

Ácido Lipóico no Estresse Oxidativo: Prevenção e Manejo da Infecção Viral por COVID-19

Lipoic Acid in Oxidative Stress: Prevention and Management of Covid-19 Infection Viral

Érica da Silva Romão Cassiano^{*a}, Chimara Sanches^a, Patrícia Azevedo de Lima Masuda^a

^aUniversidade Anhanguera de São Paulo. SP, Brasil.

*E-mail: ericaromaocassiano@gmail.com

Resumo

A Covid-19 é uma doença infecciosa que trouxe diversos impactos econômicos, sociais, culturais e políticos desde 2019. Grupos de pesquisa no mundo todo tem se dedicado há uma busca constante no manejo e tratamento da infecção. A vacina foi fundamental ao controle da doença, entretanto, o vírus permanece ativo com alta taxa de transmissão e há uma grande preocupação com a evolução, especialmente com o surgimento de novas variantes. A doença é causada pelo vírus SARS-Cov-2, que através da proteína viral Spike (S) liga-se aos receptores humanos de ECA 2, e através da protease (TMPRSS2) inicia o processo de replicação viral, liberando principalmente espécies reativas ao oxigênio (EROS), levando a hipercitocinemia promovendo reações inflamatórias que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência respiratória e de outros órgãos, com consequência de choque e coagulação intravascular disseminada. O Ácido Lipóico (AL) encontrado em fontes alimentares é considerado um antioxidante universal, e vem demonstrando potencial para alterar o curso de uma infecção agindo como um “eliminador” de radicais livres, inibindo e atuando na inflamação com ações antivirais que podem neutralizar o estresse oxidativo induzido pelo vírus. Esta revisão descreve as principais funções do ácido lipóico no sistema antioxidante e controle da hipercitocinemia e apresenta de forma diferenciada os mecanismos principais do AL nesta regulação.

Palavras-chave: Antioxidante. Covid-19. Estresse Oxidativo. Ácido Lipóico. Ácido α -Lipóico. Lipolisina

Abstract

Covid-19 is an infectious disease that has brought several economic, social, cultural and political impacts since 2019. Research groups around the world have been dedicated to a continuous search for the management and treatment of the infection. The vaccine was fundamental to the control of pandemic, however, the virus remains active with a high transmission rate and there is a concern with its evolution, especially with the emergence new variants. The disease is caused by the SARS-Cov-2 virus, in which the viral Spike (S) protein binds to human ACE 2 receptors and protease TMPRSS2 initiates the viral replication process, releasing oxygen-reactive species (ROS), leading to hypercytokinemia and promoting inflammatory reactions that can lead to the development of respiratory and other organ failure, such as shock and disseminated intravascular coagulation. Lipoic acid (LA) found in food sources is considered a universal antioxidant and has shown the potential to alter the course of an infection by acting as a “scavenger” of free radicals, inhibiting and acting on inflammation with antiviral actions that can neutralize stress. This review describes the main functions of LA in the antioxidant system and control of hypercytonemia and it presents the main mechanisms of LA in this regulation.

Keywords: Antioxidant. Covid-19. Oxidative Stress. Lipoic Acid. Lipoic α -Acid. Lipolysine.

1 Introdução

O coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, atualmente um problema de saúde pública mundial (DRAGOMANOVA *et al.*, 2021), cujas variantes apresentam maior capacidade de transmissão. A prevalência é variável, sendo o continente europeu o detentor do maior número de casos e mortes, 235.857.187 casos confirmados até o dia 20 de julho de 2022. O Brasil, nesta mesma data, possuía mais de 33 milhões de casos confirmados e mais 675 mil mortes (WHO, 2022). O novo coronavírus pode afetar pulmões e vias aéreas muitas vezes com consequências letais levando à morte (POLONIKOV, 2020).

A gravidade da doença está relacionada com a alta

concentração de EROs e aumento de neutrófilos e linfócitos, que promovem uma série de eventos biológicos, impulsionando a resposta patológica do hospedeiro (LAFORGE *et al.*, 2020; DE FLORA *et al.*, 2020). Desta forma, há uma relação direta entre estresse oxidativo e gravidade da doença, bem como com outras doenças prévias capazes de alterar o balanço oxidativo. Os indivíduos infectados com sintomas moderados e graves da doença demonstraram ter níveis mais baixos de glutatona (GSH) enquanto os níveis de espécies reativas ao oxigênio (EROs) foram mais altos comparados aos indivíduos com níveis mais leves da doença.

O ácido lipóico (AL) é um composto organossulfurado encontrado naturalmente em quase todas as espécies vegetais e animais. O AL é considerado um antioxidante universal,

pois combate os radicais livres tanto em meio aquoso como em meio lipídico, além de regenerar os antioxidantes já oxidados (MARRACCI *et al.*, 2002). Diversos estudos apontam para a utilidade do ácido lipóico como agente terapêutico para diversos distúrbios neurodegenerativos e outras condições clínicas, como o Alzheimer, tratamento da arteriosclerose, além de características hipoglicemiantes, que absorvem a glicose para os músculos e adipócitos, melhorando a sensibilidade e resposta a insulina, e prevenção do envelhecimento (DIETRICH *et al.*, 2018; SEIFAR *et al.*, 2017).

