



Estatinas x ácido lipóico na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares

Alyne da Silva Portela^{1,*}; Asdrúbal Nóbrega Montenegro Neto²; Paulo César Dantas da Silva³;
Mônica Oliveira da Silva Simões⁴; Maria das Graças Almeida⁵

¹ Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN.

² Departamento de Biologia, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

⁴ Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

⁵ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN.

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte no mundo e tem a aterosclerose como componente mais importante. As estatinas são extensamente utilizadas na prevenção primária e secundária das DCVs, todavia seus efeitos adversos como miopatia e toxicidade hepática justificam a busca por alternativas terapêuticas. O ácido lipóico é um potente antioxidante e vem sendo intensamente investigado no combate de diversas condições tais como nefropatia diabética, intoxicação por metais, doença de Alzheimer e nas DCVs. O objetivo desta revisão foi reunir informações acerca da utilização das estatinas e do ácido lipóico na prevenção e tratamento das DCVs. A literatura aponta que além dos efeitos adversos mais conhecidos associados ao uso das estatinas, elas também podem ocasionar a redução dos níveis de Coenzima Q10 (CoQ10), um importante antioxidante mitocondrial e transportador de elétrons, que possui a capacidade de antagonizar a oxidação da Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) plasmática. Ainda, a deficiência da CoQ10, por sua vez, pode levar a diminuição da adenosina trifosfato (ATP) nas células cardíacas, comprometendo ainda mais o estado global do indivíduo. Enquanto isso, o ácido lipóico apresenta favoráveis efeitos antiinflamatórios, metabólicos e endoteliais, contudo sem a presença de efeitos adversos, podendo ser uma opção terapêutica na prevenção das DCVs. Entretanto, mais estudos clínicos controlados são necessários para estabelecer de maneira definitiva os potenciais terapêuticos e profiláticos do ácido lipóico, avaliando se ele pode ser mais efetivo para a prevenção e tratamento das DCVs do que as estatinas.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Estatinas. Ácido lipóico.

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 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).

Sabe-se que substâncias antioxidantes ou que funcionam como cofatores 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 das DCVs (Tardif & Rhéaume, 2008).

Baseado neste contexto, o estudo faz uma abordagem a cerca do uso das estatinas e do ácido lipóico na prevenção e tratamento das DCVs.

O estresse oxidativo e sua relação com as doenças cardiovasculares

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 provocam alteração na absorção celular do receptor destas partículas, exclusivamente 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, superperóxidos e radicais hidroxilas no endotélio, tornando-a 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 da Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutaciona Peroxidase (GPX) ou, não enzimaticamente a exemplo da Glutaciona Reduzida (GSH), peptídeos de histidina, proteínas ligadas ao ferro (transferrina e ferritina), ácido diidrolipoico (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 em que se destacam os flavonoides e poliflavonoides (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 nucleicos (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 (Tsikas, 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).

As estatinas e seus efeitos (des) protetores?

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 isoprenoides, que servem como ligantes lipídicos de moléculas sinalizadoras intracelulares (Liao, 2005).

As estatinas também 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 mioglobulinúria. 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 e 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 à 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.

Ácido lipóico: uma alternativa?

O ácido lipóico, ou 1,2 ditiolano-3-pentanoico, 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 catalisa 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 uma das substâncias antioxidantes 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 µg/mL (González et al., 2008). Contudo, nos casos em que 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 µg/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 dihidrolipoico, 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 dois 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 órgãos avaliados, entre eles: coração, fígado, baço, rins, tireoide 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).

Nota-se que 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, observaram 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 que 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 glutathione 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.

Em estudo realizado com coelhos, constatou-se que o ácido lipóico reduz o LDL, os triglicérides e pode potencializar os efeitos hipolipemiantes da sinvastatina. 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).

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).

DISCUSSÃO

Apesar do grande uso das estatinas na prática clínica, dois pontos focais surgem para questionar sua indicação no tratamento das dislipidemias. 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.

Por isso, estudos clínicos controlados são necessários para estabelecer de maneira definitiva os potenciais terapêuticos e profiláticos do ácido lipóico em seres humanos, avaliando se ele pode ser mais efetivo para a prevenção das DCVs do que as estatinas, devido as seus efeitos antioxidantes.

ABSTRACT

Statins x lipoic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide and atherosclerosis is the most important process underlying CVD. Statins are widely used in primary and secondary prevention of CVD, though their adverse side effects, such as myopathy and hepatotoxicity, justify the search for therapeutic alternatives. Alpha lipoic acid is a potent antioxidant and its potential use to combat various conditions, such as diabetic nephropathy, metal poisoning, Alzheimer's

disease and CVD has been under intense study. The aim of this review was to gather information on the use of statins and alpha lipoic acid in the prevention and treatment of CVD. The literature suggests that in addition to the known side effects most associated with the use of statins, they can also cause reduced levels of coenzyme Q10 (CoQ10), an important mitochondrial antioxidant and electron transport chain carrier that has the capacity to antagonize oxidation of plasma low-density lipoprotein (LDL). The loss of CoQ10 can reduce adenosine triphosphate (ATP) levels in cardiac cells, further worsening the overall state of the individual. Alpha lipoic acid produces favorable metabolic and endothelial anti-inflammatory effects, without adverse side effects, and thus may be an alternative treatment for the prevention of CVD. However, more controlled clinical studies are needed to establish definitively the prophylactic and therapeutic potential of alpha lipoic acid and to decide whether it might be more effective than statins for the prevention and treatment of CVD.

