

# Alloxine™

## Material Técnico



### Fagron Brasil

A Fagron, multinacional holandesa, está presente em mais de 30 países e é líder mundial em inovação e otimização no tratamento farmacêutico personalizado.  
fat@fagron.com.br - www.fagron.com.br

# Alloxine™

## Material Técnico

### Identificação

**Grau:** Farmacêutico ( )      Alimentício (X)      Cosmético ( )      Reagente P.A. ( )

**Uso:**              Interno (X)      Externo ( )

**Especificação Técnica / Denominação Botânica:** Ácido alfa lipoico com tecnologia lipossomal, com teor > 30,0%.

**Equivalência:**  $F_{eq}$  = Não aplicável.

**Correção:**

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Aplicável.

Avaliar o fator correspondente ao teor e/ou umidade de acordo com lote adquirido verificando no certificado de análise e também sob avaliação farmacêutica da **especificação** e da **prescrição**.

**Fórmula Molecular:**  $C_8H_{14}O_2S_2$ .

**Peso Molecular:** 206,3 g/mol.

**DCB:** Não aplicável.

**CAS:** 1200-22-2.

**INCI:** Não aplicável.

**Sinonímia:** Alpha lipoic acid, ácido tiótico, ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico.

**Aparência Física:** Pó de levemente amarelado.

**Composição:** Ácido alfa lipoico, Lecitina de girassol, amido, talco, ácido cítrico e aerossil.

### Características Especiais

- Produto GMO-livre
- Produto vegano
- Produto de origem sintética
- Produto livre de glúten
- Produto livre de lactose
- Produto livre de lácteos
- Produto livre de sacarose
- Produto livre de gordura *trans*

## Aplicações

### Propriedades:

- Modulador de insulina de alta precisão;
- Controle dos níveis de glicose;
- Melhora da viabilidade celular de células beta-pancreáticas;
- Antioxidante universal;
- Ação anti-inflamatória;
- Quelante de metais Cu, Zn, Pb, Mn, As, Fe, Cd e Hg.

### Indicações:

- Regulação da via da insulina;
- Regulação do metabolismo da glicose;
- Suporte à terapia com análogos de GLP-1;
- Suporte metabólico na menopausa;
- Prevenção e tratamento adjuvante de síndrome metabólica;
- Tratamento adjuvante de disfunção cognitiva;
- Prevenção de complicações de DM2;
- Prevenção de doenças cardiovasculares;
- Suporte à fertilidade.

### Vias de Administração / Posologia ou Concentração:

- Uso oral: 100 mg, 1 a 2 vezes ao dia.

**Observações Gerais:** Não aplicável.

## Farmacologia

**Mecanismo de Ação:** Alloxine™ é um nutracêutico com tecnologia lipossomal double layer que entrega maior quantidade de ácido alfa lipoico (ALA) e conversão para ácido dihidrolipoico (DHLLA), sua forma reduzida, que potencializa a sua atividade metabólica. Essa combinação atua a partir de um mecanismo duplo:

- **ALA** ativa a via insulínica IR /PI3K /AKT, que leva à translocação de GLUT4 para a membrana e, consequentemente, ao aumento da captação e do metabolismo da glicose.
- **DHLLA**, impede a o desvio da sinalização insulínica, causada por fatores inflamatórios e oxidantes que desviam e fosforilam o resíduo de serina/treonina nas IRSs (proteínas do substrato do receptor de insulina), levando à sinalização negativa da insulina e, consequentemente, à resistência insulínica.

Alloxine™ apresenta atividades antioxidante e anti-inflamatória potentes, que favorecem a proteção de células Beta-Pancreáticas contra a exaustão e modula a secreção de insulina.

**Efeitos Adversos:** A administração de ALA geralmente é bem tolerada. A tecnologia de Alloxine™ reduz a chance de efeitos colaterais gastrointestinais geralmente associados ao uso de ALA.

**Contraindicações / Precauções:** Este produto é contraindicado para pacientes que apresentem sensibilidade ao Ácido Alfa-Lipoico, gestantes, lactantes e crianças. A administração deve ser feita com cautela em pacientes diabéticos em uso de hipoglicemiantes.

## Referências Científicas

O ácido alfa lipoico (ALA) é uma molécula natural muito conhecida e prescrita por suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória. Conhecido como antioxidante universal, o ALA é capaz de regenerar outros antioxidantes, como Vitamina E, vitamina C, Coenzima Q10 e Glutathione, auxiliando a restabelecer o equilíbrio redox do organismo, além de eliminar radicais hidroxila e peroxila, ácido hipocloroso e oxigênio singlete ( $O_2$ , forma altamente instável e reativa). Sua forma reduzida, DHLA, apresenta importante atividade antioxidante, inativando radicais livres, as espécies reativas do oxigênio e regenerando antioxidantes endógenos.<sup>2,3,35</sup>

Apesar dessas ações importantes, o principal interesse no ALA acontece em decorrência da sua capacidade de modular a insulina, impactando o metabolismo da glicose. Por esse motivo, ALA é muito utilizado como ferramenta para a prevenção e tratamento adjuvante de diversas condições clínicas que têm como caráter central o desequilíbrio da via da insulina, gerando resistência à insulina (IR), inflamação e estresse oxidativo.<sup>2,3</sup>

## Alloxine™

Alloxine™ é um nutraceutico modulador de insulina de alta precisão, com tecnologia **lipossomal double layer** que otimiza a entrega de **ALA** (ácido alfa lipoico) e a sua conversão para **DHLA**, sua forma reduzida, que potencializa a sua atividade metabólica.

A formulação de Alloxine™ assegura no mínimo 30% de ALA dispersível e estável em meio gástrico, eliminando desconforto gastrointestinal e a necessidade de cápsulas ácido-resistentes, com perfil de permeação superior demonstrado em estudo.

