

Ação do complexo da coenzima Q sob efeito do ácido á-lipoico (ALA) no tratamento da fibromialgia: Uma revisão

Action of coenzyme Q-complex under the effect of á-lipoic acid (ALA) in the treatment of fibromyalgia

Ryane Silva Oliveira¹, Ângelo Soares Castro², José Lázaro Lins Ribas³

¹ Especialista em Biologia Celular, Universidade Estadual de Feira de Santana; ² Especialista em Biologia Celular, Universidade Estadual de Feira de Santana; ³ Professor Assistente do DCBIO/UEFS, Coordenador do LAMASP/UEFS, Mestre em Imunologia (UFBA).

RESUMO

Complexo da Coenzima Q localiza-se na membrana mitocondrial interna e é responsável pelo carreamento de elétrons. A ação interdependente de tais complexos enzimáticos é imprescindível na produção metabólica de energia ATP. A Fibromialgia (FM) é uma citopatia associada à disfunção na produção de ATP. O ácido á-lipoico (ALA) está sendo proposto como um potente antioxidante otimizador da produção de energia celular. Déficits associados a substrato de transporte na cadeia respiratória são comuns, e tal disfunção mitocondrial pode estar associada à fibromialgia. Essa revisão considera aspectos envolvidos nas possibilidades de tratamento da FM com o ALA.

Palavras-chave: Ubiquinona. Fibromialgia. Tratamento associado ao ácido á-lipoico.

ABSTRACT

The Complex of Coenzyme Q is located in the inner mitochondrial membrane and is responsible for the drift of electrons. The interdependent action of such enzyme complex is indispensable in the metabolic output of energy ATP. The fibromyalgia (FM) is a cytopathy associated to the dysfunction in the output of ATP. The á-lipoic acid is being proposed as a powerful antioxidant regulator of the output of cellular energy. Déficits associated to the substrate of transport in the respiratory chain are common and such mitochondrial dysfunction can be associated to the fibromyalgia. This review considers aspects involved in the possibilities of handling of the FM with the á-lipoic acid.

Keywords: Complexo da ubiquinona. Fibromyalgia, treatment in association with á-lipoic acid.

INTRODUÇÃO

As mitocôndrias são estruturas intracitoplasmáticas que desempenham funções vitais na produção aeróbica de energia, sendo a única organela presente nas células eucarióticas a possuir DNA próprio, o DNA-mitocondrial (VASCONCELLOS; LEITE; CAVALCANTE, 2007).

A cadeia transportadora de elétrons, que conduz à fosforilação oxidativa, está presente em muitas cópias na membrana mitocondrial interna; é formada por mais de 40 proteínas, das quais cerca de 15 estão diretamente envolvidas no transporte de elétrons. Segundo Alberts (1997), a maioria das proteínas envolvidas na fosforilação oxidativa pode ser agrupada em três grandes complexos enzimáticos, cada um contendo múltiplas proteínas individuais.

Os elétrons são carreados entre os diferentes complexos por moléculas que se difundem ao longo da bicamada lipídica, captando elétrons de um complexo e entregando-os ao próximo, em uma sequência ordenada (ALBERTS et al., 1997).

As citopatias mitocondriais são doenças caracterizadas por disfunção na produção de energia em forma de ATP, metabólito final da fosforilação oxidativa de carboidratos, ácidos graxos e aminoácidos (VASCONCELLOS et al. 2007).

A ubiquinona, também denominada Complexo da Coenzima Q ou Coenzima Q10, é a forma predominante de ubiquinona humana endógena, presente na cadeia respiratória e definida como uma unidade oligomérica, localizada na membrana mitocondrial interna, que têm como função catalisar a transferência de elétrons acoplada à translocação membranar de prótons (DUARTE; SOUZA; VIDEIRA, 1995).

