



Curso: Medicina

Equipe:

Professora Coordenadora/Orientadora: Dra Alyne da Silva Portela

Professores Pesquisadores: Dr. Asdrúbal Nóbrega Montenegro Neto (UEPB)
Ms. Marina Suênia de Araújo Vilar

Alunos: Arthur Filipe da Silva Sobral Furtado
Érica de Carvalho Bandeira
Guilherme Henriques de Melo Araújo
Iago Vieira Rodrigues
José Edmilson Leite Barbosa Júnior
Luiz Felipe Medeiros Rocha

EFEITO DO ÁCIDO LIPÓICO E DA SINVASTATINA SOBRE MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

Relatório de Pesquisa

ALYNE DA SILVA PORTELA

**EFEITO DO ÁCIDO LIPÓICO E DA SINVASTATINA SOBRE MARCADORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR**

Relatório de pesquisa apresentado ao Núcleo de Pesquisa e Extensão (Nupex) do Centro de Ensino Superior e Desenvolvimento (Cesed) de acordo com o que preconiza o regulamento.

Campina Grande

2013

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
2	OBJETIVOS.....	6
	2.1 Objetivo geral	6
	2.2 Objetivos específicos.....	6
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
4	METODOLOGIA.....	14
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
6	CONCLUSÃO.....	19
	REFERÊNCIAS.....	21

RESUMO

A hiperlipidemia é uma das condições metabólicas que determina o surgimento de doenças degenerativas crônicas tal como a aterosclerose. As estatinas são consideradas como medicamentos de primeira escolha no tratamento das dislipidemias, entretanto, podem desenvolver efeitos adversos, mais comumente envolvendo o sistema muscular e as células hepáticas. Os favoráveis efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, metabólicos e endoteliais do ácido lipóico justificam uma avaliação mais aprofundada do seu potencial papel para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e metabólicas. Baseados neste contexto, o estudo tem como objetivo comparar os efeitos da administração do ácido lipóico e da sinvastatina em relação ao uso isolado e combinado das duas substâncias sobre marcadores de risco cardiovascular. Foram utilizados 28 ratos machos da raça Wistar, os quais foram alocados aleatoriamente em 4 grupos e receberam o seguinte tratamento: grupo 1 (controle): sem intervenção; grupo 2 (experimental): sinvastatina; grupo 3 (experimental): ácido lipóico; grupo 4 (experimental): ácido lipóico + sinvastatina. Os animais receberam uma dieta aterogênica e as citadas intervenções por 8 semanas. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de triglicerídeos nos grupos que receberam a sinvastatina e/ou o ácido lipóico. Em relação ao peso dos animais, observou-se na avaliação intragrupo que os animais do grupo controle e aqueles que foram tratados com sinvastatina apresentaram ganho de peso estatisticamente significativo, enquanto os grupos que receberam o ácido lipóico apresentaram um ganho de peso mais discreto ($p > 0,005$). Neste estudo podem-se confirmar os benefícios terapêuticos das estatinas, como também o ácido lipóico apresentou efeitos benéficos semelhantes. Ambos os tratamentos, apresentaram efeitos hipolipemiantes, contudo o ácido lipóico se sobressaiu por apresentar resultados importantes no controle do peso corporal dos animais. Desse modo, o ácido lipóico, mostrou-se como uma valiosa alternativa terapêutica para o controle da hipertrigliceridemia e controle do peso.

Palavras-chave: Dislipidemias. Ácido Lipóico. Estatinas.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são, atualmente, as causas mais comuns de morbidade e a principal causa de mortalidade em todo mundo (Ribeiro et al., 2012). Entre seus principais subgrupos, estão as doenças cerebrovasculares e as doenças isquêmicas do coração, que totalizaram mais de 60% dos óbitos por DCV (Muller et al., 2012).

No Brasil, os gastos com internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) totalizaram 1,2 milhões em 2009 e, com envelhecimento da população e mudança dos hábitos de vida, a prevalência e importância das DCVs tende a aumentar nos próximos anos (Brasil, 2012).

A aterosclerose é o componente mais importante das DCVs (Castagna, 2009). Trata-se de uma doença complexa multifatorial e que tem na disfunção endotelial o mecanismo fisiopatológico inicial, que tenta unificar todo o processo patológico, independente do mecanismo de agressão vascular (Teles et al., 2007).

Alguns fatores têm uma relação causa-efeito muito estreita com a aterosclerose, atuando diretamente na complexa cadeia de acontecimentos que conduzirão à iniciação e progressão da doença, entre eles a hiperlipidemia, os processos pró-oxidantes e pró-inflamatórios (Libby et al., 2002).

Atualmente, existem várias classes de medicamentos, tais como as estatinas, que estão sendo cada vez mais utilizadas na prática clínica para a prevenção primária e para a secundária das DCVs. Apesar do tratamento com as estatinas ser útil, o elevado custo destes medicamentos e a perspectiva do seu uso prolongado pode trazer sérios problemas à saúde, justificando inteiramente a busca de alternativas para o controle da dislipidemia e da prevenção das doenças cardiovasculares (Sena et al., 2007). Desse modo, justificam-se a busca de alternativas que apresentem ação terapêutica hipolipemiante, entretanto, sem apresentar a quantidade e a severidade de seus efeitos adversos.

Sabe-se que substâncias antioxidantes ou que funcionam como co-fatores para elementos antioxidantes são capazes de reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, atenuando o processo aterogênico. Desse modo, alternativas terapêuticas que buscam combater o estresse oxidativo e a inflamação estão sendo intensamente investigadas, sobretudo aquelas que possam contribuir para o bloqueio do processo da aterosclerose (Montera, 2007).

O Ácido Lipóico é um potente antioxidante, com favoráveis efeitos antiinflamatórios, metabólicos e endoteliais, o que justifica uma avaliação mais aprofundada do seu potencial papel para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares (Tardif & Rhéaume, 2008).

Baseados neste contexto torna-se importante comparar os efeitos do ácido lipóico e da sinvastatina em relação ao uso isolado e combinado dessas substâncias em animais. Ainda, torna-se relevante avaliar se o Ácido Lipóico pode ser mais efetivo que as estatinas, devido as seus efeitos antioxidantes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do ácido lipóico e da sinvastatina em relação ao uso isolado e combinado das duas substâncias sobre marcadores de risco cardiovascular em animais.