### Tecnologia Lipossomal Double Layer

A tecnologia lipossomal tem sido muito utilizada para facilitar a administração de fármacos, oferecendo proteção contra degradação, controle de liberação e direcionamento celular. Contudo, sua aplicação enfrenta desafios de instabilidade física e química, dependentes da composição e do método de produção.<sup>54</sup>

Alloxine™ conta com dupla camada de proteção. Em análise laboratorial de efetividade e estabilidade da tecnologia, o produto demonstrou:

- Eficiência de encapsulação: **83%**;
- Tamanho de partícula: **< 300 nm**;
- Potencial Zeta: **-30,79 mV**.

Esses parâmetros confirmam a formação efetiva do lipossoma, com estabilidade coloidal superior (tamanho nanométrico e alta carga superficial negativa), garantindo manutenção física/química ao longo do tempo e sustentando a maior entrega de ALA e conversão para DHLA.<sup>56</sup>

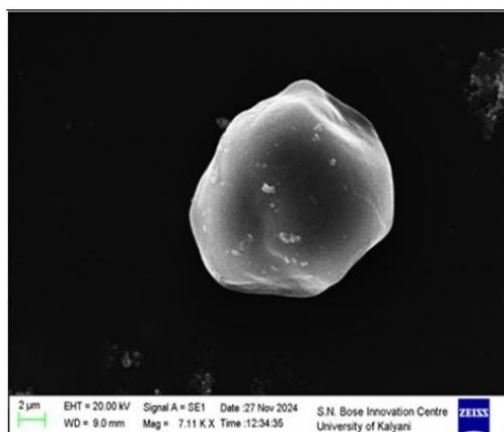


Fig. 7: Imagem do lipossoma formado em Alloxine™ em microscópio eletrônico.

## Estudo de permeação

Em ensaio de permeação transepitelial realizado em monocamada de células Caco-2, modelo validado de barreira intestinal humana, Alloxine™ demonstrou formação de DHLA 850% superior em relação ao ALA convencional, conforme quantificação por AUC no compartimento basolateral.

Paralelamente, a tecnologia lipossomal elevou o coeficiente de permeabilidade aparente (Papp) do DHLA de uma faixa baixa/intermediária para uma faixa alta de permeabilidade, evidenciando otimização tanto da conversão metabólica quanto do transporte intestinal do metabólito ativo.

|                      | DHLA<br>(ALA Trad.)   | DHLA<br>(Alloxine)                      |
|----------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| Cmax (µg/mL)         | 8,73                  | <b>45,40</b>                            |
| Tmax (min)           | 120                   | 120                                     |
| AUC0-120 (µg·min/mL) | 747,1                 | <b>6.313,0</b>                          |
| Papp (cm/s)          | $2,77 \times 10^{-6}$ | <b><math>2,34 \times 10^{-5}</math></b> |

**Alloxine™ é o único que gera 850% mais DHLA com alta permeabilidade para ação metabólica superior.**

## Modulação da Insulina como Chave Metabólica

A insulina é um hormônio chave para o metabolismo, crescimento, proliferação e diferenciação celular. Durante o envelhecimento, a diminuição da função fisiológica prejudica a ação da insulina, comprometendo os níveis circulantes, controlados pela produção e depuração de insulina, bem como pela sensibilidade à insulina. Esse desequilíbrio leva a resistência insulínica (IR) e favorece o desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes tipo II (DM II), obesidade, Alzheimer e doenças cardiovasculares (DCV), aumentando a morbidade e mortalidade.<sup>39</sup>

A hiperinsulinemia reflexa à IR eleva o estresse celular devido ao excesso de atividade anabólica, que estimula a lipogênese e armazenamento de gordura em diversos órgãos, síntese proteica e acúmulo de peptídeos disfuncionais, inibição da autofagia e estímulo de senescência celular. Essas atividades disfuncionais estão associadas à disfunção mitocondrial e aumento de ROS.<sup>42</sup>

Estudos sugerem que maior sensibilidade à insulina e baixa insulinemia podem prolongar a expectativa de vida em humanos. Essa teoria também pode ser observada em estudos que investigam os benefícios do jejum intermitente, uma estratégia para prolongar a expectativa de vida e saúde, que promove a redução dos níveis circulantes de insulina e melhora a sua sensibilidade em diversos órgãos.<sup>39,40</sup>

A manutenção da sensibilidade e dos baixos níveis de insulina é essencial para o envelhecimento saudável. Em indivíduos longevos, foi observado que os baixos níveis de insulina e a sua sensibilidade são mantidos. Nesse contexto, a insulina tem papel direto na regulação do sistema imunológico inato, a partir da estimulação de diferenciação de monócitos em macrófagos M2, mantendo atividade fagocítica e anti-inflamatória robusta.<sup>41</sup>

Sintomas associados à IR incluem desejo por doces e salgados palatáveis, fadiga e sensação de formigamento nas mãos. Acompanhado a esses sintomas, sinais como aumento de peso, sede excessiva, urina frequente, hipertensão e acantose nigricans, escurecimento e ressecamento de regiões como axilas, virilha e pescoço, também são observados.<sup>43</sup>

O ALA é produzido endogenamente pelas mitocôndrias e é responsável pela conversão de piruvato em Acetil-COA. Tanto ALA quanto DHLA estimulam a captação de glicose, especialmente nos tecidos adiposo e muscular esquelético.<sup>2,8</sup>

Estudos mostram que o ALA atua como um mimético de insulina, pois é capaz de ativar a cascata do receptor de insulina (IR/Pi3K/Akt) e promover a translocação de GLUT4 para a membrana celular. Além disso, ALA ativa AMPK, estimulando a oxidação de ácidos graxos e captação de glicose pelo músculo.<sup>2,8</sup>

Em células beta, o ALA demonstrou ação protetora contra a exaustão e regular a secreção insulínica, atuando como uma espécie de agente adaptógeno, aumentando ou reduzindo a secreção de insulina em determinados casos.<sup>2</sup>

No sistema nervoso central, o ALA desempenha função reguladora do apetite e do gasto energético. Essa função se dá a partir da diminuição da ativação de AMPK hipotalâmica, tendo influência na regulação do peso corporal.<sup>8</sup>

**Alloxine™**, devido sua tecnologia, otimiza a atividade do ácido alfa lipoico, sendo uma estratégia de alta precisão para a modulação via insulínica, corrigindo a sinalização e impedindo desvios nessa via, trazendo benefícios para diversas condições clínicas de origem metabólica.

