

Radicais livres, anti-oxidantes e nutrição

Free radicals, antioxidants and nutrition

Radicales libres, antioxidantes y nutrición

Heitor Pons Leite¹, Roseli Saccardo Sarni²

Resumo

O estresse oxidativo pode resultar do excesso na produção oxidante ou da depleção das defesas anti-oxidantes. Tal situação pode ser benéfica nos casos de infecção, quando ocorre produção de radicais livres (RLs) por células fagocitárias para matar microorganismos invasores ou prejudicial, quando a inflamação se torna sistêmica, como na sepse, em que a perda de controle da produção de RLs pode causar lesão à distância. A defesa antioxidante é constituída basicamente de vitaminas e minerais presentes na dieta. A terapia anti-oxidante parece promissora em atenuar os efeitos da produção descontrolada de RLs em pacientes graves; há, porém, escassez de evidências que definam a melhor forma de suplementação e a fase da doença adequada para isso. Também os efeitos adversos de seu uso clínico devem ser levados em conta, pois todo anti-oxidante pode ter efeito pró-oxidante e aumentar a lesão tecidual. Portanto, considerando-se os riscos da carência, mas também do excesso, deve-se procurar não exceder as quantidades e combinações preconizadas de micronutrientes. Este artigo apresenta uma revisão da literatura explorando a complexa interação entre estresse oxidativo, terapia nutricional e doença, avaliando de maneira crítica as propostas terapêuticas de suplementação. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18 (2):87-94)

Unitermos: estresse oxidativo, antioxidantes, micronutrientes

Abstract

Oxidative stress occurs when there is a change in the balance between antioxidant defenses and damaging reactive species. Production of reactive species may be of benefit, since they are involved in normal physiology and are useful in fighting infection. Nevertheless, uncontrolled production of free radicals may occur in systemic inflammatory response like in sepsis, which indicates how harmful this species can be. The antioxidant defenses rely mainly on vitamins and minerals in the diet. Although antioxidant therapy is likely to

reduce the effects of uncontrolled free radical production in critically ill patients, a better evidence of the mode and amount of supplementation is still lacking. Also, one should take into account the adverse effects of antioxidants since they may act as pro-oxidants and enhance tissue damage. Therefore, considering the risks of either inadequate or excessive supply, the provision of adequate amounts is recommended in patients requiring nutritional support. This article reviews the complex interaction between oxidative stress, nutritional therapy and disease, as well as makes a critical appraisal of antioxidant supplementation. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18(2):87-94)

Keywords: oxidative stress, antioxidants, micronutrients

Resumen

El estrés oxidativo puede ser consecuencia de la producción excesiva de sustancias oxidantes o de la depleción de las defensas antioxidantes. Puede ser benéfico en los casos de infección, cuando la producción de radicales libres por las células fagocitarias actúa en la eliminación de los microorganismos invasores. Sin embargo, en la respuesta inflamatoria sistémica, como en la sepsis, su producción descontrolada puede causar lesión sistémica. Las defensas antioxidantes son constituidas por vitaminas y minerales presentes en la dieta. Aunque es probable que la producción descontrolada de radicales libres en pacientes con enfermedad severa sea atenuada por la terapia antioxidante, no hay evidencia suficiente sobre la mejor forma de suplementación así como la fase de la enfermedad para el inicio de la terapia. No obstante los efectos benéficos de la terapia antioxidante, hay que tener en cuenta las evidencias negativas de su uso clínico, una vez que todo el antioxidante, por su acción prooxidante, puede ocasionar lesión tisular. Por tanto, hay que considerar los riesgos de la terapia antioxidante y no exceder las cantidades y combinaciones recomendadas de los nutrientes antioxidantes. Este artículo presenta una revisión de la literatura sobre la compleja interacción entre estrés oxidativo, terapia nutricional y enfermedad, así como evalúa de manera crítica las propuestas terapéuticas de suplementación. (Rev Bras Nutr Clin 2003; 18(2):87-94)

Unitérminos: estrés oxidativo, antioxidantes, micronutrientes.

