

ISSN: 2317-3092

Recebido em:
06/06/2020
Aprovado em:
23/12/2020

EFEITO ANTIOXIDANTE DO ÁCIDO LIPÓICO EM LESÕES CUTÂNEAS DE RATOS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANO

Antioxidant effect of lipoic acid on cutaneous wounds in diabetic rats induced by alloxan

Como citar este artigo

Sampaio LRL, Feitosa SEM, Rodrigues VRT, Sousa FC, Rolim KMC, Silva GL. Efeito antioxidante do ácido lipóico em lesões cutâneas de ratos diabéticos induzidos por aloxano. Rev Norte Mineira de enferm. 2020; 9(2):01-10.



Autor correspondente

Luis Rafael Leite Sampaio
Universidade Regional do Cariri
Correio eletrônico: rafael.sampaio@urca.br

Luis Rafael Leite Sampaio¹, Emanuel Messias Silva Feitosa², Vithória Régia Teixeira Rodrigues³, Francisca Clarisse de Sousa⁴, Karla Maria Carneiro Rolim⁵, Cláudio Gleidiston Lima da Silva⁶.

1 Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará – CE, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, BR, rafael.sampaio@urca.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1437-9421>.

2 Graduando em Enfermagem pela Universidade Regional do Cariri – CE, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, BR, emanuel.feitosa@urca.br, ORCID: 0000-0001-5278-3105.

3 Graduando em Enfermagem pela Universidade Regional do Cariri – CE, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, BR, vithoria.regia@urca.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3253-9134>.

4 Graduando em Enfermagem pela Universidade Regional do Cariri – CE, Universidade Regional do Cariri, Crato, CE, BR, clarisse.sousa@urca.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9429-3777>.

5 Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará – CE, Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, BR, karlarolim@unifor.br, ORCID: 0000-0002-7914-6939.

6 Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará - CE, Universidade Federal do Cariri, Barbalha, CE, BR, claudio.gleidiston@ufca.edu.br, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5730-0512>.

Financiamento: Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - FUNCAP (4088623/2018).

DOI: <https://doi.org/10.46551/rnm23173092202090201>

Objetivo: averiguar os efeitos antioxidantes do ácido lipóico (ALA) no tratamento de lesões cutâneas em ratos diabéticos induzidos por aloxano.

Método: Utilizou-se um teste experimental pré-clínico, constituído pelas seguintes etapas: Definição dos animais com as características necessárias para o experimento; indução do diabetes experimental; tricotomia e produção da ferida cutânea após confirmação do *Diabetes Mellitus*; protocolo de tratamento: G1 (grupo controle), G2 (100 mg/kg de ALA) e G3 (200mg/kg de ALA) durante 1, 7 ou 14 dias; análise do efeito antioxidante e finalmente a análise estatística dos dados coletados. **Resultados:** Através da análise estatística, observou-se que o ALA reduziu a concentração de malonildialdeído (MDA) e elevou a concentração de glutationa peroxidase (GSH) no tratamento agudo ou em doses repetidas por 7 ou 14 dias. **Conclusão:** O ALA é um dermoprotetor sistêmico capaz de tratar alterações causadas pelo aloxano nos parâmetros de MDA, de nitrito/nitrato e GSH em lesões de ratos.

DESCRITORES: Cicatrização; Reparação Tecidual; Ácido Lipóico; Aloxano;

Objective: To investigate the antioxidant effects of lipoic acid (ALA) in the treatment of injuries skin in diabetic rats induced by alloxan. Method: An pre-clinical experimental test was used, consisting of the following steps: Definition of animals with the characteristics necessary for the experiment; induction of experimental diabetes; trichotomy and production of cutaneous wound after confirmation of Diabetes Mellitus; treatment protocol: G1 (control group), G2 (100 mg/kg ALA) and G3 (200 mg/kg ALA) for 1, 7 or 14 days; analysis of antioxidant effect; and finally the statistical analysis of the collected data. Results: Through statistical analysis, it was noted that ALA reduced the concentration of malonyldialdehyde (MDA) and increased the concentration of glutathione peroxidase (GPx) in acute treatment or in repeated doses for 7 or 14 days. Conclusion: ALA is a systemic dermoprotector capable of treating changes caused by alloxan in the parameters of MDA, nitrite/nitrate and PGx in rat's wounds.

DESCRIPTORS: Wound Healing; Tissue Repair; Thiocctic Acid; Alloxan; Oxidative Stress.

INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve a organização de células, sinais químicos e remodelamento da matriz extracelular, com o objetivo de reparar o tecido⁽¹⁾. Todavia, vários fatores podem interferir esse processo, alguns sendo locais como a oxigenação e a infecção e outros de origem sistêmica, estando diretamente ligados ao estado geral do indivíduo, como por exemplo, a idade e possíveis comorbidades como diabetes e hipertensão, além da nutrição⁽²⁾.