2.2 Objetivos específicos

- Averiguar o efeito hipolipemiante isolado e combinado do ácido lipóico e da sinvastatina;
- Averiguar o efeito glicêmico isolado e combinado do ácido lipóico e da sinvastatina;
- Averiguar o efeito isolado e combinado do ácido lipóico e da sinvastatina, sobre o peso dos animais.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os principais fatores de risco das DCVs estão bem estabelecidos, são eles: a hiperlipidemia, o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade, o diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica(Montenegro Neto et al., 2008). Os mecanismos pelos quais cada um destes fatores contribui para o processo da doença e as interações que ocorrem entre eles ainda não são completamente compreendidos. Entretanto, um evento que é comum a todos estes fatores é a geração de estresse oxidativo(Hoffman et al., 2000).

A hipótese de que o estresse oxidativo constitui um importante fator causal na aterosclerose está ganhando cada vez mais aceitação. Modificações oxidativas para aterogenicidade como a Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) aumentada provoca alteração na absorção celular do receptor destas partículas, particularmente nas células da íntima dos vasos monócitos, células musculares lisas e macrófagos em um processo descontrolado levando ao acúmulo de lipídios e formação de células espumosas, uma característica precoce de placas ateroscleróticas. Dentro desta placa, há o aumento do estresse oxidativo que evoca eventos inflamatórios gerando mais peróxidos, superperóxides e radicais hidroxila no endotélio, tornando a mesma instável. Os eventos inflamatórios, por sua vez dão continuidade ao ciclo de danos ao endotélio(Forgione & Loscalzo, 2000).

O estresse oxidativo é definido como uma produção excessiva e remoção insuficiente de moléculas altamente reativas como as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que são átomos, íons ou moléculas que contêm oxigênio com um elétron não pareado em sua órbita externa. As EROs são caracterizadas por grande instabilidade, e por isso, elevada reatividade. Elas tendem a ligar o elétron não pareado com outros presentes em estruturas próximas de sua formação, comportando-se como receptores (oxidantes) ou como doadores (redutores) de elétrons(Koury & Donangelo, 2003).

Para se protegerem contra a oxidação, os organismos contam com mecanismos químicos e enzimáticos. Os antioxidantes produzidos pelo corpo agem enzimaticamente, a exemplo do Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPX) ou, não enzimaticamente a exemplo da Glutathione Reduzida (GSH), peptídeos de histidina, proteínas ligadas ao ferro (transferrina e ferritina), ácido diidrolipóico (forma reduzida do Ácido Lipóico) e Coenzima Q reduzida (CoQH₂). Além dos antioxidantes produzidos pelo corpo, o organismo utiliza aqueles provenientes da dieta como o α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), e compostos fenólicos onde se destacam os flavonóides e poliflavonóides(Barreiros et al., 2006). Apesar de essas defesas antioxidantes

reduzirem os riscos de lesões oxidativas por EROs, os organismos podem vivenciar situações onde a proteção é insuficiente, como na hipertensão arterial sistêmica(Araújo et al., 2006).

Quando há diminuição do sistema de defesa antioxidante ou quando a produção excessiva de EROs é superior à capacidade antioxidante do organismo, ocorre um desequilíbrio bioquímico entre as reações antioxidantes e pró-oxidantes, causando danos a lipídeos, proteínas e ácidos nucléicos(Rodríguez et al., 2007).

Os lipídeos são mais susceptíveis aos danos provocados por essa agressão(Ibarra et al., 2006). Tal condição acelera o processo de peroxidação de ácidos graxos insaturados dos fosfolipídios das membranas celulares resultando na perda de sua integridade, como também ocasiona a oxidação das LDL, um dos passos iniciais para a aterosclerose(Mayne, 2003).

Do mesmo modo, a disponibilidade de EROs, como, por exemplo, radicais superóxido e hidroperóxidos, promovem a produção direta de espécies citotóxicas e a inativação do óxido nítrico (NO), principal substância antiaterogênica, produzido na célula endotelial vascular (1)(Krzyzanowska et al., 2007). Essa inativação ocorre porque o NO reage facilmente com o radical superóxido produzindo o peroxinitrito (ONOO⁻) A reação do peroxinitrito com biomoléculas diminui suas funções, causando toxicidade e alterando vias de sinalização(Tsikis, 2005).

A superprodução de EROs também aumenta a expressão gênica de agentes pró-inflamatórios que intensificam o grau de inflamação tanto local quanto sistêmica(Melo et al., 2007). Estudos mostram que o mecanismo inflamatório tem uma função importante na mediação de todas as fases da aterosclerose, do recrutamento inicial de leucócitos na parede arterial, até a ruptura de uma placa instável (Black et al., 2004).

Para prevenção e tratamento dessas condições vários medicamentos estão utilizados, como as estatinas.

As estatinas são a classe de medicamentos mais vendida nos Estados Unidos e tem a atorvastatina como a subclasse mais prescrita em todo o mundo (Golomb & Evans, 2008). As estatinas são inibidores estruturais da 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A redutase (HMG-CoA), em uma fase inicial da via do mevalonato. Com a inibição da HMG-CoA, a biossíntese hepática de colesterol é reduzida, resultando em *up regulation* dos receptores da LDL que levam à diminuição dos níveis de LDL(Davidson & Toth, 2004).

Embora sejam geralmente reconhecidas por reduzirem os valores séricos da LDL, sendo o fármaco mais utilizado na prática clínica, recentes ensaios revelaram que as estatinas reduzem o risco de eventos cardiovasculares (Grundy et al., 2004).

Os benefícios cardiovasculares das estatinas devem-se aos seus efeitos pleiotrópicos, entre eles: vasodilatação, ação antitrombótica, antiinflamatória e antiproliferativa. Estes efeitos pleiotrópicos são independentes do colesterol e são responsáveis pela melhora da função endotelial, aumento da estabilidade de placa aterosclerótica, diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, e ainda inibição da resposta trombogênica. Muitos destes efeitos parecem ser mediados pela inibição dos isoprenóides, que servem como ligantes lipídicos de moléculas sinalizadoras intracelulares (Liao, 2005).

Também as estatinas estão sendo indicadas para pacientes que mesmo não apresentando níveis lipídicos alterados apresentam níveis elevados de Proteína C Reativa (PCR), proteína de fase aguda que tem sido mostrada como um forte preditor de risco cardiovascular independente, mesmo entre indivíduos aparentemente saudáveis (Miname et al., 2007; Montenegro Neto et al., 2011). Isto se deve a novas descobertas científicas a partir do estudo Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention (JUPITER). Neste estudo foi realizada uma intervenção em 17802 indivíduos com o uso de 20 mg de Rosuvastatina que resultou em significantes reduções nos eventos cardiovasculares em sujeitos com baixos níveis de LDL, mas com níveis elevados de PCR, sugerindo que a terapia com estatinas para reduzir o risco cardiovascular também pode ser eficaz em pacientes idosos com níveis normais de LDL, porém com elevação dos níveis de PCR (Mora & Kidker, 2006).

