

Vitaminas Antioxidantes, Carotenóides, Polifenóis e Envelhecimento

Artigo de Revisão

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo

Sílvia Nerantzoulis da Cunha Diniz

(6º Ano do Mestrado Integrado Medicina)

Correspondência:

Sílvia Nerantzoulis da Cunha Diniz

Quinta da Matela – Batudes, 2950-056 Palmela - Setúbal

silvia__diniz@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo o amor, confiança, dedicação, apoio e motivação com que sempre me têm presenteado, e que me permitiu superar todas as adversidades ao longo destes 6 anos de curso.

Agradeço ao Mário, meu grande amigo, que sempre se mostrou disponível a me ajudar e sempre teve uma palavra amiga e de consolo para comigo.

Agradeço à dona Fátima, a minha senhoria, que desde o 2ºano de faculdade tem sido quase como uma segunda mãe para mim.

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Resumo	5
I) Introdução	6
Materiais e Métodos.....	9
II) Características das Vitaminas Antioxidantes, Carotenóides e Polifenóis.....	10
1. Vitamina C.....	10
2. Vitamina E.....	15
3. Carotenóides.....	18
4. Polifenóis.....	24
III) Antioxidantes e Condições Clínicas.....	28
1. Efeitos na Cognição.....	29
2. Efeitos no Sistema Cardiovascular.....	33
3. Relação com o Cancro.....	36
IV) Discussão.....	39
V) Conclusão.....	41
Referência Bibliográficas.....	42

ABREVIATURAS

AGPIs – ácidos gordos polinsaturados

AVC – acidente vascular cerebral

DDR – dose diária recomendada

DMRI – degeneração macular relacionada à idade

EAM – enfarte agudo do miocárdio

IC – intervalo de confiança

LDL – *low density lipoprotein* – lipoproteínas de baixa densidade

ROS – *reactive oxygen species* (espécies reativas de oxigénio)

RR – risco relativo

UV – radiação ultravioleta

RESUMO

A Teoria do Stress Oxidativo parece ser a que mais consenso reúne entre os gerontologistas como teoria explicativa do Envelhecimento. Ainda não existe um conhecimento verdadeiramente clarificado acerca dos mecanismos químicos e biológicos inerentes à interação dos antioxidantes com o organismo. Estudos indicam que níveis séricos reduzidos de vitaminas antioxidantes estão associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neuro-generativas e cancerígenas, causas mais comuns de mortalidade nos idosos. Relativamente à suplementação em antioxidantes, são muitos os estudos que demonstram que, para além de não existir qualquer benefício na toma dos mesmos, doses farmacológicas de antioxidantes podem acarretar efeitos deletérios para à Saúde Humana.

Pretendeu-se com este trabalho rever bibliografia sobre o tema “Vitaminas Antioxidantes, Carotenóides, Polifenóis e Envelhecimento”, focando os seguintes pontos: o conceito de Stress Oxidativo e a sua relação possível com o processo de Envelhecimento; as características das vitaminas antioxidantes, a vitamina C, vitamina E, dos carotenóides e dos polifenóis, destacando a sua capacidade antioxidante; evidencias acerca da suplementação em antioxidantes e da sua eventual capacidade em prevenir ou retardar a aterosclerose e o cancro, bem como o declínio cognitivo associado à idade. Tendo por base o conteúdo desta revisão, concluiu-se que o Conhecimento atual fornece insuficiente e inconclusivo suporte para o recurso à suplementação em antioxidantes como um meio para desacelerar o Envelhecimento, apesar dos resultados encorajadores obtidos em diversos estudos.

Palavras-chave: envelhecimento; stress oxidativo; vitaminas antioxidantes; carotenoides; polifenóis; cognição; aterosclerose; cancro.

I) INTRODUÇÃO

O Envelhecimento, definido como uma acumulação de alterações deletérias que afetam as células e os tecidos com o avançar da idade, tem adquirido uma conotação negativa por estar associado ao desenvolvimento de patologias e à maior probabilidade de morte (1). Com o intuito de poder atenuar, atrasar ou até mesmo reverter os seus efeitos, vários investigadores durante as últimas décadas têm realizado inúmeros estudos sobre as eventuais medidas que impeçam a sua evolução natural (2).

Mais de 300 teorias têm sido propostas para explicar o Envelhecimento mas de todas, a Teoria dos Radicais Livres/Stress Oxidativo, originalmente proposta por Harman em 1956, parece ser a que reúne mais consenso entre os gerontologistas (3).

Nas últimas décadas foram realizadas inúmeras pesquisas para esclarecer o papel dos radicais livres em processos fisiopatológicos como o cancro, aterosclerose e doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, Alzheimer, diabetes, cataratas, doenças inflamatórias, etc. (2,3,4,5). Um radical livre consiste num átomo ou numa molécula, altamente reativo devido ao número ímpar de eletrões na sua última camada eletrónica, devido às reações de oxido-redução que implicam ganho de eletrões (redução) ou perda de eletrões (oxidação) (4,5). Os radicais livres mais comuns incluem o superóxido, o hidroxila, o hidroperoxila, o alcoxila, o peroxila e o radical óxido nítrico; o radical hidroxila é considerado o radical mais reativo nos sistemas biológicos (6). Existem ainda moléculas que não são verdadeiros radicais livres mas similares, como o oxigénio singlet, o peróxido de hidrogénio e o ácido hipocloroso (5). Os radicais livres e os radicais livres miméticos derivados do oxigénio são denominados de ROS (*reactive oxygen species*) (7,8,9). As principais fontes endógenas de radicais livres incluem: a respiração aeróbia; a oxidação peroxisomal dos ácidos

gordos, diversos processos mediados pelas enzimas citocromo P450 e processos inflamatórios agudos/crônicos (3). Fontes exógenas de radicais livres referem-se maioritariamente à radiação electromagnética, à poluição aérea, ao fumo de cigarro, ao excesso de ferro e a várias drogas (3,5). Alguns dos ROS são altamente reativos causando danos a biomoléculas como o colagénio, elastina, ao DNA, a polissacarídeos e a lípidos que integram as membranas celulares e os organelos, através de processos como a peroxidação lipídica, a oxidação das cadeias laterais de aminoácidos e a oxidação de purinas dos ácidos nucleicos (3,5). A lipoperoxidação afeta sobretudo a bicamada lipídica das membranas celulares, determinando alterações na sua estrutura e na sua permeabilidade, podendo mesmo culminar na morte celular (4). Estudos têm demonstrado que organismos envelhecidos possuem níveis mais elevados de lesões oxidativas quer no DNA quer nas proteínas plasmáticas, e níveis mais diminuídos de antioxidantes endógenos (10,11). Embora os ROS possam ser mediadores de doenças, a sua formação pode ser fisiologicamente benéfica ao organismo, como na defesa contra infeções e na resposta inflamatória (4). Com o intuito de proteger as células dos danos causados pelos radicais livres o organismo humano, durante a sua evolução, desenvolveu um sistema endógeno de defesa antioxidante, do qual fazem parte enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase; compostos de baixo peso molecular como ácido úrico e coenzima Q10; e proteínas tiol, como albumina (5,12,13).

Vários são os compostos nutricionais, quer na forma natural ou em suplemento, que apresentam propriedades antioxidantes (9,11,14). Harman foi o primeiro a sugerir que a administração dietética de antioxidantes poderia aumentar a Longevidade, e desde então têm sido realizados estudos nesse sentido; muitos desses estudos, principalmente realizados em animais, demonstraram que a administração de antioxidantes não apresenta capacidade de aumentar significativamente a Longevidade, mas parece desempenhar um papel importante na prevenção de várias doenças

(3,9,11,13,15). Mas se a doença pode ser prevenida ou retardada, a Longevidade pode ser indirectamente aumentada.

Este trabalho aborda os antioxidantes dietéticos/exógenos mais extensivamente estudados, vitamina C, vitamina E, carotenóides e polifenóis, e os seus efeitos nas condições clínicas mais comuns no idoso, aterosclerose, doença neoplásica e demencial.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foi realizada uma pesquisa de artigos a partir de bases de dados como PubMed, SciELO e MEDLINE, publicados a partir da década de 1980.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa dos artigos foram: *antioxidants; antiaging*.

Os critérios major da seleção de artigos foram o número de citações por outros trabalhos e artigos com descrição mais pormenorizada de estudos.

II) CARACTERÍSTICAS DAS VITAMINAS ANTIOXIDANTES, CAROTENÓIDES E POLIFENÓIS

1. VITAMINA C

A vitamina C, também denominada como vitamina antiescorbútica, é um nutriente hidrossolúvel (3,16), não sintetizado pelo organismo humano, apesar do gene da enzima envolvida na sua síntese estar presente no genoma, não sendo contudo transcrito. Curiosamente, se tal transcrição acontecesse, este processo seria fonte de ROS, e por isso considera-se que a perda da capacidade de síntese endógena de vitamina C seja uma mais-valia do ponto de vista evolutivo (12).

A sua fórmula química é $C_6H_8O_6$. Na Natureza, a vitamina C encontra-se sob duas formas: a forma reduzida (comummente designada como ácido ascórbico) e a forma oxidada (ácido desidroascórbico) (Figuras 1 e 2).