Assim, no indivíduo diabético o processo de reparação tecidual é comprometido, principalmente em decorrência da perfusão sanguínea inadequada mais prevalente em feridas crônicas. Essa má perfusão ocasiona o excesso de radicais livres gerados, principalmente as espécies reativas de oxigênio (ROS), levando ao estresse oxidativo. Os níveis reduzidos de antioxidantes, geralmente, são acompanhados por níveis elevados de marcadores de estresse oxidativo, que desempenham um papel vital em retardar a cicatrização de feridas⁽³⁻⁴⁾.

Radicais livres são comumente formados no corpo humano, sendo resultado de vários processos, como no metabolismo aeróbico ou pela ação dos sistemas enzimáticos como as catalases, oxido nítrico e as NAD(P)H oxidases. São substâncias que em pequenas concentrações, desempenham funções fisiológicas importantes, sendo estas a sinalização intra e intercelular e produção de hormônios⁽⁵⁻⁶⁾.

Quando há uma produção aumentada dos radicais livres, o organismo utiliza de sistemas de defesa antioxidantes, que são compostos que atuam inibindo ou diminuindo os efeitos do estresse oxidativo gerados pelos radicais livres e compostos oxidantes, sendo classificados em sistema de defesa antioxidante enzimático, composto pelas enzimas produzidas no organismo e o sistema de defesa antioxidante não enzimático, fazendo parte deste grupo as vitaminas e outras substâncias, como os flavonoides, licopeno e bilirrubina. São de extrema importância, pois minimizam os danos ao DNA e as macromoléculas⁽⁵⁻⁷⁾.

Nessa perspectiva, o ácido lipóico (ALA) apresenta-se como um potente agente antioxidante, atuando por diversas vias ou mecanismos, proporcionando efeitos antiinflamatórios, antitrombóticos, além de efeitos metabólicos e endoteliais⁽⁸⁻⁹⁾. Sua propriedade antioxidante se dá através da sua capacidade de sequestrar espécies reativas de oxigênio (ROS), da sua capacidade de regenerar antioxidantes endógenos e também por sua atividade metal quelante, que resulta na diminuição das ROS⁽¹⁰⁾.

O ALA é um ácido graxo de oito carbonos contendo um anel tiolano com uma ponte dissulfeto entre os carbonos 6 e 8. A capacidade de ser um potente antioxidante é possível graças ao grupamento tiol presente em sua estrutura que reage de forma direta com os agentes oxidantes, e por conta disto, o mesmo pode ser considerado um agente terapêutico eficaz contra vários tipos de patologias onde o dano oxidativo é implicado⁽¹¹⁾.

Nesse sentido, o comprometimento da cicatrização de feridas e a busca por métodos adequados de tratamento, são grandes desafios para o profissional de enfermagem que cuida de feridas em indivíduos com diabetes. Considerando o papel dos radicais livres no comprometimento da cicatrização de feridas, e a busca por terapias antioxidantes para prevenção e tratamento de lesões celulares promovidas pelo estresse oxidativo, se faz necessário um estudo direto sobre esse produto, a fim de contribuir para um melhor tratamento dessas lesões.

Para tal estudo, o modelo experimental de Diabetes Mellitus induzido por aloxano foi utilizado, visto que o mesmo é amplamente evidenciado na literatura⁽¹²⁻¹³⁾, por tratar-se de um agente citotóxico para as células β secretoras de insulina do pâncreas⁽¹⁴⁾, sendo que o mesmo ainda induz sinais clínicos semelhantes aos encontrados na síndrome diabética em humanos⁽¹⁵⁾. Face ao exposto, o objetivo deste estudo foi averiguar os efeitos antioxidantes do ácido lipóico no tratamento de lesões cutâneas no modelo experimental de Diabetes mellitus induzido pelo aloxano em ratos.

MÉTODO

Animais

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Tecnologias e Inovações Farmacológicas - LATIF (CNPq/URCA) da Universidade Regional do Cariri - URCA em ratos machos Wistar albinos pesando entre 200-300 gramas. Os animais são provenientes do biotério universidade regional do cariri. Os animais foram mantidos em temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ\text{C}$), com ciclo claro/escuro de 12h e livre acesso a água e alimentos. Todos os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Cariri, sob o parecer do nº. 00167 / 2018.1.

