

Mafalda Frazão Ferreira Rodrigues Alves

Relação entre o consumo de antioxidantes e as  
doenças cardiovasculares

**MAFALDA FRAZÃO FERREIRA RODRIGUES ALVES**

**RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE  
ANTIOXIDANTES E AS DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

**Orientador: Professora Doutora Maria Lídia Palma**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2019**

**MAFALDA FRAZÃO FERREIRA RODRIGUES ALVES**

**RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE  
ANTIOXIDANTES E AS DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

Dissertação defendida em provas públicas na  
Universidade Lusófona de Humanidades e  
Tecnologias no dia 16/10/2019, perante o júri,  
nomeado pelo Despacho nº 197/2019 de 2 de Agosto,  
com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof.<sup>a</sup> Doutora Marisa Nicolai

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Lídia Palma

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa**

**2019**

**Dedico este trabalho à minha orientadora, por todo o apoio proporcionado; ao meu namorado, que desde o início nunca deixou de me apoiar; à minha família, principalmente aos meus pais, que foram as pessoas que me proporcionaram a realização deste curso e ao meu irmão, que sempre teve orgulho em mim e a todos os meus amigos que batalharam este curso comigo.**

## Resumo

As doenças cardiovasculares e os antioxidantes, tema desta dissertação, foram estudados com o intuito de compreender a relação entre o consumo e administração oral dos antioxidantes na prevenção das doenças cardiovasculares, já que estas constituem a maior causa de morte a nível mundial. Estes dados preocupam os decisores e autoridades de Saúde, em especial se considerarmos que os fatores de risco que se encontram associados a estas doenças, podem na quase maioria ser modificados.

Os antioxidantes encontram-se em diferentes formas nos alimentos, cujas propriedades de evitar os danos oxidativos nas células têm sido estudadas em estudos clínicos, observacionais e epidemiológicos. Os diferentes estudos realizados têm permitido mostrar a relação benéfica entre estas propriedades antioxidantes e a prevalência das doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: alimentação, antioxidantes, compostos fenólicos, doenças cardiovasculares, *stress* oxidativo

## Abstract

Cardiovascular diseases and antioxidants, the subject of this dissertation, were studied in order to understand the relationship between consumption and oral administration of antioxidants in the prevention of cardiovascular diseases, since these are the major cause of death worldwide. These data are of concern to health decision makers and authorities, especially if we consider that the risk factors associated with these diseases can in most cases be modified.

Antioxidants are found in different forms in foods, whose properties of avoiding the oxidative damage to cells have been studied in clinical, observational and epidemiological studies. The different studies have shown the beneficial relationship between these antioxidant properties and the prevalence of cardiovascular diseases.

Key words: diet, antioxidants, phenolic compounds, cardiovascular diseases, oxidative *stress*

