

Artigo  
Original

## Benefícios dos Nutrientes Antioxidantes e seus Cofatores no Controle do Estresse Oxidativo e Inflamação na Insuficiência Cardíaca

# 3

Benefits of Antioxidant Nutrients and their Cofactors  
for Oxidative Stress and Inflammation Control in Heart Failure

*Vanessa dos Santos Pereira Montera*

*Serviço de Nutrição da Enfermaria de Cardiologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro*

A incidência de insuficiência cardíaca (IC), resultado final comum à maioria das doenças cardíacas, vem crescendo rapidamente, necessitando que se aumentem os esforços para a descoberta de novas terapias que possam prevenir ou retardar a progressão da IC. Em função do conhecimento mais recente do papel dos mecanismos imunológicos e inflamatórios, bem como do estresse oxidativo na fisiopatologia da doença, boa parte desses esforços têm sido focados em terapias, principalmente medicamentosas, que possam controlar estes mecanismos. Contudo, sabe-se hoje que um adequado suporte nutricional, com modulação dos micronutrientes com atividade antioxidante ou que funcionem como cofatores para elementos antioxidantes, é capaz de reduzir o estresse oxidativo e o processo inflamatório, principalmente por modular fatores de transcrição gênica responsáveis pela geração de resposta a estímulos extracelulares ou de modificação do meio interno da célula. Assim, neste artigo será feita uma análise da bibliografia sobre como os antioxidantes, via dieta ou suplementação, podem atuar como importantes coadjuvantes no tratamento da IC, revisando estudos que avaliam questões como as necessidades diárias destes nutrientes e níveis sanguíneos dos mesmos em pacientes com IC, assim como seus benefícios e riscos de utilização. Desta forma, identifica-se a necessidade clínica de se ampliar a visão do papel do nutricionista em equipes de tratamento de IC.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca, Estresse oxidativo, Processo inflamatório, Antioxidante

The outcome of most cardiac diseases, the incidence of heart failure is rising fast, requiring increased efforts to discover new treatments that might prevent or delay its progress. Due to the latest knowledge about the roles of oxidative stress and immunological and inflammatory mechanisms in the physiopathology of this disease, many of these efforts have been focused on treatments to control these mechanisms, particularly through drugs. Today we know that proper nutrition, with the modulation of micronutrients with antioxidant properties or that function as cofactors for antioxidant elements, can reduce oxidative stress and inflammatory processes, particularly through modulating gene transcription factors that trigger responses to extra-cell stimuli or intra-cell modifications. This paper analyzes the literature on how antioxidants can act as important helpers in heart failure treatment, through diet or supplements, reviewing studies that assess aspects such as the daily requirements for these nutrients and their levels in the blood of patients with heart failure, as well as the benefits and risks of their use. This consequently highlights the clinical need to expand the view of the role of nutritionist on heart failure treatment teams.

**Key-words:** Heart failure, Oxidative stress, Inflammatory process, Antioxidants

Endereço para correspondência: [vspnutri@yahoo.com.br](mailto:vspnutri@yahoo.com.br)

Vanessa dos Santos Pereira Montera | Av. Henrique Dumont 125/401 | Ipanema, Rio de Janeiro -RJ | 22410-060

Recebido em: 05/01/2007 | Aceito em: 23/01/2007

Os avanços no tratamento para pacientes com hipertensão e para os que sofreram infarto do miocárdio retardaram o início da IC. No entanto, a maior longevidade conseguida nesses pacientes aumentou a incidência e a prevalência dessa doença, contribuindo para que ela se tornasse uma das principais causas de morbimortalidade na atualidade. Ao longo dos anos, vários modelos e hipóteses vêm sendo estudados a fim de melhor descrever a síndrome da IC. Dentre tais, encontram-se o modelo cardiorenal, o modelo hemodinâmico, o modelo neuro-hormonal e, evidências atuais sugerem que mecanismos imunológicos, inflamatórios e estresse oxidativo apresentam um significativo papel no desenvolvimento e na progressão da IC<sup>1</sup>. Em função disso, muitos esforços estão sendo concentrados na descoberta de novas terapias que possam contribuir para o bloqueio dos mediadores de estresse oxidativo e de inflamação. Contudo, estes esforços estão direcionados para as terapias farmacológicas, com poucos estudos discutindo como nutrientes podem, via dieta ou de suplementação, contribuir para a modulação desses mediadores.