1. Doutor em Medicina pela UNIFESP-EPM - médico do Grupo de Suporte Nutricional da Disciplina de Nutrição e Metabolismo e da Unidade de Terapia Intensiva do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM - Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Santos; 2. Doutora em Medicina pela UNIFESP-EPM -médica do Grupo de Suporte Nutricional da Disciplina de Nutrição e Metabolismo do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM - Docente do Departamento de Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Medicina do ABC.

Endereço para correspondência: Dra. Roseli Saccardo Sarni _ Rua René Zamlutti, 94 _ ap. 52 _ Vila Mariana _ CEP 04116-260 _ Capital _ São Paulo. Fone/fax: 11 5571 9589/ 11 5579 7911. E-mail: rssarni@uol.com.br

Submissão: 18 de novembro de 2002

Aceito para publicação: 21 de junho de 2003

A interação entre estresse oxidativo, terapia nutricional e doença é complexa e as informações que chegam pela literatura, ao lado de maior conhecimento sobre o assunto, têm trazido novas e instigantes questões. Para se começar a entendê-las, devem ser esclarecidos os conceitos de radicais livres, estresse oxidativo e defesas anti-oxidantes.

Na estrutura dos átomos e das moléculas, os elétrons associam-se normalmente em pares. Define-se *radicais livres* ou *espécies reativas* (RLs) espécies independentes que contêm um ou mais elétrons não pareados¹. A presença de elétrons não pareados no átomo ou na molécula aumenta a sua reatividade química. Além disso, essa característica confere-lhes grande instabilidade, por tenderem a acoplar o elétron não pareado com um outro que esteja presente em estruturas próximas à sua formação, comportando-se como receptores (*oxidantes*) ou como doadores (*redutores*) de elétrons. Os RLs podem ser eletricamente neutros, terem carga positiva ou negativa. O mais simples é representado por um átomo de hidrogênio com um próton e um único elétron. O *oxigênio* é o principal fornecedor de RLs. Além deste, são exemplos de RLs o superóxido, os radicais hidroxila, do óxido nítrico e do ácido hipoclorito. São produzidos principalmente por eosinófilos, neutrófilos e células endoteliais. Os principais indutores de sua produção pelos neutrófilos são os microorganismos fagocitados, contribuindo também para a liberação em menor escala os complexos imunes, o ácido aracônico, os leucotrienos e o fator de ativação plaquetária².

Radicais livres de oxigênio

Os RLs tomam parte na destruição de microorganismos durante o processo de fagocitose, mecanismo essencial na defesa contra infecções, e atuam como fatores de transcrição na sinalização intracelular, induzindo à apoptose. Quanto aos efeitos adversos, sua produção tem sido implicada na carcinogênese, na progressão de doenças cardiovasculares, na patogênese da sepse e doenças oculares (catarata e degeneração macular), em complicações do *diabetes mellitus*, disfunções cognitivas associadas ao envelhecimento e também na isquemia tecidual seguida de reperfusão que ocorre em procedimentos cirúrgicos¹.

O superóxido é gerado pela reação entre moléculas de substâncias que participam da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria e no retículo endoplasmático e outras (como as catecolaminas e os tetrahidrofolatos) com o oxigênio, em decorrência do metabolismo

aeróbico. Apenas uma pequena fração do oxigênio inspirado é utilizada para fabricar radicais superóxido gerados por acidentes químicos, consequência natural da existência no organismo de moléculas que necessitam de oxigênio. As células fagocitárias produzem superóxido como parte do mecanismo de defesa imunológica para eliminar microorganismos patogênicos; nas doenças inflamatórias crônicas esta produção torna-se excessiva, provocando lesões nos tecidos.