Este trabalho tem o objetivo de descrever os principais mecanismos relacionados ao estresse oxidativo no COVID-19 e sua associação frente a resposta antioxidante, especialmente pelo efeito do ácido lipóico.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Realizou-se uma pesquisa abrangente que ocorreu entre dezembro de 2021 e maio de 2022 sem restrição de período, considerando-se artigos publicados em inglês, português e espanhol. O rastreamento dos artigos foi realizado nas bases de dados PubMed/Medline, Scielo e Portal Regional BVS, utilizou-se como descritores “ácido lipóico”, “antioxidante”, “estresse oxidativo”, “Sars-Cov2” e “Covid19”. Inicialmente foram selecionados artigos que abordavam os benefícios do ácido lipoico no Covid-19 e seus mecanismos antioxidantes e posteriormente os artigos com maior detalhamento das vias do estresse oxidativo. Foram considerados na pesquisa artigos originais e artigos de revisão.

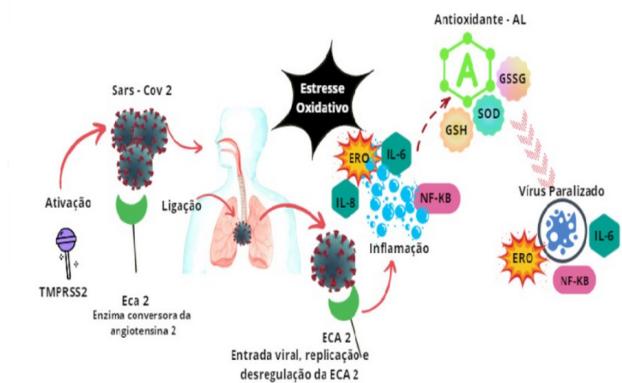
Após a busca 70 artigos foram avaliados, sendo 47 selecionados e 23 excluídos após a leitura do resumo ou introdução. O distanciamento do tema, aspectos celulares aprofundados das consequências da infecção, como por exemplo alteração de sinalizadores nos danos neurológicos, descrição de contaminação bacteriana na pneumonia, e artigos não indexados foram os critérios de exclusão. Os artigos selecionados foram publicados de 1997 até 2022. Os principais achados se concentraram na descrição do mecanismo de estresse oxidativo frente a infecção do COVID, o papel da ECA 2 e fatores de transcrição na relação da infecção com doenças crônicas (HUANG *et al.*, 2020; TROUGAKOS *et al.*, 2021; HAHN; OLIVEIRA; BOCK, 2017; PASINI *et al.*, 2021), efeito do ALA nas doenças crônicas, efeito protetor do ALA na infecção/estresse oxidativo (ROCHETTE *et al.*, 2015; SUHAIL *et al.*, 2020; HATI, 2020) e alguns achados da síntese e teor de ALA em fontes alimentares (NOGUEROL *et al.* 2021, LODGE *et al.*, 1999).

2.2 Patogênese do Covid

O mecanismo fisiopatológico da infecção parece estar associado a mecanismos de sinalização celular envolvendo receptores celulares e fatores de transcrição, além da resposta

imunológica exacerbada, resposta antioxidante e doenças pré-existent (Figura 1).

Figura 1 – A progressão da infecção se dá pela ligação do SARS-COV 2 à proteína ECA 2 e ativação da protease TMPRSS2 comprometendo especialmente as vias aéreas inferiores (pulmão) pela intensa inflamação originada com o aumento de EROs e produção de citocinas inflamatórias. O AL é capaz de alterar o curso da infecção: elimina radicais livres; reduz a produção de EROS; inibe a via inflamatória do NF-KB, e consequentemente reduz a secreção das citocinas pró – inflamatórias (IL-6 e IL-8). Esse mecanismo regulatório é ativado pelo aumento dos níveis de GSH/GSSG, controlando a gravidade da doença



Fonte: Os autores.

A ECA 2 é uma proteína transmembranar presente em diversas células do corpo, como coração, tecido adiposo e tecido epitelial do sistema respiratório, ela é responsável pela regulação da pressão arterial dentro do sistema Renina-Angiotensina e possui função protetora contra danos respiratórios, cardíacos, renais, endoteliais e hepáticos (HUANG *et al.*, 2020; TROUGAKOS *et al.*, 2021). A ECA 2 está presente em maior número em pacientes portadores de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares sugerindo provável associação desta via com a gravidade da doença por COVID-19 em portadores de doenças crônicas não transmissíveis.