Entretanto, como todos os medicamentos, as estatinas podem desenvolver efeitos adversos, mais comumente envolvendo o sistema muscular como mialgia, rabdomiólise e mioglobínúria. A explicação lógica para estes efeitos adversos deve-se ao fato desta classe de medicamentos inibir a síntese do colesterol de forma não seletiva, através da via do mevalonato, que é partilhada por outros compostos, incluindo a coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀; ubiquinona), levando assim a diminuição, também, deste último, através do bloqueio na produção do farnesil pirofosfato (Rundek et al., 2004).

Assim, tanto o colesterol quanto a CoQ₁₀ são reduzidas com o uso destes medicamentos (Caso et al., 2007). As estatinas podem reduzir os níveis séricos de CoQ₁₀ em até 40%, juntamente com a redução do LDL (Kumar et al., 2009).

A CoQ₁₀ é uma quinona, solúvel em gordura, que está localizada nas porções hidrofóbicas das membranas celulares. A CoQ₁₀ é o único lipídio que é sintetizado endogenamente através da via do mevalonato que apresenta função redox. Sua forma antioxidante, o ubiquinol (CoQH₂), produto da redução de CoQ, inibe a iniciação e propagação da peroxidação lipídica, com consequente impedimento da formação de EROs,

regenera α -tocoferol (Vitamina E) e seu radical α -tocoferila e impede a disfunção endotelial, provavelmente por aumentar a disponibilidade de NO (Vasconcelos et al., 2007).

Ela é um importante antioxidante mitocondrial e transportador de elétrons, sua deficiência afeta diretamente a fosforilação oxidativa mitocondrial (Mahoney et al., 2002). Além disso, a CoQ10 parece aumentar os níveis de adenosina trifosfato (ATP) por prevenir a perda do *pool* de adenina-nucleotídeo das células cardíacas. Adicionalmente, a coenzima Q10 demonstrou ser capaz de impedir a peroxidação lipídica, atuando como antioxidante. Portanto, a deficiência da CoQ10, resultante do tratamento com estatinas, pode prejudicar o metabolismo da energia muscular, em especial as células cardíacas (Thompson et al., 2003). Vale ressaltar que os cardiopatas já possuem 25% menos CoQ10 na corrente sanguínea quando comparados a não cardiopatas (Marcoff & Thompson, 2007).

Efeitos cardiovasculares da CoQ10 podem ser atribuídos ao seu papel bioenergético, a sua capacidade de antagonizar a oxidação do LDL plasmático, e ao seu efeito na melhoria da função endotelial (Littarru & Tiano, 2010). Além disso, a CoQ10 protege contra o estresse oxidativo e regenera as formas ativas do ácido ascórbico (Vitamina C) e do tocoferol (Vitamina E) (Mahoney et al., 2002).

Ademais, baixas concentrações da CoQ10 tornam-se um problema, devido a possível existência de distúrbios relacionados a disfunção mitocondrial. A redução da CoQ10 impede sua ação benéfica associada ao contorno dos defeitos mitocondriais da cadeia respiratória (Rosenfeldt et al., 2002). Além disso, sabe-se que os mecanismos mitocondriais podem mediar a toxicidade de alguns medicamentos que interagem entre si, fazendo com que usuários de estatinas possam ser prejudicados neste aspecto. Isto porque pacientes que sofrem de miopatia, derivada do uso de estatinas, apresentam relevantes defeitos genéticos mitocondriais, o que vai ao encontro da vulnerabilidade mitocondrial, a qual estes indivíduos estão expostos (Sun et al., 2003).

Ainda, fatores da síndrome metabólica, particularmente a hipertensão arterial sistêmica, estão ligados a um risco aumentado de eventos adversos causados pelas estatinas, e estes fatores, têm sido associados à disfunção mitocondrial e defeitos no DNA mitocondrial (Sun et al., 2003). Entretanto, sabe-se que o uso das estatinas é extensamente prescrito para os portadores de hipertensão, devido a esta patologia estar associada a alguma dislipidemia, ou até mesmo, como forma preventiva.

Além destes eventos, as estatinas podem ocasionar toxicidade hepática, que se manifesta, na clínica, de diferentes formas, como elevação assintomática das aminotransferases, insuficiência hepática aguda, hepatite e colestase. Entretanto, ainda são

pouco conhecidos os mecanismos pelos quais as estatinas provocam hepatotoxicidade(Cohen et al., 2006).

Ainda, segundo a National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force, a terapia com estatinas aumentam a incidência de insuficiência hepática, transplantes de fígado ou morte associada à insuficiência hepática na população em geral(Forti & Diament, 2008).

Desse modo, justificam-se a busca de alternativas que apresentem ação terapêutica similar as estatinas, entretanto, sem apresentar a quantidade e a severidade de seus efeitos adversos.

O ácido lipóico, ou 1,2 ditiolano-3-pentanóico, também conhecido como alfa-ácido-lipóico, é um ácido graxo de 8 carbonos contendo um anel tiolato com uma ponte dissulfeto entre os carbonos 6 e 8. Em sua forma lipoamida, ele funciona como um co-fator para o complexo multienzimático que cataliza a descarboxilação oxidativa de α -cetoácidos como o piruvato, α -cetogluturato e α -cetoácidos de cadeia ramificada na mitocôndria. É sintetizado por animais e humanos, contudo, a rota enzimática completa responsável pela síntese ainda não foi elucidada(Packer et al., 1995).

Descrito como um potente antioxidante, o ácido lipóico possui promissoras aplicações terapêuticas(Portela et al., 2012). É amplamente utilizado na prática clínica na prevenção de várias condições e doenças crônicas associadas com o estresse oxidativo, como o envelhecimento, o diabetes e a DCV(Kapoor et al., 2009; Gvozdjakova et al., 2009; Budin et al., 2009; Ying et al., 2010; Ansar et al., 2011).

Considerado como a substância antioxidante mais importante do nosso organismo, o ácido lipóico é encontrado naturalmente em baixos níveis em folhas verdes, batata, cevada, germe de trigo e carne vermelha. Em condições normais, a ingestão de uma dieta balanceada cobre as demandas fisiológicas de ácido lipóico, com níveis séricos normais de 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (González et al., 2008). Contudo, nos casos onde existe aumento do estresse oxidativo, a alimentação normal não provê quantidades suficientes de ácido lipóico para uma significativa ação antioxidante(Morikama et al., 2001). Por outro lado, quando administrado em forma de suplementação, tem sua capacidade funcional aumentada. Recomenda-se a administração de 600 a 1.200 mg/dia por via oral, o que permite alcançar de 3 a 5 dias níveis séricos considerados terapêuticos (4-8 $\mu\text{g/mL}$)(González et al., 2008).