Como se trata de uma vitamina hidrossolúvel não se acumula no organismo por períodos prolongados, sendo facilmente excretada pela urina, daí a necessidade do seu fornecimento contínuo através da dieta.

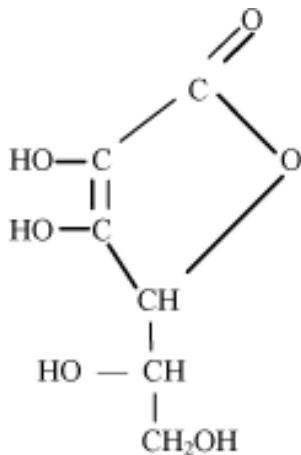


Figura 1. Estrutura do ácido ascórbico
(fonte: *Bobbio et al., 1992 (18)*)

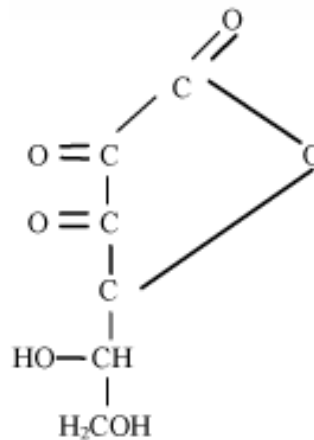


Figura 2. Estrutura do ácido desidroascórbico
(fonte: *Bobbio et al., 1992 (18)*)

a) FONTES

As principais fontes na alimentação incluem: frutas como os citrinos (laranja, toranja e tangerina), o kiwi, a papaia, a meloa, o abacaxi, a goiaba, o morango e o caju, vegetais folhosos como o agrião, os espinafres, a rúcula, a couve-flor, os brócolos e legumes como o pimento, a batata e o tomate (17). É preferível o consumo destes alimentos em cru, uma vez que o processo de cozimento ou o armazenamento prolongado determinam perdas desta vitamina (19).

b) FUNÇÕES

Esta vitamina participa em múltiplas funções biológicas, sendo cofator de enzimas envolvidas na hidroxilação pós-tradução do colagénio, proteína mais abundante nos animais superiores e principal constituinte dos diversos tipos de tecido conjuntivo, conferindo-lhes diferentes graus de flexibilidade e resistência (20); participa na biossíntese de carnitina, um nutriente envolvido no metabolismo lipídico (21); na conversão do neurotransmissor dopamina a norepinefrina (22); na amidação peptídica e no metabolismo da tirosina (23) e também na absorção do ferro dietético,

devido à capacidade redutora da forma férrica (Fe^{3+}) à forma ferrosa (Fe^{2+}) do ferro pela vitamina C (24); de salientar também o importante papel como antioxidante dietético (12).

c) DOSE DIÁRIA

A dose diária recomendada (DDR) desta vitamina varia segundo o género, a idade e a condição de saúde da pessoa em questão. No caso de um homem adulto com idade superior a 19 anos, a DDR de vitamina C é de cerca de 90 mg/dia, já a de uma mulher adulta com idade superior a 19 anos é de cerca de 75 mg/dia (17,19). Estudos recentes, contudo, sugerem o dobro dos valores acima referidos para a obtenção dos efeitos desejados (25). Crê-se que fumadores ativos ou passivos, em qualquer idade, devam aumentar a sua ingestão em cerca de mais 35 mg/dia (19).

Valores excessivos desta vitamina que ultrapassem os 2000 mg/dia podem ser causa de gastroenterites, formação de cálculos renais, absorção excessiva de ferro e deficiência em vitamina B12, sendo portanto desaconselhados (17,19).

A carência neste nutriente está associado ao aparecimento de anemia, gengivorragias e gengivite, epistáxis, equimoses de aparecimento fácil, diminuição da capacidade de cicatrização dos tecidos, enfraquecimento capilar, aspeto áspero e seco da pele, artralgias e tumefação das articulações, enfraquecimento do esmalte dentário, défices imunitários, possível ganho ponderal devido a um metabolismo mais lento, sendo que a carência grave está associada ao surgimento de Escorbuto, doença que afeta particularmente grupos em risco de desnutrição, como é o caso dos idosos (19,26). O consumo diário de 10 mg de vitamina C pode prevenir esta enfermidade (25).

d) CAPACIDADE ANTIOXIDANTE

O ácido ascórbico é um potente agente redutor, capaz de reduzir metais de transição como o ferro (Fe^{3+}) e o cobre (Cu^{2+}) (12). Em meio biológico, encontra-se sob a forma do ião ascorbato (AscH^-) (6), que ao perder um eletrão e um H^+ , oxida-se e forma o radical ascorbila ($\text{Asc}^{\cdot-}$), que por sua vez ao ser oxidado e perdendo um eletrão, gera o ácido desidroascórbico (3,6,12) (Figura 3). O radical ascorbila pode ainda ser convertido a ascorbato e o ácido desidroascórbico, menos estável em pH fisiológico, é na maioria das vezes reduzido a ascorbato ou hidrolisado irreversivelmente (6,12,27). (Figura 3) Os níveis de radicais de ascorbila constituem bons indicadores de stress oxidativo, pois encontram-se mais elevados quando ocorre a potenciação do mesmo (12). Os derivados do ascorbato são pouco reativos, e por isso se considera o ácido ascórbico um antioxidante eficiente por ser capaz de eliminar espécies altamente reativas e gerar radicais de reduzida reatividade (6,12). Devido a estas características, muitos autores sugerem que a ingestão de doses maiores de ácido ascórbico pode exercer um papel importante contra o desenvolvimento de doenças crónicas, cardiovasculares e alguns tipos de cancro (6).

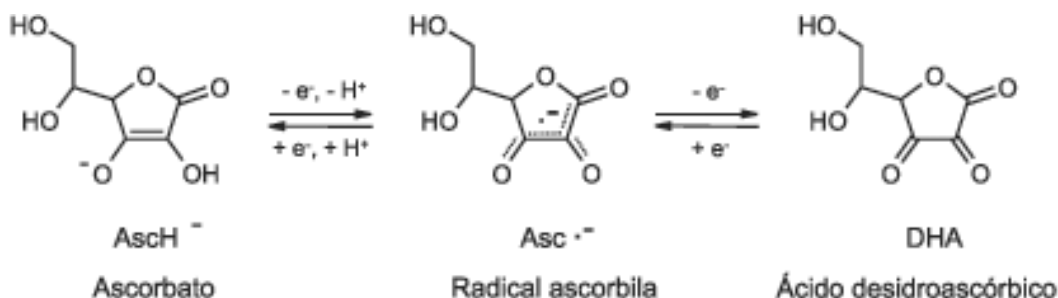


Figura 3. A oxidação do ácido ascórbico por um eletrão (e^-) gera o radical ascorbila que, ao ser oxidado novamente, origina o ácido desidroascórbico (fonte: *Cerqueira et al., 2007* (12))

O ácido ascórbico pode, contudo, agir como um pró-oxidante (6,12,28): soluções de ácido ascórbico e ferro são utilizadas *in vitro* com o intuito de induzir modificações oxidativas em biomoléculas (12); a reação de Fenton (Figura 4), que consiste na redução do peróxido de

hidrogénio (H_2O_2) pelo Cu^+ ou Fe^{2+} dando origem ao radical hidroxila, é favorecida pelo ácido ascórbico por este ser capaz de reduzir os metais de transição necessários à ocorrência desta reação (6,12). *In vivo* os metais encontram-se complexados a proteínas, estando por isso indisponíveis para esta reação (12,29), contudo, em situações patológicas como nas Talassemias, na Hemocromatose ou em situações em que ocorra dano tecidual, a quantidade de ferro e/ou cobre livre está mais elevada, e nesses casos a atividade pró-oxidante pode ser considerável (12).



ou



Figura 4. Reação de Fenton (adaptado: *Lloyd et al., 1997 (30)*)

O ascorbato previne a peroxidação da fração lipídica do plasma através da sua reação direta com ROS ou através da regeneração de radicais formados; nas membranas celulares o ascorbato atua em sinergismo com o α -tocoferol (6,31).

Outra das funções desempenhadas por esta vitamina passa pela sua capacidade em regenerar o α -tocoferol/vitamina E (32,33).

2. VITAMINA E

A vitamina E é o termo genérico utilizado para um grupo de tocoferóis (α , β , γ , δ) e tocotrienóis (α , β , γ , δ) (Figura 5) que são compostos lipossolúveis (3,34); destes o α -tocoferol e γ -tocotrienol apresentam maior atividade biológica e antioxidante (12,34) sendo também os mais abundantes nos tecidos, no plasma e no colesterol LDL (12,35).

A absorção desta vitamina é dependente da ação dos sais biliares, da formação de micelas e da incorporação nos quilomícrons nos enterócitos, para posterior transporte a partir da linfa, sendo a excreção nas fezes a principal via de eliminação (36).