Keywords: Cardiovascular diseases. Statins. Alpha lipoic acid.

REFERÊNCIAS

- Ahmada B, Saleemb U, Mahmoodc S, alamd M, Erume A. Role of Simvastatin and Antioxidants in Modulating Lipidemia. *IJPS Summer*. 2010;6(4):277-82.
- 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;32:584-88.
- Araújo MB, Prada FJA, Mello MAR. Estresse oxidativo no exercício, modelos animais e intensidade do esforço. *Motriz*. 2006;12(3):307-12.
- Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova*. 2006;29(1):113-23.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol*. 1997;29(3):315-31.
- Black S, Kushner I, Ushner I et al. C-Reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279: 487-90.
- Borges JL. Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. *Arq Bras Cardiol*. [online]. 2005;85(5):36-41
- Brasil. Ministério da Saúde. Linha do Cuidado do Infarto Agudo do Miocárdio na Rede de Atenção às Urgências. [citado 2012 jul 3]. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/.../pdf/protocolo_sindrome_coronaria.pdf.
- Budin SB, Othman F, Louis SR. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50:23-30.
- Carbonelli MG, Di Renzo L, Bigioni M, Di Daniele N, De Lorenzo A, Fusco MA. Alpha-lipoic acid supplementation:

- a tool for obesity therapy? *Curr Pharm Des.* 2010; 16(7):840-6.
- Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of Coenzyme Q10 on Myopathic Symptoms in Patients Treated With Statins. *J Am Coll Cardiol.* 2007;1409-12.
- Castagna L. Relação da doença periodontal com a espessura da parede íntima-média da artéria carótida [dissertação]. Universidade do Grande Rio, Escola de Ciências da Saúde; 2009.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An Assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(Suppl 8):77-81.
- Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of α -lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;46:29-41.
- Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47:104-73.
- Forgione M, Loscalzo J. The antioxidant hypothesis. In Tardif, J-C. Bourassa, M. G. eds. *Developments in Cardiovascular Medicine: Antioxidants and Cardiovascular Disease. The Netherlands: Kluwer Academic Press; 2000:47-57.*
- Forti N, Diament J. Efeitos indesejáveis dos hipolipemiantes: condutas na prática clínica. *Rev Assoc Med Bras.* 2008;54(4):357-62.
- Golomb BA, Evans MA. Statin Adverse Effects a Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(6):373-418.
- González OP, Moy ANL, Guzmán JM. El alfa-tocoferol y el ácido alfa-lipóico. Una sinergia antioxidante con potencial em medicina preventiva. *Rev Invest Clin.* 2008; 60(1):58-67.
- Grundy SM, Brewer Júnior BH, Cleeman JI, Smith Júnior SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004;109:433-8.
- Gvozdjakova A, Palacka P, Sumbalova Z, Mikulecky M, Murin J, Singh RB. New approach of adjunctive therapy in diabetic patients. 14th World Congress On Clinical Nutrition And 5th International Congress On Cardiovascular Diseases. 2009:53-6.
- Hoffman MA, Tritschler HJ, Bierhaus A, Zeigler R, Wahl P, Nawroth P. Lipoate effects on atherogenesis. In Fuchs, J. Packer, L. Zimmer, G. eds. *Lipoic Acid in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker; 2000:321-36.
- Ibarra MLR, González CMB, Meda BCGM, Pérez AL. Diabetes estrés oxidativo y antioxidantes. *Invest Salud.* 2006;8(1):7-15
- Kapoor VK, Dureja J, Chadha R. Synthetic drug with anti-ageing effects. *Drug Discov Today.* 2009;14:899-904.
- Koh E, Lee WJ, Lee SA, Kim EH, Cho EH, Jeong E, Kim DW, Kim MS, Park JY, Park KG, Lee HJ, Lee IK, Lim S, Jang HC, Lee KH, Lee KU. Effects of Alpha-Lipoic Acid on Body Weight in Obese Subjects. *Am J Med.* 2011;124(1):85-8
- Koury JC, Donangelo CM. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev Nutr.* 2003; 16(4):433-41.
- Krzyzanowska K, Mittermaye F, Wolzt M, et al. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1834-9.
- Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome *Pharmacology & Therapeutics.* *Pharmacol Ther.* 2009;124:259-68.
- Liao JK. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:624-9.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105:1135-43.
- Littarru GP, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition.* 2010; 26(3):5-1.
- Mahoney DJ, Parise G, Tarnopolsky MA. Nutritional and exercise-based therapies in the treatment of mitochondrial disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5 (6):619-29.
- Marcoff L , Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(23):2231-7.
- Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease. Use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr.* 2003;133(1):933-40.
- McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis.* 2011;10:217. doi: 10.1186/1476-511X-10-217.
- Melo SESFC, Yugar-Toledo JC, Coca AP et al. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(4):234-8.
- Miname MH, Santos RD, Forti N, Diament, J. O uso de estatinas é benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca?. *Arq Bras Cardiol.* [online]. 2007;88(5):127-31.
- Montenegro Neto, AN, Simões MOS, Medeiros ACM, Portela AS, Dantas PMS, Knackfuss MR. Estado nutricional alterado e sua associação com perfil lipídico e hábitos de vida em idosos hipertensos. *Arch Latinoam Nutr.* 2008;58(4):350-6.
- Montenegro Neto, AN, Simões MOS, Medeiros ACM, Portela AS, Queiroz MSR, Ramon Cunha-Montenegro R, Knackfuss MR. The correlation between anthropometric measurements and biochemical cardiovascular risk markers