O nome ubiquinona é um reflexo da ubiquidade desse composto, que é encontrado em praticamente todas as células. É uma quinona lipossolúvel, que possui uma longa cadeia isoprenoide lateral, sendo que, na maioria dos tecidos de mamíferos, a ubiquinona apresenta 10 unidades de 5 carbonos isoprenoides na cadeia lateral, sendo, por isso, denominada Q10 ou CoQ10. A coenzima Q pode ser encontrada tanto na forma livre como funcionando em associação com uma ou mais proteínas; duas diferentes espécies de ferroproteínas, as que contêm o centro de ferro e enxofre. Quando a NADH desidrogenase reduzida doa seu

Recebido em 03 de fevereiro de 2011; revisado em 16 de abril de 2011.
Correspondência / Correspondence: Ryane Silva Oliveira.
Universidade Estadual de Feira de Santana/ Departamento de Biologia Celular - Laboratório de Microbiologia Aplicada a Saúde Pública. Avenida Transnordestina, SN Bairro: Novo Horizonte CEP:44036-900- Feira de Santana-BA. Email: oliveira.ryane@gmail.com

equivalente de redução através dos centros de ferro e enxofre para a ubiquinona, ela é reduzida a ubiquinol e é regenerada a forma oxidada da NADH desidrogenase. A função é coletar equivalentes de redução, não somente da NADH desidrogenase, mas também de outras desidrogenases ligadas às flavinas mitocondriais, particularmente da succinato desidrogenase e da acetil-CoA desidrogenase no ciclo de oxidação dos ácidos graxos (LEHNINGER, 1985).

Assim, a CoQ10 é um componente essencial na fosforilação oxidativa, altamente móvel, que transporta elétrons do complexo I e II para o complexo III. E sua forma reduzida, ubiquinol (Figura 1), tem efeito antioxidante, protegendo a célula do dano induzido por radicais livres (GIOVANNI et al., 2001).

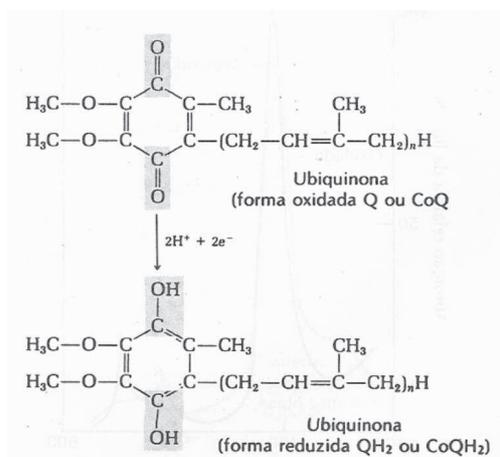


Figura 1 - Estrutura da Coenzima Q 10

Fonte: LEHNINGER, 1985

A deficiência do Complexo da Coenzima Q está envolvida em condições patológicas mitocondriais incluindo a síndrome da Fibromialgia. Segundo o estudo de Cordero e colaboradores (2009), essa síndrome está associada à deficiência do complexo da Coenzima Q nos tecidos musculares, o que pode constituir um prognóstico favorável para o tratamento da fibromialgia.

A falta de CoQ10 pode causar doenças humanas por um ou vários processos, incluindo a atividade da cadeia respiratória reduzida, a produção reforçada de espécies reativas de oxigênio e o aumento da suscetibilidade a tais radicais livres, ou ambos, além do comprometimento na síntese de pirimidinas (QUINZII et al., 2008).

O presente estudo visa a analisar a ação do ácido α -lipoico sobre o complexo da coenzima Q no tratamento da fibromialgia.

FIBROMIALGIA

As doenças musculoesqueléticas são extremamente prevalentes e representam causas de sofrimento humano, gastos em saúde pública e perda de produtivi-

dade. Estudos têm apontado índices elevados de ineficácia e iatrogenia, além de elevado custo no tratamento exclusivamente medicamentoso (BRIOSCHI et al., 2009).

A fibromialgia (FM) é uma síndrome reumática caracterizada por dores musculoesqueléticas (generalizadas e crônicas) e pela presença de pontos dolorosos, chamados *tender points*, em regiões anatomicamente determinadas. É considerada uma síndrome porque engloba uma série de manifestações clínicas, como dor, fadiga, indisposição, distúrbios do sono, entre outras, o que prejudica a qualidade de vida do indivíduo (DE PAULA et al., 2006).

Trata-se de uma condição altamente incapacitante, em que o paciente apresenta quadros de dor generalizada mediante estímulos mecânicos periféricos, piorada por distúrbios nos mecanismos supressores analgésicos endógenos (LOURENÇO, 2007).