Se o O_2 é parcialmente reduzido pela recepção de dois elétrons, o produto é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2); se receber apenas um elétron, o produto será o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$). O H_2O_2 não é considerado um verdadeiro RL, por ter sua órbita externa pareada, porém por ser uma substância altamente hidrossolúvel e penetrar facilmente na célula, age como precursor da formação de outros RLs. O H_2O_2 e o $O_2^{\cdot-}$ são extremamente tóxicos porque atacam os ácidos graxos das membranas celulares, causando lesão celular. Sua toxicidade se deve, em grande parte, à conversão em radical hidroxila (OH^{\cdot}). Radicais livres como OH^{\cdot} são altamente lesivos, causando quebra e modificações nas bases de DNA levando a alterações na expressão genética, mutação e apoptose celular, alterações de cadeias protéicas e peroxidação lipídica e conseqüente prejuízo do transporte intercelular. A peroxidação lipídica produzida nas paredes do endotélio vascular contribui para a aterosclerose, risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio².

Radicais livres de nitrogênio

Além do oxigênio, o nitrogênio também participa da estrutura dos RLs, em especial o óxido nítrico, cujo precursor é a L-arginina. Entre suas principais funções destacam-se a regulação da pressão arterial e a sinalização intercelular. Seu efeito tóxico, como RL, contribui de modo importante para a lesão tecidual que ocorre nos processos inflamatórios crônicos e também na sepse.

O óxido nítrico é sintetizado a partir da arginina por ação da óxido nítrico sintetase (NOS), enzima presente no endotélio e nos macrófagos. Promove relaxamento do endotélio vascular (vasodilatação com redução da resistência periférica), inibe agregação plaquetária e desempenha importante papel na síndrome de lesão por isquemia-reperfusão. Tem meia vida muito curta, em torno de milésimos de segundo, podendo rapidamente se converter em RL com efeito vasoconstritor, anulado pela presença de vitamina C, que recupera o óxido nítrico. Além da situação de reperfusão pós-isquemia, a superprodução de óxido nítrico por macrófagos durante a inflamação tem sido implicada no choque séptico e em outros processos crônicos relacionados à presença de macrófagos ativados^{1,3}.

A enzima superóxido-dismutase (SOD) previne a conversão do óxido nítrico em suas formas oxidativas, apresentando efeito sinérgico com a L-arginina.

Estresse oxidativo

Mais de 95% do oxigênio consumido durante o metabolismo aeróbico é utilizado nas mitocôndrias para produção de energia; o restante não é completamente oxidado em água, produzindo RLs, que são tóxicos^{1,4}.

Aos efeitos nocivos das reações de oxidação induzidas pelos RLs e capazes de lesar as estruturas dos sistemas biológicos dá-se o nome de estresse oxidativo. Pode resultar do excesso na produção oxidante ou da depleção das defesas anti-oxidantes. O estresse oxidativo pode ser benéfico nos casos de infecção, quando ocorre produção de RLs por células fagocitárias para matar microorganismos invasores. Passa a ser prejudicial quando a inflamação se torna sistêmica, como na sepse, em que a perda de controle da produção de RLs pode causar lesão à distância.

Os RLs lesam a célula de modo direto ou danificam os ácidos nucleicos e as proteínas, tornando-os mais suscetíveis à degradação. Além de seu efeito citotóxico, atuam como mensageiros das vias de sinalização intracelular das células inflamatórias. Um exemplo é a ativação do fator nuclear *kappa* B (NF *kappa* B), induzida pelo peróxido de hidrogênio e bloqueada por vários antioxidantes, incluindo a vitamina E. O NF *kappa* B é um fator central de transcrição, envolvido na regulação de numerosos genes pro-inflamatórios, incluindo muitas citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas 1, 6, 8 e 2), fatores de crescimento hematopoiéticos, moléculas de adesão celular e óxido nítrico sintetase. Esse fator nuclear é considerado um importante mediador no sinal de transdução para endotoxinas e atividade inflamatória induzida por citocinas⁴.