É muito importante considerar o papel do suporte nutricional como um coadjuvante no tratamento de pacientes com IC visto que esses pacientes são propensos a problemas nutricionais, pois são usualmente idosos; mostram redução da ingestão de alimentos em função de alterações orgânicas que levam à anorexia e também devido a restrições dietéticas que alteram o paladar da dieta; podem apresentar má absorção de nutrientes devido à presença de edemas na mucosa intestinal e muitos fazem uso de diuréticos que promovem um aumento da excreção urinária de micronutrientes. Além disso, estes pacientes apresentam elevado estresse oxidativo (caracterizado pelo aumento na liberação de espécies reativas de oxigênio - EROS - e nitrogênio - ERN - em detrimento da capacidade orgânica de ação antioxidante) e uma amplificação das atividades pró-inflamatórias, o que favorece um estado hipercatabólico, aumentando o risco da dieta não suprir suas demandas metabólicas<sup>2,3</sup>. Assim, percebe-se que pacientes com IC apresentam um aumento de suas necessidades nutricionais. Dentre os nutrientes que estão com suas demandas aumentadas encontram-se os que agem como antioxidantes ou como seus cofatores. Estes elementos, além de suas funções nutricionais tradicionais, são capazes de reduzir o ciclo estresse oxidativo/inflamação, contribuindo para uma melhor evolução dos pacientes com IC<sup>4</sup>.

Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão atualizada dos estudos que correlacionam antioxidantes, estresse oxidativo, inflamação e IC a fim de que se possa ampliar a visão do papel do nutricionista em equipes multidisciplinares voltadas para o tratamento de pacientes com IC.

## **Mecanismos imunológicos e processos inflamatórios na patogênese da IC**

A ativação do sistema imune na IC pode ser decorrente da ativação direta por estímulo antigênico (vírus, endotoxinas) ou ativação secundária à injúria cardíaca, associada principalmente à isquemia, EROS e ERN, neuro-hormônios e estímulo mecânico por dilatação ventricular<sup>5</sup>.

Junto à ativação do sistema imune ocorre a ativação do sistema inflamatório como resultado da produção e liberação de citocinas, ativação do sistema complemento, produção de auto-anticorpo, superexpressão de moléculas classe II do complexo maior de histocompatibilidade, assim como de moléculas de adesão<sup>5,6</sup>. Nesse aspecto, ganham importância as citocinas, em especial, o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e as quimiocinas, que se encontram com seus níveis plasmáticos elevados em pacientes com IC e estão associadas a muitos aspectos da síndrome da falência cardíaca, contribuindo para a progressão da disfunção e remodelação ventricular<sup>1</sup>.

## **Estresse oxidativo na patogênese da IC**

Vários estudos mostram aumento do estresse oxidativo na IC, como o de Polidore et al.<sup>7</sup> que encontraram um aumento dos níveis circulantes de um marcador de peroxidação lipídica, bem como redução dos níveis séricos e atividade de elementos antioxidantes (vitaminas C, A, E, carotenóides e ácido úrico, superóxido dismutase - SOD e glutathione peroxidase - GPx), em pacientes com IC, quando comparados com pacientes sem IC. Os níveis do marcador de peroxidação lipídica foram maiores nos pacientes com classe funcional da doença mais avançada e estes se correlacionaram inversamente com os níveis de fração de ejeção, vitaminas A, C e E; ácido úrico; carotenóides; e atividade da SOD. Pacientes com IC apresentam também menores níveis de co-enzima Q10 no miocárdio<sup>8</sup> e reduzidos níveis séricos de selênio, zinco e cobre<sup>9</sup>.

O estresse oxidativo gera efeitos sobre a estrutura e a função do miocárdio, dentre eles: estimula a

hipertrofia cardíaca e a apoptose de miócitos, contribuindo assim para a remodelação cardíaca; contribui para alterações nas concentrações intracelulares de cálcio iônico e para a expressão e/ou atividade de proteínas carreadoras de cálcio, favorecendo a ocorrência de disfunções contráteis na IC; altera a expressão gênica para a síntese de colágeno pelos fibroblastos cardíacos e a expressão gênica e a atividade das metaloproteinases de matrix, enzimas que promovem a degradação do colágeno<sup>1</sup>.

Existem várias formas importantes de EROS que atuam sobre o sistema cardiovascular, sendo estas produzidas por sistemas enzimáticos: NADPH oxidase, sistema xantino oxidase, óxido nítrico-sintetase, sistema mieloperoxidase dos macrófagos e as reações de auto-oxidação não-enzimática de moléculas orgânicas<sup>10</sup>.