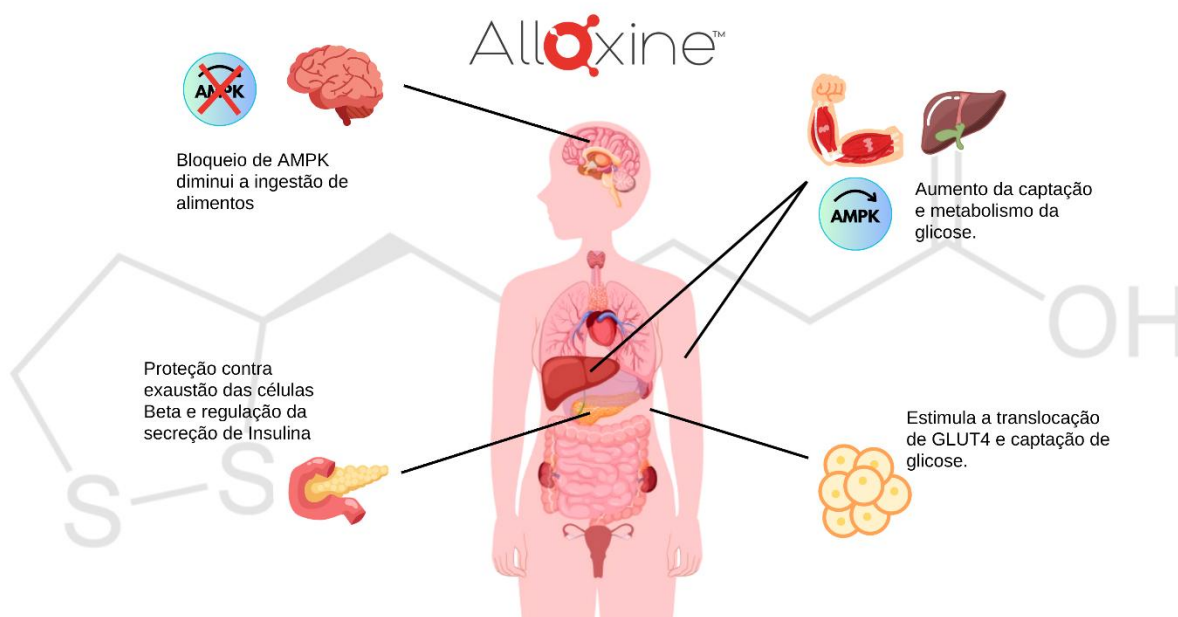


Fig. 1: Mecanismo de ação de ácido alfa lipoico no organismo.

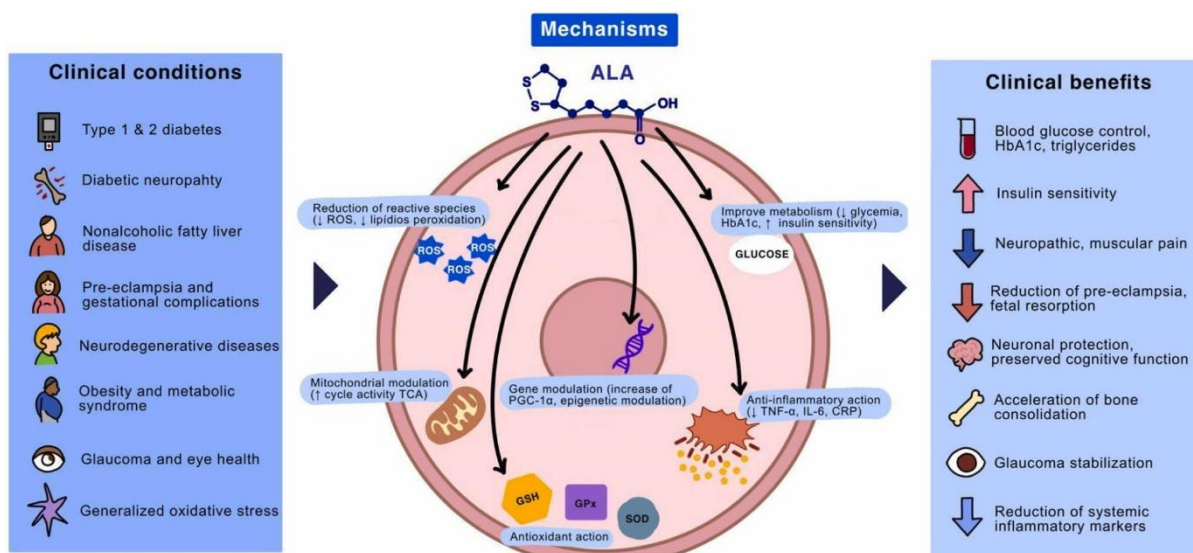


Fig. 2: Mecanismo de ação e benefícios clínicos de ALA.<sup>55</sup>

## Suporte à terapia com análogos de GLP-1

O uso dos medicamentos análogos do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) tornou-se amplamente difundido mundialmente. Inicialmente desenvolvidos para o tratamento de diabetes tipo II (DM II), os GLP-1RAs se tornaram uma ferramenta no manejo da obesidade devido à sua elevada eficácia na promoção da perda de peso, conforme demonstrado em diversos estudos clínicos.<sup>11,12</sup>

Esses medicamentos atuam principalmente por meio do estímulo à secreção de insulina de forma glicose-dependente, além de contribuírem para a melhora da sensibilidade insulínica. Em doses mais elevadas, como empregadas no tratamento da obesidade, pode haver um aumento da demanda funcional sobre as células beta-pancreáticas.<sup>12</sup>