Outros sintomas relatados com frequência são os estados depressivos, ansiedade, sintomas compatíveis com síndrome do pânico, fadiga (em especial pela manhã), déficit de memória, desatenção, obstipação ou diarreia (sintomas compatíveis com síndrome do cólon irritável), distúrbios funcionais da articulação temporomandibular secundários ao bruxismo, boca seca, cefaleia tensional ou enxaqueca. O perfil psicológico dos pacientes está associado ao perfeccionismo, à autocrítica severa, à busca obsessiva do detalhe (WEIDEBACH, 2002).

Anteriormente denominada fibrosite, a FM não era considerada uma patologia clinicamente bem definida até a década de 70, quando foram publicados os primeiros relatos sobre os distúrbios do sono, incluindo as análises polissonográficas, que permitiram um aprofundamento na investigação etiopatogênica (WEIDEBACH, 2002).

A prevalência da FM é de aproximadamente 2% na população geral, representando 15% das consultas em ambulatórios de reumatologia e de 5 a 10% nos ambulatórios de clínica geral. A proporção é de 6 a 10 mulheres para um homem, sendo nesse gênero que se manifesta um grande impacto na qualidade de vida (PROVENZA; POLLOCK; MARTINEZ, 2004). Dessa forma, a fibromialgia acomete predominantemente indivíduos do gênero feminino (90%), sem distinção de raça, com prevalência numa faixa etária entre 30 e 60 anos (SENNA; BARROS; SILVA, 2004).

Lourenço (2007) propõe como explicação para a diferença na prevalência da doença entre homens e mulheres, influências genéticas, diferenças hormonais, metabólicas, comportamentais e emocionais, que podem interferir na percepção da dor entre os gêneros. Propõe-se ainda que a mediação neuroquímica da analgesia possa ser influenciada por hormônios sexuais; anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, tendem a agir de forma mais eficaz em homens, conferindo menor eficácia entre mulheres na fase lútea do ciclo menstrual.

Essa variação na farmacocinética pode ser explicada pela diferença na distribuição de tecido adiposo corporal, peso, variações teciduais, predisposição a determinadas doenças e a resposta ao seu tratamento.

A interação entre os sistemas hormonais gonadal e adrenal vem sendo apontada como um dos sensibilizadores para a ocorrência da depressão no período reprodutivo da vida feminina (VERAS; NARDI, 2005). A queda nos níveis de serotonina, por baixa concentração de estrógeno no climatério ou no período pré-menstrual, gera, como consequência, o aparecimento de certos tipos de dor, explicando a cefaleia nessas situações (LOURENÇO, 2007). A alta prevalência de transtornos de humor pode ser resultado de mudanças hormonais associadas a um fator genético predisponente. O padrão de alterações neuroendócrinas relacionadas aos hormônios femininos e o ciclo reprodutivo tornam as mulheres mais sensíveis a fatores sociais, psicológicos e fisiológicos (VERAS; NARDI, 2005).

É importante ressaltar ainda alterações na gravidez, que estão relacionadas às necessidades fetais, visto que o ciclo jejum-alimentação é alterado e a placenta secreta hormônio estimulante de lipólise no tecido adiposo, além de esteroides que induzem um estado de resistência à insulina, resultando no aumento de consumo de glicose, o que pode ser suficiente para causar hipoglicemia materna (DEVLIN, 1998).

A síndrome fibromiálgica envolve reações fisiopatológicas que se estendem do hipotálamo às mitocôndrias, provocando alterações termorregulatórias, como intolerância ao frio, desordens do apetite, distúrbios do sono. Adicionalmente, há a redução no aporte de glicose para o interior da célula, com redução na síntese de ATP (BRIOSCHI et al., 2009).

O mecanismo gerador da dor regional ou difusa em pacientes com FM pode ser explicado por uma alteração no processamento central da dor em nível espinhal. As bases fisiopatológicas para a ocorrência de tal fenômeno repousam sobre o mecanismo de geração da dor não-nociceptiva (DNN), definida como a experiência dolorosa resultante da estimulação de neurônios não-relacionados com a dor (não-nociceptivos) na coluna espinhal. No nível molecular, estudos têm apontado o papel crucial de aminoácidos e neuropeptídeos no processo de sensibilização central (RIBEIRO; PROIETTI, 2005).