Indução de diabetes experimental

Para indução do diabetes, os animais foram submetidos a jejum por 24 horas e após esse período foram anestesiados com xilazina 10mg / kg e cetamina 100mg / kg para administração de aloxano na dose de 50mg / kg pela veia peniana dorsal. Seis horas após a injeção de aloxano, foi disponibilizado solução de glicose (10%) por um período de 24 horas. Para verificar o diabetes, a glicemia foi verificada 72 horas após a administração do aloxano e no dia da eutanásia. Os animais que não apresentaram valores iguais ou superiores a 250 miligramas de glicose por decilitro de sangue foram descartados. As verificações foram feitas retirando sangue da ponta da cauda do animal anestesiado e largando-o nas fitas de reagentes accu-chek active® e depois lendo-o em um aparelho accu-chek active®.

Tricotomia e produção da ferida cutânea

Confirmado o diabetes e após a anestesia, os animais foram mantidos em decúbito dorsal, foi realizada tricotomia manual das costas, seguida de antisepsia do campo operatório com povidine-iodine e, posteriormente, excisão cirúrgica de um fragmento de pele, medindo cerca de 7 mm em seu comprimento total, com o auxílio de um *punch*, padronizando desta forma a ferida e tomando-se o cuidado para que todas as camadas fossem removidas, restando apenas a musculatura subjacente. Após a cirurgia, os animais foram alojados em gaiolas limpas, 5 indivíduos por gaiola.

Protocolo de tratamento

Após a cirurgia, os animais foram divididos em três grupos, contendo cinco animais, para receberem por via oral água destilada (controle) ou ALA (100mg / kg ou 200mg / kg) por 1, 7 ou 14 dias (fig. 1).

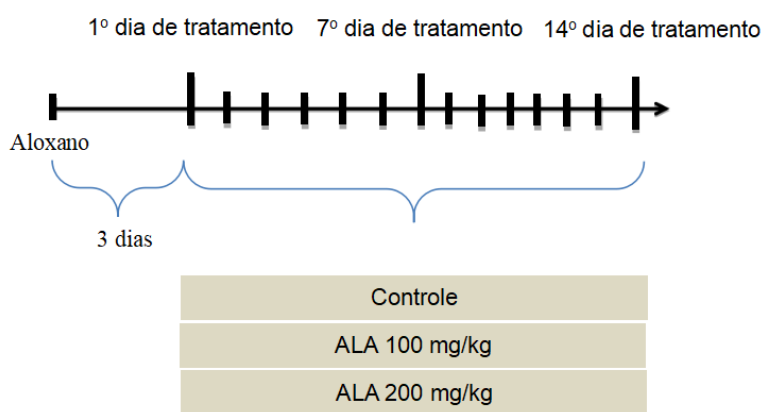


Figura 1- Protocolo de tratamento com salina (Controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200).

Análise do efeito antioxidante

Foram analisados os seguintes parâmetros: mensuração da peroxidação lipídica a partir das amostras do homogenato dos tecidos obtidos da pele dos animais, assim as amostras foram adicionadas a um sistema catalisador de formação de radicais livres (FeSO₄ 0,01 mM e ácido ascórbico 0,1 mM), e então mantidas a 37°C por 30 min. A reação foi interrompida pela adição de ácido tricloroacético 10%, posteriormente as amostras foram centrifugadas (3000 rpm/15 min), sendo o sobrenadante retirado e acrescido de ácido tiobarbitúrico 0,8%, sendo colocado depois em banho-maria por 15 minutos. Após resfriamento, foi medida a absorvância em 535nm. A peroxidação lipídica foi expressa em μmol de malonildialdeído /mg de tecido.

Determinação de Nitrito/Nitrato, a concentração de nitrito foi determinada na pele do rato homogeneizada imediatamente após a dissecação de todos os grupos. Após centrifugação (800×g/10 min), o sobrenadante do homogeneizado foi coletado e a produção de Óxido Nítrico (NO) foi determinada com base na reação Griess¹⁶. Para tanto, 100 μL do sobrenadante foi incubado com 100 μL do reagente de Griess (sulfanilamine em 1% H₃PO₄/0.1% N-(1-naftil) etilenodiamina-dicloridrato / 1% H₃PO₄ / água destilada, 1:1:1:1) em temperatura ambiente por 10 min. A absorvância foi medida em leitor de microplaca a 550nm. A curva padrão foi preparada com várias concentrações de NaNO₂ (variando de 0,75-100 μM) e os resultados foram expressos em μmol / g de proteína.

Para a determinação da concentração do GSH, homogenatos 10% (w / v) em EDTA 0,02 M foram adicionados a uma solução de ácido tricloroacético a 50%. Depois de centrifugação (de 3000 r / min durante 15 min), o sobrenadante de homogeneizado foi recolhido e a concentração de produção de GSH foi determinada¹⁷. Resumidamente, as amostras foram misturadas com



Efeito antioxidante do ácido lipóico em lesões cutâneas de ratos diabéticos induzidos por aloxano tampão de 0.4 M Tris-HCl, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB. Nível GSH foi determinada pela absorvância a 412 nm e foi expressa como ng/g de tecido húmido de GSH.