Estudos sugerem um potencial esgotamento funcional relacionado à estimulação crônica de células beta-pancreáticas por GLP-1RAs, por desencadear alterações adaptativas que levam à dependência excessiva da estimulação farmacológica externa.<sup>13,14</sup>

O ácido alfa-lipoico tem demonstrado efeitos protetores sobre as células beta. Em estudo pré-clínico, a administração de ALA foi capaz de reverter os danos provocados pela ciclosporina A, um fármaco descrito como agente etiológico de diabetes mellitus pós-transplante, ao reduzir a atrofia das células beta e aumentar o número de grânulos imunorreativos à insulina.<sup>2,15</sup>

Além dos efeitos diretos sobre o pâncreas, os impactos dos GLP-1RAs se estendem a outros sistemas, afetando o metabolismo de maneira geral. Esses fármacos suprimem a liberação de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e reduzem o apetite. Apesar dos seus benefícios e efetividade já bem estabelecidos, a descontinuação do tratamento pode causar efeitos metabólicos adversos significativos.<sup>16</sup>



Uma meta-análise publicada pela *The Lancet* demonstrou que, após 1 ano da descontinuação dos GLP-1RAs, ocorre um aumento significativo do peso corporal e da circunferência abdominal. adicionalmente, foram observadas alterações metabólicas relevantes, incluindo a descompensação do controle glicêmico, elevação da pressão arterial sistólica e desregulação do perfil lipídico.<sup>16</sup>

A perda de peso provoca a redução nos níveis de leptina e o aumento da grelina, hormônios que, em conjunto, estimulam o apetite. Porém, os GLP-1RAs suprimem a fome atuando diretamente no sistema nervoso central.<sup>16</sup> A produção de adiponectina estimulada pelo medicamento acontece de maneira modesta, mas ainda significativa, trazendo benefícios protetores, devido sua atividade anti-inflamatória e sensibilizadora da insulina.<sup>44</sup>

A descontinuação do medicamento encerra esse mecanismo. Os baixos níveis de leptina, aumento de grelina, associados à interrupção da estimulação da secreção de insulina, da supressão da liberação de glucagon e do retardo do esvaziamento gástrico, contribui para a desregulação do controle glicêmico e para a reativação dos estímulos da fome.<sup>16</sup>

Além de proteger as células beta pancreáticas, o ALA pode otimizar a terapia com análogos de GLP-1 e auxiliar o desmame, pois atua aumentando os níveis de Adiponectina e a razão adiponectina/leptina, que minimiza os impactos da queda de leptina no estímulo da fome, favorece a melhora da resistência à leptina e reduz a disfunção do tecido adiposo, oferecendo benefícios cardiometabólicos.<sup>45-48</sup>

Nesse contexto, **Alloxine™** pode atuar como estratégia complementar à terapia com análogos de GLP-1 desempenhando papel no manejo glicêmico via modulação insulínica, no controle da disfunção do tecido adiposo, na prevenção de efeitos rebote no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central, além de exercer efeito protetor sobre as células beta-pancreáticas.



Fig. 3: Mecanismo de Alloxine como estratégia na terapia durante e após o uso de análogos de GLP-1.

## Insulina no Climatério e Menopausa

Na menopausa, a redução dos níveis de estrogênio e progesterona acontece de maneira significativa e influenciam a resposta inflamatória, que, por sua vez, está intimamente relacionada com a resistência insulínica (IR) e disfunção metabólica. Essas alterações, elevam o risco de síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e câncer.<sup>18,49</sup>

Além do impacto direto no metabolismo, o estradiol também regula a ingestão alimentar e o gasto energético. Na menopausa, o nível hormonal reduzido provoca o aumento da ingestão alimentar, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade e da IR.<sup>19</sup>

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) tem sido aplicada para o tratamento de sintomas da menopausa, bem como para reduzir os riscos de doenças associadas ao envelhecimento, como síndrome metabólica, problemas cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e osteoporose. Apesar de sua dosagem e benefícios comprovados, para garantir o sucesso e a segurança do tratamento, a TRH deve ser realizada por meio de uma análise individualizada, considerando possíveis comorbidades e o risco/benefício para cada paciente, além de estabelecer a melhor via de administração e o tipo de hormônio.<sup>26,50</sup>

O estado metabólico da paciente influencia o resultado do tratamento. Segundo a FEBRASGO, a TRH deve ser iniciada no período conhecido como “janela de oportunidade”, que corresponde aos 10 primeiros anos após o início da menopausa e/ou antes dos 60 anos de idade. Também deve ser realizada a avaliação de variáveis como obesidade, dislipidemia, hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e estilo de vida, para a identificação de possíveis riscos.<sup>50</sup>

Essa avaliação prévia é extremamente importante para determinação do risco para efeitos adversos, como eventos cardiovasculares (doença coronariana, AVC, tromboembolismo e insuficiência cardíaca), danos hepáticos, dislipidemia e câncer.<sup>50</sup>

Doenças metabólicas, como resistência à insulina (IR), obesidade e dislipidemia influenciam a oncogênese induzida pelo estrogênio. Altos níveis de insulina demonstraram estimular a proliferação de células cancerígenas a partir do estrogênio, assim como, a IR aumenta os níveis de IGF e influencia a sinalização oncogênica em tecidos sensíveis ao estrogênio, como endométrio e mamas.<sup>49</sup>

O estrogênio demonstra atividade cardioprotetora, no entanto essa atividade é revertida em casos de obesidade e IR. Em mulheres pós-menopausadas com alta adiposidade, o risco de complicações cardiovasculares é elevado com altos níveis de estradiol circulantes, que induzem a resistência insulínica e síndrome metabólica.<sup>49</sup>

O controle dos níveis de estrogênio e fatores metabólicos é essencial em mulheres na pós-menopausa para reduzir o risco cardiovascular. A utilização de sensibilizadores de insulina podem auxiliar com essa proposta, principalmente em mulheres que apresentem disfunções metabólicas mediadas pelo estrogênio.<sup>49</sup>

Capasso, et al. investigaram os efeitos da suplementação de Inositol e Ácido alfa-lipoico em pacientes menopausadas, com síndrome metabólica e risco de câncer de mama, e observaram que o uso do suplemento contribuiu para a melhora da resistência à insulina.<sup>21</sup>

Os resultados do estudo mostraram que a suplementação apresentou resultados significativos ( $p < 0,05$ ) para:

- Redução de mais de 20% do índice HOMA-IR.
- Redução de 45% nos níveis séricos de insulina;
- Aumento de 15% de HDL;
- Redução de 5% nos níveis de colesterol total;
- Redução de 18% nos níveis de triglicérides.