Após a ingestão oral, mais de 93% de uma dose de ácido lipóico é absorvido pelo intestino delgado; contudo, apenas 20-30% escapa da metabolização hepática. Uma vez dentro da célula é reduzido a diidrolipóico, atravessando o espaço intersticial, estando pronto para exercer seus efeitos protetores. Devido ao seu comportamento anfipático, garante sua

participação direta nos mecanismos de defesa antioxidante, tanto na fase hidrófila como na hidrófoba da membrana, diferentemente das Vitaminas C e E, que também são antioxidantes, mas que trabalham exclusivamente em meio hidrófilo e hidrófobo, respectivamente(González et al., 2008).

O ácido lipóico apresenta um alto nível de tolerância, sendo isento de efeitos adversos, de acordo com a literatura(Wollin & Jones, 2003). A suplementação é bem documentada em muitos estudos in vitro, com modelos animais e humanos, estima-se que os seres humanos possam tolerar vários gramas de ácido lipóico administrados oralmente(Biewenga et al., 1997).

Cremer et al. (2006) avaliaram a toxicidade e carcinogenicidade do ácido lipóico em ratos suplementados durante 2 anos com doses de 20 a 180 mg/Kg/dia. Mesmo no grupo que ingeriu 180 mg/Kg, a substância não apresentou potencial carcinogênico ou toxicidade em nenhum dos órgão avaliados, entre eles: coração, fígado, baço, rins, tireóide e cérebro.

Para seres humanos, ensaios clínicos foram realizados para avaliar os efeitos adversos do ácido lipóico à saúde dos participantes. No estudo Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN I, II e III) foi utilizado a suplementação de até 2400 mg/dia do ácido lipóico e não foram relatados efeitos adversos em comparação ao placebo(Ziegler et al., 1995; Reljanovic et al., 1999; Ziegler et al., 1999). O ácido lipóico também foi administrado por via intravenosa em doses de 600 mg/dia, durante três semanas, sem evidências de efeitos secundários graves(Ziegler et al., 1995). As doses orais de 1800 mg do ácido lipóico, por 6 meses, também não provocam efeitos adversos significativos em comparação com placebo(Ziegler et al., 1999).

Ao ácido lipóico se tem atribuído quatro propriedades antioxidantes: redutor de EROs, regenerador de antioxidantes endógenos, reparador de danos oxidativos nos tecidos e capacidade quelante. O ácido lipóico livre tem a habilidade de capturar radicais superóxido, peróxido de hidrogênio, radica hidroxil e peroxinitrito. Além disso, ele pode reciclar a GSH, as Vitaminas C e E(Morikama et al., 2001). Sua capacidade antioxidante está localizada no grupamento tiol, que reage diretamente com os radicais oxidantes(Biewenga et al., 1997).

O ácido lipóico tem características muito próprias, relativamente a outros antioxidantes: 1) distribui-se pela mitocôndria; 2) tem um potencial *redox* muito baixo, sendo por isso capaz de reciclar outros pares *redox* antioxidantes; 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 (via piruvato desidrogenase),

estabelecendo uma ligação entre a atividade antioxidante e o grau de aumento do fluxo metabólico (Sena et al., 2007).

Estudos em humanos mostram a ação efetiva do ácido lipóico no combate ao estresse oxidativo e outros fatores de risco para as doenças cardiovasculares. McNeilly et al (2011), estudando humanos obesos com intolerância à glicose, observou-se que a capacidade antioxidante total foi significativamente melhorada, após o tratamento com ácido lipóico.

Em estudo realizado com pacientes italianos pré-obesos e obesos, que receberam 800 mg de ácido lipóico ao dia, por 4 meses, foi observado uma redução significativa de peso, pressão arterial, índice de massa corpórea e circunferência abdominal (Carbonelli, 2010). Em outro estudo controlado, realizado com 360 humanos obesos, foi observado que o grupo o qual recebeu 1.800 mg/dia de ácido lipóico teve uma perda de peso mais significativa do que o grupo que recebeu o placebo (Koh et al., 2011).

Também, há estudos que mostram, a ação do ácido lipóico sobre o endotélio e marcadores inflamatórios. Em estudo realizado com humanos, portadores da síndrome metabólica, a administração do ácido lipóico melhorou em 44% a função endotelial e reduziu marcadores pró-inflamatórios, fatores que estão implicados na patogênese da aterosclerose (Sola et al., 2005).

O ácido lipóico também reduziu a pressão arterial, peso corporal, os níveis séricos de glicose, colesterol e triglicerídeos em estudo realizado com animais diabéticos. Nesse mesmo estudo observou-se melhora significativa da atividade das enzimas antioxidantes catalase e glutatona peroxidase, e redução da lipoperoxidação lipídica (Wollin & Jones, 2003).

Zhang et al. (2007) mostraram que a suplementação com ácido lipóico, em ratos, inibe a lesão aterosclerótica, por redução do tecido adiposo, da hipertrigliceridemia e por efeito antiinflamatório, indicando-o como um útil adjuvante na prevenção e tratamento da aterosclerose.

Considerando que a administração de Ácido Lipóico pode prevenir a ocorrência de complicações derivadas dos fatores de riscos cardiovasculares, mostrando-se como um valioso recurso terapêutico para reduzir o dano oxidativo e recuperar o órgão afetado, seja através da dieta normal ou associada à suplementação oral, torna-se recomendável sua utilização como adjuvante terapêutico (González et al., 2008).

4 METODOLOGIA

4.1 Animais

Foram utilizados ratos machos da raça Wistar, provenientes do biotério da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande - PB. Foram constituídos 4 grupos, contendo cada um 7 animais, distribuídos ao acaso, que receberão o seguinte tratamento:

- grupo 1 (controle): sem intervenção;
- grupo 2 (experimental): sinvastatina;
- grupo 3 (experimental): ácido lipóico
- grupo 4 (experimental): ácido lipóico + sinvastatina.

4.2 Protocolo experimental

Os animais foram alimentados com uma dieta aterogênica, constituída por ração acrescida de óleo de soja à 10%. A alimentação foi fornecida à vontade, com acesso livre à água e mantidos em ambiente com ciclo de 12h de luminosidade controlada.