Análise Estatística

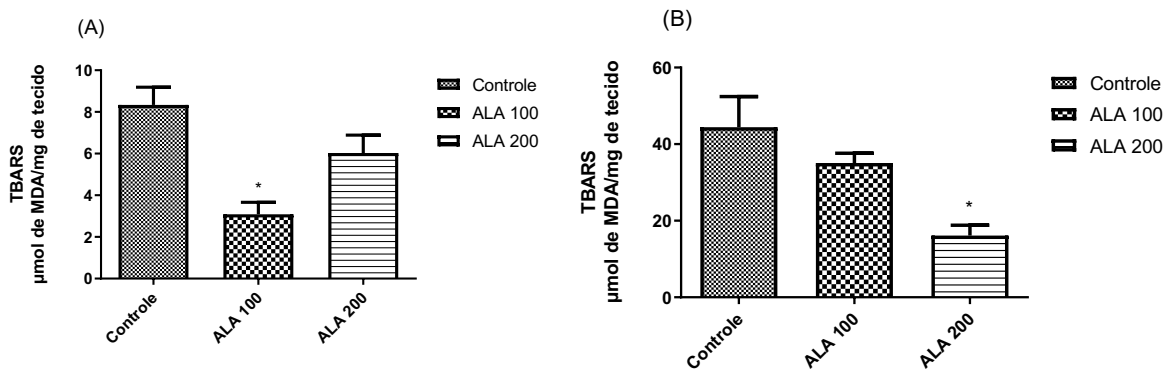
Todas as análises foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA), usando o software Prism 8.0.2 versão para Windows, GraphPad Software (San Diego, CA, EUA). Para avaliação da significância, comparações múltiplas foram feitas com ANOVA e por Tukey como post hoc testes. Os resultados foram considerados significativos para $p < 0,05$ e apresentados como média \pm EPM.

RESULTADOS

Mensuração da Peroxidação Lipídica

A figura 2 mostra os efeitos da administração aguda (fig. 2A), em doses repetidas por 7 (fig. 2B) ou 14 (fig. 2C) dias do ALA sobre a concentração de malonildialdeído em lesões de ratos diabéticos induzidos pelo aloxano.

Assim, o tratamento agudo com a menor dose de ácido lipóico (ALA 100: $3,0 \pm 0,5$) reduziu significativamente a concentração de MDA quando comparada ao grupo controle ($8,3 \pm 0,8$) (fig. 2A). Na administração em doses repetidas por 7 dias, observou-se que a maior dose de ácido lipóico (ALA 200: $16,1 \pm 2,6$) reduziu significativamente a concentração de MDA quando comparada ao grupo controle ($44,4 \pm 7,9$) (fig. 2B). Resultado semelhante evidenciou-se com o tratamento em doses repetidas por 14 dias onde a maior dose de ácido lipóico (ALA 200: $36,80 \pm 4,9$) reduziu significativamente a concentração de MDA quando comparada ao grupo controle ($95,0 \pm 15,3$) (fig. 2C).



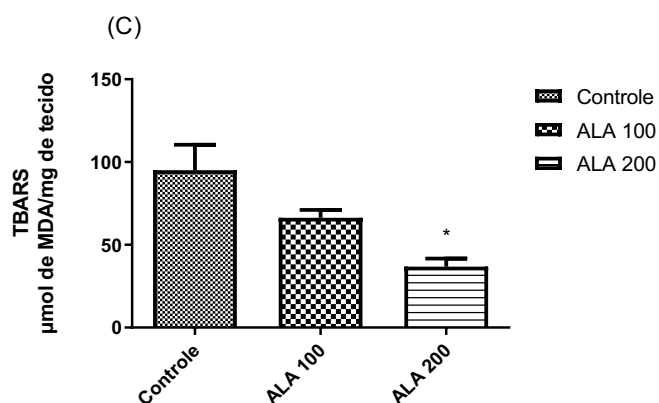
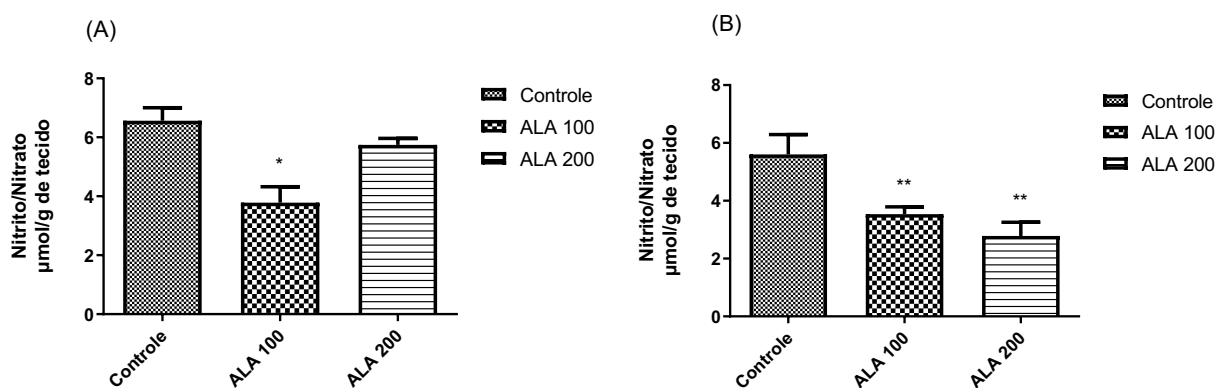