O SARS-CoV-2, através da proteína viral Spike (S), liga-se aos receptores humanos de ECA 2 através da protease (TMPRSS2), que possui função de clivar glicoproteínas do novo coronavírus e permitir assim o processo de replicação viral, causando a regulação negativa de mediadores antivirais endógenos, liberando NF-κB, espécie reativa de oxigênio (EROs) e proteína pró-apoptótica (ROCHETTE-*et al.*, 2013).

O Nrf2 (fator nuclear derivado de eritróide 2) é uma via essencial no aumento das defesas antioxidantes do corpo, e esta via é inibida em formas graves de infecção por SARS-Cov-2, logo os indutores farmacológicos de Nrf2 podem dificultar essa replicação viral e representar um novo tratamento potencial para a pandemia de COVID-19. (HAHN; OLIVEIRA; BOCK, 2017);(PASINI *et al.*, 2021).

Esses mecanismos de sinalização são destaques na patogênese da infecção por SARS-COV e representam um

desbalanço no potencial inflamatório (liberação de NF- κ B e EROs) e perfil antioxidante (via do Nfr2 e GSH) refletindo um desequilíbrio na homeostase redox.

Os agravos do COVID-19 são reconhecidos por uma “tempestade de citocinas”, liberação maciça de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF- α e quimiocinas como CXC quimiocina 10 (CXCL10) e CC- quimiocina 2 (CCL2) (FAGONE *et al.*,2020; ABU-FARHA *et al.*,2020).

A hipercitocinemia pode promover reações inflamatórias, que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência respiratória e de outros órgãos, com consequência de choque séptico e coagulação intravascular disseminada (FAGONE *et al.*,2020; ABU-FARHA *et al.*,2020).

Os múltiplos órgãos que são afetados pelo SARS-Cov2 são o coração, os rins e os SNC – Sistema Nervoso Central. Além disso esses pacientes podem ter alteração de níveis elevados de creatinina sérica, proteinúria e hematuria e podem desenvolver sintomas neurológicos, como dores de cabeça, parkinsonismo, anosmia e diátese trombogênica. (CAVALLI *et al.*, 2020; TANCHEVA *et al.*,2020).

2.3 Estresse oxidativo

Estresse oxidativo é um distúrbio metabólico no qual moléculas instáveis, também denominadas espécies reativas, ocasionam injúrias celulares. Quando essas espécies são formadas através do metabolismo do oxigênio são denominadas EROS (Espécies reativas de oxigênio), moléculas tóxicas que precisam da ação de mecanismos de proteção endógenos e exógenos, os antioxidantes. As EROS, também denominadas radicais livres, têm fundamental importância na manutenção do equilíbrio metabólico celular, pois em baixa concentração ou em níveis ótimos, estas moléculas são funcionais e atuam na defesa do organismo (DA *et al.*, 2017a).

Quando a produção dessas espécies excede a capacidade antioxidante do organismo, o metabolismo celular entra em estresse oxidativo (CAMPOS; LEME, 2018).

O sistema de defesa antioxidante é constituído por compostos enzimáticos e não-enzimáticos, estando presente tanto no organismo (localizados dentro das células ou na circulação sanguínea), como nos alimentos ingeridos (DA *et al.*, 2017a).

2.4 Sistema enzimático

É formado por um conjunto de enzimas produzidas naturalmente pelo organismo:

- Catalase (CAT): converte o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em H_2O e O_2 , impedindo o seu acúmulo;
- Glutathione Peroxidase (GPX): também tem propósito de impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio, porém a ação da GPX depende da ação do ciclo redox da glutathione, um tripeptídeo existente no organismo na forma reduzida (GSH) e oxidada (GSSG).
- Superóxido Dismutase (SOD): importante defesa antioxidante na maioria das células expostas ao oxigênio, pode ser encontrada no citoplasma e na mitocôndria.

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) é pouco reativo frente às moléculas orgânicas que não contém metais de transição. No entanto, desempenha um papel importante no estresse oxidativo por ser capaz de transpor facilmente as membranas celulares e gerar o radical hidroxila (OH^\cdot). Ele oxida proteínas que contém resíduos de metionina ou grupo tiol muito reativo, GSH por exemplo (PRASAD *et al.*,2007)

As mitocôndrias são consideráveis fontes de O_2 e, como a presença deste ânion-radical pode causar sérios danos, elas são ricas em SOD que o convertem em H_2O_2 . O peróxido de hidrogênio produzido é então parcialmente eliminado por catalases, glutathione peroxidase e peroxidases ligadas à tioredoxina, mas devido à baixa eficácia de eliminação grande parte do H_2O_2 é liberado para a célula. (PRASAD *et al.*,2007)

2.5 Sistema não enzimático

O sistema de defesa não enzimático, engloba os compostos antioxidantes, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos. O ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respetivamente, são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes. Outros carotenoides sem atividades de vitamina A, como licopeno, luteína e zeaxantina (FERREIRA *et al.* 1997).