TRATAMENTO PARA A FIBROMIALGIA

A maioria dos compêndios médicos não dá prioridade às intervenções nutricionais e não-farmacológicas, apesar da efetividade ser bem documentada. Recentemente, a nutrição funcional tem alcançado ação importante nesse contexto. Opta-se, então, por condutas que inibam os desencadeadores e por nutrientes que modulem os mediadores na busca de restabelecer o equilíbrio funcional de cada sistema.

Dessa forma, tal abordagem, oferece ações úteis para auxiliar no tratamento coadjuvante da dor musculoesquelética e inflamatória, possibilitando maior eficácia terapêutica em comparação a medidas medicamentosas isoladas (BRIOSCHI et al., 2009).

O planejamento terapêutico para os pacientes com fibromialgia tem sido um desafio na prática clínica. O tratamento normalmente envolve uma abordagem bio-psico-social, podendo ser utilizados medicamentos isolados ou associados a programas terapêuticos, envolvendo a prática de exercícios físicos, hidroginástica, acupuntura ou eletroacupuntura e psicoterapia (MARTINEZ, 2002).

Atualmente, o tratamento medicamentoso é elaborado de acordo com a intensidade da dor relatada, funcionalidade e suas principais características. Dentre as classes de medicamentos utilizados, destacam-se os relaxantes musculares, os antidepressivos, os analgésicos e os anti-inflamatórios (HEYMANN et al., 2010). Ressalta-se que tais medicamentos podem conferir uma série de efeitos adversos aos pacientes.

Dentre os medicamentos empregados no tratamento dos sintomas associados à fibromialgia, citam-se os inibidores da enzima monoamino-oxidase (IMAO), inibidores de recaptção de aminas biogênicas como antidepressivos tricíclicos (ATC) e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). A maioria dos (IMAO) não inibe somente a (MAO), mas também outras enzimas, interferindo no metabolismo hepático de muitos fármacos; trata-se de uma enzima portadora de flavina, localizada primariamente na membrana externa das mitocôndrias e encontrada nos terminais nervosos, no fígado e em outros órgãos. Uma das maiores desvantagens de muitos agentes antidepressivos tem sido a multiplicidade de ações farmacológicas. Nesse contexto, as ações anti-muscarínicas, anti-histamínicas e bloqueadoras dos receptores adrenérgicos contribuem para a toxicidade desses fármacos. Os aspectos relativos à diferença entre a ação farmacológica imediata desses agentes e seus efeitos clínicos necessitam de maiores esclarecimentos; alguns autores ponderam que o aumento da concentração de neurotransmissores na fenda sináptica levaria, inicialmente, ao aumento da produção de AMP cíclico, induzindo a superatividade dos receptores β -adrenérgicos, os quais ocasionariam decréscimo da população dos receptores pós-sinápticos (ROMEIRO et al., 2003).

Os opioides também são empregados no tratamento da Fibromialgia. Ressalta-se que esses compostos ligam-se aos receptores tanto no sistema nervoso central como em outros tecidos. A ligação de um opioide endógeno ou exógeno com o receptor promove a inibição do segundo mensageiro, altera o transporte de cálcio na membrana celular e atua pré-sinápticamente, impedindo a liberação de neurotransmissor (GOZZANI, 1994).

Em relação aos efeitos cardiovasculares, os agonistas opioides produzem depressão miocárdica mínima e diminuem a frequência cardíaca. Agem no sistema nervoso central, diminuindo o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebral. Quanto ao aparelho digestivo, induzem ao aparecimento de náuseas e vômitos por estimulação direta de quimiorreceptores, além de interferirem na função respiratória, levando à depressão respiratória (dose-dependente). A depressão da ventilação se expressa por aumento da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial, caracterizando sensibilidade diminuída a frações aumentadas de gás carbônico (GOZZANI, 1994).