Figure 2- Efeitos do ácido lipóico sobre a contração de malonildialdeído sobre as lesões em ratos diabéticos induzidos pelo aloxano. Cada barra representa média \pm EPM. (A) Animais tratados por 1 dia com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200), (B) Animais tratados em doses repetidas por 7 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200) e (C) Animais tratados em doses repetidas por 14 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200). Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado significativo (ANOVA seguida de Tukey como teste post-hoc).

Determinação de Nitrito/Nitrato

A figura 3 mostra os efeitos da administração aguda (fig. 3A), em doses repetidas por 7 (fig. 3B) ou 14 (fig. 3C) dias do ALA sobre a concentração de nitrito/nitrato em lesões de ratos diabéticos induzidos pelo aloxano.

Desta forma, administrações agudas por gavagem com a menor dose de ácido lipóico (ALA 100: $3,7 \pm 0,5$) reduziu significativamente a concentração de nitrito/nitrato quando comparada ao grupo controle ($6,5 \pm 0,4$) (fig. 3A). O tratamento em doses repetidas por 7 dias apontou que todas as doses do ácido lipóico estudadas (ALA 100: $3,5 \pm 0,2$; ALA 200: $2,7 \pm 0,4$) reduziram significativamente a concentração de nitrito/nitrato quando comparada ao grupo controle ($5,6 \pm 0,6$) (fig. 3B). As doses repetidas de ácido lipóico por 14 dias (ALA 100: $1,9 \pm 0,3$; ALA 200: $1,8 \pm 0,3$) diminuiram expressivamente a concentração de nitrito/nitrato quando comparada ao grupo controle ($5,0 \pm 0,3$) (fig. 3C).



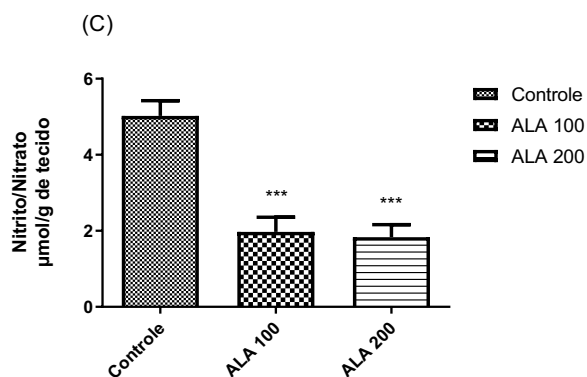
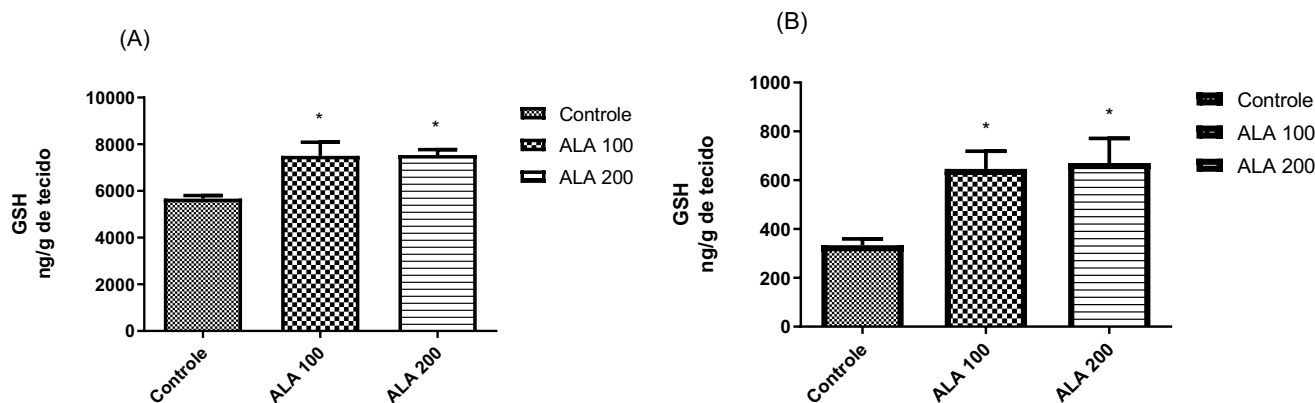