## Lista de abreviaturas

$\alpha$  – Alfa

$\beta$  – Beta

$\delta$  – Delta

$\gamma$  – Gama

AG – Ácidos gordos

ALA – Ácido alfa-lipóico

Apo(a) – Apoproteína a

Apo A – Apo-lipoproteína A

Apo A-I – Apo-lipoproteína A número 1

Apo A-II – Apo-lipoproteína A número 2

Apo B – Apo-lipoproteína B

Apo B-100 – Apo-lipoproteína B número 100

Apo B-48 – Apo-lipoproteína B número 48

Apo C – Apo-lipoproteína C

Apo C-II – Apo-lipoproteína C número 2

Apo C-III – Apo-lipoproteína C número 3

Apo E – Apo-lipoproteína E

AVC – Acidente vascular cerebral

BH4 – Tetra-hidrobiopterina

CAT – Catalase

CRM – Cirurgia de revascularização do miocárdio

CT – Colesterol total

DCV – Doenças cardiovasculares

dL – Decilitro

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial

FA – Fibrilhação auricular

g – Grama

GPx – Glutathione peroxidase

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de hidrogénio

HDL – Lipoproteína de elevada densidade

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

IDL – Lipoproteína de densidade intermédia

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade do colesterol

LP(a) – Lipoproteína a

mg – Miligrama

mmHg – Milímetros de mercúrio

NADPH-OX – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidada

NO – Óxido nítrico

NOX-1 – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidada número 1

NOX-2 – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidada número 2

NOX-4 – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidada número 4

$O_2^-$  – Radical superóxido

$OH^\bullet$  – Radical hidroxil

PA – Pressão arterial

PCR – Proteína C-reativa

RNS – Espécies reativas de nitrogénio

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SOD – Superóxido dismutase

TG – Triglicéridos

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

XDH – Xantina desidrogenase

XO – Xantina oxidase

XOR – Xantina oxidoreductase

## Índice

Índice de tabelas .....	
Índice de gráficos.....	
Índice de figuras .....	
Introdução.....	1
Capítulo 1 – As doenças cardiovasculares .....	3
1.1. A incidência das doenças cardiovasculares no Mundo, Europa e Portugal.....	3
1.2. Doenças cardiovasculares .....	4
1.2.1. Enfarte agudo do miocárdio (EAM).....	5
1.2.2. Acidente vascular cerebral (AVC) .....	5
1.3. Fatores de risco .....	5
1.3.1. Fatores de risco não modificáveis .....	6
1.3.1.1. Idade e sexo.....	6
1.3.1.2. Hereditariedade .....	6
1.3.2. Fatores de risco modificáveis .....	7
1.3.2.1. Diabetes.....	7
1.3.2.2. Dislipidemia.....	8
1.3.2.2.1. Hipercolesterolemia .....	8
1.3.2.2.2. Hipertrigliceridemia.....	9
1.3.2.3. Hipertensão arterial (HTA).....	10
1.3.2.4. Tabagismo.....	10
1.3.2.5. Alcoolismo .....	11
1.3.2.6. Excesso de peso e obesidade.....	11
1.3.2.7. A alimentação .....	11
Capítulo 2 – A ação dos antioxidantes .....	13

2.1. Definição de radicais livres .....	13
2.2. <i>Stress</i> oxidativo e dano celular .....	13
2.2.1. Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase .....	14
2.2.2. Xantina oxidoreductase.....	14
2.2.3. Óxido nítrico sintase endotelial .....	15
2.3. Definição de antioxidantes.....	15
2.3.1. Tipos de antioxidantes .....	15
2.3.1.1. Sistemas antioxidantes e antioxidantes endógenos.....	16
2.3.1.2. Antioxidantes exógenos .....	16
2.4. Antioxidantes na alimentação.....	16
2.4.1. Vitaminas antioxidantes .....	17
2.4.1.1. Vitamina A.....	17
2.4.1.2. Vitamina C .....	17
2.4.1.3. Vitamina E .....	18
2.4.2. Compostos fenólicos .....	20
2.4.2.1. Ácidos fenólicos e fenóis .....	20
2.4.2.2. Cumarinas .....	21
2.4.2.3. Flavonoides .....	21
2.4.2.4. Taninos.....	23
2.4.2.5. Quinonas .....	24
2.4.2.6. Outros compostos fenólicos .....	24
2.4.2.6.1. Terpenos.....	24
2.4.2.6.2. Estilbenóides .....	25
2.4.2.6.3. Diaril-heptanóides e aril-alcanonas .....	25
2.4.2.6.4. Fenilpropanóides.....	26
Capítulo 3 – Antioxidantes e as doenças cardiovasculares .....	27
3.1. Estudos clínicos .....	27

3.2. Estudos observacionais .....	30
3.3. Estudos epidemiológicos .....	31
Conclusão .....	33
Referências Bibliográficas.....	35

