

O PAPEL DO ÁCIDO LIPÓICO NO ENVELHECIMENTO

Fernanda Ílary Costa Duarte (1); Lucas Ferreira de Almeida (1)

*Universidade Estadual da Paraíba*¹; fernandailary@gmail.com¹; lucasdealmeida2112@gmail.com¹

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é acompanhado por uma série de transformações fisiológicas, morfológicas, funcionais e bioquímicas, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos ⁽¹⁾. Ainda assim, a expectativa de vida da população idosa, a nível mundial, tem ocorrido de forma expressiva nas últimas décadas. O avanço da medicina, incluindo a descoberta de novos medicamentos tem possibilitado o maior controle e tratamento eficiente de doenças ^(2,3).

Dentre as teorias que buscam apontar as causas do envelhecimento e os problemas envolvidos nesse processo, pode-se destacar a Teoria dos Radicais Livres (RLs), a qual sustenta a idéia de que o envelhecimento celular normal seja desencadeado e acelerado pelos RLs, moléculas instáveis e reativas capazes de reagir com os constituintes do organismo⁽⁴⁾. O oxigênio é fundamental para os mecanismos celulares, contudo é a principal fonte de radicais livres em sistemas biológico ⁽⁵⁾.

Os organismos podem vivenciar situações, como no processo de envelhecimento, em que há diminuição do sistema de defesa antioxidante ou a produção excessiva de RLs. Assim tem-se uma situação metabólica denominada estresse oxidativo que causa danos a lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos ^(6,7). Nos casos onde existe aumento do estresse oxidativo, a dieta dos mamíferos não provê quantidades suficientes para uma significativa ação antioxidante, assim uma alternativa é recorrer à suplementação.

Um poderoso antioxidante que vem se destacando nos últimos anos devido as suas propriedades químicas é o ácido lipóico ou ácido 1,2-ditiolano-3-pentanóico. Caracteriza-se como um ácido graxo de cadeia linear, um organosulfurado que vem sendo apontado como um promissor agente antioxidante. É sintetizado por animais e

humanos a nível mitocondrial, contudo, a rota enzimática completa responsável pela síntese ainda não foi elucidada ^(8,9).

Sabendo-se que durante o envelhecimento as reações oxidativas tornam-se mais expressivas, o objetivo desta revisão sistemática é sintetizar os principais resultados sobre a aplicação do ácido lipóico na prática clínica para prevenção de várias condições e doenças crônicas associadas ao estresse oxidativos.

2. METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática que ocorreu de maio a junho de 2015 e inclui estudos de 2010 a 2015, estudos clínicos realizados em humanos, publicados em inglês, português ou espanhol e disponíveis integralmente on-line. O rastreamento dos artigos foi realizado através das bases de dados Science Direct, PubMed/Medline, Scielo, Web of Science e Scopus, combinando-se os descritores “ácido lipóico” e “antioxidante” e “estresse oxidativo”.

Inicialmente, identificaram-se os artigos nas bases e eliminaram-se os resumos em duplicata, os resumos sem artigo completo disponível, livros, artigos de revisão e aqueles não especificamente relacionados ao tema em questão. Em seguida realizou-se a leitura dos resumos, para que os critérios de inclusão designados pudessem ser avaliados. Os artigos selecionados foram lidos integralmente, excluindo-se aqueles com perspectiva em outro desfecho. Os dados foram extraídos de forma independente por três autores, sendo as divergências entre os mesmos resolvidas por senso comum. Em cada artigo selecionado foram coletadas as seguintes informações: nome dos autores, ano de publicação, país, tipo de estudo, amostra, objetivo, metodologia e os principais resultados encontrados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, rastrearam-se 668 estudos nas bases de dados mencionadas e após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas quatro atendiam aos critérios

de inclusão estabelecidos para a presente revisão. Após proceder-se à verificação das referências destes artigos, adicionou-se um novo estudo, totalizando os cinco artigos descritos na Tabela 1.

Quanto à população, quatro estudos são conduzidos em pacientes adultos e apenas um em pacientes idosos, de forma que a maioria não designa a faixa etária dos mesmos. Entre os estudos realizados em adultos, um aborda teste em mulheres saudáveis na faixa etária de 38 a 64 anos. Os artigos selecionados utilizaram de estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e foram realizados na Áustria, Irã, Tailândia, Egito e China. As administrações do fármaco se deram de forma oral, tópica e injetável em concentrações na faixa de 300 a 1.200 mg.

Dentre os experimentos analisados, quatro foram conduzidos em indivíduos com Diabetes Mellitus do tipo 2 e tinham por objetivo comum investigar a diminuição dos índices glicêmicos com a suplementação de ácido lipóico. Os demais tiveram por finalidade avaliar o melhoramento da vasodilatação endotelial em pacientes diabéticos e o efeito anti-envelhecimento facial do fármaco.