A análise da capacidade antioxidante in vivo dos compostos não-enzimáticos depende de algumas modificações, entre elas: absorção e biodisponibilidade em condições fisiológicas; concentração plasmática ideal para desempenhar sua atividade antioxidante; tipos de radicais livres gerados no processo oxidativo; em qual compartimento celular foram gerados e como foram gerados. A ação de determinado antioxidante pode, portanto, variar de acordo com o compartimento celular ou tecido no qual atua (BIANCHI *et al.* 1999). A vitamina C por exemplo apresenta intensa atividade antioxidante contra radicais livres gerados em meio hidrofílico. No entanto, a vitamina C pode não ser capaz de inibir os radicais livres que propagam as reações de peroxidação lipídica em meios lipofílicos (BIANCHI *et al.* 1999).

2.6 Vitamina C

O ácido ascórbico, forma ativa da vitamina C, é uma importante molécula que auxilia no combate a diversas infecções por ser um importante antioxidante hidrossolúvel (HEMILA, 2006). O ácido ascórbico desempenha um papel importante em nosso organismo, além de atuar como agente redutor, reduzindo os metais de transição (de Fe^{2+} e Cu^{2+}) que é o estado reduzido para o estado oxidado, e está atualmente nos sítios ativos das enzimas ou nas formas livres no organismo humano (HALLIWELL *et al.* 1998).

O ácido ascórbico é um excelente agente redutor e pode ser oxidado pela maioria das EROS e ERN que são constituídas nos compartimentos aquosos do organismo, levando em consideração que o ascorbato converte as EROS e ERN em

especeis inofensivas e que os derivados do ascorbato são pouco reativos, agindo como antioxidantes *in vivo* (HEMILA, 2006).

Alguns autores sugerem a ingestão diária de doses maiores de ascorbato devido a suas propriedades para proteção contra o desenvolvimento de doenças crônicas, cardiovasculares e de alguns tipos de câncer (HALLIWELL *et al.* 1998).

O ácido ascórbico indiretamente pode induzir as reações de radicais livres, porém em função do Fe que se encontra na maior parte do tempo ligado as proteínas de transportes ou armazenamento, em situação normal as propriedades antioxidantes do ascorbato superam sua propriedade pró-oxidantes (HALLIWELL *et al.* 1998).

O ascorbato pode operar contra a peroxidação de lipídios de formas diferentes, no plasma sanguíneo e na prevenção através da reação com as EROS e ERN presentes, ou na restauração ofertando hidrogênio ao radical líquido, desenvolvendo assim seu papel na prevenção de doenças (BUETTNER *et al.* 1993).

2.7 Vitamina E

O α -tocoferol ou vitamina E é composto por quatro tocoferóis e secundariamente por quatro tocotrienóis, sendo que o α -tocoferol entre eles é mais ativo. Pesquisas demonstram que a vitamina E é um inibidor eficaz da peroxidação lipídica *in vivo*. Essas substâncias atuam como doador de H para o radical peroxila interrompendo a reação integral em cadeia (ROBERTS *et al.* 2007).

O tocoferol pode contrapor-se com até dois radicais peroxila e neste caso o tocoferol é irreversivelmente desativado. Para que não seja desativado requer o mecanismo de regeneração sinérgico com o ascorbato nas membranas celulares e com ubiquinona (Coenzima Q10) na membrana mitocondrial (ROBERTS *et al.* 2007).

No entanto, estudos cinéticos realizados *in vitro* demonstram que o α -tocoferol possui uma constante de

velocidade grande ($k = 235 \pm 50 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) para a transferência do $\text{H}\cdot$ para um radical peroxila (BURTON *et al.* 1981). Essa constante é maior que para a maioria dos antioxidantes sintéticos e ligeiramente superior aos outros tocoferóis: β -tocoferol ($k = 166 \pm 33 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), γ -tocoferol ($k = 159 \pm 42 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) e δ -tocoferol ($k = 65 \pm 13 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Esses resultados estão em acordo com o observado em testes *in vivo* (BURTON *et al.* 1981).

2.8 Benefícios do Ácido Lipoico

O ácido lipoico (AL) aumenta o nível de GSH reduzido e, além disso regenera as vitaminas C e E como parte do sistema de defesa antioxidante. O AL estimula a produção de insulina e melhora a utilização da glicose, melhorando assim o dano oxidativo causado pela hiperglicemia (KAMENOVA, 2006). Em pacientes com diabetes tipo 1, o AL levou a regulação negativa do NF- κ B nos monócitos (HOFFMAN, 1998).