- in the hypertensive elderly. *Rev Salud Pública* [online]. 2011;13(3):421-32.
- Montera VSP. Benefícios dos nutrientes antioxidantes e seus cofatores no controle do estresse oxidativo e inflamação na insuficiência cardíaca. *Rev SOCERJ*. 2007; 20(1):20-7.
- Mora S, Kidker PM. 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? *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):33-41.
- Morikama T, Yasuno R, Wada H. Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding α -lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Letter*. 2001;498(1):16-21.
- Muller EV, Aranha SRR, Roza WSS, Gimeno SGA. Distribuição espacial da mortalidade por doenças cardiovasculares no Estado do Paraná, Brasil: 1989-1991 e 2006-2008. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(6):1067-77.
- Packer L, Witf EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(2):227-50.
- Portela AS, Almeida MG, Gomes APB, Correia LP, Silva PCD, Montenegro Neto AN, Medeiros ACD, Simões MOS. Vapour Pressure Curve Determination Of Alpha-Lipoic Acid Raw Material And Capsules By Dynamic Thermogravimetric Method. *Thermochim Acta*. 2012;544:95-8.
- Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, 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 Radic Res*. 1999;31:171-9.
- Ribeiro AG, Cotta, RMM, Ribeiro, SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciênc Saúde Coletiva* [online]. 2012;17(1):7-17.
- Rodríguez GP, Matos CMM, Sintes GS, et al. Níveis de vitaminas antioxidantes em plasma de pacientes com infarto de miocárdio. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2007;26(1) about 7p. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000100001&lng=pt&nrm=iso>.
- Rosenfeldt FL, Pepe S, Linnane A, Nagley P, Rowland M, Ou R, et al. Coenzyme Q10 protects the aging heart against stress: studies in rats, human tissues, and patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;959:355-9.
- Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol*. 2004;61(6):889-92.
- Sena CM, Nunes E, Louro T, Proença T, Seiça RM. Disfunção Endotelial na Diabetes Tipo 2: Efeito de Antioxidantes. *Rev Port Cardiol*. 2007;26(6):609-19.
- Sola S, Mir MQS, Cheema A, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy 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*. 2005;11:343-8.
- Sun F, Cui J, Gavras H, Schwartz F. A novel class of tests for the detection of mitochondrial DNA-mutation involvement in diseases. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(6):1515-26.
- Tardif JC, Rhéaume E. Lipoic acid supplementation and endothelial function. *Br J Pharmacol*. 2008;153(8):1587-8.
- Teles CPS, Tavares Filho, SC, Sousa ACS, Barreto-Filho JAS. Hipertensão: um estado pró-trombótico. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):245-51.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289:1681-90.
- Tsikakos D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Radic Res*. 2005;39(8):797-815.
- Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quím Nova*. 2007;30(5):1323-38.
- Wollin SD, Jones PJH. α -Lipoic Acid and Cardiovascular Disease. *J Nutr*. 2003; 133:3327-30.
- Ying ZK, Kherada N, Farrar B, Kampfrath T, Chung YC, Simonetti O, Deiuliis J, Desikan R, Khan B, Villamena F, Sun QH, Parthasarathy S, Rajagopalan S. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sci*. 2010;86:95-102.
- Zhang WJ, Wei H, Hagen T, Frei B. Alpha-lipoic acid attenuates LPS-induced inflammatory responses by activating the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;144:4077-82.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, 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*. 1999;22:1296-301.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study). *Diabetologia*. 1995;38:1425-33.

Recebido em 02 de janeiro de 2013

Aceito para publicação em 04 de março de 2013