Diversos estudos já demonstraram que o diabetes mellitus (tipo 1 e 2) está associado ao aumento da formação de radicais livres (uma vez que a glicose passa por auto-oxidação para gerar radicais) e a consequente diminuição do potencial antioxidante^(10,11). As perturbações metabólicas na diabetes acarretam quadros clínicos como a hiperglicemia, aterosclerose, hipertensão e disfunções vasculares, que podem levar à insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e dor neuropática. Sendo a hiperglicemia a manifestação mais pronunciada na patogênese de complicações diabéticas^(12,13).

A ação hipoglicemiante do ácido lipóico tem sido bem documentada e postula-se que esta propriedade se dá pela sua ação na absorção de glicose para os músculos e adipócitos, melhorando a sensibilidade e resposta destes a insulina⁽¹⁴⁾. O efeito no antienvhecimento cutâneo, avaliado no estudo realizado apenas em mulheres, está

associado à capacidade do ácido lipóico em induzir o aumento da produção de colágeno por saturação de Fibroblastos ⁽¹⁵⁾.

De acordo com Ansar et al. ⁽¹⁶⁾ um tratamento de 4 semanas com ALA em várias doses resultou em um aumento da sensibilidade à insulina em 15% com 600 mg, 14% com 1200 mg, e 22% com 1800 mg. Segundo Porasuphatama et al. ⁽¹³⁾ ALA é usado como uma terapia adjuvante em pacientes com DM tipo 2 que tomam constantemente agentes hipoglicemiantes orais.

Tabela 1 – Características e principais resultados dos estudos clínico

Autor, Ano e país	Tipo de estudo	Objetivo	Amostra	Metodologia	Principais resultados
Heinisch et al., 2010 ¹⁷ , Austria	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Investigar o efeito do ALA na vasodilatação do endotélio em pacientes com DM2	30 pacientes adultos com DM2	Administração intra-arterial de 600mg/dia de ALA durante 21 dias. A resposta ao tratamento foi avaliada pela medida da ACh e GTN antes e depois do ensaio.	ALA tratamento intravenoso melhora a vasodilatação endotélio-dependente em pacientes com DM2. De forma a reduzir o risco vascular
Ansar et al., 2011 ¹⁶ , Iran	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Examinar os efeitos do ALA, por 2 meses	57 pacientes adultos com DM2	Os pacientes foram divididos em dois grupos para receber ALA (300 mg por dia) ou placebo por sorteio sistemático e foram acompanhados durante 8 semanas. Avaliou-se a glicemia de jejum, a resistência à insulina e GH-Px	O estudo mostrou uma diminuição significativa nos níveis dos parâmetros avaliados
Porasuphatanaet al., 2012 ¹³ , Tailândia	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Investigar a eficácia da suplementação oral de ALA em estado glicêmico e oxidativo em pacientes com DM2 foi realizado	38 pacientes adultos com DM2	Administração de várias doses orais de ALA (300, 600, 900, e 1200 mg / dia) durante 6 meses	A glicemia tendeu a diminuir de acordo com a dose. O tratamento foi considerado bem tolerado

Sherifet al.,
2013¹⁵, Egito

Estudo
clínico randomizado,
duplo-cego, controlado
por placebo.

Avaliar a eficácia do
ALA, veiculado em
gel tópico, como
agente anti-rugas

12 mulheres
saudáveis
(38-64 anos)

Aplicação de gel tópico ALA
30%, duas vezes ao dia
durante 3 meses

Houve redução nas linhas
faciais, nas linhas finas da
região periorbital e dos
lábios quase que
completamente. Melhoria
na cor e textura da pele

Zhao e Hu,
2014¹⁸, China

Estudo
clínico randomizado,
duplo-cego, controlado
por placebo.

Avaliar a eficácia e
segurança do ALA no
tratamento da
DM2, complicado com
ICA

90 idosos
(60-92 anos)
com DM2,
acometidos
por ICA

Administração IV de 600
mg/dia de ALA por 3
semanas. Observação da
SOD, MDA, GH-Px, glicemia
e níveis de lipídios

O ALA demonstrou ser
seguro, reduzindo
significativamente o stress
oxidativo dos pacientes, a
glicose sanguínea e os
níveis de lipídios

ALA: ácido lipoico; DM2: diabetes melitus tipo 2; ACh: Acetilcolina intra-arterial; GTN : trinitrato de glicerol; GH-Px : glutatona peroxidase; ICA: Infarto cerebral agudo; SOD: Superóxido dismutase ; MDA: malonaldeído ; IV – intra-venoso.