## Índice de tabelas

Tabela 1 – Principais apo-proteínas e respetivas funções presentes no metabolismo lipídico...	9
Tabela 2 – Presença de vitaminas em alimentos .....	19
Tabela 3 – Classes de flavonoides em várias fontes alimentares .....	22
Tabela 4 – Resultados nos estudos clínicos avaliados.....	29
Tabela 5 – Resultados nos estudos observacionais avaliados .....	31
Tabela 6 – Resultados nos estudos epidemiológicos avaliados.....	32

## Índice de gráficos

Gráfico 1 – Prevalência de HTA a nível nacional por grupo etário .....	3
--	---

## Índice de figuras

Figura 1 – Processo de aterosclerose.....	4
Figura 2 – Estrutura química da vitamina A.....	17
Figura 3 – Estrutura química da vitamina C.....	18
Figura 4 – Estrutura química da vitamina E.....	19
Figura 5 – Estrutura química do ácido hidroxibenzóico.....	21
Figura 6 – Estrutura química da cumarina.....	21
Figura 7 – Estrutura química da quercetina.....	23
Figura 8 – Estrutura química do ácido gálgico.....	23
Figura 9 – Estrutura química da benzoquinona.....	24
Figura 10 – Estrutura química do $\beta$ -caroteno.....	25
Figura 11 – Estrutura química do <i>trans</i> -resveratrol.....	25
Figura 12 – Estrutura química da curcumina.....	26
Figura 13 – Estrutura química do ácido rosmarínico.....	26

## Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) afetam o sistema circulatório, mais especificamente o coração e os vasos sanguíneos (Bourbon et al. 2016). São exemplos a doença cardíaca coronária, a doença cerebrovascular, a hipertensão arterial (HTA), a doença arterial periférica, a doença cardíaca reumática, a doença cardíaca congénita, a insuficiência cardíaca (IC), a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar (Pinto, 2009).

A aterosclerose é uma denominação geral para o processo, que provoca espessamento e perda de elasticidade da parede arterial e que consiste no depósito de placas de ateroma nas artérias coronárias de médio e grande calibre, estas placas são constituídas por lípidos, células inflamatórias e musculares lisas e tecido conjuntivo (Sharp & Corp. 2019). A angina de peito e o enfarte agudo do miocárdio (EAM) são exemplos de doenças causadas pela aterosclerose nas artérias coronárias, e o acidente vascular cerebral (AVC) é um exemplo do mesmo fenómeno que ocorre nas artérias do cérebro (Bourbon et al. 2016).

Segundo estudos epidemiológicos, as DCV são, em conjunto com o cancro, as principais causas de morte em Portugal (Serviço Nacional de Saúde, 2018). As DCV têm uma elevada incidência, sendo a obesidade um dos fatores de risco com maior incidência em Portugal, correspondendo a uma percentagem de 28,7% entre os 25 e os 74 anos de idade, e dentro dessa percentagem 32,1% são mulheres (Serviço Nacional de Saúde, 2018).

Nas DCV, assim como noutros tipos de doenças, ocorrem alterações oxidativas que podem ser causadas por radicais livres resultantes do *stress* oxidativo, que é causado devido a um desequilíbrio que ocorre entre os antioxidantes e a produção de compostos oxidativos, como os radicais livres e as espécies reativas de oxigénio (ROS) (Pinto, 2010). Existem sistemas antioxidantes endógenos, como a superóxido dismutase (SOD), constituídos por enzimas que têm como objetivo diminuir a produção dessas espécies, evitando assim a oxidação no interior das células (Xia et al. 2017).

Os antioxidantes são moléculas capazes de impedir que elementos como os radicais livres ataquem as células, podendo ser de origem endógena ou exógena (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017). Alguns exemplos dos principais antioxidantes exógenos são as vitaminas A, C e E, os compostos fenólicos como os ácidos fenólicos e fenóis, as cumarinas,

os flavonóides, os taninos, as quinonas, os terpenos, os estilbenóides e os diaril-heptanóides e aril-alcanonas, estes antioxidantes podem ser obtidos através dos alimentos, são, maioritariamente de origem vegetal e essenciais para a resistência ao *stress* oxidativo (Pinto, 2010).