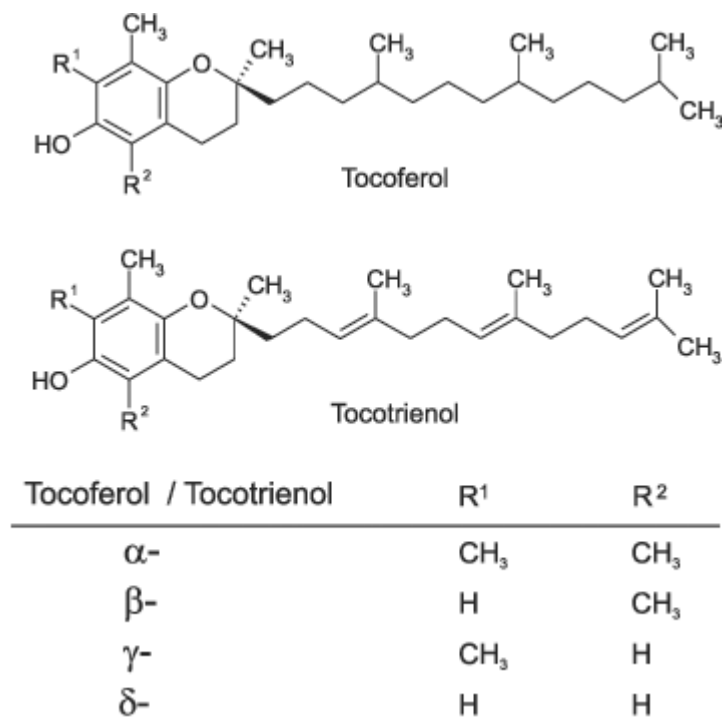


Figura 5. Estrutura química dos tocoferóis e tocotrienóis (fonte: *Cerqueira et al., 2007* (12))

a) FONTES

Óleos vegetais como o de gérmen de trigo, girassol, milho e óleo de soja, frutos secos como amêndoas, nozes e avelãs, a margarina e vegetais folhosos como os espinafres e os brócolos constituem fontes alimentares ricas em vitamina E (11,37).

b) FUNÇÕES

A vitamina E parece assumir um importante papel na defesa do organismo contra infeções causadas por vírus e bactérias, na manutenção da hematopoiese, em fenómenos vasoativos e na manutenção de uma coagulação sanguínea apropriada, quer pela sua capacidade antioxidante mas também pela sua interferência na transdução de sinais e na expressão génica (12,37).

Quanto à capacidade da vitamina E em prevenir a infertilidade, doenças cancerígenas, cardiovasculares e demenciais ainda permanecem dúvidas (35,37).

c) DOSE DIÁRIA

Como qualquer vitamina, a DDR da vitamina E varia segundo o género, a idade e a condição de saúde da pessoa em questão (considerando eventual enfermidade, gravidez, amamentação, etc.). Estabeleceu-se que a DDR apropriada para esta vitamina é de 15 mg/dia para pessoas com mais de 14 anos (37).

O aporte de vitamina E através do consumo de alimentos à partida não acarreta risco de toxicidade, mas na forma de suplemento doses elevadas de vitamina E podem induzir o aparecimento de coagulopatias (trombocitopenia e aumento do risco de hemorragia cerebral), náuseas, cefaleias,

fadiga, hipoglicemia, alterações na função neutrofílica e anomalias congénitas, daí estipular-se um limite máximo de segurança de 1500 UI/dia para as formas naturais desta vitamina, e de 1000 UI/dia para as formas sintéticas (37).

O défice em vitamina E pode contribuir para um aumento da agregação plaquetar (38), anemia hemolítica (39), desmielinização neuronal (40) e miopatia (41). A má absorção de lípidos que ocorre, por exemplo, como consequência da fibrose quística, na síndrome do intestino curto ou na colestase, podem ser causas para o défice desta vitamina (3). Alguns autores afirmam que o aumento da ingestão de ácidos gordos polinsaturados (AGPIs) exacerba a depleção e aumenta as necessidades em vitamina E, uma vez que os AGPIs estão concentrados preferencialmente nas membranas celulares e têm a capacidade de “sequestrar” uma certa quantidade de vitamina E com o intuito de manter a sua estabilidade oxidativa (34); um alto consumo de vitamina A, farelo de trigo e pectina também têm sido apontados como redutores da biodisponibilidade da vitamina E (34).

d) CAPACIDADE ANTIOXIDANTE

Estudos comprovam que a vitamina E inibe eficientemente a peroxidação lipídica *in vivo*, sobretudo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), através da cedência de átomos de hidrogénio aos radicais de alquilperoxila (ROO^{\bullet}), interrompendo desta forma a reação radicalar em cadeia (6). Os radicais de alquilperoxila são gerados a partir de átomos de hidrogênio provenientes dos AGPIs (12). Quando a vitamina E reduz um peróxido lipídico, torna-se num radical; esse radical pode ainda ser decomposto, ou alternativamente pode ser reduzido por um agente redutor mais potente, como o ácido ascórbico ou a ubiquinona, da qual resulta na regeneração da forma reduzida da

vitamina E (3). Especificamente, o α -tocoferol (α -TH) reage com o radical alquilperoxila (ROO^\bullet) segundo a reação representada na Figura 6, gerando o radical α -tocoferolila (αT^\bullet), muito menos eficiente no ataque às cadeias laterais de ácidos gordos que o radical alquilperoxila (12):

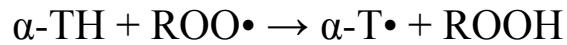


Figura 6. Reação do α -tocoferol com o radical alquilperoxila gerando o radical α -tocoferolila (adaptado: Cerqueira et al., 2007 (12))

Tem-se constatado que a vitamina E, como qualquer composto redox ativo, pode apresentar também atividade pro-oxidante, dependendo dos outros reagentes a que se associa (35). Certamente na presença de outros co-antioxidantes que regenerem o radical α -tocoferila a α -tocoferol, como o ácido ascórbico, a vitamina E não apresente atividade pró-oxidante (42).

3. CAROTENÓIDES

Carotenóides são uma classe de pigmentos sintetizados por plantas, algas e bactérias fotossintetizantes, mas não por animais (3,43). São responsáveis pela coloração amarela, laranja ou rubra que a grande maioria das frutas e alguns legumes adquirem (3,12). As concentrações plasmáticas de carotenóides constituem bons indicadores na avaliação do consumo de frutas e produtos hortícolas (44). Os carotenóides são transportados no sangue através da associação com lipoproteínas, sobretudo as LDL.

Carotenóides compostos apenas por carbono e hidrogénio são denominados de carotenos (12,45). Os principais carotenóides incluem os hidrocarbonetos licopeno (presente sobretudo no tomate (3))

e β -caroteno, e as xantófilas, que incluem as astaxantina, cantaxantina, luteína e zeaxantina (12).

(Figura 7)

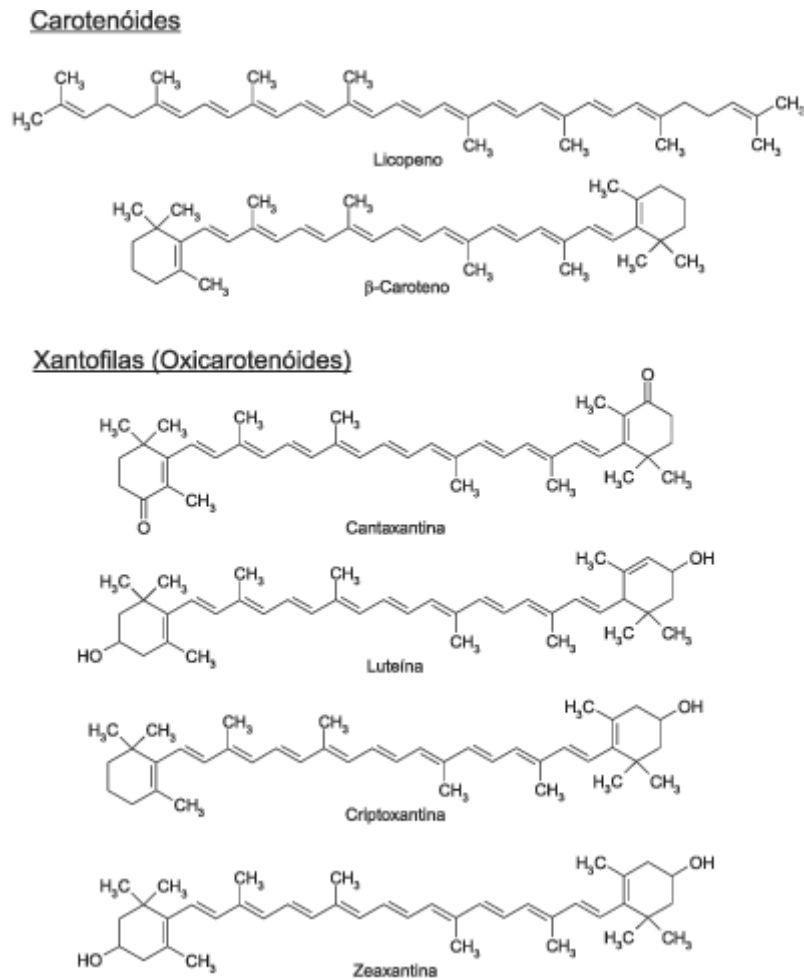


Figura 7. Estrutura química dos principais carotenóides dietéticos (fonte: *Cerqueira et al., 2007* (12))

A estrutura química, o local de ação, o potencial de interação com outros carotenóides ou antioxidantes (especialmente vitaminas C e E), a concentração do carotenóide e a pressão parcial de oxigénio são factores que influenciam a atividade destes nutrientes nos sistemas biológicos (12). O β -caroteno é o caroteno mais ativo em termos nutritivos e integra 15 a 30% da totalidade dos carotenos séricos (43,46).