De acordo com a teoria dos radicais livres do envelhecimento, os mecanismos de defesa antioxidante tornam-se menos eficazes em pessoas após a idade de 40 anos⁽¹⁹⁾. Corroborando com este fato, Keith et al.⁽²⁰⁾ afirma que a idade afeta nitidamente as características de biodisponibilidade deste fármaco. Para indivíduos mais velhos a concentração plasmática é consideravelmente maior do que para os mais jovens. (Lucas) Segundo Kofuji et al.⁽²¹⁾ o ácido lipóico é uma alternativa segura e eficaz, sendo bem tolerado e com janela terapêutica elevada. Seu caráter anfifílico permite que o mesmo percorra todos os compartimentos do organismo, Sendo capaz de entrar em locais das células que a maioria dos outros antioxidantes não são capazes de alcançar.

4. CONCLUSÃO

O ácido lipóico surge como uma alternativa promissora para os efeitos oxidantes que se acentuam durante a velhice, com destaque para o efeito hipoglicemiante e anti-rugas. Como sempre, os estudos clínicos de longo prazo e aprofundados são necessários para confirmar o potencial terapêutico do ácido lipóico. De fato, este fármaco oferece a esperança de um tratamento eficaz e seguro que pode permitir bons resultados.

REFERÊNCIAS

1. Ferreira TAA, Rodrigues HG, Paiva LR. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. Rev. bras. cienc.do envelhecimento human. 2008; 5 (2): p.46-64.
2. Araújo GS, Baptista CA, Borges SF, Carvalho T, Drummond FA, Freitas EV. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Atividade Física e Saúde no Idoso. Revista Medicina do Esporte. 1999; 5 (6).

3. Hoffmam, ME. Bases Biológicas do Envelhecimento. Rev. Eletrôn. de Jorn. Cient, 2002; 35.
4. Fries, AT, Pereira DC. Teorias do Envelhecimento Humano. Rev. Contexto e Saúde. 2011; 10 (20): p. 507-514.
5. Lane N. A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. J. theor. biol, 2003; 225 (4).
6. Sastre J, Pallardó FV, Vina J. The role of mitochondrial oxidative stress in aging. Free Radic Biol Med. 2003; .35 (1): p.1–8.
7. Rodríguez GP, Matos CMM, Sintes GS, et al. Niveles de vitaminas antioxidantes em plasma de pacientes com infarto de miocárdio. Rev Cubana InvestBioméd. 2007;26(1)
8. Araújo MB, Prada FJA, Mello MAR. Estresse oxidativos no exercício, modelos animais e intensidade do esforço. Motriz. 2006;12(3):307-12.
9. Packer L., Witt EH, Tritschler HJ. Alpha lipoic acid as a biological antioxidant. Free RadicBiol Med. 2000; 27: p. 356-362.
10. Bashan N, Kovsan J, Kachko I, Ova- dia H, RudichA.(2009). Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. Physiol.Rev. 2009; 89: p. 27–71.
11. Turko IV, Marcondes S, Murad F. Diabetes-associated nitra- tion of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacidCoA- transferase. *Am.J.Physiol.HeartCirc.Physiol.* 2001; 281: p. 2289–2294.
12. Duckworth WC ().Hyper- glycemia and cardiovascular disease. *Curr.Atheroscler.Rep.* 2001; 3: p. 383–391.
13. Porasuphatana S, Suddee S, Nartnampong A, Konsil J, Harnwong B, Santaweasuk A. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012; 21(1): p. 12-21.
14. Al-Attar AM. Physiological and histopatological investigations on the effects of lipoic acid in rats exposed to malathion. *J Biomed Biotechnol.* 2010.
15. Sherif S, Bendas ER, Badawy S. The clinical efficacy of cosmeceutical application of liquid crystalline nanostructured dispersions of alpha lipoic acid as anti-wrinkle. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014; 86: p. 251–259.

16. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance, and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. Saudi Med J. 2011; 32 (6): p. 584-588.
17. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F, Schaller G, Gouya G, Wolzt M et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. Eur J Clin Invest. 2010; 40 (2): p. 148-154
18. Zhao L, Hu FX. Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18: p. 3715-3719.
19. Mei Y, Thompson MD, Cohen RA, Tong X. Autophagy and oxidative stress in cardiovascular diseases. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852 (2): p. 243–251.
20. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, Dixon B, Johnson S, Garrard M, Sudakin DL, Christensen JM, Pereira C, Hagen TM. Age and gender dependent bioavailability of R- and R,S- α -lipoic acid: A pilot study. Pharmacol Res. 2012; 66(3): p.199-206.
21. Kofuji K, Nakamura M, Isobe T, Murata Y, Kawashima S. Stabilization of α -lipoic acid by complex formation with chitosan. Food Chem. 2008;109:167–171.