A relação entre o consumo de antioxidantes e as DCV tem sido alvo de inúmeros estudos. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica atual e crítica entre a administração e o consumo de antioxidantes e a prevenção das DCV, através de estudos clínicos, observacionais e epidemiológicos, considerando que as DCV apresentam um elevado risco de mortalidade para a população.

## Capítulo 1 – As doenças cardiovasculares

### 1.1. A incidência das doenças cardiovasculares no Mundo, Europa e Portugal

As DCV são consideradas a primeira causa de morte a nível Mundial, realidade que se verifica igualmente em Portugal. Prevê-se que até 2030 o número de mortalidade por DCV aumente até 22,2 milhões a nível Mundial (World Health Organization, 2016).

Na Europa e no Mundo, o número de mortes por DCV é superior nos países de menor desenvolvimento do que nos de maior desenvolvimento, com uma incidência de 27% e 20% no sexo masculino e 23% e 13% no sexo feminino, respetivamente (Timmis, et al. 2017).

Em Portugal, a HTA afeta cerca de 36% dos portugueses entre os 25 e os 74 anos de idade, com maior incidência entre os 65 e os 74 anos (71,3%) (Serviço Nacional de Saúde, 2018).

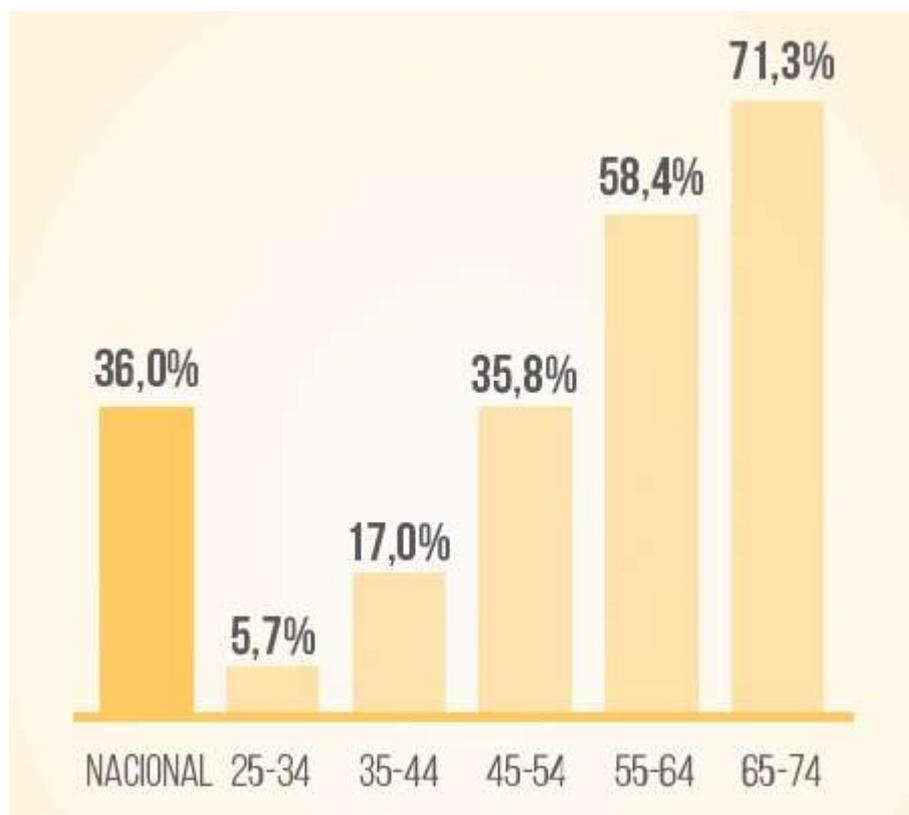


Gráfico 1 – Prevalência de HTA a nível nacional por grupo etário (Serviço Nacional de Saúde, 2018)