Os organismos eucariotos possuem enzimas antioxidantes que reagem com os compostos oxidantes e protegem as células e tecidos do estresse oxidativo. Em adição aos efeitos protetores dos antioxidantes endógenos, é necessária a sua inclusão na dieta, visto que o uso de nutrientes isolados pode atuar em sinergismo na proteção celular e tecidual, contribuindo na prevenção e tratamento de doenças (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

O ácido α -lipoico é um composto encontrado naturalmente na mitocôndria e tem sido utilizado como terapia para muitas doenças associadas ao comprometimento do metabolismo energético, tais como diabetes tipo II e polineuropatias diabéticas. A suplementação com ALA pode atuar como um potente antioxidante e melhorar o estresse oxidativo *in vitro* e *in vivo* (ARIVAZHAGAN et al., 2001). Dessa forma, estudar os possíveis mecanismos de ação envolvidos na suplementação com ALA como alternativa terapêutica para tratamento da FM é de extrema relevância, visto que o diagnóstico, a prevenção e as formas de tratamento da patologia, carecem de esclarecimentos e divulgação para população em geral.

ÁCIDO α -LIPOICO E POSSIBILIDADES DE TRATAMENTO

O ácido α -lipoico ou 1,2-ditiolano-3-pentanoico é um composto derivado do ácido octanoico que mantém suas funções de proteção contra danos oxidativos em ambas as formas, oxidada e reduzida (Figura 2). Além de atuar diminuindo o estresse oxidativo pela geração de outros antioxidantes, como vitamina C e E, além do aumento da glutathione intracelular (ISLAM, 2009).

É um antioxidante ativo tanto na fase lipídica quanto na fase aquosa, sendo facilmente digerido, absorvido e transportado para os tecidos, possuindo, assim, propriedades lipofílicas que facilitam a penetração em membranas celulares (SWARAN, 2009).

Trata-se de um composto produzido naturalmente em pequenas quantidades por plantas, animais, incluindo humanos. O ALA produzido endogenamente está ligado covalentemente a proteínas específicas que funcionam como cofatores de complexos enzimáticos mitocondriais. Assim, há um interesse científico crescente no potencial terapêutico do ácido α -lipoico (SANTOS et al., 2010).

O ALA afeta células e funções orgânicas por diferentes vias e tem sido proposto terapeuticamente em virtude do considerável efeito antioxidante, agindo

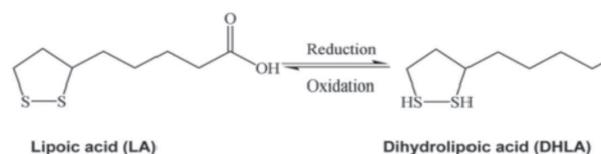


Figura 2 - Forma oxidada e reduzida do ácido lipoico.

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763257/>

na inibição de geradores de espécies reativas ao oxigênio (PACKER et al., 1995).

No processo de desidrogenação e descarboxilação do piruvato, a acetil-CoA, no ciclo de Krebs, está envolvida a ação de diferentes enzimas e coenzimas organizadas em um complexo multienzimático. Dentre as coenzimas, encontra-se o ácido lipoico, que constitui uma vitamina essencial ou fator de crescimento para vários microorganismos, podendo ser sintetizado por animais superiores. A porção central desse complexo multienzimático, à qual as outras enzimas estão ligadas, é constituída pela diidrolipoil transacetilase, uma enzima constituída por 24 subunidades, cada uma delas contendo dois grupos de ácido lipoico, ligados através de ligação amida aos grupos amino de resíduos específicos de lisina pertencentes ao sítio ativo de cada uma das subunidades. Ligadas à diidrolipoil transacetilase, encontram-se as enzimas piruvato desidrogenase e diidrolipoil desidrogenase. Os grupos lipolisil presentes na porção central da enzima funcionam como “braços” dotados de movimento e capazes de transferir átomos de hidrogênio e grupos acetil de uma enzima para outra no interior do complexo multienzimático da piruvato desidrogenase, permitindo, assim, que os intermediários da reação possam reagir rapidamente uns com os outros (LEHNINGER, 1985).

Em estudo que utilizou ratos como modelo experimental, relata-se que o ALA não foi considerado carcinogênico e não mostrou nenhuma evidência de toxicidade nos órgãos-alvo (SWARAN, 2009).

O uso do ALA como agente terapêutico para distúrbios do sono, isquemia cerebral e do miocárdio, intoxicação por metais pesados, dano causado por radiação, diabetes, distúrbios neuro-degenerativos e AIDS tem sido relatado, sendo ainda sugerido no tratamento sistêmico ou como adjuvante para cirrose hepática, arteriosclerose e doença de Chagas (PACKER et al., 1995).