Citocinas

As citocinas são glicoproteínas que atuam como mensageiros intercelulares do sistema imunológico, tendo sua produção ativada em resposta a vários estímulos. Até o momento, são conhecidas 18 interleucinas (entre elas IL-1, IL-2, IL-6) e seis fatores mediadores estimulantes da resposta inflamatória e metabólica, entre eles o fator de necrose tumoral (TNF- α) e os fatores de crescimento transformadores (TGF α e β). Entre os efeitos das citocinas pró-inflamatórias podem ser mencionados:

- 1) ativação das células do sistema imune, estimulando a produção de citocinas de efeito imunomodulador (IL2, IL4, IL-8, TGF- β);
- 2) auxílio na eliminação de microorganismos invasores pelo aumento da produção de moléculas anti-oxidantes, da temperatura corpórea e da velocidade dos processos biológicos;
- 3) interferência em processos metabólicos como proteólise muscular, lipólise, gliconeogênese; mudança da prioridade da síntese de proteínas pelo fígado, o que leva ao

aumento da síntese de proteína C reativa em detrimento de proteínas de transporte como albumina, por exemplo⁴.

Se as citocinas têm papel benéfico na resposta metabólica e inflamatória por aumentarem a disponibilidade de substratos energéticos e a velocidade dos processos biológicos, o aumento da sua produção em resposta ao trauma, doenças inflamatórias crônicas, aterosclerose e estresse psicológico geram RLs potencialmente tóxicos, que por sua vez, podem aumentar ainda mais a produção de citocinas pela ativação do fator nuclear kappa B. Por outro lado, as citocinas pró-inflamatórias também ajudam as defesas antioxidantes, aumentando as atividades da SOD, catalase e glutathione peroxidase^{5,6}.

As citocinas, em especial IL-1, TNF- α , TNF- β e Interferon- γ estimulam a produção de RLs, fazendo-o em concentrações três a cinco vezes mais baixas que as necessárias para alguns eicosanóides, como os leucotrienos e o fator de ativação plaquetária⁷.

Na figura 1 pode ser vista a interação entre RLs, defesas anti-oxidantes, citocinas e micronutrientes.

Defesas anti-oxidantes

As defesas anti-oxidantes protegem os tecidos e líquidos corpóreos da lesão causada pelos oxidantes produzidos pelo metabolismo normal ou pela resposta à inflamação e às doenças⁸. Constituídas por ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, substâncias hidrossolúveis e enzimas, derivam principalmente da dieta, como no caso das vitaminas E, C, beta caroteno, e dos elementos-traço zinco, cobre e selênio.

É oportuno ressaltar que as defesas anti-oxidantes não conferem proteção completa contra os RLs produzidos pelo organismo durante processos inflamatórios mais importantes. O equilíbrio entre os RLs e as defesas anti-oxidantes tende ligeiramente em favor das espécies reativas, de modo que elas possam cumprir suas funções biológicas. As defesas anti-oxidantes, chamadas a restabelecer o equilíbrio permitem ao organismo tolerar o estresse oxidativo leve e moderado; a presença de doença e desnutrição rompe este equilíbrio e provoca estresse grave, com alterações do metabolismo celular, lesão do DNA e dos transportadores de íons das membranas celulares, elevação de cálcio e ferro ionizados e peroxidação lipídica. Estes eventos, que contribuem para a progressão da inflamação sistêmica, culminam em morte celular e disfunção de múltiplos órgãos^{2,5}.

Embora pareça inequívoca a associação entre estresse oxidativo, infecção e deficiência de micronutrientes, a indução do estresse oxidativo pela desnutrição só se torna visível na presença de doença ou infecção, fatores que aumentam o consumo ou a excreção de micronutrientes.

Se considerarmos que o grau e a natureza das defesas anti-oxidantes dependem do estado nutricional e da ingestão de nutrientes, a intervenção nutricional pode ter efeito imunomodulador pela repleção de substâncias anti-