No que diz respeito aos níveis de colesterol total (CT), cerca de 63,3% dos portugueses são afetados por este fator de risco entre os 25 e os 74 anos. Por outro lado, a obesidade, que é também um fator de risco cardiovascular, afeta 28,7% da população portuguesa no mesmo intervalo de idade, sendo que deste 32,1% são do sexo feminino. Em relação à diabetes, 10% da população portuguesa apresenta este fator de risco, correspondendo 23,8% aos indivíduos entre os 65 e os 74 anos (Serviço Nacional de Saúde, 2018).

Face aos dados apresentados, a comunidade científica considera fundamental utilizar métodos que permitam um maior controlo das DCV, prevenindo a sua ocorrência e as morbilidades associadas.

## 1.2. Doenças cardiovasculares

Existem vários tipos de DCV, sendo as doenças das artérias do coração e das artérias do cérebro as mais relevantes.

A aterosclerose, uma das DCV, é definida pelo depósito de placas de gordura e cálcio no interior das artérias (Bourbon et al. 2016), associado à dilatação vascular e inflamação (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017), podendo dificultar e, até mesmo, impedir a circulação sanguínea nos órgãos (Bourbon et al. 2016). A aterosclerose é uma doença que afeta, predominantemente, as artérias de médio calibre, como as artérias coronárias, as artérias do pescoço, nomeadamente as carótidas e também a artéria aorta (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

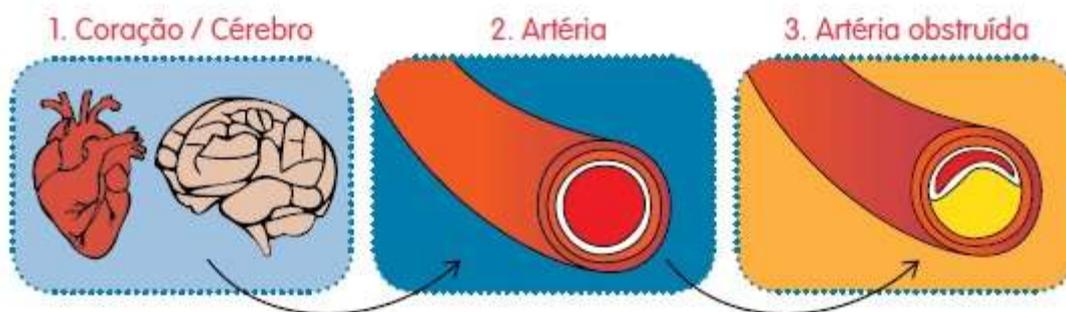


Figura 1 – Processo de aterosclerose (Bourbon et al. 2016)

### 1.2.1. Enfarte agudo do miocárdio (EAM)

O EAM define-se como a falta de oxigénio no miocárdio, devida à insuficiência circulatória coronária pode abranger diferentes áreas do miocárdio, dependendo da artéria afetada, que resulta numa perda funcional (Pinto, 2009). O défice de irrigação prolongado, resulta na necrose das células musculares cardíacas, pelo que, a gravidade das lesões pode originar morte súbita (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

### 1.2.2. Acidente vascular cerebral (AVC)

O AVC é um dos tipos de DCV que envolve a interrupção súbita do fluxo sanguíneo cerebral. Pode ser caracterizado como isquémico, resultando numa trombose ou embolia e corresponde a 80% dos casos ou como hemorrágico, onde ocorre rutura vascular, como uma hemorragia intracerebral, correspondendo a 20% dos casos. Os seus sintomas são a dormência, a fraqueza ou paralisia dos membros laterais e da face, a confusão, os distúrbios visuais, as tonturas, perda de equilíbrio e a dor de cabeça (Sharp & Corp. 2019).