### **Estresse oxidativo e inflamação: um ciclo vicioso**

Para melhor compreender este ciclo, é essencial aprofundar os conhecimentos sobre expressão gênica. Em nossas células existem fatores de transcrição (FT) gênicos sensíveis a sinais extracelulares e/ou modificações no meio interno capazes de regular a expressão dos genes, gerando respostas aos estímulos. Dentre estes FT estão o NFkB (fator nuclear KappaB) e a AP-1 (proteína ativadora 1).

AAP-1 é importante na regulação da resposta gênica aguda, pois se liga a uma variedade de genes, promovendo, dentre outros efeitos, proliferação celular. O NFkB tem papel essencial na expressão de genes responsivos a estresse, incluindo aqueles com código para citocinas pró-inflamatórias e os envolvidos na modulação da sensibilidade celular à injúria oxidativa<sup>11</sup>. Esses FT encontram-se inativos no citoplasma celular. Na presença de estímulos indutores, eles são ativados e translocam-se para o núcleo, onde se ligam a genes específicos que serão ativados. Dentre estes genes encontram-se os responsáveis pela produção de citocinas e fatores de crescimento, receptores de citocinas, proteínas de estresse, moléculas de adesão e imunomoduladoras<sup>12,13</sup>.

Os FT podem ser modulados por estresse oxidativo, estados redox (processos de redução/oxidação) e agentes inflamatórios e antiinflamatórios.

O estresse oxidativo, via sinalização dos FT e lesão celular, gera modificações gênicas no núcleo das células, agindo como um potente indutor da

resposta inflamatória, por alterar a síntese de citocinas, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos, moléculas de adesão e quimiocinas. Já foi demonstrado que uma gama de antioxidantes capazes de detoxificar EROS e ERN podem bloquear a ativação de NFkB, reforçando a hipótese que os oxidantes apresentam papel-chave na regulação de FT<sup>11,12</sup>.

O status redox é mantido através de uma série de enzimas antioxidantes, como a glutathiona (GSH), catalase, SOD, GPx e tireoredoxina (TRX), que funcionam como catalisadoras de reações de redução do aminoácido cisteína presente na molécula de FT, estimulando a ligação destes ao DNA e permitindo assim o desencadeamento de uma resposta gênica<sup>13</sup>. Com isso, percebe-se que os antioxidantes têm papel diferenciado no citoplasma e no núcleo celular. No primeiro, eles inibem a ativação e conseqüentemente a translocação dos FT para o núcleo; enquanto no segundo eles estimulam a ativação dos FT, favorecendo sua ligação ao gene.

Através da ativação do NFkB, as citocinas inflamatórias podem estimular a óxido-nítrico-sintetase-indutível (iNOS) e aumentar muito a produção de NO. Contudo, o efeito do NO é dose-dependente, ou seja, em baixas concentrações ele apresenta efeitos benéficos, reduzindo o nível de estresse oxidativo; porém, quando em altas concentrações, acaba funcionando como radical livre, tendo uma ação pró-oxidante, pois pode se combinar com ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) formando peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), um potente radical livre que é mais tóxico e tem uma sobrevivência maior que o NO e O<sub>2</sub><sup>-10</sup>.

Percebe-se, então, a ocorrência de um ciclo vicioso estresse oxidativo-inflamação. Toda vez que existe um processo inflamatório ocorre um estímulo para a degradação e a translocação do NFkB para o núcleo, o que pode ser um efeito direto de moléculas com atividade pró-inflamatória ou um efeito indireto via aumento do estresse oxidativo no citoplasma celular. Ao chegar ao núcleo, o NFkB ligar-se-á ao DNA, fazendo surgir um estímulo gênico para aumentar a produção de genes antioxidantes e antiinflamatórios, porém também surgem estímulos pró-inflamatórios. Se o estímulo que favoreceu o aumento do estresse oxidativo permanece, novas moléculas de NFkB serão degradadas e translocadas para o núcleo. Só que desta vez, quando o núcleo for atingido, a quantidade de enzimas antioxidantes será maior, pois já houve um aumento da produção de antioxidante como tentativa inicial de defesa celular. Isso vai ampliar a ligação deste NFkB ao DNA a fim de novamente tentar aumentar a produção de

elementos para a defesa. Mais uma vez novos estímulos pró-inflamatórios surgem, o que contribuirá para aumentar ainda mais o estresse oxidativo, devido à maior produção de EROS/ERN pelas células de defesa e pela influência do aumento das citocinas. Chega um momento em que, se o estímulo inicial ao estresse oxidativo permanece, o sistema de defesa da célula não consegue contrabalançar a resposta pró-inflamatória que é gerada como mecanismo de proteção, e a célula entra num estado crônico de estresse oxidativo e inflamação. Sendo assim, para o controle do processo inflamatório da IC, necessariamente, precisa haver uma modulação deste ciclo. Isso exige uma redução do estresse oxidativo. Esta redução pode ser facilitada pelo uso de nutrientes antioxidantes em associação à terapia medicamentosa.