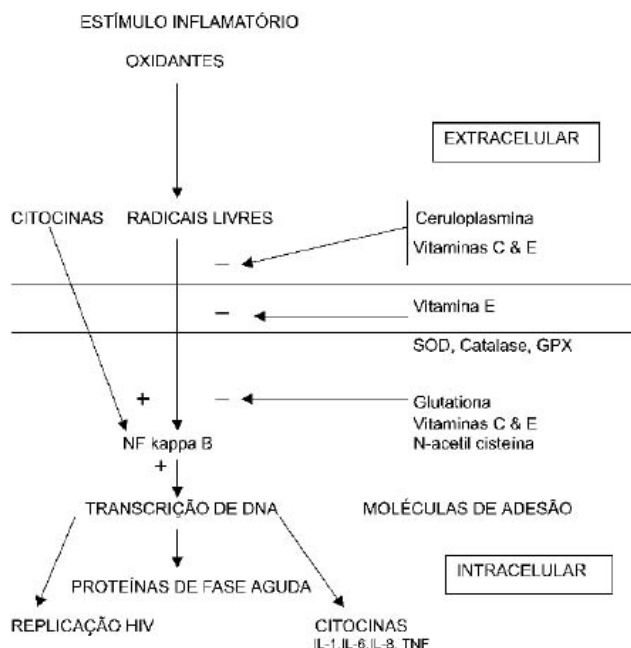


Figura 1. Efeito estimulador dos RL sobre expressão gênica das citocinas e efeito modulador dos anti-oxidantes em decorrência do estímulo inflamatório. Adaptado de Grimble ⁷

oxidantes em pacientes desnutridos e pela suplementação medicamentosa em situações de estresse.

Nas tabelas 1 e 2 são mostradas, respectivamente, o resumo das defesas anti-oxidantes do organismo e da participação dos nutrientes nessas defesas.

As células aeróbias são protegidas da ação do superóxido e do peróxido de hidrogênio pela ação da *superóxido-dismutase (SOD)*, uma metaloenzima que converte o radical superóxido em peróxido de hidrogênio, e pela ação da *catalase*, que converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio molecular. A SOD citoplasmática necessita da presença de cobre e zinco para agir e a mitocondrial, de manganês; já a catalase depende do ferro.

Além da catalase, outra enzima importante no controle dos peróxidos é a glutathione peroxidase (GPX), que utiliza para sua ação a glutathione (GSH), um tripeptídeo contendo cisteína, e representa o tiol não protéico mais abundante nas células de mamíferos. É substrato para as enzimas anti-oxidantes: *GSH transferases e peroxidases* (dependentes de selênio). As demais funções da GSH envolvem sua participação no estoque e transporte de cisteína, regulação do balanço "redox", metabolismo de prostaglandinas e leucotrienos, síntese de desoxirribonucleotídeos, função imune e proliferação celular. Suas múltiplas funções, em vários tecidos, têm sido documentadas na literatura, pelas inter-relações entre GSH tecidual, nutrição, estresse oxidativo e doença^{9,10,11}.

A *catalase* e a *GPX* são os principais varredores enzimáticos de RLs, estando presentes em teores elevados nos eritrócitos e hepatócitos e moderados nos pulmões e no coração.

Além de suprimirem o componente inflamatório, os anti-oxidantes podem estimular a resposta imune celular, ocorrendo o inverso quando as defesas anti-oxidantes estão diminuídas⁷.

Anti-oxidantes lipossolúveis

A vitamina E ou alfa-tocoferol tem efeito modulador sobre as respostas inflamatória e imune; em geral sua deficiência aumenta os componentes da resposta inflamatória e prejudica a imunidade celular e humoral⁷. Representa a principal defesa contra a lesão oxidativa das membranas celulares (reação de peroxidação lipídica). Por sua lipossolubilidade

Tabela 1. Resumo das defesas anti-oxidantes

Defesa anti-oxidante Mecanismo

Enzimas intracelulares: Superóxido dismutase Diminuem a produção dos radicais hidroxila

Glutathione peroxidase, Catalase NADP+

Ferro Sequestro de íons, armazenamento e transporte de ferro pela ferritina e transferrina, respectivamente.

Cobre Transporte de cobre pela ceruloplasmina e armazenamento desconhecido

Anti-oxidantes de massa molecular baixa

Glutathione intra e extracelular Cofator para a GSH peroxidase, varre várias espécies reativas

Vitamina E Quebra cadeias de oxidantes, protege membranas celulares e LDL contra a peroxidação. É regenerado pela vitamina C e beta-caroteno