Existem fatores de risco, que aumentam o risco de AVC, alguns são modificáveis, nomeadamente a HTA, o tabagismo, a dislipidemia, a diabetes *mellitus*, a obesidade, o *stress*, a falta de exercício físico, o alcoolismo, o uso de determinados fármacos, entre outros, enquanto, outros não são modificáveis como a idade e a história familiar de AVC (hereditariedade) (Sharp & Corp. 2019).

## 1.3. Fatores de risco

Fator de risco cardiovascular é definido como uma condição que aumenta a probabilidade de sofrer uma doença cardiovascular, pelo que a prevenção passa por controlar os fatores de risco existentes (Bourbon et al. 2016).

No âmbito das DCV existem dois tipos de fatores de risco: os fatores de risco modificáveis (Bourbon et al., 2016) e os fatores de risco não modificáveis (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

É fundamental ter atenção a todos os fatores de risco, na medida em que a sua abordagem deve fazer-se em conjunto, de modo a que não se potenciem (ex.: num indivíduo

com excesso de peso ou obesidade existe maior probabilidade para ter diabetes e/ou colesterol elevado). Para isso é importante alterar estilos de vida, nomeadamente, ao nível da alimentação (a redução da ingestão de sal é um importante fator), da prática do exercício físico, da redução do *stress*, do controlo da HTA, do colesterol, da diabetes, entre outros. A prevenção e controlo das DCV passa, portanto, pelo controlo dos fatores de risco associados a este tipo de doenças (Bourbon et al. 2016).

### 1.3.1. Fatores de risco não modificáveis

Os fatores de risco não modificáveis incluem a idade, o sexo e a hereditariedade (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.1.1. Idade e sexo

O sexo masculino tem, comparativamente com o género feminino, uma maior predisposição para as DCV, que tende a agravar-se com a idade. As hormonas do género feminino, até à menopausa, têm um efeito protetor cardiovascular devido às hormonas femininas. Contudo, os hábitos tabágicos e a alimentação têm sido relacionados com um aumento de incidência, das DCV no sexo feminino desde uma idade mais jovem (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.1.2. Hereditariedade

Os genes envolvidos na coagulação do sangue são importantes para um correto funcionamento do sistema cardiovascular, pelo que, alterações genéticas podem levar à formação de coágulos e trombos, que desequilibram o normal funcionamento cardiovascular, podendo contribuir para a ocorrência de um AVC. Deste modo, nas famílias em que se observam estas características existe uma maior probabilidade de ocorrência de AVC (Bourbon et al. 2016).

### 1.3.2. Fatores de risco modificáveis

Os fatores de risco modificáveis são todos aqueles que são possíveis de serem modificáveis: a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, a HTA, o excesso de peso, a obesidade, o tabagismo, o excesso de consumo de bebidas alcoólicas e o sedentarismo (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.2.1. Diabetes

A diabetes é uma doença caracterizada pelo aumento de açúcar no sangue, relacionada com uma disfunção na produção insuficiente ou ausente de insulina, assim como com um mau desempenho dos seus transportadores (Bourbon et al., 2016). Os seus valores ideais são glicemia em jejum entre 70 e 100 mg/dL e glicemia pós-prandial (2 horas após a refeição) entre 70 e 140 mg/dL. Em jejum, valores inferiores a 70 mg/dL considera-se hipoglicemia, entre 70 e 126 mg/dL pré-diabetes e superiores a 126 mg/dL diabetes. No que diz respeito aos valores pós-prandiais considera-se hipoglicemia valores inferiores a 70 mg/dL, pré-diabetes entre 140 e 200 mg/dL e diabetes valor superiores a 200 mg/dL (Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, 2019).