### Sistema de defesa antioxidante e seus benefícios na IC

O sistema de defesa antioxidante tem como principal função inibir ou reduzir os danos causados às células pelas EROS/ERN. Alguns antioxidantes desse sistema vêm ganhando destaque em estudos que avaliam a importância dos micronutrientes na IC. Witte et al.<sup>14</sup> avaliaram o efeito da suplementação de micronutrientes por um ano, associada à terapia medicamentosa, sobre a qualidade de vida e a função do ventrículo esquerdo em pacientes com IC. A dose diária (Tabela 1) suplementada foi ofertada em quatro momentos ao dia. Dos micronutrientes suplementados, a maioria age como

**Tabela 1**  
**Suplementação de micronutrientes em pacientes com IC**

Nutriente	Dose diária (quatro cápsulas)
Cálcio	250mg
Magnésio	150mg
Zinco	15mg
Cobre	1,2mg
Selênio	50µg
Vitamina A	800µg
Tiamina	200mg
Riboflavina	2mg
Vitamina B6	200mg
Folato	5mg
Vitamina B12	200µg
Vitamina C	500mg
Vitamina E	400mg
Vitamina D	10µg
Coenzima Q10	150mg

Fonte: Adaptação de Witte et al., 2005.

antioxidantes ou cofatores de antioxidantes, dentre eles estão o zinco, o cobre, o selênio, a vitamina A (betacaroteno), C e E, a riboflavina e a co-enzima Q10.

Nos pacientes suplementados, houve um declínio do volume sistólico e diastólico final do VE e uma melhora da fração de ejeção, indicando uma melhora da função ventricular e um aumento do escore de qualidade de vida, o que foi associado à melhora da função ventricular. Em relação à capacidade física e níveis séricos de citocinas, as diferenças entre os dois grupos não foram significantes. Contudo, é importante citar que esse estudo foi feito com um pequeno grupo de pacientes, o que pode refletir mais um tamanho inadequado do estudo do que uma ausência de efeito sobre estes dois últimos parâmetros avaliados.

Rössig et al.<sup>15</sup>, investigaram os efeitos da suplementação de vitamina C sobre a apoptose de células endoteliais em pacientes com IC, e demonstraram que esta interfere nos sinais para apoptose estimulados por TNF- $\alpha$  e angiotensina II. A atividade antiapoptótica da vitamina C está associada a uma redução das EROS, prevenindo a liberação do citocromo C mitocondrial mediada por EROS. Esse efeito da vitamina C se parece com o do Carvedilol, agente  $\beta$ -bloqueador com propriedades antioxidantes, que inibe a apoptose em células endoteliais ativadas, prevenindo o desenvolvimento da disfunção endotelial em pacientes com IC.

Shite et al.<sup>16</sup>, administraram os antioxidantes  $\beta$ -caroteno, ácido ascórbico e  $\alpha$ -tocoferol em coelhos com cardiomiopatia induzida, a fim de avaliar se isso retardaria a progressão da IC. A combinação das vitaminas antioxidantes reduziu o estresse oxidativo do miocárdio, atenuou a disfunção cardíaca e preveniu a *downregulation* dos receptores beta no miocárdio, sugerindo assim eficácia da terapia antioxidante na IC.

Soja e Mortensen<sup>17</sup>, em uma meta-análise, investigaram os efeitos da CoQ10 em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sobre parâmetros cardíacos hemodinâmicos, percebendo que 73% dos pacientes melhoraram a função cardíaca; 87% melhoraram o índice cardíaco; 88% melhoraram o índice de volume diastólico final e 92% melhoraram a fração de ejeção de sangue, concluindo que a CoQ10 pode atuar como adjuvante no tratamento da ICC.

Lorgeril et al.<sup>9</sup> observaram correlação positiva entre os níveis séricos de selênio (Se) e a capacidade física de pacientes com IC e demonstraram que o Se parece agir sinergicamente a vitamina C, neutralizando EROS e preservando a função endotelial.

Prasad et al.<sup>18</sup> avaliaram os efeitos da suplementação de zinco, mostrando uma redução do estresse oxidativo, inibição do RNA-m para TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  nas células mononucleares e proteção contra a ativação do NF-kB pelo TNF- $\alpha$ .