O ALA também tem mostrado atenuar a perda de massa óssea em diversos modelos pré-clínicos. Essa atividade é estabelecida devido a diminuição da formação e do recrutamento de osteoclastos viabilizada pela redução do estresse oxidativo. Em estudo publicado pela revista Nature, o ácido alfa lipoico mostrou efeitos antiapoptóticos, em modelo *in vitro* de osteoblastos, e osteogênicos em modelos pré-clínicos.<sup>51,52</sup>

**Alloxine™** pode trazer diversos benefícios para a mulher na menopausa, a partir da modulação da via insulínica, melhora da sensibilidade à insulina, controle da inflamação e da geração de estresse oxidativo, conferindo maior efetividade e segurança para a TRH, além proteger contra doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, doenças metabólicas e osteoporose.

## Saúde Cardiovascular – Síndrome Cardiovascular-renal-metabólica (CKM)

A Síndrome cardiovascular-renal-metabólica (CKM) foi estabelecida pela American Heart Association (AHA) em 2023 como reconhecimento da coexistência de diabetes tipo 2 (DM2), Doença Renal Crônica (DRC) e Doença Cardiovascular (DCV), que agrava a evolução do estado patológico e complica o manejo clínico.<sup>28,29</sup>

A CKM é classificada em 4 estágios, sendo eles:



Fig. 4: Estágios da CKM.

No primeiro estágio da CKM, temos uma disfunção do tecido adiposo, que perde as suas funções metabólicas e endócrinas normais e passa a ter um desequilíbrio secretório, com aumento de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias e redução de adiponectina anti-inflamatória, levando à inflamação sistêmica, estresse oxidativo, resistência à insulina e aumento de ácidos graxos livres (AGL).<sup>28</sup>

A dislipidemia gerada pelo desequilíbrio de AGL em conjunto com a IR e a inflamação crônica aumentam o risco cardiovascular e acelera a progressão para DM2. A evolução para o estágio 2 desencadeia disfunção endotelial com vasodilatação prejudicada, aumento da permeabilidade vascular e um efeito vascular pró-inflamatório e pró-trombótico.<sup>28</sup>

Com a evolução do processo patológico, a coexistência de DM2, hipertensão e comprometimento da perfusão orgânica provocam lesão renal e a progressão da DCV subclínica para clínica.<sup>28</sup>

O fígado é protagonista no desenvolvimento de CKM. Há produção de glicose, lipídeos e mediadores inflamatórios que dão suporte para a disfunção metabólica e contribuem para o desenvolvimento de DCV e doenças renais.<sup>28</sup>

A insulina apresenta um papel importante na homeostase do sistema cardiovascular, pois influencia o metabolismo de células endoteliais para o controle do tônus vascular, a permeabilidade e produção de substâncias vasoativas. Em pessoas com IR, a resposta vasodilatadora da insulina apresenta-se diminuída.<sup>30</sup>

Estudos demonstram que a exposição excessiva à insulina pode gerar resistência vascular à insulina desencadeada pela deleção ou mutação do receptor de insulina nas células endoteliais, que levam à disfunção endotelial. Essa disfunção provoca a redução da produção de óxido nítrico (NO) e aumento de endotelina-1 (ET-1), moléculas de adesão e citocinas inflamatórias. Ao mesmo tempo, as células produzem colágeno em excesso e reduzem a produção de elastina, o que leva ao enrijecimento e remodelamento de vasos.<sup>30</sup>

Em suma, a resistência metabólica e vascular à insulina leva ao desenvolvimento de disfunção endotelial, aumento da rigidez arterial e aterosclerose. Essas alterações aumentam o risco de complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC).<sup>30,31</sup>

O ácido alfa lipoico capaz de neutralizar radicais livres, reativar antioxidantes celulares e atuar diretamente na inflamação, por esse motivo é uma alternativa para prevenção e a diminuição de danos ao sistema cardiovascular e renal. ALA mostrou ter ação protetora em diversos órgãos, incluindo coração e rins, minimizando danos celulares induzidos por lipopolissacarídeo (LPS).<sup>32,33</sup>

A função protetora de ALA se estabelece com a redução de ROS, como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e a diminuição de peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e fatores inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e IL-6. Além disso, ALA demonstrou ter atividade direta na supressão da inflamação, pois ativa a via PI3K/AKT, que por sua vez inibe a fosforilação e translocação de NF- $\kappa$ B.<sup>32,33</sup>

Efeitos adicionais na proteção cardiovascular estão relacionados com a atividade de ALA para o aumento de NO, redução de produção de endotelina-1, um potente peptídeo que contribui para a disfunção endotelial e vasoconstrição, e a prevenção da superexpressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) em células endoteliais.<sup>32-36</sup>

As moléculas de adesão (CAM) têm papel importante na homeostase e em estados patológicos, uma vez que medeiam a inflamação e promovem a migração de leucócitos durante o processo inflamatório. A expressão de ICAM-1 e VCAM-1 é mediada pela IR, inflamação e pelo estresse oxidativo, e promovem o recrutamento de células imunológicas e mediadores inflamatórios. Essa quimiotaxia aumenta a inflamação do vaso causando estreitamento do tônus vascular, que está relacionado com DCV, como hipertensão, aterosclerose, IAM e AVC.<sup>37</sup>