As intervenções com ácido lipóico (100 mg/Kg/dia) e/ou sinvastatina (2 mg/Kg/dia), ocorrerem por 8 semanas, diariamente. Os comprimidos foram adquiridos no comércio e triturados até o estado de pó, por meio de graal e pistilo, e depois incorporados em solução de carboximetilcelulosesódica 0,5%, cujas doses foram adequadas ao peso do animal.

Após as 8 semanas, os animais foram anestesiados com cetamina/clorpromazina por via intraperitoneal e, por punção da veia caudal, para coleta de amostras sanguíneas, que foram utilizadas para o doseamento dos marcadores bioquímicos (Colesterol Total (CT), Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-colesterol), Triglicerídeos (TG), glicose).

Todas as determinações bioquímicas foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico, seguindo as recomendações do fabricante do kit (Labtest®). Também o peso dos animais foi registrado semanalmente.

4.3 Tratamento estatístico

Inicialmente os dados foram avaliados quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Em seguida, como as amostras mostraram-se paramétricas, utilizou-se o teste ANOVA para as análises intergrupos e o teste t pareado para as análises intragupos. 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).

4.4 Considerações éticas

Este projeto seguiu os preceitos éticos para estudos com animais, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais da FCM.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As complicações das DCVs, como a aterosclerose, vêm crescendo rapidamente, necessitando que se aumentem os esforços para a utilização de terapias que possam prevenir ou retardar a progressão da doença e suas consequências.

Alguns medicamentos são extensamente utilizados na prática clínica para combater fatores envolvidos no processo aterosclerótico, como as estatinas. Entretanto, é questionável sua indicação em larga escala, sem os devidos cuidados.

No presente estudo, após a intervenção isolada e combinada de ácido lipóico e da sinvastatina, ao se analisar os parâmetros bioquímicos, observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de triglicerídeos nos grupos que sofreram as intervenções (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise intergrupos das variáveis bioquímicas após as intervenções

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Sinvastatina	Grupo ácido lipóico	Grupo sinvastatina + ácido lipóico	p
Triglicerídeos (mg/dl)	87,31 (44,46)	11,75 (9,32)	41,19 (41,25)	28,53 (31,52)	0,003
Colesterol Total (mg/dl)	101,79 (71,83)	58,70 (9,00)	54,61 (10,93)	56,68 (11,60)	0,087
HDL (mg/dl)	42,35 (12,28)	56,23 (7,93)	55,07 (15,43)	54,60 (7,47)	0,108
Glicose (mg/dl)	130,54 (7,13)	171,72 (7,39)	133,50 (15,13)	185,15 (41,26)	0,001

HDL, lipoproteína de alta densidade; valores descritos em média e desvio padrão

A redução dos triglicerídeos mostra a ação hipolipemiante do ácido lipóico e confirma o efeito já conhecido das estatinas (sinvastatina). Vale ressaltar, que os dois tratamentos quando em combinação apresentaram uma redução mais acentuada dos triglicerídeos, mostrando um sinergismo positivo entre as substâncias.

Por outro lado, apesar dos grupos que receberam as intervenções apresentarem valores sanguíneos de colesterol total inferiores ao grupo controle, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0.05$). Resultado em parte compatível com o encontrado no estudo realizado por Gianturco et al. (2009), onde foram administrados 400 mg/dia de ácido lipóico, durante 4 semanas, em diabéticos do tipo 2, e não houve reduções

significativas do colesterol total e do triglicerídeos na comparação entre o grupo ácido lipóico e o grupo placebo.

Os valores séricos de HDL correlacionam-se inversamente com o desenvolvimento da aterosclerose (AMOM et al., 2008). No presente estudo, observa-se que os grupos de intervenção apresentaram níveis séricos de HDL maiores do que os apresentados pelo grupo controle, porém tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

Em estudo realizado com coelhos, foi observado o aumento de 25,8% no nível de HDL nos coelhos que usaram a sinvastatina e 26,7% naqueles que usaram o ácido lipóico. Também o ácido lipóico diminuiu em 18,0% os níveis de triglicérides e potencializou o efeito redutor de triglicérides da sinvastatina (Ahmada et al., 2010).

Ao analisar os valores de glicemia de jejum, observa-se que os grupos que receberam a sinvastatina apresentaram valores superiores aos apresentados pelo grupo controle e pelo grupo que recebeu exclusivamente o ácido lipóico, indicando que a sinvastatina pode ter elevado esses valores nos grupos que receberam o mesmo como tratamento.

Neste ponto, o ácido lipóico se sobressai em comparação com a sinvastatina, uma vez que estudos mostram ação hipoglicemiante do primeiro. Em estudo que utilizou uma dosagem menor (300 mg/dia) de AAL, por um período menor (8 semanas), foi observado redução significativa na glicemia de jejum no grupo que recebeu AAL ao se comparar com o grupo placebo (KAPOOR; DUREJA; CHADHA, 2009).

Em relação ao peso dos animais, observou-se na avaliação intragrupo os grupos controle e sinvastatina apresentaram ganho de peso estatisticamente significativos, enquanto os grupos que receberam o ácido lipóico apresentaram um ganho de peso mais discreto ($p > 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise intragrupo e intergrupo do peso corporal dos animais antes e após a intervenção

Variáveis	Grupo Controle	Grupo Sinvastatina	Grupo ácido lipóico	Grupo sinvastatina + ácido lipóico	p intergrupo
Peso 1	386,71 (21,80)	379,00 (13,40)	358,14 (26,29)	363,71 (27,87)	0,101
Peso 2	448,86 (17,06)	414,31 (18,56)	373,86 (28,99)	371,14 (34,62)	0,001
p intragrupo	0,001	0,001	0,089	0,593	----

Estes resultados mostram o ácido lipóico como um fator para o controle do peso corporal. Também pode-se observar uma diferença estatisticamente significativa na avaliação intergrupo após as intervenções (peso 2) (Tabela 2).

Em estudo realizado com pacientes italianos com pré-obesidade e obesidade, que receberam 800 mg de AAL ao dia, por 4 meses, também se observou redução significativa de peso, IMC e CA nos participantes (CARBONELLI et al., 2010). Em outro estudo realizado com 360 humanos com obesidade, foi observado que o grupo que recebeu 1.800 mg/dia de AAL durante 20 semanas, apresentou reduções modestas, mas estatisticamente significativas, no peso corporal, no IMC e na CC, quando na comparação entre os grupos AAL e placebo (KOH et al., 2011).