Leiro et al.<sup>19</sup> investigaram os efeitos do cis-resveratrol sobre genes cuja expressão é controlada pelo NF. Nos macrófagos peritoniais inflamados, esse polifenol bloqueou significativamente a expressão de genes relacionados à família NF-kB, a moléculas de adesão, a proteínas de fase aguda e, mais acentuadamente, a citocinas pró-inflamatórias. Isso nos faz concluir que através de seu efeito antioxidante e, conseqüentemente, sobre a modulação da via de sinalização do NF-kB, esse composto pode ter efeito protetor também na IC.

Por fim, Zhang e Frei<sup>20</sup> mostraram que o ácido  $\alpha$ -lipóico (AAL), um potente antioxidante, é capaz de inibir a produção de RNA-m para TNF- $\alpha$  e a síntese proteica de moléculas de adesão celular, além de reduzir a translocação nuclear do NF-kB.

Apesar das evidências, há estudos que não mostram efeitos dos antioxidantes<sup>21, 22</sup>. No entanto, quando são avaliados, percebe-se que houve uma utilização

isolada desses nutrientes e, às vezes, em doses muito altas, fazendo com que um antioxidante possa se tornar pró-oxidante.

Para se obter resultados com o uso dos antioxidantes, é essencial conhecer a cascata de interação entre eles e o limite máximo de segurança com sua utilização. O desconhecimento disso pode acarretar em um mau uso dos mesmos, resultando em não-efetividade ou, no que seria pior, em resultados prejudiciais.

### Cascata antioxidante

Didaticamente, para explicar a cascata oxidante (Figura 1), inicia-se de como o radical superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) pode ser eliminado. Toda vez que o O<sub>2</sub><sup>-</sup> é produzido, o organismo lança mão de sua defesa antioxidante para combatê-lo. A principal delas é a SOD, enzima que para ser eficaz necessita de Cu, Zn e Mn. Este antioxidante com seus cofatores permitem então a transformação do O<sub>2</sub><sup>-</sup> em H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. O O<sub>2</sub><sup>-</sup> pode ainda ser protonado e transformado no radical hidroperoxila (HO<sub>2</sub><sup>•</sup>), uma substância muito mais reativa, que pode ser detoxificada pela forma reduzida da CoQ10, o ubiquinol (UQH<sub>2</sub>)<sup>23-27</sup>.