Foi demonstrado que o AL pode minimizar os sintomas da neuropatia diabética, diminuir o risco de retinopatia diabética (ZIEGLER *et al.*, 1999; NAGAMATSU *et al.*, 1995; ANDRONE *et al.*, 2005), melhorar a disfunção endotelial e diminuir os riscos de ataques cardíacos e acidente vascular cerebral (JONES *et al.*, 2002; ZIEGLER *et al.*, 1997). O antioxidante AL é conhecido como um fármaco terapêutico para diabetes, pode facilmente penetrar na barreira hematoencefálica modulando o dano neuroinflamatório, evitando a morte neuronal nas doenças de Parkinson e Alzheimer. O AL também reduz significativamente a resposta inflamatória da micróglia, regula negativamente a produção de citocinas pró - inflamatória, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e IL-6, além de outras moléculas citotóxicas, como óxido nítrico e EROS (TANCHEVA *et al.*, 2020; TZVENTANOVA *et al.*, 2018). O Quadro 1 apresenta alguns resultados de pesquisas de suplementação com ALA em diversas situações de estresse oxidativo.

Quadro 1 - Exemplos de estudos com suplementação de ALA em situações diversas de estresse oxidativo em modelos humanos e animais

Situação de Estresse Oxidativo	Intervenção/Tempo	Ácido Lipoico isolado ou combinado + dosagem	Resultado	Referência
Covid 19	Pacientes com infecção grave. 8 pacientes receberam ALA e 9 pacientes tratamento padrão, monitorados por 7 dias	Suplementação intravenosa 1:1 Ácido Lipoico ALA 1200 mg/solução salina (placebo)	A mortalidade por todas as causas em 30 dias tendeu a ser menor no grupo ALA (3/8, 37,5%) em comparação ao grupo placebo (7/9, 77,8%, P= 0,09)	Zhong <i>et al.</i> 2019
Hiposmia/Anosmia	Total de 23 pacientes, idade média de 57 anos, duração média de perda olfativa, 14 meses; 19 hiposmia e 4 anosmia funcional	ALA via oral na dose de 600 mg/dia; prescrito por um período médio de 4,5 meses	Função olfativa: 30% não houve alteração, 9% exibiram diminuição moderada; 26% mostraram aumento moderado e 35% aumento significativo. A recuperação do olfato tendeu a ser mais pronunciada em pacientes mais jovens do que em pacientes acima da idade de 60 anos (P=0,018)	Hummel <i>et al.</i> 2002

Continua...

Diabetes	Doze pacientes com média de idade 52,9 anos. Diabetes tipo II e obesos	ALA via oral 600 mg 2x ao dia por 4 semanas	Aumento da sensibilidade a insulina de 3,20 para 5,95 mg/Kg/min em média (p<0,01)	Kamenova 2006
Alzheimer (DA)	Animais: 18 ratos Wistar machos (180-200g) com demência	3 grupos: controle (soro fisiológico), escopolamina e ALA (30 mg/Kg) + escopolamina por 11 dias	Grupo ALA apresentou aumento significativo na memória e aprendizagem em 42% comparado ao grupo escopolamina, e preveniu a redução de GSH	Tzvetanova <i>et al.</i> 2017

Fonte: dados da pesquisa.

2.9 Ácido Lipoico no Covid – 19

Várias evidências indicam que o AL tem um efeito potencialmente benéfico na infecção por SARS-CoV-2. Na verdade, a afinidade do SARS-CoV-2 para o receptor ECA2 é aumentada pela oxidação de resíduos de cisteína na proteína S viral (RBD) e membrana celular ECA2 (domínio da peptidase). Logo, o desequilíbrio da homeostase redox pode ser um fator importante para a infecção por SARS-CoV-2 (SUHAIL *et al.*, 2020).

No caso do tratamento com AL, o processo de entrada do SARS-CoV-2 na célula pode ser prejudicado. Além disso, ao reduzir o nível de EROs, o AL pode exercer efeitos anti-inflamatórios e reduzir a secreção de citocinas pró – inflamatórias (ROCHETTE *et al.*, 2015; SUHAIL *et al.*, 2020; HATI, 2020). Ao manter uma alta proporção endógena de GSH / GSSG, o AL pode prevenir formas graves de COVID-19, devido a uma translocação nuclear deficiente de Nrf2, os níveis de GSH diminuem em COVID-19.

O AL possibilita a síntese de GSH, que aumenta a captação celular e o fator limitante da taxa de síntese de glutathiona. E assim ativa as vias de sinalização de Nrf2-ARE, aumentando a atividade de glutamato-cisteína ligase, enzima limitadora da taxa na produção de GSH (GULOYAN *et al.*, 2020).

