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