Vitamina C Clareamento de RL

Regenera a vitamina E

Ácido úrico Varredor de radicais livres

Beta-caroteno, flavonóides e polifenóis da dieta Provável função anti-oxidante,

Mecanismos de reparação Excisão e substituição de bases danificadas de DNA

Aumento do *turnover* de proteínas lesadas

Tabela 2. Nutrientes e defesas anti-oxidantes

Nutrientes com ação anti-oxidante direta Vitaminas C e E, possivelmente carotenóides, flavonóides e polifenóis dos vegetais

Nutrientes com ação anti-oxidante indireta

Ferro Catalase, prevenção da hipóxia na hemoglobina e na mioglobina

Manganês MnSOD

Cobre CuZnSOD, ceruloplasmina, metabolismo normal do ferro

Zn CuZnSOD, metalotioneína, estabilização de membranas

Mg Deslocamento de ferro

Proteínas Provisão de aminoácidos para síntese de enzimas anti-oxidantes , GSH e albumina.

Riboflavina Glutathione redutase (fator FAD)

Tiamina Necessária p/ enzima transcetolase na via da pentose fosfato

Selênio GPX, selenoproteína P e outras selenoproteínas. Inativa peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos

Nicotinamida NAD⁺, NADP⁺,NADPH,metabolismo energético, reparo do DNA, polimerase, da ADP ribose, glutathione redutase, manutenção da função da catalase

Ácido fólico Minimiza níveis de homocisteína plasmática _ níveis elevados são fator de risco para doença cardiovascular por provável lesão oxidativa no endotélio vascular

Fonte: Modificado de Evans P, Halliwell B ⁹; SOD: superóxido dismutase; GPX: glutathione peroxidase distribui-se nas membranas lipídicas, sendo, portanto, muito bem localizada para exercer a máxima atividade anti-oxidante. Converte os grupos hidroxila e superóxido em formas menos ativas e pode ser regenerada por mecanismos não-enzimáticos pelo ascorbato e por mecanismos enzimáticos pela glutathione¹².

Embora o beta-caroteno, juntamente com outros carotenóides e pigmentos vegetais, apresente ação antioxidante *in vitro*, este efeito ainda não foi demonstrado *in vivo*.

Anti-oxidantes hidrossolúveis

O principal é a vitamina C, disponível tanto no meio intra como no extra-celular da maior parte dos órgãos e com envolvimento direto nas defesas anti-oxidantes. Elimina diretamente RLs de oxigênio e de óxido nítrico e está envolvida na reciclagem de a-tocoferil em a-tocoferol. Embora sua função anti-oxidante seja bem reconhecida, não há evidências claras de real efeito benéfico sobre a função imune.

A vitamina C também pode ter efeito pró-oxidante; a mistura ferro/ácido ascórbico é conhecida por gerar radicais OH^\cdot induzindo a peroxidação lipídica.

A vitamina B₆, mesmo não sendo um anti-oxidante direto, está envolvida na defesa antioxidante por participar das reações metabólicas envolvidas na formação de cisteína, precursora da síntese de GSH. Sua deficiência, rara em humanos, pode ser precipitada pela isoniazida e limita a síntese de cisteína e GSH. Tem efeito benéfico sobre o sistema imune por aumentar a proliferação linfocitária⁷.

Outros anti-oxidantes, como os bioflavonóides (ginkgo biloba) - têm potente efeito anti-oxidante, principalmente sobre os radicais superóxidos, preservando o fator de relaxamento endotelial. Os flavonóides do vinho tinto seriam possivelmente responsáveis pela proteção conferida contra a doença isquêmica do coração¹³.

Avaliação da lesão oxidativa

Para identificar condições que cursam com estresse oxidativo e como prova para avaliar a validade das propostas de suplementação de anti-oxidantes são utilizados marcadores bioquímicos. Embora tenham uso preferencial em pesquisas, podem ser úteis também na prática clínica.

A consequência mais estudada do estresse oxidativo é a peroxidação lipídica. A formação de radical peroxil danifica diretamente a membrana celular por modificações em sua fluidez, permeabilidade e integridade. Para a avaliação desse evento o método mais frequentemente utilizado é a medida de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Níveis elevados de TBARS têm sido identificados em pacientes críticos com sepse e falência de múltiplos órgãos^{14,15,16}. Outro marcador bioquímico que identifica lesão oxidativa é o F2-isoprostano proveniente da peroxidação do ácido aracdônico durante o estresse oxidativo. Concentrações urinárias elevadas têm sido detectadas em pacientes diabéticos, fumantes e com hipercolesterolemia¹.