Acredita-se que o AL reduza o dano oxidativo mitocondrial, pois atua como um cofator para o α -cetoglutarato desidrogenase, ou seja, sinalizador do estado redox mitocondrial que regula a liberação do citocromo c mitocondrial e a morte celular (MC LAIN *et al.*, 2011; TRETTER *et al.*, 2005)

Recentemente, o ensaio randomizado simples-cego realizado no Hospital Jin Yin Tan, Wuhan, China, com 17 pacientes infectados por COVID-19 gravemente doentes, foram designados na razão 1:1, o grupo intervenção recebeu AL (1200 mg / d, intravenoso) uma vez ao dia mais o tratamento padrão enquanto o grupo placebo recebeu o tratamento padrão mais infusão de solução salina por 7 dias. O AL foi associado a uma redução da pontuação de SOFA em relação ao período basal, e uma taxa de mortalidade duas vezes menor que a observada no grupo placebo (37,5% no grupo intervenção; 77,8% no grupo placebo) (ZHONG *et al.*, 2020).

Outras propriedades do ácido α -lipoico também vem sendo estudada em relação ao seu potencial antioxidante sob sinais/ sintomas nas infecções virais, visto que a liberação de fatores neurais está associada a melhora da função olfatória. Seock

et al. (2009) demonstraram efeito benéfico na recuperação da função olfatória após infecção (Hiposmia ou Anosmia) com uma dose de 600 mg/dia administrada por via oral em um período médio de 4,5 meses. Anteriormente, Temmel *et al.* (2002) identificaram que as respostas ao ácido α -lipoico foram variáveis e difíceis de analisar em pacientes com hiposmia ocasionada por diversas patologias e/ou condições clínicas, especialmente pelo seu uso como terapia combinada (Prednisolona e ácido lipoico).

Dentro do cenário atual, pandemia versus recomendações para o tratamento, o guideline da Sociedade Renal Britânica (HOPKINS *et al.*, 2021) considera que ainda há poucos estudos sobre o uso em distúrbios olfativos, e sugere que não seja recomendado a suplementação do ácido lipoico para paciente isolado com Covid-19. Embora alguns outros estudos apontam que o antioxidante tem benefícios e efeitos terapêuticos nas doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes e doença cardiovascular, estes estudos não apresentam quantidades exatas a ser utilizado na suplementação. (HOPKINS *et al.*, 2021).

2.10 Síntese do ácido lipoico e fontes alimentares

O antioxidante AL cujo efeito terapêutico é de um fármaco natural, pode alterar o curso de uma infecção agindo como um eliminador de radicais livres, inibindo e atuando na inflamação com ações antivirais específicas reduzindo os sintomas, destinado a neutralizar o estresse oxidativo induzido pelo vírus (SOLMONSON *et al.*, 2017). O AL é um antioxidante com efeito farmacológico que tem potencial para tratamento da infecção por SARS-Cov-2.

O AL é um composto organossulfurado, com dois átomos de enxofre, no C6 e C8, conectados por uma ligação dissulfeto e é cofator de pelo menos cinco sistemas enzimáticos (TORT *et al.*, 2016)

A síntese do AL ocorre no fígado, no interior das mitocôndrias através de um processo complexo que requer a função adequada da síntese de ácidos graxos do tipo II e a biogênese do ferro-enxofre (Fe-S) (SOLMONSON *et al.*, 2017). Por meio da biossíntese de ácidos graxos e na forma da proteína transportadora octanoil – acila é produzido o precursor do AL o ácido octanóico, então dois hidrogênios do ácido octanóico são substituídos por grupos de enxofre por meio de um mecanismo de SAM (S-adenosil-metionina),

e através da enzima lipoil sintase, que catalisa as reações de inserção de enxofre, produzindo o ácido lipóico (NOGUEROL *et al.* 2021).

A partir do ácido octanóico, tanto plantas como animais são capazes de sintetizar o ácido lipóico. Em eucariontes o ácido lipóico está ligado covalentemente a um resíduo de lisina de cinco distintas proteínas mitocondriais. A síntese do ácido lipoico ainda não foi totalmente esclarecida, mas sabe-se que seu precursor direto é o ácido octanoico e o enxofre um cofator, que pode estar presente sobre a forma de resíduos de cisteína e metionina (LODGE *et al.*, 1999).

O ácido lipoico exógeno tem função terapêutica comprovada, porém sua ação como antioxidante quando ligado a compostos proteicos permanece desconhecido. A literatura é escassa na quantificação do ácido lipoico, Lodge em 1999 avaliou amostras de plantas e animais e quantificou o ácido lipoico endógeno, na forma de lipolisina, por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Destaca-se que a lipolisina apresenta efeito antioxidante, ou seja, proteção contra o estresse oxidativo.

Quadro 2 - Conteúdo de lipolisina em tecidos animais e vegetais

Fonte	µg/g de Peso Seco	Em 100g de Alimentos
Bovina	0,97 ± 0,07	98,28 µg
Gema de ovo	0,05 ± 0,07	2,5 µg
Espinafre	3,15 ± 1,11	290 µg
Brócolis	0,94 ± 0,025	85 µg
Tomate	0,56 ± 0,23	52 µg
Ervilha	0,39 ± 0,07	30 µg
Couve (Bruxelas)	0,39 ± 0,21	33,6 µg

Valores em 100g de alimentos estimado a partir da umidade (%)

Fonte: Adaptado de Lodge *et al.* (1999).