Figure 3- Efeitos do ácido lipóico sobre a contração de Nitrito/Nitrato sobre as lesões em ratos diabéticos induzidos pelo aloxano. Cada barra representa média \pm EPM. (A) Animais tratados por 1 dia com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200), (B) Animais tratados em doses repetidas por 7 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200) e (C) Animais tratados em doses repetidas por 14 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200). Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado significativo (ANOVA seguida de Tukey como teste post-hoc).

Determinação da concentração do GSH

A figura 4 mostra os efeitos da administração aguda (fig. 4A), em doses repetidas por 7 (fig. 4B) ou 14 (fig. 4C) dias do ácido lipóico sobre a concentração de GSH em lesões de ratos diabéticos induzidos pelo aloxano.

A administração por um dia de ácido lipóico (ALA 100: $7504,0 \pm 582,5$; ALA 200: $7535,0 \pm 234,6$) elevou significativamente a concentração de GSH quando comparada ao grupo controle ($5673,0 \pm 129,9$) (fig. 4A). Evidenciou-se resultado similar no tratamento em doses repetidas por 7 dias com ácido lipóico (ALA 100: $646,1 \pm 72,6$; AL 200: $670,2 \pm 101,2$) quando comparada ao grupo controle ($333,5 \pm 25,83$) (fig. 4B), assim como as doses repetidas de ácido lipóico por 14 dias (ALA 100: $4939,0 \pm 364,7$; ALA 200: $4972,0 \pm 207,7$) em relação ao grupo controle ($767,9 \pm 208,4$) (fig. 4C).



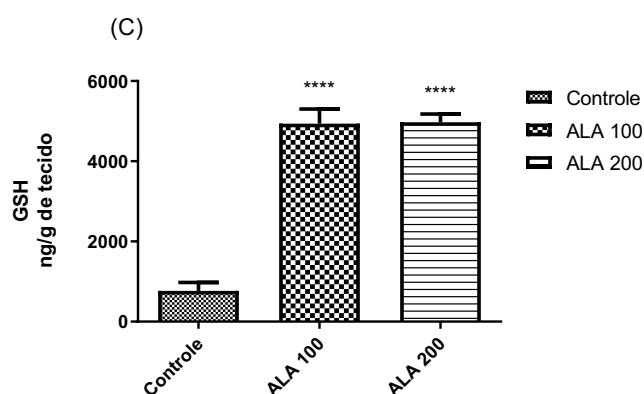


Figure 4 - Efeitos do ácido lipóico sobre a concentração de GSH sobre as lesões em ratos diabéticos induzidos pelo aloxano. Cada barra representa média \pm EPM. (A) Animais tratados por 1 dia com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (AL 200), (B) Animais tratados em doses repetidas por 7 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200) e (C) Animais tratados em doses repetidas por 14 dias com veículo (controle), ácido lipóico 100 mg/kg (ALA 100) ou ácido lipóico 200 mg/kg (ALA 200). Para todas as análises, $p < 0,05$ foi considerado significativo (ANOVA seguida de Tukey como teste post-hoc).

DISCUSSÃO

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, o DM é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum à hiperglicemia resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas⁽¹⁸⁾. Sendo assim a dificuldade de cicatrização de feridas em diabéticos tem etiologia multifatorial e o processo é prolongado por fatores como inflamação crônica, defeitos na função dos fibroblastos e da angiogênese, falha na migração celular, e associado a isso tem a isquemia de membros inferiores, sendo um fator crítico na resistência da cicatrização⁽¹⁹⁾.

MDA é um produto da peroxidação lipídica das membranas celulares formado após ataque de radicais livres. A peroxidação lipídica ocorre quando os radicais hidroxila atacam cadeias laterais de ácido graxos de fosfolipídios de membrana⁽²⁰⁾ O TBARS, é indicado pela concentração de MDA, serve como um índice de dano oxidativo das membranas celulares⁽²¹⁾. Em um estudo, foi relatado que os níveis séricos e da pele de MDA nos grupos de ALA e de L-carnosina foram menores do que aqueles do grupo controle ($P < 0,05$)⁽²²⁾, o que está de acordo com os resultados desta investigação. Neste estudo, o ALA reduziu significativamente os níveis de peróxido nas lesões de ratos diabéticos ($P < 0,05$).