Um método comumente utilizado na detecção do dano oxidativo ao DNA é a medida urinária do produto resultante dessa lesão, a 8-hidroxi_2- deoxiguanosina. Concentrações elevadas desse produto têm sido identificadas em grupos de fumantes e indivíduos com artrite reumatóide.

A 3-nitrotirosina resulta da ação do peroxinitrito sobre o aminoácido tirosina. Seu teor pode ser medido por cromatografia líquida de alta pressão ou por cromatografia gasosa. Esse RL de nitrogênio tem sido identificado nas placas de ateroma, na urina, em em outros fluidos e tecidos corporais de pessoas com doenças inflamatórias crônicas e síndrome do desconforto respiratório agudo¹.

Implicações fisiopatológicas dos RLs em situações especiais

1. Síndrome isquemia-reperfusão e RLs

A recuperação de um órgão, após episódio isquêmico, requer reperfusão sanguínea, porém este mecanismo pode determinar piora da lesão no tecido isquemiado, pois a oferta excessiva de oxigênio aumenta a produção de RLs. A enzima xantino-oxidase é a intermediária mais importante na gênese dos RLs em tecidos isquemiados. O nível de cálcio livre se eleva em decorrência do processo isquêmico, favorecendo a produção de xantino-oxidase, a partir da xantino-desidrogenase, e o acúmulo de hipoxantina nos tecidos.

O aumento subsequente da oferta de oxigênio, que ocorre na reperfusão, promove a conversão da hipoxantina em xantina e geração de grande quantidade de radicais superóxido. Em consequência, desencadeia-se uma cascata de RLs, que pode se superpor às defesas anti-oxidantes e levar à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (SDMOS)⁴. As reações podem ser prevenidas pela presença de SOD e catalase.

2. Desnutrição

Argumentou-se pela teoria proposta por Golden & Ramdath¹⁷ que nas formas clínicas de desnutrição, tipo *kwashiorkor*, haveria desequilíbrio entre a produção de RLs e sua eliminação^{17,18}. Esse desequilíbrio na eliminação poderia ser explicado pela diminuição das defesas anti-oxidantes, que ocorre durante a desnutrição, particularmente, quando associada a infecções graves, como o sarampo. O aumento nos RLs circulantes provocaria lesão no endotélio vascular, com aparecimento de edema. As infecções graves podem funcionar como deflagradores do edema causado por agressão dos RLs ao endotélio vascular.

3. Pacientes gravemente doentes

A resposta inflamatória e a proliferação de RLs de oxigênio afetam a interação, a excreção, a utilização, a distribuição e o depósito de vitaminas e minerais anti-oxidantes. Estudos recentes têm medido o estado anti-oxidante sérico total em grupos de pacientes graves, relatando níveis elevados de peróxidos lipídicos e redução expressiva nas defesas anti-oxidantes endógenas¹⁹. Pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) têm redução evidente das defesas anti-oxidantes, traduzida por níveis plasmáticos reduzidos de vitaminas E e C; baixos níveis plasmáticos de vitamina C também têm sido identificados como preditivos do desenvolvimento de SDMOS em populações de risco^{14,15}. De modo similar, os níveis de glutathione estão diminuídos no plasma de pacientes com insuficiência hepática, politraumatizados e no lavado bronco-alveolar de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo¹⁵.

Há benefícios na terapia anti-oxidante?