6 CONCLUSÃO

As complicações da DCV, como a aterosclerose, vêm crescendo rapidamente, necessitando que se aumentem os esforços para a utilização de novas terapias que possam prevenir ou retardar a progressão da doença. Em função do conhecimento mais recente do papel dos mecanismos imunológicos e inflamatórios, bem como do estresse oxidativo na fisiopatologia da doença, boa parte desses esforços têm sido focados em terapias, principalmente medicamentosas, que possam controlar estes mecanismos.

Investigações estão sendo realizadas neste sentido, contudo, estes esforços estão direcionados para as terapias farmacológicas, com poucos estudos discutindo como nutrientes podem, via dieta ou suplementação, contribuir para a modulação desses mediadores.

Observa-se na prática clínica a grande utilização de fármacos, como as estatinas, para controle dos índices lipêmicos como uma forma preventiva para as complicações das DCVs. Entretanto, dois pontos focais surgem para questionar sua indicação em larga escala, sem os devidos cuidados. Primeiro a questão da eficácia, uma vez que a utilização de doses progressivamente mais elevadas desse tipo de fármaco não parece aumentar significativamente sua capacidade de reduzir a LDL. Segundo, o item segurança que vem sendo destacado desde a retirada da cerivastatina da prática clínica em agosto de 2001 (Borges, 2005). Entretanto, até o momento, estes pontos não parecem ser devidamente valorizados pelas indústrias farmacêuticas, até mesmo por alguns prescritores. Há uma grande valorização da eficácia desses fármacos sem haver comprometimento de seus potenciais efeitos adversos.

Considerando que as estatinas apresentam algumas desvantagens clínicas que ao longo do seu uso podem trazer prejuízos ao usuário, e a constante descrição na literatura a respeito dos benefícios metabólicos, antioxidantes e endoteliais do ácido lipóico (Tardif & Rhéaume, 2008), este último desponta como uma alternativa na prevenção primária e secundárias das DCVs. Isto abre novas perspectivas de estudos sobre o papel dos antioxidantes na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares e metabólicas e sobre a utilização de alternativas terapêuticas que tragam menos prejuízos à saúde dos indivíduos.

Neste estudo podem-se confirmar os benefícios terapêuticos das estatinas, como também foi possível observar semelhantes efeitos benéficos com o uso do ácido lipóico. Ambos os tratamentos, apresentaram efeitos hipolipemiantes, contudo o ácido lipóico se sobressaiu por apresentar resultados importantes no controle do peso corporal dos animais.

Desse modo, o ácido lipóico, mostrou como uma valiosa alternativa terapêutica para o controle da hipertrigliceridemia e controle do peso. Todavia, recomenda-se a realização de mais estudos, principalmente voltados para o estabelecimento da dosagem adequada, do ponto de vista da segurança e da eficácia de tais substâncias a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AHMADA, B. et al. Role of Simvastatin and Antioxidants in Modulating Lipidemia. **Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Tabriz, v. 6, n. 4, p. 277-282, 2010.
- AMIRKHZI F. et al. Assessment of antioxidant enzyme activities in erythrocytes of pre-hypertensive and hypertensive women. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 15, n. 5, p. 270-278, 2010.
- AMOM, Z. et al. Lipid Lowering Effect of Antioxidant Alpha-Lipoic Acid in Experimental Atherosclerosis. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. Mitake, v. 43, n. p. 88-94, 2008.
- AMORIM, A. G.; TIRAPGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. **Revista de Nutrição** [online]. Campinas, v. 21, n. 5, p. 563-575, 2008.
- ANSAR, H. et al. Effect of alpha-lipoic acid in blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. **Saudi Medical Journal**. Riyadh, v. 32, n. 6, p. 584-588, 2011.
- ATUKEREN, P.; AYDIN, S.; USLU, E.; GUMUSTAS, M. K.; CAKATAY, U. Homeostase redox de albumina em relação ao ácido alfa-lipóico e ácido dihidrolipóico. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**. Nova Iorque, v. 3, n. 3, p. 206-213, 2010.
- BLACK, S., KUSHNER, I.; SAMOLS, D. C-Reactive Protein. **Journal of Biological Chemistry**. Baltimore, v. 279, n. 47, p. 487-490, 2004.
- BITO, T. Photochemical stability of lipoic acid and its impact on skin ageing, **Free Radical Research**. Yverdon, v. 45, n.8, p. 918-924, 2011.
- BIRD, R. D., DRAPER, A. H. Comparative studies on different methods of malondialdehyde determination. **Methods in Enzymology**. Nova Iorque, v. 105, p. 299-305, 1984.
- BEUTLER E. et al. Improved method for the determination of blood glutathione. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**. St Louis, v. 61, p. 882-888, 1963.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2011: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a. 132 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Linha do Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio na Rede de Atenção às Urgências**. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/.../pdf/protocolo_sindrome_coronaria.pdf. Acesso em: 03 de jul de 2012b.

- BUDIN, S. B.; OTHMAN, F.; LOUIS, S. R. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats, **Romanian Journal Morphology Embryology**. Bucuresti, v. 50, n. 1, p. 23–30, 2009.
- CALLAWAY, W. C. et al. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Champaign: Human Kinetics; 1988, p. 39-54.
- CASO, G. et al. Effect of Coenzyme Q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated With Statins. **Journal of the American College of Cardiology**. Nova Iorque, v. 15, n. 99, p. 1409-1412, 2007.
- CARBONELLI, M. G. et al. Alpha-lipoic acid supplementation: a tool for obesity therapy? **Current Pharmaceutical Design**. Schiphol, v. 16, n. 7, p. 840-846, 2010.
- CIRCU M. L., AW T. Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, ad apoptosis. **Free Radic Biology & Medicine**. Nova Iorque, v. 48, n. 6, p-749-762, 2010.
- COHEN, D. E.; ANANIA, F. A.; CHALASANI, N. An Assessment of statin safety by hepatologists. **American Journal of Cardiology**. Nova Iorque, v. 97, n. 8, p. 77-81, 2006.
- CORRADO, E. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**. Tokyo, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2010.
- CREMER, D. R. et al. Safety evaluation of α -lipoic acid (ALA). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**. Nova Iorque, v. 46, n. 1, p. 29-41, 2006.
- FAGARD, R. H. Resistant hypertension. **Heart**. Londres, v. 98, n. 3, p. 254-261, 2012.
- FORGIONE, M.; LOSCALZO, J. The antioxidant hypothesis. In Tardif, J-C. Bourassa, M. G. eds. **Developments in Cardiovascular Medicine: Antioxidants and Cardiovascular Disease**. Netherlands: Kluwer Academic Press, 2000; p. 47-57.
- FÖRSTERMANN, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*. Berlin, v. 459, n. 6, p. 923–939, 2010.
- FORTI, N.; DIAMENT, J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 54, n. 4, p. 357-362, 2008.
- FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de Alta Densidade: Aspectos metabólicos, Clínicos, Epidemiológicos e de intervenção Terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 87, p. 672-679, 2006.
- 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
- GHIBU, S. et al. An endogenous dithiol with antioxidant properties: alpha-lipoic acid, potential uses in cardiovascular diseases. **Annales de Cardiologie et d'angeiologie**. Paris, v. 57, n.3, p. 161-165, 2008.