O ácido α -lipoico age no tratamento da diabetes, exercendo efeito periférico na melhora do transporte e metabolismo da glicose (SILVA; GUIRRO, 2000).

Outro estudo realizado por Schwartz e colaboradores (2008) relata a ação do ALA no tratamento de distúrbios no metabolismo intermediário

de lisossomos e peroxissomos, indicando sua ação em distúrbios de metabolismo mitocondrial, o que representa uma alternativa no tratamento da síndrome fibromiálgica.

Através do estudo realizado por Santos e colaboradores (2010), foram demonstrados os efeitos do ALA sobre os níveis de monoaminas no sistema nervoso central de ratos, obtendo-se resultados consistentes com a hipótese de que o ácido α -lipoico estimula a liberação e (ou) síntese ou reduz a taxa de metabolização de monoaminas endógenas, aumentando os níveis de dopamina e norepinefrina no hipocampo de ratos. Além disso, os níveis de serotonina foram diminuídos, constituindo resultados que são de interesse, visto que doenças neurodegenerativas relacionam-se com a desigualdade desses níveis de monoaminas no sistema nervoso central.

Segundo Freitas e colaboradores (2009), o ácido α -lipoico produz efeitos através da remoção de radicais hidroxilas e da inibição da oxidação de proteínas e lipídios. Devido ao seu potente efeito antioxidante, pode ser capaz de evitar o dano neuronal ocasionado pelas espécies reativas derivadas do oxigênio produzidas durante doenças neurodegenerativas (MACZUREK et al., 2008).

Também foi descrita uma importante ação antioxidante do ALA contra o processo inflamatório cerebral induzido por radicais livres (BIEWENGA; HAENEN; BAST, 1997).

Devido a seus efeitos farmacológicos significativos durante o estresse oxidativo, sugere-se que o ALA poderá ser utilizado como potente agente terapêutico neuroprotetor e anticonvulsivante, para tratamento da epilepsia em humanos (FREITAS et al., 2009).

Evidências indicam a eficácia do tratamento utilizando suplemento Coenzima Q10 (CoQ10). O estudo de Giovanni et al. (2001) relata que a deficiência de Cq10 pode ser corrigida pela suplementação, que parece estimular a proliferação mitocondrial e evitar a apoptose. O estresse oxidativo tem sido implicado na indução de apoptose, e as mitocôndrias desempenham um papel central na regulação de vias apoptóticas, tendo importante participação na fisiopatologia de doenças mitocôndrias específicas. Observou-se, em pacientes com deficiência de Coenzima Q, a expressão de proteínas pró-apoptóticas, tais como fatores de indução de apoptose, que são estimulados por sinais apoptóticos, como dano causado por radicais livres e liberados após a formação de poros de transição de permeabilidade na membrana mitocondrial. Dessa forma, a cascata de morte celular prossegue com o recrutamento de caspases. Nesse contexto, é importante ressaltar que a suplementação utilizando CoQ10 impede a abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial e protege diferentes tipos celulares da apoptose (GIOVANNI et al., 2001).

Arivazhagan e colaboradores (2001) realizaram estudo dos níveis de peroxidação lipídica, glutathiona oxidada, antioxidantes não-enzimáticos e atividade de enzimas mitocondriais em mitocôndrias de fígado e rim de ratos, antes e após suplementação com ácido α -lipoico; observaram que o ALA diminui o risco de dano oxidativo, aumentando a atividade das enzimas mitocondriais. O aumento nos níveis de peroxidação lipídica e glutathiona oxidada (GSSG) foram observados em mitocôndrias de ratos idosos, quando comparados com ratos jovens; um aumento de radicais livres, dependente da idade, inevitavelmente eleva o dano oxidativo nas mitocôndrias bem como em toda a célula. Demonstrou-se que a administração de ALA age significativamente na redução do estresse oxidativo, o que pode ser diretamente atribuído ao aumento dos níveis de ácido diidrolipoico (forma reduzida do ácido lipoico). Adicionalmente, o ALA aumenta os níveis de outros antioxidantes, como o tripeptídeo glutathiona reduzida (GSH), vitamina C e vitamina E, que conjuntamente atuam na diminuição da produção oxidante e na otimização da resposta a danos oxidativos associados ao envelhecimento, podendo, assim, melhorar a qualidade de vida de pacientes acometidos com doenças mitocondriais.