3 Conclusão

O AL tem demonstrado ter um papel preventivo em casos graves de Covid-19 e benefícios na redução do estresse oxidativo. O AL dentre inúmeras funções pode estimular a produção de insulina, modular o dano neuroinflamatório e está diretamente ligado à redução de EROS. Na covid-19, estudos confirmaram que o tratamento com AL prejudicou a entrada do SARS-COV2 através da proteína ECA 2, além de diminuir a taxa de mortalidade dos pacientes graves. Mesmo com alguns estudos apontando resultados positivo, a relação entre a suplementação do AL e Covid-19 ainda é muito obscura e são necessários mais estudos, especialmente estudos randomizados que avaliem o efeito da suplementação por via oral e/ou suplementação endovenosa do AL, controlando fatores de confusão como por exemplo outros fármacos, tanto na prevenção como no tratamento do COVID-19 e suas variantes, bem como na relação com outras comorbidades que estão diretamente associadas ao estresse oxidativo.

Referências

ABU-FARHA, M. *et al.* The role of lipid metabolism in COVID-19 virus infection and as a drug target. *Int. J. Mol. Scie.*,

v.21, n.10, p.3544-3555, 2020. doi: 10.3390/ijms21103544.

ANDRONE, L. *et al.* In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy. *In Vivo*, v.14, n. 2, p. 327-330, 2000.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr.*, v.12, n.2, p.123-30, 1999. doi: 10.1590/S1415-52731999000200001

BUETTNER GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys*, v.300, n.2, p.535-543, 1993. doi: 10.1006/abbi.1993.1074.

BURTON, G. W.; INGOLD, K. U. Autoxidation of Biological Molecules. 1. The Antioxidant Activity of Vitamin E and Related Chain-Breaking Phenolic Antioxidants in Vitro. *Journal of the American Chemical Society*, v. 103, n. 21, p. 6472-6477, 1981. doi: 10.1021/ja00411a035

CAMPOS, M. T. G.; LEME, F. DE O. P. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. *Pubvet*, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2018. doi: 10.22256/PUBVET.V12N1A10.1-8

CAVALLI, E. *et al.* Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 46, n. 3, p. 903-912, 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4659

KAMENOVA, P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. *Hormones (Athens, Greece)*, v. 5, n.4, p. 251-280, 2002. doi: 10.14310/horm.2002.11191.

DA, S. *et al.* Relação Entre Espécies Reativas De Oxigênio E a Promoção Carcinogênica Inert Relationship Between Reactive Species of Oxygen and Carcinogenic Promotion. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR*, v. 20, n. 3, p. 174-179, 2017.

DE FLORA, S.; BALANSKY, R.; LA MAESTRA, S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB Journal*, v. 34, n. 10, p. 13185-13193, 2020. doi: 10.1096/fj.202001807

DIETRICH, *et al.* Early alpha-lipoic acid therapy protects from degeneration of the inner retinal layers and vision loss in an experimental autoimmune encephalomyelitis-optic neuritis model. *Journal of neuroinflammation*, v. 15, n. 1, p. 71-77, 2018. doi: 10.1186/s12974-018-1111-y

DRAGOMANOVA, S. *et al.* Therapeutic potential of alpha-lipoic acid in viral infections, including COVID-19. *Antioxidants*, v. 10, n. 8, p. 1-12, 2021. doi: 10.3390/antiox10081294

FAGONE, *et al.* Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and predicts tailored therapeutic strategies. *Autoimmunity reviews*, v.19, n.7, p. 1-10, 2020. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102571

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L. S. Defesa E Estresse Oxidativo. *Medicina*, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997. doi: 10.1590/S0104-42301997000100014

FRATTA PASINI, A. M. *et al.* Potential role of antioxidant and anti-inflammatory therapies to prevent severe sars-cov-2 complications. *Antioxidants*, v. 10, n. 2, p. 1-22, 2021. doi: 10.3390/antiox10020272.

GULOYAN, V. *et al.* Glutathione supplementation as an adjunctive therapy in COVID-19. *Antioxidants*, v. 9, n. 10, p. 1-22, 2020. doi: 10.3390/antiox9100914.