Os carotenóides são altamente hidrofóbicos e por isso a sua ação antioxidante ocorre essencialmente em ambientes lipofílicos, como membranas celulares ou lipoproteínas (11,47).

Reações antioxidantes, especificamente em membranas, podem ocorrer tanto na presença de carotenóides apolares (carotenos) como polares (xantófilas) (43). Assim, β -caroteno e licopeno são capazes de sequestrar ROS na porção hidrofóbica; já as xantófilas são mais efetivas na região polar, hidrofílica (6,43).

10% dos 600 carotenóides existentes na natureza, como a criptoxantina, a zeaxantina e sobretudo o β -caroteno, são convertidos endogenamente a retinóides, ou seja, são precursores da vitamina A (12,43,46).

a) FONTES

O damasco, a cenoura, a abóbora, a beterraba, a papaia, a manga, a batata doce e, em menor contribuição, a couve, o repolho, o espinafre, o agrião e os brócolos constituem as principais fontes alimentares dos carotenóides, sobretudo de β -caroteno, uma vez que o organismo humano é incapaz de sintetizar estes nutrientes (11).

A vitamina A pré-formada é encontrada apenas em produtos animais, como órgãos, peixe, ovos e leite fortificado (3).

b) FUNÇÕES

Considera-se que carotenóides pró-vitamina A, como o β -caroteno e licopeno, possuam um efeito protetor da pele contra a radiação ultravioleta (UV) indutora do stress foto-oxidativo, e por tal,

muitos investigadores defendem o benéfico do consumo de suplementos orais destes nutrientes na ocorrência de exposição prolongada ao sol (48). O β -caroteno é também utilizado no tratamento de doenças induzidas ou exacerbadas pela exposição a raios UV como a Protoporfiria Eritropoiética, reações alérgicas a fármacos e Lúpus Eritematoso (43). A luteína e a zeaxantina acumulam-se na mácula lútea e acredita-se que são de fulcral importância para a visão e para a proteção ocular através da filtração da radiação solar, já existindo suplementos dessas xantofilas comercializados no mercado (49).

Relativamente a luteína e a zeaxantina, concentrações plasmáticas reduzidas podem aumentar o risco de desenvolvimento de DMRI, uma doença que cursa com perda progressiva da acuidade visual e que pode causar cegueira irreversível., ocorrendo principalmente em indivíduos com mais de 65 anos (43). Num estudo de 1997 verificou-se que a suplementação com luteína (30 mg/dia em 20 semanas) resultou na sua elevação sérica e na mácula lútea contudo, num estudo de 2006, a suplementação diária de doentes com degeneração macular durante 6 meses e com 3 diferentes doses de luteína (2, 5 ou 10 mg) resultou num aumento dos níveis séricos de luteína e zeaxantina, mas sem apresentarem correlação com a gravidade da doença ou melhoria na acuidade visual (43).

Para além da capacidade antioxidante, investigadores têm associado os efeitos dos carotenóides a uma modulação positiva na expressão génica e à indução da comunicação celular através das *gap junctions*, sobretudo como mecanismos antineoplásicos, imunomoduladores (51,52), redutores do risco de arteriosclerose, coronariopatias (12,43), etc.

c) DOSE DIÁRIA

Não existe uma DDR estabelecida para os carotenoides (3,43). O consumo de grandes quantidades de β -caroteno na sua forma natural não representa qualquer perigo para a Saúde (47). O único efeito conhecido pelo excesso da ingestão do mesmo (acima dos 30 mg/dia) é o surgimento de uma coloração amarelada da pele, denominada por hiperacarotenodermia, inócua e sem sequelas, que desaparece com a redução do consumo (50). A hiperacarotenodermia distingue-se da icterícia (50), pois na primeira a esclerótica mantém-se branca. O excesso de carotenos diminui a eficiência da sua absorção e torna a sua taxa de conversão em vitamina A metabolicamente mais lenta; deste modo a hipervitaminose A não resulta da ingestão de altas doses de β -caroteno (23,66). Doses farmacológicas (acima dos 180 mg/dia) de β -caroteno estão indicadas no tratamento da Protoporfiria Eritropoiética, mas em contrapartida o consumo de 30 mg diários sob a forma de suplementação, por fumadores, foi associado a um aumento do risco de cancro de pulmão (43,53).

d) CAPACIDADE ANTIOXIDANTE

As propriedades antioxidantes destes nutrientes dependem da sua estrutura química, principalmente do sistema de duplas ligações conjugadas da cadeia de polieno (43), tornando possível a captação de radicais livres, nomeadamente do radical alquilperoxila (6,12). A atividade antioxidante aumenta com o aumento do número de duplas ligações conjugadas, grupos cetona e presença de anéis ciclopentano na sua estrutura (45). Geralmente os radicais carotenóides, tal como os radicais tocoferila e ascorbila, são pouco reativos (12). No entanto, são vários os mecanismos pelos quais os carotenóides podem captar radicais e portanto, gerar uma significativa variedade de radicais carotenóides que, por sua vez, têm a capacidade de originar múltiplos produtos finais (12).

O potencial protetor ou prejudicial destes produtos finais depende da natureza do radical, do seu meio ambiente (aquoso ou lipídico) e das suas características estruturais (12). Além da captação de radicais livres, os carotenóides são mais eficientes do que os tocoferóis a captar energia do oxigênio singlet ($^1\text{O}_2$), muito prejudicial e formado na pele a partir da exposição à radiação fotovoltaica (6,8), que volta assim ao estado fundamental correspondente à molécula de O_2 (45), e o carotenóide excitado resultante dissipa energia não prejudicial ao meio celular (45). Aparentemente o β -caroteno, especificamente, apresenta não só a capacidade de neutralizar os radicais livres, mas também de reparar os radicais de tocoferol produzidos pela ação do α -tocoferol/vitamina E (12).

Estudos recentes mostraram que concentrações elevadas de carotenóides diminuem a sua capacidade antioxidante, para além de que foi detetada atividade pró-oxidante do licopeno, da luteína e do β -caroteno (12,43). Uma experiência realizada numa cultura de células neoplásicas de diferentes linhagens, demonstrou que a adição de vitamina E possibilitou a reversão completa dos efeitos pró-oxidantes do β -caroteno (23). Em concentrações elevadas de O_2 verifica-se auto-oxidação dos carotenóides e redução da sua atividade antioxidante o que, *in vitro*, parece perpetuar a peroxidação lipídica (6,12,45). Antagonicamente, o α -tocoferol apresenta uma ação antioxidante mais eficaz em altas concentrações de O_2 (45); trata-se pois de um bom exemplo de o quanto os antioxidantes podem atuar de forma cooperativa.

4. POLIFENÓIS

Os polifenóis são os compostos bioativos e antioxidantes mais abundantes na dieta, encontrando-se quase exclusivamente nas plantas (12). A sua ingestão dietética total é cerca de 10 vezes maior do que a ingestão de vitamina C e 100 vezes maior do que a de vitamina E e carotenoides (12,54,55).

Pesquisas sobre os flavonóides e outros polifenóis acerca das suas propriedades antioxidantes e dos seus efeitos na prevenção de doenças apenas tiveram início a partir de 1995 (54); este atraso relativamente aos outros nutrientes classificados como antioxidantes deve-se em grande medida à complexidade e diversidade das suas estruturas químicas (54), de tal forma que são subdivididos em classes essencialmente em função do número de anéis de fenol que contêm e os elementos estruturais que ligam estes anéis entre si (54), e da qual depende a respetiva função (12,47,55).

a) CLASSES E FONTES

As principais classes incluem os ácidos fenólicos, dos quais faz parte o ácido clorogênico, presente em grandes concentrações no café; os estilbenos, como o resveratrol presente nas uvas e no vinho; as cumarinas, como as furanocumarinas do aipo; as ligninas, como as lignanas da linhaça; e os flavonóides, o maior e mais estudado grupo, constituído por mais de 5000 compostos identificados, cujas principais fontes alimentares são as frutas e hortaliças, chás, café, vinho tinto, cacau, soja, etc. (54,55,56). Os flavonóides (Figura 8) são também agrupados em 6 subclasses, dependendo do nível de hidrogenação, hidroxilação, metilação e sulfonação das moléculas (12,47) em flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas, flavonóides, catequinas e proantocianidinas (56),

podendo formar complexos com glúcidos, lípidos, aminas e ácidos carboxílicos, sendo posteriormente hidrolisados (12,56).