Existem dois tipos de diabetes mais comuns: a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e a DM2. A primeira manifesta-se, maioritariamente, a partir da juventude, é de origem genética, sendo que, os doentes com DM1 são insulino dependentes (Bourbon et al. 2016). Nestes doentes há destruição das células  $\beta$  do pâncreas, levando à deficiência completa na produção de insulina através de um processo autoimune (Kerner & Bruckel 2014), deixando os pacientes suscetíveis à ocorrência de cetoacidose, a qual é, normalmente, a primeira manifestação desta doença, o que não acontece na DM2 (Hupfeld & Olefsky, 2016).

Por outro lado, a DM2 é predominante nos adultos e idosos, sendo que a principal causa está relacionada com o estilo de vida do doente (Bourbon et al. 2016). Os indivíduos que apresentam este tipo de diabetes não são insulino dependentes, apresentam resistência à insulina e nalguns casos pode ocorrer disfunção das células  $\beta$ , provocando deficiência de insulina (Hupfeld & Olefsky, 2016).

Para além das descritas existe ainda a diabetes gestacional, em que há um défice de tolerância à glicose pela primeira vez durante o período de gestação (Kerner & Bruckel, 2014).

### 1.3.2.2. Dislipidemia

A dislipidemia é uma anomalia quantitativa ou qualitativa dos lípidos circulantes. Os tipos de dislipidemia estão relacionados com a fração lipídica alterada e a existência ou não de um padrão hereditário (Costa, 2005). A hipercolesterolemia é caracterizada pela elevação do colesterol plasmático, e a hipertrigliceridemia pela fração dos triglicéridos (TG), são as mais comuns, assim como a presença de ambas nas dislipidemias mistas, qualquer uma delas está normalmente associada à redução da fração lipoproteína de alta densidade (HDL), o que contribui para o desenvolvimento da aterosclerose, a qual é diagnosticada através da medição dos níveis de CT, TG e lipoproteínas. As suas principais causas são a ingestão excessiva de gordura saturada, colesterol e gorduras *trans*, a diabetes, o uso excessivo de sal, entre outros (Sharp & Corp. 2019).

Os lípidos podem caracterizar-se como exógenos e endógenos. Os primeiros estão contidos nos quilomícrons, que tem como função o transporte dos TG e colesterol alimentar, das células epiteliais do intestino delgado e grosso para a circulação, através dos vasos linfáticos. Os TG dos quilomícrons são hidrolisados pela lipoproteína lípase, localizada na superfície das células endoteliais dos capilares de tecidos como o adiposo e do músculo esquelético. A apo-lipoproteína C-II (apo C-II) que está presente nos quilomícrons, transforma os TG em ácidos gordos (AG) e glicerol com vista à utilização dos AG nos tecidos em que ocorre a hidrólise. Por outro lado, as lipoproteínas que são sintetizadas pelo fígado transportam TG e colesterol endógenos, dividindo-se em HDL, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) (Sharp & Corp. 2019).

#### 1.3.2.2.1. Hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia caracteriza-se pelo aumento plasmático do colesterol. O colesterol é transportado pelas lipoproteínas, que se dividem em HDL, LDL, VLDL e IDL.

Dentro das LDL existe a lipoproteína a (Lp(a)), a qual contém apo-lipoproteína (a) (Sharp & Corp. 2019).

As apo-lipoproteínas que são a componente proteica das lipoproteínas (Task et al. 2016) são classificadas em diferentes tipos: apo-lipoproteína A (apo A), apo-lipoproteína B (apo B), apo-lipoproteína C (apo C), apo-lipoproteína E (apo E) e apo-proteína a (apo(a)), contudo as mais relevantes são a apo A e a apo B as quais se encontram, respetivamente, nas HDL e nas VLDL, IDL e LDL (Sharp & Corp. 2019).

Os valores das várias frações de colesterol considerados ideais são: colesterol total < 190 mg/dL; colesterol LDL < 115 mg/dL e colesterol HDL  $\geq$  40-45 mg/dL (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.2.2.2. Hipertrigliceridemia

A hipertrigliceridemia é caracterizada pelo aumento dos triglicéridos (TG) plasmáticos e está relacionada com uma alimentação rica em gorduras saturadas (Bourbon et al. 2016).