Embora as pesquisas indiquem que a suplementação de vitaminas anti-oxidantes pode auxiliar a prevenir doenças crônico-degenerativas, ainda há dúvidas se os nutrientes anti-oxidantes deveriam vir de suplementação medicamentosa ou da dieta. Resultados recentes de grandes intervenções clínicas multicêntricas têm mostrado que a suplementação vitamínica medicamentosa nem sempre é efetiva em reduzir a incidência de câncer ou eventos cardiovasculares, particularmente em pacientes com risco aumentado para essas doenças¹. No estudo finlandês²⁰, realizado em 29 mil indivíduos fumantes do sexo masculino, observou-se que a suplementação de vitamina E (50 mg/dia) e beta caroteno (20 mg/dia) por seis anos, provocou elevação no risco de câncer de pulmão em 18%, aumentos da mortalidade por câncer de pulmão, da prevalência de fenômenos isquêmicos cardiovasculares e da mortalidade geral no grupo tratado em relação ao grupo controle. Esse estudo reforça a idéia que a segurança e a eficácia da suplementação de nutrientes é dose-dependente, mesmo em indivíduos saudáveis.

A Organização Mundial da Saúde propõe na determinação da deficiência de micronutrientes o conceito de "adequação de todas as funções que têm importância clínica ou funcional", as quais incluem a função imune e o combate aos RLs. Se esse conceito for considerado, as atuais recomendações passam a não atender as reais necessidades dos indivíduos, particularmente na vigência de doenças agudas ou crônicas. Pode-se ter idéia do grau de depleção causado pelas doenças quando se tem conhecimento dos estudos que mostram deficiência crônica de micronutrientes em crianças que vivem em países em desenvolvimento²¹.

Com as informações disponíveis até o momento, não tem sido possível fazer recomendações de ingestão apropriada para indivíduos em situação de doença. Porém, tendo-se em vista as perdas elevadas de micronutrientes, particularmente em pacientes queimados, a suplementação de zinco e cobre em acréscimo à terapia nutricional enteral padrão parece ser útil²².

O selênio é co-fator crítico para a função da enzima glutatona peroxidase. Há relatos de redução nos níveis de selênio em pacientes críticos e associação ao aumento da morbimortalidade^{23,24}. Um estudo conduzido para avaliar os efeitos da suplementação de selênio em pacientes com SIRS e baixos níveis séricos desse elemento, no início da intervenção, demonstrou menor frequência de insuficiência renal, resolução mais rápida da disfunção de múltiplos órgãos e tendência à redução de mortalidade no grupo suplementado²⁵.

A suplementação de vitaminas como terapia anti-oxidante parece atraente. No entanto, a fisiopatologia da lesão oxidativa e o complexo trabalho dos sistemas de defesa anti-oxidante têm limitado uma melhor definição dessa terapêutica.

Embora os estudos apontem a presença de estresse oxidativo sistêmico e depleção das defesas anti-oxidantes durante a doença crítica, Clark¹ propõe que alguns pontos devam ser considerados na proposição da terapia anti-oxidante:

- se a deficiência, que ocorre durante o estresse, é real ou representa problemas na redistribuição do anti-oxidante durante a fase aguda do processo inflamatório;
- se a suplementação vai favorecer o curso clínico da doença, melhorar a resposta inflamatória e/ou reparar as deficiências;
- quais os riscos de interações e toxicidade trazidos pela suplementação.

Em que pesem os potenciais efeitos benéficos da terapia anti-oxidante, a completa supressão das reações de oxidação, após o estresse agudo, pode trazer efeitos nocivos²⁶. Portanto, é preciso avaliar cuidadosamente os benefícios da terapia anti-oxidante múltipla, em relação à suplementação isolada de alguns micronutrientes, as doses apropriadas, o tempo para início e duração da suplementação, bem como os riscos e a toxicidade desses elementos. Na tabela 3 são mostradas as doses recomendadas para crianças maiores de 3 anos de idade, com doenças graves.

O fornecimento adequado de micronutrientes a partir de fórmulas enterais prontas ou fórmulas lácteas infantis depende da quantidade de volume e energia ofertada. Muitas vezes, por administrar-se ao paciente uma fórmula completa acredita-se que o fornecimento desses nutrientes seja suprido. Entretanto, especialmente em fases iniciais da doença, em que a oferta energética ainda é limitada, a quantidade de micronutrientes não atinge sequer a recomendação preconizada para crianças saudáveis.

O anti-oxidante mais utilizado em estudos experimentais e clínicos é a N-acetilcisteína (NAC), que é convertida