O óxido nítrico é um gás sintetizado a partir de L-arginina, numa reação catalisada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Este gás desempenha um papel importante em processos fisiológicos, no entanto, na presença de ânion superóxido, o óxido nítrico é convertido num radical livre potente: peroxinitrito, que é um agente extremamente nocivo para as células⁽²³⁾. Em uma pesquisa desenhada para investigar o papel radioprotetor do ALA, um antioxidante em fibroblastos da pele de murinos expostos a uma dose única de 2, 4, 6, ou 8GY γ -radiação, apontou uma correspondência significativa entre a concentração de NO e dose de radiação. Por exemplo, 2 Gy fibroblastos irradiados teve $3,81 \pm 0,28$ uM nitrito / mg de proteína celular enquanto 8GY tinha $7,98 \pm 0,47$ uM nitrito / mg de proteína celular. E após o tratamento com ALA reduziu significativamente a produção de NO em fibroblastos irradiados.

De modo similar aos resultados supracitados, o presente estudo demonstrou uma correlação positiva entre a administração de ALA agudo ou em doses repetidas e a redução da concentração de nitrito/nitrato.



Efeito antioxidante do ácido lipóico em lesões cutâneas de ratos diabéticos induzidos por aloxano

A glutatona (GSH, l-γ-glutamil-L-cisteinil-glicina) é o mais abundante antioxidante intracelular presente em todos os organismos vivos. Este tripeptídeo de baixo peso molecular é caracterizado por um grupo reativo tiol ligado ao γ-glutamil que é um agente de captação natural na desintoxicação de radicais livres, bem como eletrófilos reativos. GSH é predominantemente um antioxidante intramitocondrial, e sua diminuição enfraquece a defesa antioxidante mitocondrial e se deteriora a função mitocondrial⁽²⁴⁾. Em geral, a diminuição na concentração de GSH celular pode ser considerada como um evento precoce na cascata apoptótica que pode levar à morte celular.

Acerca do GSH, em estudo anterior, não houve diferenças significativas na atividade da GSH-Px no soro, pele ou fígado após a suplementação de ALA quando comparado ao grupo controle, o que pode ser devido aos baixos níveis de ALA na suplementação (12 - 14 mg / dia)⁽²²⁾. Entretanto, outro estudo demonstrou que a depleção de GSH em células PC12 dopaminérgicas afeta a integridade mitocondrial e que o pré-tratamento de células PC12 com ácido lipóico atua para impedir o esgotamento de conteúdo de GSH e preserva a atividade mitocondrial, que normalmente é prejudicada, como consequência da perda de GSH⁽²⁵⁾. Em analogia, os achados do presente estudo apresentaram uma semelhança a investigação anteriormente exposta ao apontarem que a administração de ácido lipóico agudo ou em doses repetidas elevou a concentração de GSH.

Por fim, foi verificado que o ALA apresentou um efeito protetor para o estresse oxidativo presente nas lesões de pele em ratos com diabetes mellitus induzido pelo aloxano.

CONCLUSÃO

Mediante análise dos resultados, pode-se inferir que este estudo possibilitou averiguar os efeitos antioxidantes do ALA no tratamento de lesões cutâneas no modelo experimental de Diabetes mellitus induzido pelo aloxano em ratos, uma vez que o ALA reduziu a concentração de MDA, de nitrito/nitrato e elevou a concentração de GSH no tratamento agudo, em doses repetidas por 7 ou 14 dias.

Face ao exposto conclui-se, ser o ALA um agente sistêmico dermoprotetor e com potencial terapêutico para o tratamento das alterações promovidas pelo aloxano nos parâmetros de MDA, de nitrito/nitrato e GSH em lesões de ratos. Assim, os achados desta presente investigação nos possibilitam subsídios para continuação dos estudos com o ALA e desta forma avaliar os efeitos dermoquímicos desta substância por via tópica.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve suporte financeiro da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) (4088623/2018).

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. [Internet] 2019. [citado em 2020 jun 3]; Jan 1; 99(1):665-706. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475656>.
2. Ramalho MP, Santos SLF, De Castro NM, Vasconcelos LMO, Morais ICO, Pessoa CV. PLANTAS MEDICINAIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO DE LITERATURA. *Rev. Expr. Catól. Saúde*. 2018 Dez; 3(2):1-7.
3. Sen S, Chakraborty R, De B. Complications of Diabetes Mellitus. In: *Diabetes Mellitus in 21st Century*. Springer Singapore [Internet]. 2016 [cited 2020 May 30]: 69–100. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-1542-7_8.
4. Jardim JCM, Cortelli JR. Avaliação dos mecanismos de cicatrização de feridas periodontais em pacientes diabéticos e não diabéticos. *Braz J Periodontol*. 2019 set; 29(3):35-41.