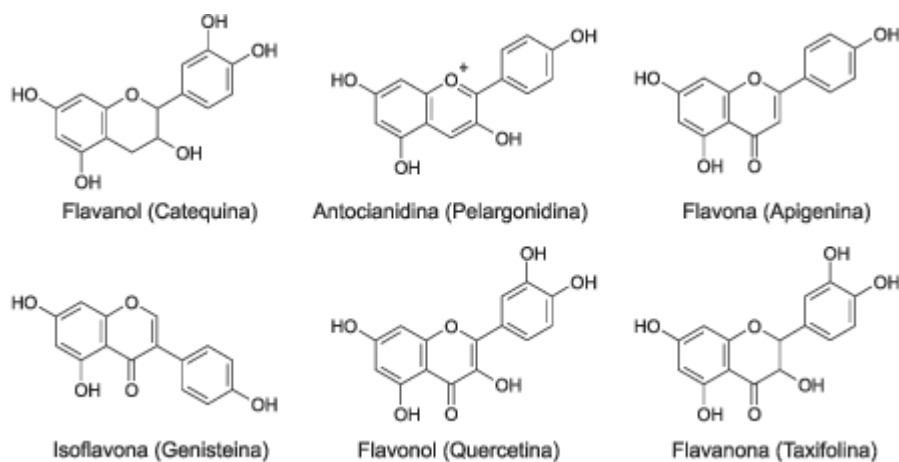


Figura 8. Estrutura química dos principais flavonóides (fonte: *Cerqueira, 2007 (12)*)

A cebola, por exemplo, possui um alto teor de um tipo específico de polifenóis, a quercetina, um flavonol; os brócolos possuem por sua vez grandes concentrações de miricetina; as antocianidinas são responsáveis pela coloração vermelho-arroxeadas das uvas e dos frutos silvestres, como as cerejas, as framboesas, os mirtilos e as amoras; as flavanonas encontram-se essencialmente nas frutas cítricas, como a laranja e a tangerina; as isoflavonas na soja e a floridzina nas maçãs (55,56).

A composição em polifenóis de muitos alimentos-fonte é ainda incerta, sendo que o conhecimento da real composição em polifenóis limita-se apenas a alguns produtos, como a maçã, ainda que os dados por vezes não se refiram às partes comestíveis destes alimentos (como a cascas) (56). Vários são também os factores que influenciam a quantidade de polifenóis nos alimentos, como o estado de maturação, factores ambientais, processamento e armazenamento (devido sobretudo à fácil oxidação destes compostos) que pode ser benéfico, como no caso do chá preto, ou prejudicial às características e à aceitabilidade do consumidor, os métodos de preparação culinária, etc. (56).

Desta forma tabelas de composição de referência (como as que existem para outros micronutrientes, como as vitaminas) ainda não foram elaboradas, apesar de dados parciais terem sido estipulados para certos polifenóis como os flavonóis e flavonas, catequinas e isoflavonas, através da análise direta dos alimentos ou das compilações bibliográficas existentes (56).

b) BIODISPONIBILIDADE

Apesar dos polifenóis serem os antioxidantes mais abundantes na dieta, podem não ser necessariamente os mais ativos, quer por serem pouco absorvidos a partir do trato digestivo, ou por serem altamente metabolizados e os seus metabolitos diferirem das substâncias nativas em termos de atividade biológica, ou por serem rapidamente excretados (56). Os mecanismos de absorção intestinal permanecem ainda pouco esclarecidos, mas considera-se que estes compostos sejam demasiado hidrofílicos para atravessarem a parede intestinal por difusão passiva (56).

Os metabolitos dos polifenóis não se encontram livres no plasma, sendo a albumina a principal proteína de ligação (56); são eliminados quer pela via urinária quer pela via biliar (56,57).

c) FUNÇÕES

O conhecimento acerca da biodisponibilidade dos polifenóis nos tecidos ainda permanece pouco conhecido contudo, estudos efetuados em modelos de laboratório detetaram a presença destes compostos em áreas como o cérebro, endotélio vascular, próstata e glândulas mamárias (56). Ainda assim, é difícil dizer se alguns polifenóis podem efetivamente acumular-se em órgãos-alvo específicos (56).

Vários estudos demonstraram o papel dos polifenóis na prevenção da oxidação da fração LDL, prevenindo deste modo a aterosclerose e limitando a incidência de doenças cardiovasculares (58); outros estudos apontam para um efeito anti-carcinogénio dos polifenóis nas células humanas, especialmente nas do tecido celular constituinte da cavidade bucal, do estômago, duodeno, cólon, do fígado, pulmão, glândula mamária e pele (58); ainda outros demonstram um efeito-antidiabético dos polifenóis através da atuação em diferentes mecanismos, como a inibição da absorção da glicose no intestino ou inibição da sua absorção pelos tecidos periféricos (58); efeitos anti-envelhecimento e neuro-protetores dos polifenóis também têm sido considerados, sobretudo devido à sua capacidade antioxidante e à teoria que assenta no envelhecimento e no desenvolvimento de doenças neuro-degenerativas resultantes do acumular do dano oxidativo nas células (58).

d) CAPACIDADE ANTIOXIDANTE

A capacidade antioxidante dos polifenóis é atribuída ao poder redutor do grupo hidroxila aromático que reduz radicais livres reativos e produz o radical fenoxila (12). Ao contrário do ácido ascórbico e do α -tocoferol que agem em meio aquoso e na camada fosfolipídica, respetivamente, os flavonóides podem ser biologicamente ativos nas duas fases (12). Os polifenóis são capazes de captar radicais de alcoxila (RO^{\bullet}), alquilperoxila (ROO^{\bullet}), superóxido ($O_2^{\bullet-}$), hidroxila (HO^{\bullet}), óxido nítrico (NO^{\bullet}) e o oxidante peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}/ONOOH$) (12). A eficácia antioxidante de polifenóis *in vivo* precisa de ser melhor avaliada, pois pouco se conhece sobre as suas biodisponibilidades (12,47,56). Como antioxidantes, os polifenóis podem melhorar a sobrevivência das células; como pro-oxidantes, podem induzir apoptose e impedir o desenvolvimento de neoplasias (12).

No entanto, os efeitos biológicos dos polifenóis podem estender-se para além dos seus efeitos antioxidantes. Um dos exemplos mais conhecidos envolve a interação das isoflavonas da soja com os recetores de estrogênio e os efeitos desses compostos sobre a função endócrina (54). Estes efeitos poderiam explicar a prevenção da reabsorção óssea em mulheres na pós-menopausa pelas isoflavonas (14,54).

III) ANTIOXIDANTES E CONDIÇÕES CLÍNICAS

Alterações fisiológicas associadas à idade, nomeadamente um esvaziamento gástrico mais lento, uma menor absorção intestinal, alterações nas respostas hormonais, diminuição do metabolismo basal e alterações no paladar e no olfato, podem contribuir para uma ingestão calórica mais reduzida e conduzir a um estado de desnutrição e de deterioração da saúde no idoso (3).

Muitos estudos publicados ao longo de cerca de duas décadas, realizados em diferentes países e em diferentes populações, envolvendo um número relativamente significativo de pessoas, com um tempo de seguimento suficiente para verificar os eventos programados, indicam de forma consistente que níveis corporais mais elevados de antioxidantes têm um efeito benéfico sobre a saúde e, inversamente, níveis reduzidos destes nutrientes estão associados a um maior risco de doenças crónicas e de mortalidade (15).

1. EFEITOS NA COGNIÇÃO

O cérebro é um órgão vulnerável ao stress oxidativo devido à sua elevada utilização de oxigénio e aos seus níveis reduzidos de antioxidantes, possuindo também níveis elevados de ácidos gordos polinsaturados, sendo por tudo isso mais suscetível e sensível aos danos oxidativos (3). Durante o envelhecimento, áreas cerebrais como o hipocampo, o corpo estriado e o cerebelo estão particularmente mais suscetíveis à disfunção neuronal que advém do próprio envelhecimento, sendo afetadas por isso a capacidade cognitiva e motora (59). Os neurónios apresentam uma diminuição na capacidade de compensar o desequilíbrio *redox* com o avançar da idade, e até situações mínimas de stress podem causar danos irreversíveis e contribuir para a patogénese de inúmeras doenças neuro-degenerativas (5). Embora o mecanismo preciso pelo qual ocorre esta disfunção neuronal permaneça ainda não completamente esclarecido, é de conhecimento generalizado que esta disfunção ocorre como resultado do dano oxidativo cumulativo às proteínas, às membranas lipídicas e às enzimas envolvidas na manutenção dos neurónios e das suas comunicações (59).

Vários estudos sugeriram que os antioxidantes dietéticos podem prevenir o declínio cognitivo, enquanto que outros demonstraram resultados inconsistentes (14). Estudos realizados em modelos animais mais envelhecidos demonstraram a eficácia da suplementação a partir de frutos silvestres na diminuição e no retrocesso do declínio cognitivo (59); esses estudos demonstraram que os mecanismos pelos quais os frutos silvestres atuam ao nível do SNC envolvem a biodisponibilidade e acumulação de polifenóis e flavonóides provenientes destes frutos no cérebro, possibilitadas pelo

seu consumo de longa duração, reduzindo o impacto do stress oxidativo e aumentando a capacidade dos neurónios para manterem um funcionamento apropriado durante o envelhecimento (2,59,60).

A primeira correlação entre os efeitos dos antioxidantes e a melhoria da capacidade cognitiva foi estudada por Perrig e colaboradores, ao demonstrarem que níveis plasmáticos de vitamina C e β -caroteno foram significativamente preditores da capacidade de memória, sobretudo memória semântica (2).

Zandi e colaboradores realizaram um estudo transversal e prospetivo com pacientes com 65 ou mais anos de idade e concluíram que o recurso a suplementos de vitamina E e C em combinação, não isoladamente, está associado a uma menor prevalência e incidência de Alzheimer (RR:0,36); o amplo intervalo de confiança (IC:0.09-0.99, a 95%) e o design deste estudo minimizam o seu impacto potencial para os clínicos (14).