O tratamento atual da FM não é definitivo e puramente medicamentoso. A literatura sugere que farmacoterapias com antidepressivos sejam eficazes para o alívio dos sintomas em apenas 30% a 50% dos casos, não recomendando o uso habitual de opioides ou anti-inflamatórios; além disso, o uso de inibidores de recaptção da serotonina é menos eficaz no controle da dor (LOURENÇO, 2007). Nesse contexto, é importante ressaltar a vantagem da tentativa de implantação da suplementação utilizando ácido α -lipoico como tratamento para fibromialgia. Destacam-se as possibilidades de menor risco e maior eficácia para a obtenção do melhor custo-benefício em relação aos medicamentos atualmente utilizados na abordagem terapêutica. Sabe-se que diversas reações adversas estão envolvidas no uso de antidepressivos, anti-inflamatórios e analgésicos. Em contraposição, não houve, até o momento, descrições de efeitos colaterais ou toxicidade associados à administração do ALA, sendo ele rapidamente absorvido e convertido em sua forma reduzida na maioria dos tecidos, neutralizando radicais livres e regenerando antioxidantes, além de possuir atividade anti-inflamatória.

De acordo com o estudo de Swaran (2009), o ALA pode atingir altos níveis intracelulares em 30 segundos após sua administração, devido à sua propriedade lipofílica. Doses orais administradas em ratos indicam que ALA alcança áreas do sistema nervoso central e periférico. Assim, o ácido α -lipoico é considerado um antioxidante ideal, apresentando especificidade na eliminação de radicais livres, induzindo a expressão de genes importantes na defesa antioxidante, quelando

metais e interagindo com outros antioxidantes, incluindo a GSH, como foi descrito anteriormente. Além de ser de fácil absorção, pode ser adquirido na dieta e ultrapassa facilmente a barreira hematoencefálica (PACKER, 1995).

Dessa forma, destaca-se como um agente terapêutico potencialmente eficaz para uma série de condições implicadas com dano oxidativo (SANTOS et al., 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do ácido α -lipoico como alternativa terapêutica no tratamento da fibromialgia é viável e intensifica a pesquisa para a aplicabilidade de métodos que reduzam os efeitos colaterais causados pelos medicamentos atualmente utilizados em pacientes fibromiálgicos, além de contribuir na redução de custos e na prevenção.

A fibromialgia foi considerada a segunda doença reumatológica mais frequente após a osteoartrite (HEYMANN et al., 2010). Assim, existe uma necessidade de explorar mais as causas da síndrome da fibromialgia, bem como de outras doenças associadas a distúrbios mitocondriais e as possibilidades de seu tratamento através da suplementação com antioxidantes.