O aumento de CAM também leva à desregulação de adipocinas, que aumenta a resistência à insulina; e os níveis de p65 (subunidade de NF- $\kappa$ B), este promove a inflamação, proliferação e apoptose.<sup>37</sup>

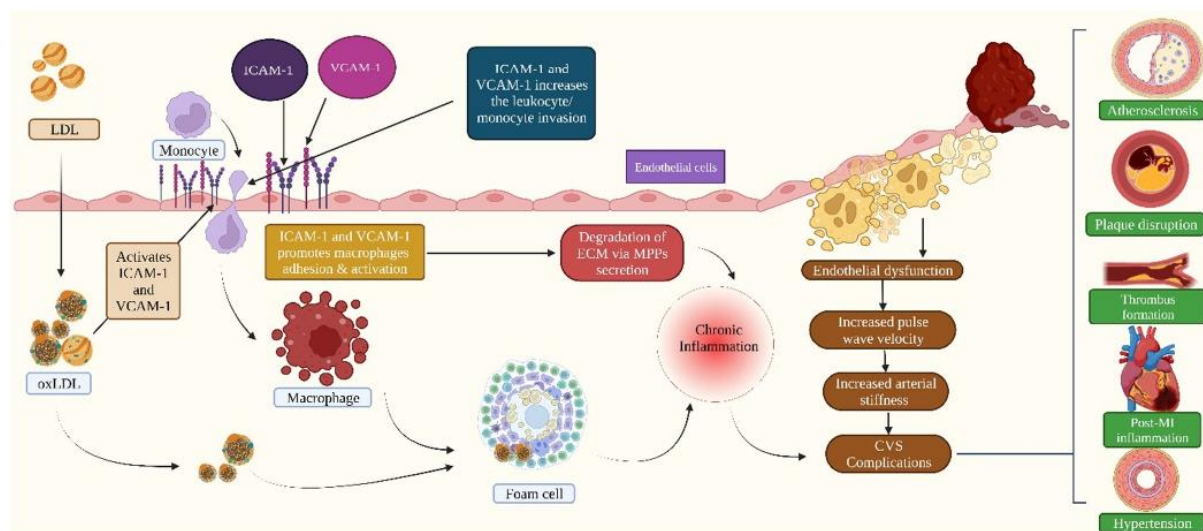


Fig. 5: Atuação de ICAM-1 e VCAM-1 em diversos eventos cardiovasculares.

Em estudo clínico, randomizado, duplo-cego e placebo controlado, a administração de ALA 600 mg, por 6 meses, a pacientes diabéticos com doença renal que faziam hemodiálise apresentou resultados significativamente positivos, com a redução dos níveis de Proteína C Reativa, 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG), TNF- $\alpha$ , glicemia de jejum, HbA1c, frutossamina, ureia e índice tornozelo-braquial.<sup>38</sup>

Nesse contexto, **Alloxine™** é uma alternativa para a prevenção de Síndrome Cardiovascular-Renal-Metabólica, devido à sua potente ação no controle da resistência à insulina, de fatores inflamatórios e do estresse oxidativo que perpetuam a fisiopatologia cardiovascular, renal e metabólica.

## Antioxidante universal

Naturalmente, espécies reativas do oxigênio (ROS) são geradas como subproduto do metabolismo celular, a partir da reação oxidativa da cadeia respiratória mitocondrial, e influenciam a fisiologia celular. A geração de ROS de maneira equilibrada estimula a cicatrização de feridas, a reparação celular e elimina patógenos. No entanto, a exposição excessiva a ROS desregula a homeostase redox do organismo, elevando o estresse oxidativo e provocando danos às organelas e biomoléculas, como DNA e proteínas.<sup>9</sup>

O desequilíbrio de ROS estimula ativação de autofagia, apoptose e necrose celular e está associado ao desenvolvimento de patologias, como diabetes, neurodegeneração e câncer, além de acelerar o processo de envelhecimento. O uso de antioxidantes ajuda a controlar os níveis de ROS e a manter o equilíbrio redox e a integridade dos componentes celulares.<sup>9</sup>

O ALA atua como um potente antioxidante, reduzindo ROS e neutralizando o estresse oxidativo provocado. Naturalmente os antioxidantes sofrem oxidação para neutralizar os ROS e perdem a sua atividade temporariamente até sofrerem redução posteriormente. Porém, o ALA é convertido em DHLA, que atua por um mecanismo adicional regenerando antioxidantes endógenos, como Glutathione, Coenzima Q10, vitamina C e vitamina E.<sup>10</sup>

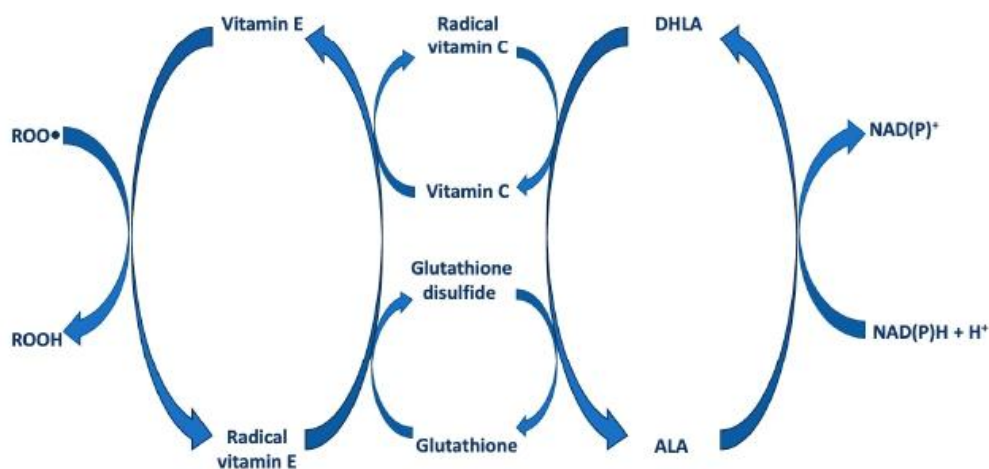


Fig. 6: Regeneração de antioxidantes a partir do ALA.