HAHN, G. F.; OLIVEIRA, J. R. DE; BOCK, P. M. The role of

- factor 2 erythroid nuclear factor 2 (Nrf2) in diabetes mellitus. *Clin Biomed Res*, v. 37, n. 3, p. 203–213, 2017. doi: 10.4322/2357-9730.73884
- HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, v. 141, n. 2, p. 312–322, 2006. doi: 10.1104/pp.106.077073.
- HATI, S.; BHATTACHARYYA, S. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega*, v. 5, n. 26, p. 16292–16298, 2020. doi: 10.1021/acsomega.0c02125
- HEMILA H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms: factors affecting the magnitude of the benefit. *Med Hypotheses*, v.52, n.2, p.171-178, 1999. doi: 10.1054/mehy.1997.0639
- HOFFMAN, B.B.; SHARMA, K.; ZIYADEH, F.N. Potential role of TGF- β in diabetic nephropathy. *Mineral Electrol. Metabol.*, v.24, n.2/3, p.190-196, 1998. doi: 10.1159/000057369
- HUANG, Y. *et al.* Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol. Sinica*, v.41, n.9, p.1141-1149, 2020. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4.
- JOHNS HOPKINS. Estados Unidos, 20 de julho de 2022. Disponível em <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em 20 de julho de 2022.
- JONES *et al.* Uptake, recycling, and antioxidant actions of alpha-lipoic acid in endothelial cells. *Free Rad. Biol.Med.*, v.33, n.1, p.83-93, 2002. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00862-6.
- LAFORGE, M. *et al.* Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, v.20, n.9, p.515-516, 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
- LODGE, J.K.; PACKER, L. Natural sources of lipoic acid in plant and animal tissues. *Antioxidant Food Suppl. Hum. Health*, p.121-134, 1999. doi: 10.1088/1755-1315/108/4/042100.
- MARRACCI, G.H. *et al.* Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.*, v.131, n.1/2, p.104-114, 2002. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00269-2
- MARTINS-NOGUEROL, R. *et al.* Characterization of helianthus annuus lipoic acid biosynthesis: the mitochondrial octanoyltransferase and lipoyl synthase enzyme system. *Frontiers Plant Sci.*, v.12, p.1-18, 2021. doi: 10.3389/fpls.2021.781917
- MCLAIN, A.L.; SZWEDA, P.A.; SZWEDA, L.I. α -Ketoglutarate dehydrogenase: a mitochondrial redox sensor. *Free Rad. Res.*, v.45, n.1, p.29-36, 2011. doi: 10.3109/10715762.2010.534163.
- POLONIKOV, A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. *ACS Infectious Dis.*, v.6, n.7, p.1558-1562, 2020. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00288
- PRASAD, A.S. *et al.* Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.85, n.3, p.837-844, 2007. doi: 10.1093/ajcn/85.3.837.
- ROBERTS *et al.* The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans. *Free Radical Biol. Med.*, v.43, n.10, p.1388-1393, 2007. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.06.019
- ROCHETTE, L. *et al.* Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic. *NRC Res. Press*, v.1027, p.1021-1027, 2015. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353
- SEIFAR, F. *et al.* α -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: a review. *Nutr. Neurosci.*, v.22, n.5, p.306-316, 2019. doi: 10.1080/1028415X.2017.1386755.
- SEOCK, B. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids. *Head Neck*, v.135, n.10, p.1000-1004, 2009. doi: 10.1001/archoto.2009.141.
- SOLMONSON, A.; DEBERARDINIS, R.J. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J. Biol. Chem.*, v.293, n.20, p.7522-7530, 2018. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
- SUHAIL, S. *et al.* Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J.*, v.39, n.6, p.644-656, 2020. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8.
- TANCHEVA, L. *et al.* Emerging neurological and psychobiological aspects of COVID-19 infection. *Brain Scie.*, v.10, n.11, p.1-24, 2020. doi: 10.3390/brainsci10110852
- TEMMELE, A.F.P. *et al.* Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surgery*, v.128, n.6, p.635–641, 2002. doi: 10.1001/archotol.128.6.635
- TORT, F.; FERRER-CORTES, X.; RIBES, A. Differential diagnosis of lipoic acid synthesis defects. *J. Inherited Metabolic Dis.*, v.39, n.6, p.781-793, 2016. doi: 10.1007/s10545-016-9975-4.
- TRETTNER, L.; ADAM-VIZI, V. Alpha-ketoglutarate dehydrogenase: A target and generator of oxidative stress. *Philos. Transact. Royal Soc. B: Biol. Scie.*, v.360, n.1464, p.2335-2345, 2005. doi: 10.1098/rstb.2005.1764
- TROUGAKOS, I.P. *et al.* Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J. Biomed. Scie.*, v.28, n.1, p.1-18, 2021. doi:10.1186/s12929-020-007035.
- TZVETANOVA, E.R. *et al.* Antioxidant mechanisms in neuroprotective action of lipoic acid on learning and memory of rats with experimental dementia. *Bul. Chem. Commun.*, v.50, p.52–57, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Brazil, 20 de julho de 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 20 de julho de 2022.
- ZHONG, M. *et al.* A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, v.4, n.15, 2020. doi: 10.1101/2020.04.15.20066266
- ZIEGLER, D. *et al.* α -lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, v.107, n.7, p.421-430, 1999. doi: 10.1055/s-0029-1212132.
- ZIEGLER, D.; GRIES, F.A. α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*, v.46, n.2, p.62-66, 1997