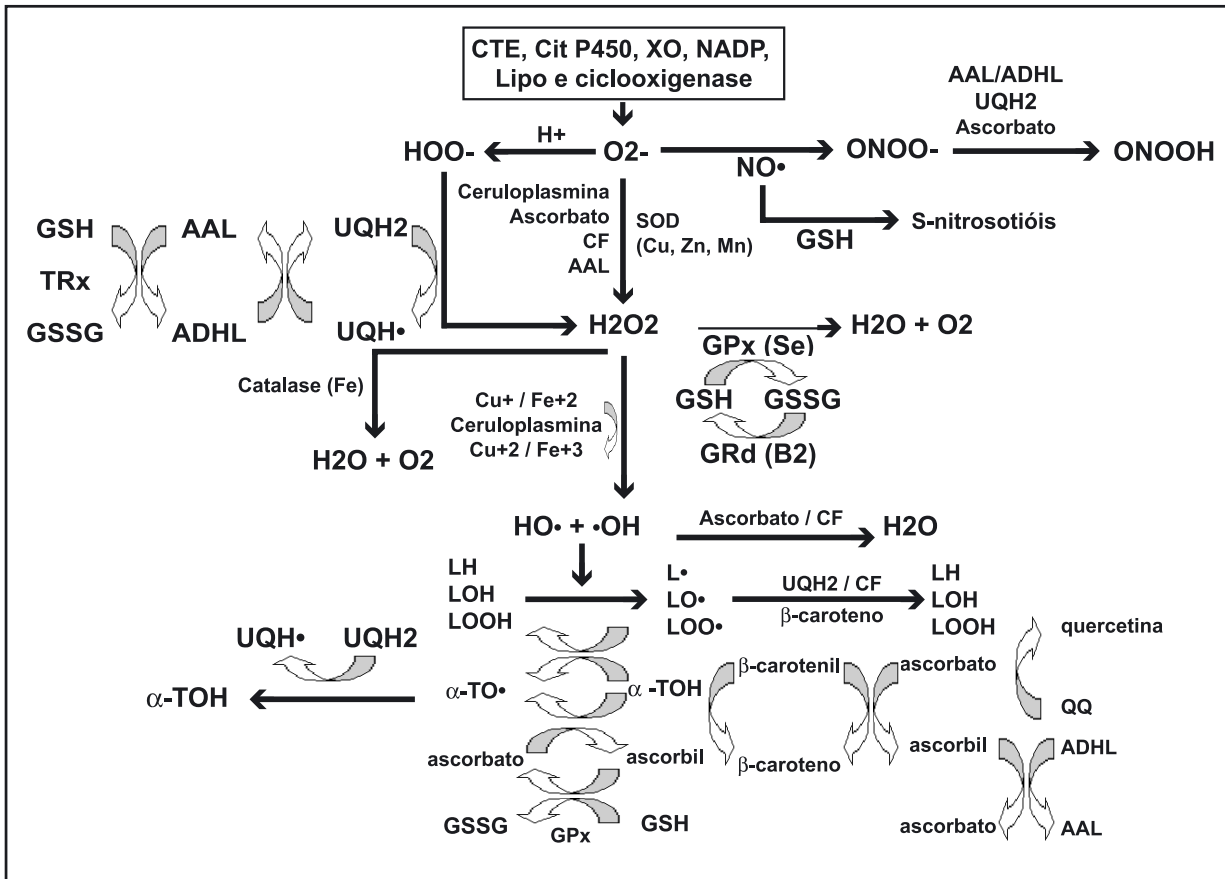


Figura 1  
Cascata antioxidante



O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser gerado pelas mesmas fontes que produzem o ânion superóxido, bem como por uma série de outras enzimas. Este H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pode ser detoxificado pelas enzimas catalase (dependente de ferro) e, na presença de glutatona (GSH), glutatona peroxidase (GPx, dependente de Se) transformando-o em água e oxigênio e liberando glutatona oxidada (GSSG). Esta GSSG pode ser novamente transformada em GSH pela ação da enzima glutatona-redutase (GRd), dependente da vitamina B<sub>2</sub><sup>12,23,25</sup>.

Ao reduzir o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em água, a GPx diminui a quantidade de peróxido disponível para a geração de radicais hidroxila (HO•). Tais radicais podem se formar na presença de cátions de transição, como Fe<sup>2+</sup> e Cu<sup>+</sup>, e são capazes de atacar moléculas orgânicas<sup>21</sup>. O ascorbato e compostos fenólicos (CF) podem eliminar este radical transformando-o em água<sup>25,28</sup>. Quando este ataque ocorre o  $\alpha$ -tocoferol ( $\alpha$ -TOH) atua na remoção dos produtos de ataque por estes radicais aos lipídios (alquilperoxis), transformando-se no radical  $\alpha$ -tocoferil ( $\alpha$ -TO•). Este pode ser regenerado na presença de ascorbato, UQH<sub>2</sub> e indiretamente pelo ácido dehidrolipóico (ADHL) e grupos tióis<sup>23,26,27</sup>. O ascorbato e UQH<sub>2</sub> ao recuperar o  $\alpha$ -TOH liberam seus radicais, ascorbil e ubisemiquinona (UQH•), que podem novamente ser recuperados pela ação da GPx (na presença de GSH) e ADHL, respectivamente<sup>26,30</sup>. Outros antioxidantes podem atuar na eliminação dos radicais alquilperoxil, dentre eles pode-se citar os CF, a UQH<sub>2</sub> e o  $\beta$ -caroteno<sup>24,29,31</sup>. Nesta reação o  $\beta$ -caroteno modifica-se para radical  $\beta$ -carotenil que pode ser regenerado pelo ascorbato e pelo  $\alpha$ -TOH<sup>31</sup>.

Nas células que não apresentam mitocôndrias, o AAL pode ser reduzido a ADHL, via NADPH com participação da glutatona e tireoredoxina redutases<sup>26</sup>. O AAL e ADHL, a UQH<sub>2</sub>, o ascorbato e a glutatona são ainda capazes de atuar sobre espécies reativas de nitrogênio<sup>1,25,26,29</sup>. Os três primeiros são capazes de fazer a detoxificação do ânion peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>)<sup>25,26,29</sup>. Já a glutatona pode se ligar ao óxido nítrico (NO•), formando S-nitrosotióis, impedindo assim que, quando haja uma produção excessiva de NO• via óxido nítrico-sintetase-indutível, este exerça um efeito pró-oxidante<sup>1</sup>.

Por fim, há também a interação de compostos fenólicos com outros antioxidantes como a GSH e o ascorbato<sup>32</sup>.

## Antioxidante agindo como pró-oxidante

A utilização do antioxidante de forma excessiva ou com uma forma química inadequada pode transformá-lo numa molécula capaz de reagir com EROS, formando espécies com capacidade de exercer modificações toxicológicas a uma célula ou organismo, maiores que as induzidas pela espécie oxidada por si só. Por exemplo, uma sobrecarga de cobre pode aumentar a forma livre deste que passa a exercer efeitos prejudiciais, pois assim ele é capaz de catalisar reações responsáveis pela formação de radicais hidroxil<sup>25,33</sup>.