## Detox de metais pesados

Metais pesados desempenham papel importante como desreguladores neuroendócrinos e oferecem riscos à saúde humana. O acúmulo de metais gera impactos significativos na atividade de enzimas, proteínas e no funcionamento do metabolismo, levando a alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais.<sup>53</sup>

Os metais pesados funcionam como miméticos hormonais e impossibilitam a homeostasia hormonal, uma vez que interagem com receptores hormonais, como receptores de hormônios sexuais, principalmente receptores de Estrogênio, Progesterona e Testosterona.<sup>53</sup>

O ácido alfa lipoico demonstrou formar complexos com íons metálicos, sendo efetivo para a quelatação de íons divalentes, como Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> e Pb<sup>2+</sup>, oferecendo benefícios terapêuticos com a redução de danos provocados por metais.<sup>10</sup>

## Farmacotécnica

**Estabilidade (produto final):** Não aplicável.

**pH Estabilidade (produto final):** Não aplicável.

**Solubilidade:** Dispersível em água.

**Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula:** DiluCAP PSD.

**Orientações Farmacotécnicas:** Seguir o procedimento operacional padrão de acordo com a forma farmacêutica escolhida.

**Compatibilidades (para veículos):** Não aplicável.

**Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos):** Não aplicável.

**Incompatibilidades:** Não aplicável.

**Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante:** Manter o produto fechado em local seco, fresco e bem ventilado.

**Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:** De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final em local bem ventilado, fresco e seco, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

## Formulações

### Uso Oral

| Suporte à terapia com Análogos de GLP-1 |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                        | 100 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>                     | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia.         |               |

| Regulação da via insulínica após terapia com análogos de GLP-1 |               |
|----------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                                               | 100 mg        |
| <b>CitoRepair™ 2.0</b>                                         | 10 mg         |
| <b>DiluCAP® PSD</b>                                            | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia.                                |               |

| Controle de resistência à insulina e inflamação |               |
|-------------------------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                                | 50 mg         |
| <b>CurQfen®</b>                                 | 35 mg         |
| <b>DiluCAP® PSD</b>                             | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose 2 vezes ao dia.         |               |

**Controle de sintomas e metabolismo na menopausa**

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                | 100 mg        |
| <b>Ormonelle™</b>               | 250 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>             | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia. |               |

**Proteção cardiovascular**

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                | 100 mg        |
| <b>Allyl ABG™</b>               | 250 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>             | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia. |               |

**Protocolo pré-concepção**

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                | 100 mg        |
| <b>EVA 360™</b>                 | 200 mg        |
| <b>SilanoX™</b>                 | 150 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>             | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia. |               |

**Protocolo pré-concepção**

|                                       |      |
|---------------------------------------|------|
| <b>MaxSolve®</b>                      | 10 g |
| Posologia: Tomar 5 a 10 gotas ao dia. |      |

**Tratamento adjuvante de SOP**

|                                         |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                        | 50 mg         |
| <b>BioBerOn™</b>                        | 160 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>                     | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose 2 vezes ao dia. |               |

**Tratamento adjuvante de neuropatia diabética**

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                | 100 mg        |
| <b>PEA BioActive™</b>           | 300 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>             | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose ao dia. |               |

**Tratamento adjuvante de SOP**

|                                         |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| <b>Alloxine™</b>                        | 50 mg         |
| <b>BioBerOn™</b>                        | 160 mg        |
| <b>DiluCAP® PSD</b>                     | qsp 1 Cápsula |
| Posologia: Tomar 1 dose 2 vezes ao dia. |               |

## Referências Bibliográficas

1. Dossiê Técnico do Fabricante.
2. CAPECE, U. et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients*; 18. 2022. [≡](#)
3. SHAHID, A. et al. Therapeutic Potential of Alpha-Lipoic Acid: Unraveling Its Role in Oxidative Stress and Inflammatory Conditions. *Current Issues in Molecular Biology*; 47. 2025. [≡](#)
4. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com diabetes. Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>
5. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2023.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf)
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes (diabetes mellitus). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>
7. BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. (Org.). Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
8. AWOLEYE, M. O. Revisiting the molecular mechanisms of Alpha Lipoic Acid (ALA) actions on metabolism. *Pharmacological Research - Natural Products*; vol 4. 2024.
9. HE, L. et al. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*; 44. 2017.
10. WANG, Y. et al. Advances in  $\alpha$ -Lipoic Acid for Disease Prevention: Mechanisms and Therapeutic Insights. *Molecules*; 30. 2025.
11. ZHAO, X. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers Endocrinology*; 12. 2021.
12. THOMSEN, R. W. et al. Real-world evidence on the utilization, clinical and comparative effectiveness, and adverse effects of newer GLP-1RA-based weight-loss therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; Vol 27. 2025.
13. REA, N. et al. GLP-1 receptor agonists and pancreatic beta cell apoptosis in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare*; 6. 2025.
14. RAALTE, D. H. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Beta-Cell Protection or Exhaustion? *Trends in Endocrinology & Metabolism*; 27. 2016.
15. ABD-ELLAH, H. F. et al. Role of alpha-lipoic acid in ameliorating Cyclosporine A-induced pancreatic injury in albino rats: A structural, ultrastructural, and morphometric study. *Ultrastructural Pathology*. 2017.
16. TZANG, C. C. et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*; 90. 2025.
17. MACGREGOR, K. A. Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 106. 2021.
18. DI PAOLI, M. The Role of Estrogen in Insulin Resistance A Review of Clinical and Preclinical Data. *The American Journal of Pathology*; volume 191. 2021.
19. VIGIL, P. et al. The importance of estradiol for body weight regulation in women. *Frontiers Endocrinology*, volume 13. 2022.
20. OU, Y.J. Et al. Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Jun 30;12(13):4435. doi: 10.3390/jcm12134435
21. CAPASSO, I. et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials*; Volume 14. 2013.
22. Li, T., Kaskey, J., Nudy, M., Schnatz, P. F., & Jiang, X. (2024). Effect of hormone therapy on insulin resistance in healthy postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.
23. KRISHNAN, A. et al. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *Journal of Endocrinology*; Volume 232. 2017.