5. Vasconcelos NRI, Barbosa PMK, Chies AB, Dátilo GPO, Chagas EFB, Vasconcelos TJQ. Estresse oxidativo em cuidadores informais. *Rev. Bras. Geriat. Gerontol.* 2019; 22(4): 110-119. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-22562019022.190037>.
6. Vizzotto E. Radicais livres e mecanismos de proteção antioxidante. *Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, 2017.
7. Cedrim PCAS, Barros EMA, Nascimento TG. Propriedades antioxidantes do açai (*Euterpe oleracea*) na síndrome metabólica. *Braz. J. Food Technol.* 2018; 21: e2017092.
8. Tibullo D, Volti GL, Giallongo C, Grasso S, Tomassoni D, Anfuso CD, et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidante and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm. Res.* 2017; 66:947-959.
9. Abuyassin B, Badran M, Ayas NT, Laher I. The antioxidant alpha-lipoic acid attenuates intermittent hypoxia-related renal injury in a mouse model of sleep apnea. *Sleep.* 2019 Jun; 42(Issue 6):1-50.
10. Grasso S. Effect of lipoic acid and α -glyceryl-phosphoryl-choline on astroglial cell proliferation and differentiation in primary culture. *J. Neurosci. Res.* 2014; 92: 86-94.
11. Gomes BAQ. Alterações oxidativas e inflamatórias induzidas pela dapsona no sangue e no córtex pré-frontal de camundongos: efeitos do ácido alfa-lipóico [tese]. Belém. Universidade Federal do Pará. 2018.
12. Sampaio LRL, Feitosa EMS, Rodrigues VRT, Leal VEL, Borges LTN, Cavalcante TMB et al. Macroscopic effect of lipoic acid in skin injury in the model of diabetes mellitus induced by alloxan in rats., *Int. J. Dev. Res.* 2020; 10(03): 34392-34398.
13. Yimam M, Zhao J, Corneliusen B, Pantier M, Brownell L, Jia Q. Blood glucose lowering activity of aloe based composition, UP780, in alloxan induced insulin dependent mouse diabetes model. *Diabetol Metab Syndr.* 2014; 6(61).
14. Kuga GK, Gaspar RC, Muñoz VR, Nakandakari SCBR, Breda L, Sandoval BM, et al. Treinamento físico reverte alterações no diâmetro de mitocôndrias hepáticas de ratos diabéticos induzidos pela aloxana. *einstein (São Paulo)*. 2018; 16(3):1-8.
15. Radenkovic M, Stojanovic M, prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *J. PHARMACOL. TOX. MET.* 2016 Mar-Apr; 78:13-31.
16. Green L, Tannenbaum SR, Goldman P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science.* 1981; 212: 56-58
17. Sedlak J, Lindsay RHC. Estimation of total, protein bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent., *Anal Biochem.* 1968; 25: 192-205
18. Brasil. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020**. [acesso 2020 Mar 16]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>.
19. Ferreira JB, Carvalho TLL, Sousa NA, Guimarães MM, Ferreira ZAB, Pinheiro LMG. Effect of growth factors on diabetic foot healing: a literature review. *Inter Scientia.* 2018; 6(2).
20. Araújo ES, Garcia RS, Dambrós B, Pieniz S, Schneider A, Abib RT. Impacto da suplementação de vitamina C sobre níveis de peroxidação lipídica e glutatona reduzida em tecido hepático de camundongos com imunossupressão induzida por ciclofosfamida. *Rev. Nutr.* 2016 jul-ago; 29(4):579-587.
21. Soares AA, Vicente JD, Possamai MCF, Santos GR, Otutumi LK, Júnior RP, et al. Avaliação da peroxidação lipídica no Plasma de ratos submetidos à lesão tecidual e tratados com hidrogel de poliamido de mandioca. *Arq. ciênc. vet. zool. UNIPAR.* 2016 jul-set; 19(3):175-178.
22. Kim MY, Kim EJ, Kim YN, Choi C, Lee BH. Effects of α -lipoic acid and L-carnosine supplementation on antioxidant activities and lipid profiles in rats. *Nutr Res Pract.* 2011; 5(5): 421-428.
23. Vatanabe IP, Rodrigues CNS, Buzinari TC, De Moraes TF, Da Silva RS, Rodrigues GJ. Complexo de rutênio melhora a função endotelial em anéis de aorta de ratos hipertensos renais. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017; 109(2): 124-131.
24. Mazzetti AP, Fiorile MC, Primavera A, Bello ML. Glutathione transfeerase and neurodegenerative diseases. *Neurochem. Int.* 2015; 82: 10-18.
25. Bharath S, Hsu M, Kaur D, Rajagopalan S, Andersen JK. Glutathione, iron and parkinson's disease. *Biochem. pharmacol.* 2002 apr 22; 64:1037-1048.