No terceiro inquérito da National Health and Nutrition (NHANES III), um programa de estudos destinados a avaliar o estado de saúde e nutrição de adultos e crianças norte-americanos, foi avaliada a capacidade de memória em 4809 idosos e constatou-se que quanto menor o nível plasmático de vitamina E for, maior será o défice de memória (3,14).

Rinaldi e seus colaboradores verificaram níveis de vitaminas A, C, E e carotenóides significativamente mais baixos em 25 idosos com défice cognitivo e em 63 idosos com Alzheimer, comparativamente aos 53 controlos (14).

Um estudo realizado por Devore e colegas, publicado em 2012, com a participação de 16010 pessoas com mais de 70 anos, estimou-se a capacidade cognitiva durante 6 anos (de 1995 a 2001) e num follow-up a cada 2 anos; por forma a avaliar-se o consumo de longa duração de frutos vermelhos (ricos em antocianidinas) e flavonóides, tinha sido aplicado um questionário alimentar

desde 1980 e a cada 4 anos. Esta equipa de investigadores concluiu que o elevado consumo de mirtilos e morangos estavam associados a taxas de declínio cognitivo mais reduzidas (para os mirtilos $p:0,014$, IC a 95%:0.01-0.07 e para os morangos $p:0.022$, IC a 95%:0.00-0.06) (61).

Em contrapartida, Yaffe et al. realizaram um estudo de caso-controlo em 2166 idosos no Age-Related Eye Disease Study, submetendo-os aleatoriamente a quatro condições: suplementação com antioxidantes (vitamina C, E e β -caroteno), suplementação com zinco e cobre, suplementação com antioxidantes mais zinco e cobre, e placebo; nenhum destes regimes demonstrou benefício ou malefício relativamente à capacidade cognitiva ($p>0.05$ para todos os regimes) (14).

Os autores do Honolulu-Asia Aging Study, publicado em 2003, examinaram a associação entre a ingestão dietética de antioxidantes na meia-idade e o risco de desenvolvimento futuro de demências (62); este estudo prospetivo baseou-se na análise de 2459 homens japoneses e americanos com idades compreendidas entre os 45 e os 68 anos, entre 1965 e 1968 (62); contudo, a análise sugere que, em geral, não há nenhuma associação entre a ingestão de antioxidantes na meia-idade e a incidência de demências em idade avançada (62).

a) RELAÇÃO COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

A causa para a doença de Alzheimer permanece ainda um mistério (5). A teoria do Stress Oxidativo desencadeado pelos radicais livres como causa para o Envelhecimento também tem sido associada à patogénia da doença de Alzheimer (5).

Um estudo caso-controlo, duplamente-cego, multicêntrico realizado em 341 doentes de Alzheimer moderada a severa, uma dose diária de aproximadamente 1350 mg (2000 UI) de vitamina E

retardou ligeiramente a progressão da doença de Alzheimer, sugerindo a suplementação em vitamina E como profilaxia e tratamento para doença de Alzheimer (3).

Num estudo envolvendo 5396 indivíduos não-dementes, um maior consumo de vitamina C e E foi associado a uma menor incidência de Alzheimer (3). Similarmente, num follow-up de 5 anos de 1367 indivíduos não-dementes com mais de 65 anos, Commenges e colegas concluíram que um maior consumo de flavonóides reduz significativamente o risco de várias demências (3).

Apesar de promissores, vários estudos reportaram resultados que discordam da efetividade da vitamina E e vitamina C na prevenção da doença de Alzheimer (2,3). Um estudo realizado em mais de 2000 idosos residentes na Carolina do Norte, com idades superiores a 75 anos, dos quais 11% eram utilizadores de suplementos (incluindo de vitaminas C e E) mas apenas 3% de longo prazo, 616 idosos foram acompanhados ao longo de 14 anos e a suplementação em vitamina E ou C não demonstrou exercer um efeito protetor contra o desenvolvimento de Alzheimer (63).

2. EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Nos países ocidentais, a aterosclerose é a maior causa de morte na população idosa (3,7). Vários estudos identificaram a oxidação de partículas LDL como um evento indutor da patogênese da doença aterosclerótica (3). A partir desta hipótese, tem surgido um crescente interesse nos antioxidantes dietéticos como inibidores potenciais dos eventos oxidativos pró-aterogênicos e pró-trombóticos que ocorrem na parede arterial, subjacentes ao processo aterosclerótico (7).

Nos finais de 1980 um estudo *in vitro* demonstrou que a LDL é resistente à oxidação pelo cobre devido ao α -tocoferol (3). Em 1992, Renaud e Lorgeril denominaram o chamado "paradoxo francês", descrevendo que apesar da alta ingestão de ácidos gordos saturados na dieta, os franceses apresentavam uma baixa incidência de eventos coronários major (7); ainda que os seus estudos tenham despoletado uma enorme polémica, tem sido sugerido que os benefícios do consumo de vinho tinto possam estar relacionados com o seu alto teor em antioxidantes (7).

Um estudo de 2007 realizado por Pasten e colaboradores, a partir de uma cultura de células endoteliais de artérias coronárias humanas, demonstrou um efeito benéfico dos polifenóis, especificamente da catequina e quercetina, sobre a expressão do gene inibidor do ativador de plasminogénio, proporcionando uma possível explicação para o papel protetor cardiovascular destes compostos (7).

Num estudo de coorte realizado em 40349 adultos japoneses, seguidos de 1980 a 1998, o consumo diário de vegetais foi associado a uma redução em 26% no risco de morte por enfarte agudo do

miocárdio em homens e mulheres quando comparado com a ingestão de uma única vez ou menos por semana, e o consumo diário de fruta foi associado a uma redução em 35% e 25% no risco de EAM em homens e em mulheres, respetivamente (3).

Em 1996, no estudo CHAOS realizado no Reino Unido, observou-se uma diminuição da mortalidade cardiovascular em 2002 indivíduos sujeitos a uma suplementação em vitamina E (400 a 800 UI por dia, durante 366 ou 731 dias), num follow-up de 510 dias (RR:0,53; IC:0,34-0,83); este estudo criou fortes expectativas sobre os efeitos preventivos da vitamina E na mortalidade cardiovascular mas, infelizmente, estudos posteriores não confirmaram este efeito favorável (15).

No estudo HOPE realizado na Europa e no continente americano, publicado em 2000, 9541 indivíduos foram sujeitos a 400 mg de vitamina E durante 4,5 anos, e acompanhados por mais 6 anos, não se tendo verificado efeitos na mortalidade cardiovascular (RR:1,05; IC:0,9-1,22) (7).

Em 2006 no estudo ATBC, um estudo finlandês envolvendo 1862 homens com EAM prévio e 1057 com antecedente de AVC, foi relatado um efeito prejudicial da administração de α -tocoferol (50 mg) e/ou β -caroteno (20 mg) por dia, durante 5,3 anos; neste estudo, o RR para a mortalidade cardiovascular total, com o α -tocoferol foi de 1,33 (IC:0,86-2,05) e para o tratamento combinado 1,58 (IC:1,05-2,4) (15); uma explicação possível pode estar no facto de que em algumas circunstâncias possam existir níveis muito reduzidos de radicais livres e/ou ausência de co-antioxidantes, e nessas situações a vitamina E possa promover, em vez de interromper, a peroxidação lipídica de partículas LDL, atuando assim como um pró-oxidante (3). Porém, diversos foram os estudos que demonstraram que a vitamina E acoplada a vitamina C e β -caroteno,

comparativamente ao placebo, não apresentou diferença na mortalidade por eventos coronários major, como EAM ou AVC (2).

Muitos autores asseguram a existência de evidências suficientes e adequadas para desencorajar o uso da suplementação em vitamina E na prevenção primária da doença cardiovascular; relativamente à prevenção secundária, ensaios clínicos mais adequados com populações selecionadas deverão ser executados.

Em 1999, a Associação de Cardiologia Norte-americana recomendou a adoção de uma dieta equilibrada, com ênfase nos nutrientes antioxidantes provenientes das frutas, verduras e grãos integrais (7). Dada a inexistência de dados obtidos a partir de estudos randomizados e ensaios clínicos controlados, não foram feitas recomendações sobre o uso da suplementação em antioxidantes (7). Mais recentemente, em 2004, foram revistas as recomendações da Associação Norte-americana de Cardiologia sobre as evidências atuais dos benefícios das vitaminas antioxidantes (tais como a vitamina E, a vitamina C e β -caroteno) para o risco cardiovascular, mas os dados obtidos continuaram sem poder justificar o uso de suplementos vitamínicos antioxidantes na redução do risco cardiovascular (7). No entanto, os resultados controversos sobre este tema requerem mais investigação (7).

3. RELAÇÃO COM O CANCRO

Apesar do exato papel dos radicais livres na carcinogénese e na progressão tumoral permanecer ainda sob investigação, estudos clínicos têm demonstrado a capacidade de alguns antioxidantes em diminuir a incidência de alguns tipos de cancros (3).

Uma das primeiras publicações sobre a relação entre os níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes e saúde humana foi um estudo de 1991, o estudo Basel, que avaliou a mortalidade de 2974 participantes num follow-up de 12 anos, tendo demonstrado uma significativa elevação do risco relativo de carcinoma do pulmão e dos brônquios em indivíduos com baixos níveis plasmáticos de β -caroteno (15); baixos níveis plasmáticos de β -caroteno e vitamina A foram também associados a um maior risco de todos tipos de cancro (RR:2,47; p:0,01) (15).