Algumas formas de suplementação de selênio (Se), em especial o selenito, são capazes de aumentar a formação de EROS, principalmente quando se administra o selenito junto a compostos enxofrados, como glutatona (GSH) e cisteína<sup>34</sup>. O ascorbato em altas concentrações pode ser oxidado a ascorbil, um radical que, se não for logo regenerado, é capaz de agir como radical livre. Além disso, em condições fisiológicas, Fe<sup>3+</sup> e Cu<sup>2+</sup> são reduzidos pelo ascorbato, formando Fe<sup>2+</sup> e Cu<sup>+</sup>, bem como o radical ascorbil novamente. Os íons Fe<sup>2+</sup> e Cu<sup>+</sup> formados ficam disponíveis para participar de reações geradoras de radicais. Se ainda, piorando a situação, o indivíduo apresentar altos níveis séricos de ferro ou de cobre livre, grande parte da vitamina C pode ser consumida para a redução desses elementos, desviando-a da sua função antioxidante<sup>25</sup>. Os carotenos, quando em altas concentrações e associado à alta pressão parcial de oxigênio e baixa interação destes com outros antioxidantes, podem agir como pró-oxidantes. Vale lembrar que a estrutura dos carotenos, rica em duplas ligações conjugadas, já favorece uma ação pró-oxidante<sup>31</sup>. A CoQ10, ao agir como antioxidante, é convertida no radical ubisemiquinona (UQH•), um pró-oxidante que reage com oxigênio, formando superóxido (O<sub>2</sub>•), sendo por isso importante convertê-lo rapidamente em um produto menos perigoso. É possível também que na superfície das membranas lesadas ocorra a auto-oxidação da CoQ10 produzindo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e, devido à oxidação de um grupo quinol, iniciando uma série de reações de auto-oxidação em cadeia<sup>29</sup>.

Schweizer e Richter<sup>35</sup> mostraram que o AAL, através da oxidação de tióis vicinais, estimula a liberação de Ca<sup>2+</sup> específico da mitocôndria intacta, o que pode contribuir para efeitos pró-oxidantes observados com altas doses de AAL, enquanto em baixas doses as propriedades antioxidantes predominam. Alguns CF podem também agir como pró-oxidantes, dependendo da sua concentração, estrutura e do tipo de radical livre presente. Sugere-se também que a

presença do grupamento cetona-C4 e a dupla ligação C2=C3 na quercetina, facilite sua conversão em radical livre semiquinona e orto-quinonas eletrofílicas. Esses radicais livres podem ser removidos pela glutatona o que gera redução da glutatona e da atividade da glutatona-redutase, diminuindo a capacidade do sistema de defesa antioxidante do organismo<sup>36</sup>.

## Como garantir os antioxidantes para pacientes com IC

Para conseguir obter os antioxidantes importantes para pacientes com IC e em doses adequadas, é preciso que o nutricionista tenha o conhecimento das fontes alimentares desses nutrientes, buscando introduzi-las na dieta. Além disso, muitas vezes poderá ser necessário o uso de suplementação nutricional a fim de complementar a dieta, uma vez que as quantidades de antioxidantes utilizadas nos estudos que se mostraram efetivos na IC são, em geral, maiores que a RDA (*Recommended Dietary Allowance*, estabelecida para indivíduos saudáveis e não doentes) e assim mais difíceis de serem obtidas exclusivamente via dieta, principalmente se for considerado que os pacientes com IC são propensos a problemas nutricionais.

É necessário citar que, ao decidir pela suplementação, o profissional deve se preocupar com: as doses de antioxidantes utilizadas nos estudos e consideradas efetivas na IC; as doses seguras de utilização dos antioxidantes; a existência dos co-antioxidantes; a interação entre os antioxidantes e as individualidades dietéticas e bioquímicas de cada paciente.

## Conclusão

De acordo com o que analisado sobre os benefícios relativos aos antioxidantes na IC e sabendo-se que os pacientes com essa doença apresentam um aumento do estresse oxidativo relativo a um desequilíbrio entre elementos anti e pró-oxidantes, e que este desequilíbrio favorece um estado pró-inflamatório, é de grande importância que a restauração de uma ingestão adequada de antioxidantes seja considerada como estratégia terapêutica na IC. Essa restauração deve ser conseguida via dieta, através da utilização de alimentos fontes dos antioxidantes em questão e, também, pela complementação da mesma com suplementos de nutrientes antioxidantes, consumidos com orientação do médico e/ou nutricionista. Isso

reforça a necessidade de uma equipe multidisciplinar para o tratamento de pacientes com IC e enfatiza a importância do acompanhamento nutricional dos mesmos, desmistificando consensos de que o papel da Nutrição na IC, limita-se ao controle da ingestão de sal ou água ou ao valor calórico da dieta.