24. SHIFREN, J. L. et al. The Aging Ovary. JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH & GENDER-BASED MEDICINE; Volume 9. 2000.
25. AKIN, F. et al. Effect of Insulin Sensitivity on SHBG Levels in Premenopausal Versus Postmenopausal Obese Women. Advances in Therapy; Volume 24. 2007.
26. SALPETER, S. R. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes, Obesity and Metabolism, volume 8. 2006.
27. ZHANG, H. et al. Obesity is associated with SHBG levels rather than blood lipid profiles in PCOS patients with insulin resistance. BMC Endocrine Disorders; 24. 2024.
28. GUNNARSSON, S. et al. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: prevalence, risks, disease trajectories, and early-stage management. American Journal of Physiology-Cell Physiology; Volume 330. 2026.
29. LI, J. et al. Social Risk Profile and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome in US Adults. Journal of the American Heart Association; 13. 2024.
30. HORTON, W. R. et al. Metabolic and Vascular Insulin Resistance: Partners in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology; volume 328. 2025.
31. DING, P. F. et al. Insulin resistance in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic approaches. Frontiers in Endocrinology; volume 13. 2022.
32. SKIBSKA, B. et al. Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of  $\alpha$ -Lipoic Acid on Lipopolysaccharide-induced Oxidative Stress in Rat Kidney. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis; volume 71. 2023.
33. SKIBSKA, B. et al. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Rat Ventricles and Atria under LPS-Induced Oxidative Stress. Antioxidants; volume 11. 2022.
34. Mary C. Corretti, Gurusher S. Panjra, Steven R. Jones. CHAPTER 32: Endothelial Function and Dysfunction. Editor(s): Roger S. Blumenthal, JoAnne M. Foody, Nathan D. Wong, Preventive Cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease, W.B. Saunders, 2011; Pages 526-539; ISBN 9781437713664.
35. SUPERTI, F. et al. Alpha-Lipoic Acid: Biological Mechanisms and Health Benefits. Antioxidants; volume 13. 2024.
36. SINGH, C. et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. Clinica Chimica Acta, Volume 548, 2023,
37. SHAY, K. P. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta. 2009. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.
38. HAMID, D. Z. A. et al. Alpha-lipoic acid improved anemia, erythropoietin resistance, maintained glycemic control, and reduced cardiovascular risk in diabetic patients on hemodialysis: a multi-center prospective randomized controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022 Apr;26(7):2313-2329. doi: 10.26355/eurrev\_202204\_28461.
39. KURAUTI, M. A. Chapter Nine: Insulin and aging. Editor(s): Gerald Litwack. Vitamins and Hormones; Volume 115. 202.
40. SUTTON, E. F. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even Without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab. 2018.
41. WU D. et al. Enhanced insulin-regulated phagocytic activities support extreme health span and longevity in multiple populations. Aging Cell. 2023. doi: 10.1111/ace.13810.
42. KOLB, H. et al. Insulin and aging - a disappointing relationship. Front Endocrinol (Lausanne). 2023. doi: 10.3389/fendo.2023.1261298.
43. LI, M., et al. Tendências na resistência à insulina: perspectivas sobre mecanismos e estratégias terapêuticas. Sig Transduct Target Ther 7, 216 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>
44. MENDÍA, L. E. S., et al. Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on adiponectin concentrations: A meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Clinical Pharmacology. 87; 2021.
45. ASLFALAH, H. et al. Elevation of the adiponectin/leptin ratio in women with gestational diabetes mellitus after supplementation with alpha-lipoic acid. Gynecological Endocrinology.
46. NAJAFI, N. et al. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: A comprehensive review
47. HAGHIGHATDOOST, F., et al. Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 76, 649–657 (2020).

48. FRÜHBECK, G., et al. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018 Jan 2;7(1):57-62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151.
49. AHAD, A. et al. Effect of Estrogen on Insulin Resistance: Focus on Carcinogenesis, Tumor Growth, and Other Pathological Aspects. *International Journal of Health Sciences and Research* Volume 14; Issue: 11; November 2024.
50. OLIVEIRA, G. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health – 2024. *Arq Bras Cardiol.*; 121(7):e20240478. 2024.
51. ROBERTS, J. L. MOREAU, R. Emerging role of alpha-lipoic acid in the prevention and treatment of bone loss. *Nutrition Reviews*, Vol. 73(2):116–125. 2015.
52. LU, S. Y. et al. The osteogenesis-promoting effects of alpha-lipoic acid against glucocorticoid-induced osteoporosis through the NOX4, NF-kappaB, JNK and PI3K/AKT pathways. *Scientific Report – Nature Research*. 2017. doi: 10.1038/s41598-017-03187-w.
53. LIU, D. et al. Effects of Endocrine-Disrupting Heavy Metals on Human Health. *Toxics*; volume 11. 2023.
54. Agrawal, S. S. et al. Liposomal Formulations: A Recent Update. *Pharmaceutics*; 17. 2024.
55. CARNIB, B. L. et al. Therapeutic applications of alpha-lipoic acid: A review of clinical and preclinical evidence (1998–2024). *Biomedicine & Pharmacotherapy*; Volume 191. 2025.
56. BANERJEE, P. G. et al. Enhancing the stability and bioavailability of alphas-lipoic acid: Development and evaluation of a liposomal formulation by West Bengal Chemical Industries Ltd. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Analysis*; 5. 2025.