Num estudo realizado em Xangai, com a colaboração de 18224 homens idosos, os níveis séricos de vitamina C também foram inversamente relacionados à incidência de carcinoma gástrico entre os indivíduos sem hábitos alcoólicos e tabágicos (15).

No estudo SENECA, após um follow-up de 10 anos de 1168 idosos europeus, as concentrações plasmáticas de caroteno foram associadas a um baixo risco da mortalidade por cancro (RR:0,59; IC:0,44-0,79) (15).

Contudo, e de acordo com um artigo publicado em 1996, a administração de β -caroteno (50 mg) em dias alternados a 22071 médicos americanos, durante 12,9 anos e num follow-up de 6,1 anos, não demonstrou variação na incidência de cancro (RR:0,98; IC:0,91-1,06) (15).

Os resultados de um estudo realizado no Reino Unido, publicado em 2002, relataram que a administração diária de vitamina E (600 mg), vitamina C (250 mg) e β -caroteno (20 mg) a 20536 adultos com coronariopatia e diabetes durante 5 anos e num seguimento de sete anos, também não apresentou nenhum efeito sobre a incidência de cancro (RR:0,98; IC:0,89-1,08) (15).

No estudo ATBC na Finlândia, em 29133 fumadores do sexo masculino, sujeitos à suplementação diária de β -caroteno (20 mg), α -tocoferol (50 mg), ou de ambos, o risco de cancro do pulmão não foi alterado pelo α -tocoferol (RR:0,99; IC:0,87-1,13), mas registou-se um aumento significativo do risco com o β -caroteno (RR:1,16; IC:1,02-1,33); o efeito foi mais evidente nos fumadores pesados (RR:1,25; IC:1,07-1,46) e nos indivíduos com hábitos etílicos pesados (RR:1,35; IC:1,01-1,81) (15).

Em paralelo, os resultados do estudo CARET de 2004 nos EUA, a suplementação diária de 18318 indivíduos fumadores e expostos ao amianto durante 10 anos, com β -caroteno (30 mg) e palmitato de retinol (25000 UI), num follow-up de 11 anos, resultou num aumento significativo na incidência de carcinoma do pulmão (RR:1,28; IC:1,04-1,57) e da próstata (RR:1,52; IC:1,03-2,24) (15).

Em 2005, os resultados do estudo WHS nos EUA, em que 39876 mulheres com mais de 45 anos foram suplementadas diariamente com vitamina E (600 UI) durante 4,5 anos, não relataram nenhum efeito sobre a incidência de cancro (RR:1,01; IC:0,94-1,08) (15); resultados semelhantes também foram obtidos num outro estudo, também de 2005, onde um possível aumento do risco de insuficiência cardíaca foi associado ao grupo de intervenção (400 UI de suplemento de vitamina E por dia) (7).

No estudo PHS, também nos EUA, a administração de vitamina C (400 mg) e vitamina E (400 mg) em dias alternados a 14641 médicos, de 1997 a 2007, não registou nenhuma variação na incidência

de cancro de próstata (RR:0,97; IC:0,85-1,09) ou na incidência total de cancro (RR:1,04; IC:0,95-1,13) com suplementação em vitamina E ou vitamina C (15).

O estudo WACS nos EUA, em que 8171 profissionais de saúde do sexo feminino foram submetidas à suplementação com vitamina C (500 mg), vitamina E (600 mg), β -caroteno (50 mg) em dias alternados, com um acompanhamento de 9,4 anos, não registou nenhuma variação no total da incidência de cancro com vitamina C (RR:1,11; IC:0,95-1,30), vitamina E (RR:0,93; IC:0,79-1,09) ou β -caroteno (RR:1,0; IC:0,85-1,17) (15).

Em 2006, Herberg e colaboradores concluíram que a suplementação com antioxidantes pode ter benefícios sobre a incidência de cancro apenas em indivíduos saudáveis, que não apresentem fatores de risco para o cancro, e com níveis reduzidos de antioxidantes; os autores também alertaram que a suplementação com antioxidantes em alta dosagem pode ser prejudicial em indivíduos em quem uma fase inicial de carcinogénese já se iniciou e pode ser ineficaz em indivíduos bem nutridos com capacidade antioxidante adequada (7).

IV) DISCUSSÃO

- Muitos estudos publicados ao longo das duas últimas décadas, realizados em diversos países e populações, envolvendo um número significativo de pessoas, com um seguimento apropriado para a verificação dos eventos programados, demonstram que níveis corporais mais elevados de antioxidantes dietéticos têm um efeito benéfico sobre a saúde, e níveis reduzidos destes nutrientes estão associados a um risco acrescido de várias doenças crônicas e da mortalidade. Contudo, é também possível que dietas saudáveis possam conter compostos ativos adicionais que podem ter sido ignoradas nos estudos publicados até o momento.
- Relativamente à discrepância entre os dados epidemiológicos e os ensaios clínicos realizados, esta pode dever-se à diferença entre a exposição a uma dieta rica em antioxidantes durante a vida e uma exposição limitada à suplementação em antioxidantes, ou seja o follow-up. Por esta razão os estudos prospetivos são mais fiáveis comparativamente aos do tipo caso-controlo, uma vez que a incidência da comorbilidade pode ser relacionada com biomarcadores avaliados anos antes. Além disso, existem outras explicações possíveis que devem ser consideradas quando se verifica a falta de consenso entre os benefícios previstos e os resultados dos testes clínicos realizados até o momento; por exemplo, pode ser que somente certos antioxidantes (possivelmente em combinação com outros) possam exercer efeitos protetores sobre as condições clínicas, ou que apenas populações específicas possam beneficiar com uma suplementação em antioxidantes, como indivíduos com níveis reduzidos de antioxidantes e/ou níveis elevados de stress oxidativo.

- Como para qualquer medicação ou intervenção, a suplementação em antioxidantes é suscetível de apresentar a sua própria "janela terapêutica", podendo haver um período ótimo precoce após a produção inicial de ROS durante o qual a suplementação possa apresentar um "efeito preventivo".
- A crença de que se o suficiente de um nutriente essencial é bom, então quanto mais melhor, é muito comum. No entanto, isso pode não ser verdade como acontece, por exemplo, no caso dos suplementos minerais de zinco e selênio quando ultrapassados determinados valores, podendo ocorrer o risco de toxicidade e prejuízo à saúde.

V) CONCLUSÃO

Os idosos constituem um grupo vulnerável à desnutrição por diversas razões, como a diminuição da capacidade digestiva e absorptiva de nutrientes devido à diminuição funcional do pâncreas e do intestino delgado, o declínio da função renal que pode conduzir a uma maior excreção de micronutrientes, a menor sensibilidade sensorial pela perda do paladar e do olfato, a polimedicação e causas sociais.

A suplementação nutricional, especialmente com antioxidantes, tem sido indicada como um meio promissor para melhorar o estado de saúde do idoso. Contudo, ainda não foi devidamente comprovado que os benefícios para a saúde de dietas com alto consumo de frutas e legumes possam ser reprodutíveis através da suplementação com antioxidantes, para além de que as evidências atuais sobre os efeitos dos antioxidantes são ainda limitadas, devido sobretudo ao conhecimento ainda não totalmente clarificado acerca dos mecanismos oxidativos e o seu papel na fisiopatologia de diversas doenças, bem como a inexistência de biomarcadores efetivamente válidos que avaliem os componentes antioxidantes.

Com a exceção do suplemento de vitamina E e possivelmente de vitamina C que são capazes de diminuir significativamente o dano oxidativo lipídico quer em fumadores como em não fumadores, as evidências atuais são insuficientes para concluir que a suplementação constitui um meio útil para evitar modificações fisiopatológicas relacionadas com a idade e condições clínicas, existindo mesmo preocupações não só relativas à sua eficácia, mas também sobre a sua segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fusco, D., Colloca, G., Lo Monaco, M.R., Cesari, M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging*, 2 (3), 377-87
Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685276/>
2. Thomas, D.R., (2004). Vitamins in health and aging. *Clin Geriatr Med* 20. 259-274
doi:10.1016/j.cger.2004.02.001
3. Hasnis, E., Reznick, A.Z., (2003). Antioxidants and healthy aging. *IMAJ*. 5, 368-370
4. Ferreira, A.L.A., Matsubara, L.S. (1997) Radicais livres: Conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 43(1), 61-68
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014>
5. Liu, Q., Xie, F., Rolston, R., Moreira, P.I., Nunomura, A., Zhu, X. ... Perry. G., (2007). Prevention and treatment of Alzheimer Disease and aging: Antioxidants. *Mini-Reviews in Medical Chemistry*. 7, 171-180
6. Barreiros, A.L.B.S., David, J.M., David, J.P. (2006) Estresse oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29 (1), 113-123
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422006000100021>
7. Fusco, D., Colloca, G., Lo Monaco, M.R., Cesari, M., (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical interventions in aging*, 2(3), 377-387
8. Masaki, H., (2010). Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *Journal of Dermatological Science* 58, 85-90
doi:10.1016/j.jdermsci.2010.03.003
9. Obrenovich, M.E., Li, Y., Parvathaneni, K., Yendluri, B.B., Palacios, H.H., Leszek, J., Aliev, G. (2011). Antioxidants in health, disease and aging. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 10 (2), 192-207
10. Tosato, M., Zamboni, V., Ferrini, A., Cesari, M. (2007). The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging*, 2(3), 401-412 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685272/>
11. CHONG-HAN, K., (2010), Dietary lipophilic antioxidants: Implications and significance in the aging process. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50, 931-937
doi: 10.1080/10408390903044073
12. Cerqueira, F.M., Medeiros, M.H.G., Augusto, O. (2007). Antioxidantes dietéticos: Controvérsias e perspectivas. *Quim. Nova*, 30, (2) 441-449