## Referências

1. Mann DL. Heart failure as a progressive disease. In: Mann DL. Heart failure: a companion to Braunwald heart disease. Philadelphia: Elsevier; 2004.
2. Witte KA, Clark AL. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):165-74.
3. Witte KA, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol*. 2002;85:23-31.
4. Mette MB. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr*. 2005;24:172-183.
5. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(suppl):3C-8C.
6. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060-3066.
7. Polidori C, Pratico D, Savino K, et al. Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity. *J Card Fail*. 2004;10(4):334-38.
8. Weant KA, Smith KM. The role of coenzyme Q10 in heart failure. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1522-526.
9. Lorgeteril M, Salen P, Accominotti MI, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of selenium in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:661-69.
10. Molavi B, Mehta JL. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:488-93.
11. Haddad JJ. Antioxidant and prooxidant mechanism in the regulation of redox(y)-sensitive transcription factors. *Cell Signal*. 2002;14:879-97.
12. Rauhman I, Macnee W. Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: therapeutic approaches. *Free Rad Biol Med*. 2000;18(9):1405-420.
13. Jassen-Heiniger YM, Poynter ME, Baeurle PA. Recent advances towards understanding redox mechanism in the activation of nuclear factor kB. *Free Rad Biol Med*. 2000;28(9):1317-327.
14. Witte KA, Nikitin NP, Parker AC, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2238-244.
15. Rössig L, Hoffmann J, Hugel B, et al. Vitamin C inhibits endothelial cell apoptosis in congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104:2182-187.

16. Shite J, Qin F, Mao W, et al. Vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(6):1734-740.
17. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses clinical trials. *Mol Aspects Med.* 1997;18(suppl):S159-S68.
18. Prasad AS, Bao B, Beck FW, et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(8):1182-190.
19. Leiro J, Arranz JA, Fraiz N, et al. Effect of cis-resveratrol on genes involved in nuclear factor kappa B signaling. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:393-406.
20. Zhang W, Frei B.  $\alpha$ -Lipoic acid inhibits TNF $\alpha$ -induced NF- $\kappa$ B activation and adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells. *FASEB J.* 2001;15:2423-432.
21. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2002;288:2432-440.
22. Watson PS, Scalia GM, Galbraith A, et al. Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1549-552.
23. Shills ME, Olson JA, Shike M, et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ed. Manole: São Paulo; 2003.
24. Leonard SS, Xia C, Jiang BH, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects Radical-induced cellular responses. *Bioch Biophys Res Commun.* 2003;309:1017-1026.
25. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. São Paulo: Manole; 2005.
26. Wollin SD, Jones JH. -Lipoic acid and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2003;133:3327-330.
27. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, et al. Forum: Role of oxidation in atherosclerosis. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(12):1735-744.
28. Choi EJ, Chee KM, Lee BH. Anti- and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;482:281-85.
29. James AM, Smith RAJ, Murphy MP. Antioxidant and prooxidant properties of mitochondrial Coenzyme Q. *Arch Bioch Biophys.* 2004;423:47-56.
30. Shang F, Lu M, Dudek E, et al. Vitamin C and vitamin E restore the resistance of GSH-depleted lens cells to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Free Radic Biol Med.* 2003;34(5):521-30.
31. Young A, Lowe GM. Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch Bioch Biophys.* 2001;385(1):20-27.
32. Boots AW, Kubben N, Haenen G, et al. Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation. *Bioch Biophys Res Commun.* 2003;308:560-65.
33. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicol.* 2003;189:147-63.
34. Terada A, Yoshida M. Active oxygen species generation and cellular damage by additives of parenteral preparation: selenium and sulfhydryl compounds. *Nutrition.* 1999;15:651-55.
35. Schweizer M, Richter C. Stimulation of Ca<sup>2+</sup> release from rat liver mitochondria by the dithiol reagent - lipoic acid. *Bioch Pharmacol.* 1996;52:1815-820.
36. Awad HM, Boersmet MG, Vervoort J, et al. Peroxidase-catalyzed formation of quercetin quinone methide - glutathione adducts. *Arch Bioch Biophys.* 2000;378:224-33.