REFERÊNCIAS

- ALBERTS, B. **Fundamentos da biologia celular**, 3. ed. São Paulo, 1997. 168 p.
- ARIVAZHAGAN, P. et al. Effect of DL- α -lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. **Chem. Biol. Interact.**, Amsterdam, v. 138, n. 2, p. 111-215, 2001.
- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **R. Nutr.**, Campinas, v. 12, n. 2, p.123-130, 1999.
- BIEWENGA, G. P.; HAENEN, G. R.; BAST, A. The pharmacology of the antioxidante lipoic acid. **Gen. Pharmacol.**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 315-331, 1997.
- BRIOSCHI, E. F. C. B. et al. Nutrição funcional no paciente com dor crônica. **R. Dor.**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 276-285, 2009.
- CORDERO, M. D. et al. Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. **Clin. Biochem.**, Toronto, v. 42, n. 8, p. 732-735, 2009.
- DE PAULA, G. M. et al. Performance of Eletroacupuncture in the Clinical Manifestations of Fibromyalgia. **Ter. Man.**, Londrina, v. 17, n. 4, p. 166-171, 2006.
- DEVLIN, T. M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**, 4. ed., São Paulo: Blucher, 1998. 460p.
- DUARTE, M. ; SOUZA, R.; VIDEIRA, A. Inactivation of genes encoding subunits of the peripheral and membrane arms of Neurospora complex I and effects on enzyme assembly, **Genetics.**, Austin, v. 139, n. 3, p. 1211-1221, 1995.
- FREITAS, R. M. et al. Estudos farmacológicos do ácido lipoico nas alterações comportamentais e na atividade da superóxido desmutase no corpo estriado de ratos após convulsões induzidas por pilocarpina. **R. Eletrônica. Farm.**, Goiânia, v. 6, n. 1, p. 65-72, 2009.
- GIOVANNI, S. D. et al. Coenzyme Q₁₀ reverses pathological phenotype and reduces apoptosis in familial CoQ₁₀ deficiency. **Neurology.**, New York, v. 652, p. 85-116, 2001.
- GOZZANI, J. L. Opioids and Antagonists. **R. Bras. Anestesiol.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 65-73, 1994.
- HEYMANN, R. E. et al. Consenso Brasileiro do tratamento da fibromialgia. **R. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 221-227, 2010.
- ISLAM, M. T. . Antioxidant activities of dithiol α -lipoic acid. **Bangladesh J. Med. Sci.**, Dhaka, v. 8, n. 3, p. 46-51,2009.
- LEHNINGER, A. L. **Princípios de Bioquímica**, São Paulo: Sarvier, 1985. P. 313-340.
- LOURENÇO, J. L. Efeito de um programa de reabilitação multidisciplinar para homens portadores de fibromialgia: estudo aleatorizado controlado, **Acta fisiátrica.**, São Paulo, v. 14, n. 4, 2007. p. 196-203.
- MACZUREK, A. et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, Amsterdam v. 60, p. 1463-1470, 2008.
- MARTINEZ, J. E. Estudo Qualitativo da percepção das pacientes sobre fibromialgia. **R. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 55-67, 2002.
- PACKER, L. Antioxidantes in biology. **Univ. California**, San Francisco. v. 32, p. 325-337, 1995.
- PROVENZA, J. R.; POLLOCK, D. F.; MARTINEZ, J. E. Projeto Diretrizes: fibromialgia. **Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 323-333, 2004.
- QUINZII, C. M. et al. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. **The FASEB J.**, Bethesda. v. 22, n. 6, p. 1874-1885, 2008.
- RIBEIRO, L. S.; PROIETTI, F. A. Fibromyalgia and infectious stress: possible associations between fibromyalgia syndrome and chronic viral infections. **R. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 10-29, 2005.
- ROMEIRO, L. A. S. et al. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão química medicinal. **Quim. Nova.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, p. 347-358, 2003.
- SANTOS, I. M. S. et al. Alterations on monoamines concentration in rat hippocampus produced by lipoic acid. **Arq. Neuro-psiquiatr.** São Paulo, v. 68, n. 3, p. 362-366, 2010.
- SCHWARTZ, I. V. et al. Tratamento de erros inatos do metabolismo. **Jorn. de Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84, n. 4, p. 8-19, 2008.
- SENNA, E. R.; BARROS, A. L.; SILVA, E. O. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J. Rheumatol.**, Toronto, v. 31, p. 594-597, 2004.
- SILVA, C. A; GUIRRO, R. The effect of metformin and lipoic acid on glycongen reserves of denervated and diabetic rat muscles. **Medicina.** (Ribeirão Preto), Ribeirão Preto, v. 33, p. 490-498, 2000.
- SWARAN, J. S. F. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. **Oxid. Med. Cell. Longev.**, Austin, v. 2, n. 4, p. 191-206, 2009.
- VASCONCELLOS, L.; LEITE, A.; CAVALCANTE; J. Psychothicsyndrome developing into dementia as a clinical manifestation of mitochondrial DNA deletion. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 65, n. 1, p. 114-117, 2007.
- VERAS, A. B.; NARDI, A. E. Hormônios sexuais femininos e transtornos de humor. **J. Bras. psiquiatr.**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 1, p. 57-68, 2005.
- WEIDBACH, W. F. S. Fibromialgia: Evidências de um substrato neurofisiológico. **R. da Assoc. Med. Bras.** São Paulo, v. 48, n. 4, p. 275-296, 2002.