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000200036>

13. Serrano, E.M.Y., Guardia, L.G., Zuñiga, O.R., Casado, N.D., Lista, J.D., Martinez, P.P., Rios, A.G. ... Miranda, J.L., (2011). Postprandial antioxidant gene expression is modified by mediterranean diet supplemented with coenzyme Q10 in elderly men and women. *AGE*, 35, 159–170
doi: 10.1007/s11357-011-9331-4
14. Kamel, N.S., Gammack, J., Cepeda, O., Flaherty, J.H., (2006). Antioxidants and hormones as antiaging therapies: High hopes, disappointing results. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73 (12), 1039
15. Dolar, P., Bigagli, E., Collins, A., (2012). Antioxidant vitamins and mineral supplementation, life span expansion and cancer incidence: A critical commentary. *Eur J Nutr*, 51, 769–781
doi: 10.1007/s00394-012-0389-2
16. ÁCIDO ascórbico. In: Infopédia, online. 2003-2014.
Disponível em: <[http://www.infopedia.pt/\\$acido-ascorbico](http://www.infopedia.pt/$acido-ascorbico)>. Acesso em: 13 ago. 2014.
17. Vannucchi, H., Rocha, M.M., (2012). Funções plenamente reconhecidas de nutrientes: Ácido ascórbico (vitamina C). *ILSI Brasil*, 21
18. Aranha, F.Q., Barros, Z.F., Moura, L.S.A., Gonçalves, A.C.R., Barros, J.C., Souza, M.S. (2000). O papel da vitamina C sobre as alterações orgânicas no idoso. *Rev. Nutr.*, 13(2), 89-97
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732000000200003>
19. VITAMIN C. In: ADAM Enciclopédia Médica, online. 2013.
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0003056>> Acesso em: 13 ago. 2014.
20. COLAGÉNIO. In: Infopédia, online. 2003-2014.
Disponível em: <[http://www.infopedia.pt/\\$colagenio](http://www.infopedia.pt/$colagenio)>. Acesso em: 13 ago. 2014.
21. Rebouche, C.J., (1991). Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr*, 54(6), 1147-1152
22. May, J.M., Qu, Z.C., Meredith, M.E., (2012). Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells., 426(1), 148-52.
doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.054
23. Meredith, M.E., May, J.M., (2013). Regulation of embryonic neurotransmitter and tyrosine hydroxylase protein levels by ascorbic acid., *Brain Res.*, 1539, 7-14
24. Hallberg, L., Brune, M., Rossander, L., (1989). The role of vitamin C in iron absorption., *Int J Vitam Nutr Res Suppl*, 30, 103-8

25. Harrison, F.E., (2012). A critical review of vitamic C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease, *J Alzheimers Dis*, 29(4), 711-726.
doi:10.3233/JAD-2012-111853
26. SCURVY. In: ADAM Enciclopédia Médica, online. 2013.
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001395>> Acesso em: 13 ago. 2014.
27. May, J.M., Cobb, C.E., Mendiratta, S., Hill, K.E., Burk, R.F., (1998) *J Biol Chem*. 1998, 273(36), 23039-45
28. Carr, A., Frei, B., (1999). Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?. *FASEB J.*, 13(9), 1007-1024
29. Hutchens, T.W., Yip, T.T., (1990), *Anal Biochem*, 191 (1), 160-8
30. Lloyd, R.V., Hanna, P.M., Mason, R.P., (1997), The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med*, 22(5), 885-8
31. Huang, H.Y., Appel, L.J., Croft, K.D., Miller, E.R., Mori, T.A., Puddey, I.B, (2002). Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.*, 76(3), 549-55
32. Niki, E., (1987), Interaction of ascorbate and alpha-tocopherol. *Ann N Y Acad Sci*. 498, 186-99
33. Borek, C., Aging and antioxidants; Fruits and vegetables are powerful armor, *ADVANCE for NPs & PAs*, 14(2), 35
34. Mourão, D.M., SALES, N.S., Coelho, S.B., (2005) Pinheiro-Santana, M.H., Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis, *Rev. Nutr*, 18(4), 529-539.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732005000400008>
35. Brigelius-Flohe, R., Traber, M.G., (1999). Vitamin E: function and metabolismo. *The Faseb Journal*, 13(10), 1145-1155
36. Bjørneboe, A., Bjørneboe, G.E., Drevon, C.A., (1990). Absorption, transport and distribution of vitamin E. *J Nutr.*, 120(3), 233-42
37. VITAMIN E. In: ADAM Enciclopédia Médica, online. 2013.
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0003058>> Acesso em: 13 ago. 2014.
38. Whitin, J.C., Gordon, R.K., Corwin, L.M., Simons, E.R., (1982). The effect of vitamin E deficiency on some platelet membrane properties. *J Lipid Res*, 23(2), 276-82

39. Wilfond, B.S., Farrell, PM, Laxova A, Mischler E., (1994). Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin Pediatr (Phila)*, 33(1), 2-7
40. Tanyel, M.C, Mancano, L.D., (1997). Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician.*, 55(1), 197-201
41. Tomasi, L.G., (1979). Reversibility of human myopathy caused by vitamin E deficiency. *Neurology*, 29(8), 1182-6
42. Kontush, A., Finckh, B., Karten, B., Kohlschutter, A., Beisiegel, U., (1996). Antioxidant and prooxidant activity of a-tocopherol in human plasma and low density lipoprotein. *Journal of Lipid Research*, 37, 1436-1448
43. Horst, M.A., Moreno, F.S., (2009). Carotenoides. *ILSI Brasil*, 6, 3-22
44. van Kappel, A.L., Steghens, J.P., Zeleniuch-Jacquotte, A., Chajès, V., Toniolo, P., Riboli, E. (2001) Serum carotenoids as biomarkers of fruit and vegetable consumption in the New York Women's Health Study. *Public Health Nutr.*, 4(3), 829-35
45. Uenojo, M., Marostica Junior, M.R., Pastore, G.M., (2007). Carotenóides: propriedades, aplicações e biotransformação para formação de compostos de aroma. *Quím. Nova*, 30(3), 616-622
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000300022>
46. Bendich, A., Olson, J.A., (1989). Biological actions of carotenoids. *The FaseB Journal*, 3(8), 1927-1932
47. Gordon, M.H., (2012). Significance of dietary antioxidants for health. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 173-179
doi:10.3390/ijms13010173
48. Stahl, W., Sies, H. (2002). Carotenoids and protection against solar UV radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.*, 15(5), 291-6
49. Stringham, J.M., Hammond, B.R. Jr., (2005). Dietary lutein and zeaxanthin: possible effects on visual function. *Nutr Rev.*, 63(2), 59-64
50. Lascari, A.D., (1981). Carotenemia. A review. *Clin Pediatr (Phila)*, 20(1), 25-9
51. Zhang, L.X., Cooney, R.V., Bertram, J.S., (1991). Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. *Carcinogenesis*, 12(11), 2109-2114
52. Rühl, R. (2007). Effects of dietary retinoids and carotenoids on immune development. *Proc Nutr Soc.*, 66(3), 458-69

53. Goralczyk, R. (2009). Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr Cancer.*, 61(6), 767-74
doi: 10.1080/01635580903285155
54. Scalbert, A., Johnson, I.T., Saltmarsh, M., (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr*, 81(1), 2155-2175
55. Faller, A.L.K., Fialho, E., (2009). Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. *Rev Saúde Pública*, 43(2), 211-218
56. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Remesy, C., Jiménez, L., (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr May*, 79 (5), 727-747
57. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Rémésy, C., (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am J Clin Nutr*, 81(1), 230-242
58. Pandey, K.B., Rizv, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2(5), 270–278
59. Willis, L.M., Shukitt-Hale, B., Joseph, J.A., (2009). Recent advances in berry supplementation and age-related cognitive decline. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12, 91–94
60. Joseph, J.A., Shukitt-Hale, B., Willis, L.M., (2009). Grape juice, berries and walnuts affect brain aging and behavior. *The Journal of Nutrition*, 139: 1813S–1817S
doi:10.3945/jn.109.108266
61. Devore, E.E., Kang, J.H., Breteler, M.M., Grodstein, F. (2012). Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 72(1), 135-143
doi: 10.1002/ana.23594. Epub 2012 Apr 26
62. Laurin, D., Masaki, K.H., Foley, D.J, White, L.R., Launer, L.J., Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia; The Honolulu-Asia aging study. *American Journal of Epidemiology*, 159 (10)
doi: 10.1093/aje/kwh124
63. Harrison, F. (2012). A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 29, (4), 711-26
doi: 10.3233/JAD-2012-111853