GHIBU, S. et al. Antioxidant properties of an endogenous thiol: alpha-lipoic acid, useful in the prevention of cardiovascular diseases. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. Nova Iorque, v. 54, n. 5, p. 391-398, 2009.

GOLOMB, B. A.; EVANS, M. A. Statin Adverse Effects a Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. **American Journal of Cardiovascular Drugs**. Auckland, v. 8, n. 6, p. 373-416, 2008.

GOMES, A. P. B. et al. Development of thermogravimetric method to quantitative determination of mebendazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. Dordrecht, v. 87, n. 3, p. 919-925, 2007.

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. **Revista de Investigación Clínica**. México, v. 60, n. 1, p. 58-67, 2008.

GROOT, L. C. et al. Nutritional status: anthropometry. **European Journal Clinical Nutrition**. Londres, v. 45, n.3, p. 31-42, 1991.

GROSSMAN, E. Does Increased Oxidative Stress Cause Hypertension? **Diabetes Care**. Alexandria, v. 31, n. 2, p. 185-189, 2008.

GUPTA, N. K. et al. The relationship between C-reactive protein and atherosclerosis differs on the basis of body mass index. **Journal of the American College of Cardiology**. Nova Iorque, v. 60, n.13, p. 1148-1155, 2012.

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox Biology is a fundamental theme of aerobic life. **Plant Physiology**. Lancaster, v. 141, n. 2, p. 312-322, 2006.

HANS, C. H.; CHAUDHARY, D. P; BANSAL, D. D. Effect og magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. **Magnesium Research**. Londres, v. 16, n. 1 , p.13-19, 2003.

HIROOKA, Y. et al. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. **Circulation Journal**. Kyoto, v. 74, n. 5, p. 827-35, 2010.

ILKUN, O.; BOUDINA, S. Cardiac Dysfunction and Oxidative Stress in the Metabolic Syndrome: an Update on Antioxidant Therapies. **Current Pharmaceutical Design**. Schiphol, 2013 (Epub ahead of print).

KAPOOR, V. K.; DUREJA, J.; CHADHA, R. Synthetic drug with anti-ageing effects, **Drug Discovery Today**. Oxford, v. 14, n. 17, p. 899-904, 2009.

KATSIKI, N. et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on vascular cell apoptosis: beneficial or detrimental? **Atherosclerosis**. Amsterdam, v. 211, n. 1, p. 9-14, 2010.

KIZHAKEKUTTU, T. J.; WIDLANSKY, M. E. Natural Antioxidants and Hypertension: Promise and Challenges. **Cardiovascular Therapeutics**. Oxford, v. 28, n. 4, p. 20-32, 2010.

- KOFUJI, K.; ISOBE, T.; MURATA, Y. Controlled release of alpha-lipoic acid through incorporation into natural polysaccharide-based gel beads. **Food Chemistry**. Barking, v. 115, n. 2, p. 483–487, 2009.
- KOH, E. et al. Effects of Alpha-Lipoic Acid on Body Weight in Obese Subjects. **American Journal of Medicine**. Nova Iorque, v. 124, n.1, p. 85-88, 2011.
- KULKAMP, I. C. et al. Estabilização do ácido lipóico via encapsulação em nanocápsulas poliméricas planejadas para aplicação cutânea. **Química Nova**. São Paulo, v. 32, n.8, p. 2078–2084, 2009.
- KUMAR, A. et al. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome, **Pharmacology & Therapeutics**. Oxford, v. 124, n. 3, p. 259–268, 2009.
- LITTARRU, G. P.; TIANO, L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. **Nutrition**. Paris, v. 26, n. 3, p. 5-10, 2010.
- MAHONEY, D. J.; PARISE, G.; TARNOPOLSKY, M. A. Nutritional and exercise-based therapies in the treatment of mitochondrial disease. *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolic Care*. Londres, v. 5, n. 6, p. 619-629, 2002.
- MARCOFF, L.; THOMPSON, P. D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**. Nova Iorque, v. 49, n. 23, p. 2331-2337, 2007.
- MARKIEWICZ-GÓRKA I. et al. Influence of selenium and/or magnesium on alleviation alcohol induced oxidative stress in rats, normalization function of liver and changes in serum lipid parameters. **Human Experimental & Toxicology**. Basingstoke, v.30, n. 11, p.1811-1826, 2011.
- MCNEILLY, A. M. et al. Effect of a-lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. **Lipids in and Health Disiase**. v. 10, n. 217, p. 1-9, 2011.
- MELO, S. E. S. F. C. et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. **Revista Brasileira de Hipertensão**. Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 234-238, 2007.
- METHE, H., WEIS, M. Atherogenesis and inflammation--was Virchow right? Nephrology dialysis transplantation. Oxford, v. 22, n. 7, p. 1823-1827, 2007.
- MIGNINI, F. et al. Human Bioavailability and Pharmacokinetic Profile of Different Formulations Delivering Alpha Lipoic Acid. **Scientific Reports**, v.1, n. 8, p. 1-6, 2012.
- MINAME, M. H. et al. O uso de estatinas é benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. São Paulo, v. 88, n. 5, p. 137-131, 2007.

MONTENEGRO NETO, A. N. et al. Estado nutricional alterado e sua associação com perfil lipídico e hábitos de vida em idosos hipertensos. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**. Venezuela, v. 58, n. 4, p. 350-356, 2008.

MONTENEGRO NETO, A. N. et al. The correlation between anthropometric measurements and biochemical cardiovascular risk markers in the hypertensive elderly. **Revista Salud Pública** [online]. Bogotá, v. 13, n. 3, p. 421-432, 2011.

MONTERA V. S. P. Benefícios dos nutrientes antioxidantes e seus cofatores no controle do estresse oxidativo e inflamação na insuficiência cardíaca. **Revista da SOCERJ**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 20-27, 2007.

MONTEZANO, A. C.; TOUYZ, R. M. Reactive oxygen species and endothelial function-role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic and Clinical Pharmacology Toxicology*. Copenhagen, v. 110, n. 1, p. 87-94, 2011.

MONTEZANO, A. C.; TOUYZ, R. M. Molecular Mechanisms of Hypertension -Reactive Oxygen Species and Antioxidants: A Basic Science Update for the Clinical. **Canadian Journal of Cardiology**. Canadá, v. 28, n. 3, p. 288-295, 2012.

MORA, S.; KIDKER, P. M. Justification for the use of statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) – Can C-Reactive Protein be used to target statin therapy in primary prevention? **American Journal of Cardiology**. Nova Iorque, v. 97, n. 2A, p. 33-41, 2006.

MORRIS, A. A. et al. Differences in systemic oxidative stress based on race and the metabolic syndrome: the morehouse and emory team up to eliminate health disparities (meta-health) study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**. New Rochele, v. 10, n. 4, p. 252-259, 2012.

MULLER, E. V. et al. Distribuição espacial da mortalidade por doenças cardiovasculares no Estado do Paraná, Brasil: 1989-1991 e 2006-2008. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 1067-1077, 2012.

NIELSEN F. H.; LUKASKI, H. C. Update on the relationship between magnesium and exercise. **Magnesium Research**. Londres, v. 19, n.3, p. 180-189, 2006.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS DO BRASIL. **Hipertensão contribui para 9,4 milhões de mortes anuais por doenças cardiovasculares no mundo, alerta OMS. Disponível em: <http://www.onu.org.br/hipertensao-contribui-para-94-milhoes-de-mortes-anuais-por-doencas-cardiovasculares-no-mundo-alerta-oms>. Acesso em: 22 abr. 2013.**

PARAVICINI, T. M.; TOUYZ, R. M. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension. **Diabetes Care**. Alexandria, v. 31, suppl. 2, p. 170-180, 2008

RELJANOVIC, M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. **Free Radical Research**. Yverdon, v. 31, n. 3, p. 171–179, 1999.

RIBEIRO, A. G.; COTTA, R. M. M; RIBEIRO, S. M. R. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. **Ciência & saúde coletiva** [online]. Rio Janeiro, v. 17, n. 1, p. 7-17, 2012.

ROBITAILLE, C. et al. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. **CMAJ**. Ottawa, v. 184, n. 1, p. 49-56, 2012.

RODRÍGUEZ G. P. et al., Niveles de vitaminas antioxidantes em plasma de pacientes com infarto de miocárdio. **Revista Cubana Investigación Biomédica**. Habana, v. 26, n. 1, p. 0-0, 2007.

RUNDEK, T. et al. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. **Archives of Neurology**. Chicago, v. 61, n. 6, p. 889–892, 2004.

SHARMAN J. E. et al. Alpha-lipoic acid does not acutely affect resistance and conduit artery function or oxidative stress in healthy men. **British Journal Clinical Pharmacology**. Londres, v. 58, p. 234-238, 2004.

SCHIFFRIN, E. L. **Antioxidants in Hypertension and Cardiovascular Disease**. **Molecular interventions**. Bethesda, v. 10, n. 6, p. 354-362, 2010.

SENA, C. M. et al. Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: Efeito de Antioxidantes. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. Lisboa, v. 26, n. 6, p. 609-619, 2007.

SHAY, K. P. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanism and therapeutic potential. **Biochimica et Biophysica Acta**. Amsterdam, v. 1790, n. 10, p. 1149-1160, 2009.

SHAY K. P. et al. Is α -lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species **in vivo**? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. **IUBMB Life**. Londres, v. 60, n. 6, p. 362-367, 2008.

SINGH, U.; JUALAL, I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. **Nutrition reviews**. Nova Iorque, v. 66, n. 11, p. 646-657, 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**. Dallas, v. 111, n. 3, p. 343-348, 2005.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** [online]. Rio de Janeiro, v. 88, suppl.1, p. 2-19, 2007.

STROBEL, N. A. et al. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. **Internacional Journal of Cardiology**.Amsterdam, v. 147, n. 2, p. 191-201, 2011.

STYSKAL, J. et al. Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology & Medicine*. Pergamon, v. 52, n. 1, p. 46-58, 2012.

TARDIF, J. C.; RHÉAUME, E. Lipoic acid supplementation and endothelial function.**British Journal Pharmacological**.Londres, v. 153, n. 8, p. 1587-1588, 2008.

TELES, C. P.S. et al. Hipertensão: um estado pró-trombótico. **Revista Brasileira de Hipertensão**. Rio de Janeiro, v. 14, n. 4, p. 245-251, 2007.

TSIKAS D. Methods of quantitative anaysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. **Radical Research**. Yverdon, v. 39, n. 8, p. 797-815, 2005.

VASCONCELOS, S. M. L. et al. Marcadores de Desequilíbrio Redox em Sangue de Pacientes Hipertensos de uma Comunidade no Nordeste do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 97, n. 2 , p. 141-147, 2011.

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.**Química Nova**. São Paulo, v. 30, n. 5, p. 1323-1338, 2007.

VERMA, S.;GUPTA, M.; RIDKER, P. M. Therapeutic targeting of inflammation in atherosclerosis: we are getting closer. **Canadian Journal of Cardiology**.Oakville ONT, v. 28, n. 6, p. 619-622, 2012.

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

WOLLIN, S. D.; JONES, P. J. H. α -Lipoic Acid and Cardiovascular Disease.**Journal of Nutrition**.Philadelphia, v. 133, n. 11, p. 3327-3330, 2003.

YING, Z. K. et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. **Life Sciences**.Oxford, v. 86, n. 3, p. 95–102, 2010.

ZHANG, W. J. et al. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. **PNAS**.USA, n. 104, n. 10, p. 4077-4082, 2007.

ZHANG, W. J. **The Role of Lipoic Acid in Inflammation and Atherosclerosis**.Linus Pauling Institute's. Disponível em: <http://lpi.oregonstate.edu/ss03/lipoicacid.html>. Acesso em: 10 jun. 2013.

ZIEGLER, D. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy.**Diabetes Care**. Alexandria, v. 22 n. 8, p. 1296-1301, 1999.

ZIEGLER, D. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study). **Diabetologia**. Berlin, v.38, n. 12, p. 1425–1433, 1995.

ZHOU, Q.; LIAO, J. K. Pleiotropic effects of statins – basic research and clinical perspectives. **Circulation Journal**. Tokyo, v. 74, n. 5, p. 818-825, 2010.