Os TG correspondem a cerca de 95% dos lípidos alimentares, sendo a restante percentagem composta por colesterol em forma de éster de colesterol nos alimentos, vitaminas lipossolúveis e fosfolípidos (Sharp & Corp. 2019). Os TG estão normalmente associados a níveis diminuídos de HDL e elevados de LDL (Task et al. 2016), sendo que os valores ideais de TG devem ser inferiores a 150 mg/dL (Bourbon et al. 2016).

Componente	Localização	Função
<b>Apoproteínas</b>		
Apo A-I	HDL	Principal componente da partícula de HDL
Apo A-II	HDL	Componente da partícula de HDL
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Ligante do receptor de LDL
Apo B-48	Quilomícrons	Principal componente dos quilomícrons
Apo C-II	Quilomícrons, VLDL, HDL	Cofator de LPL
Apo C-III	Quilomícrons, VLDL, HDL	Inibe LPL
Apo E	Quilomícrons, remanescentes, VLDL, HDL	Ligante de receptor de LDL
Apo(a)	Lp(a)	Componente de Lp(a) e ligações com partículas de LDL

Tabela 1 – Principais apo-proteínas e respetivas funções presentes no metabolismo lipídico (Sharp &amp; Corp. 2019)

### 1.3.2.3. Hipertensão arterial (HTA)

A HTA é considerada, a nível mundial, o mais prevalente e importante fator de risco para as DCV (Ferreira, 2015). Esta patologia manifesta-se por uma elevação da pressão no interior das artérias e por uma diminuição da sua elasticidade, que pode provocar o aparecimento de lesões nas suas paredes. Este aumento de pressão faz com que o coração tenha de fazer um esforço maior para bombear o sangue, podendo comprometer a circulação sanguínea e levando ao aparecimento da aterosclerose e, posteriormente, ao AVC e ao EAM. É assim fundamental controlar a pressão arterial dentro dos valores normais (<140/90 mmHg) (Bourbon et al. 2016).

### 1.3.2.4. Tabagismo

O consumo de tabaco, assim como, o fumo passivo, são fatores de risco das DCV, na medida em que, podem provocar o endurecimento das paredes das artérias e a diminuição da elasticidade, que são importantes fatores de risco da aterosclerose (Bourbon et al. 2016). O condensado dos cigarros que contém tabaco apresenta na sua constituição alcatrões em elevada quantidade, sendo que, a nicotina, induz vasoconstrição dos vasos sanguíneos, perturbando a forma física dos fumadores (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017). A

cessação tabágica tem, deste modo, evidentes benefícios sobre o risco cardiovascular (Task et al. 2016), pelo que é fundamental evitar ou deixar de fumar (Bourbon et al. 2016). Torna-se todavia necessário vigiar o aumento de peso, que na maioria das situações se observa após a cessação tabágica (Task et al. 2016).

#### 1.3.2.5. Alcoolismo

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas pode causar problemas a nível cardiovascular, uma vez que provoca o aumento dos níveis de TG e, por vezes, também de colesterol, danificando para além disso o funcionamento de diversos órgãos (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.2.6. Excesso de peso e obesidade

O excesso de peso e a obesidade devem-se ao balanço positivo entre o que se come e o que se gasta. Os estilos de vida pouco saudáveis da população, a falta de exercício físico, o baixo consumo de legumes e frutas, o elevado consumo de refrigerantes e de refeições pré-cozinhas contribuem para que ocorra excesso de peso. É assim necessário alterar estes hábitos, de modo a que a população tenha melhores hábitos alimentares, mais saudáveis, diminuindo o risco para a ocorrência das DCV, nomeadamente praticar exercício físico, pelo menos 30 minutos de exercício diário, como por exemplo caminhar, assim como controlar o peso, de modo a que o índice de massa corporal (IMC) seja inferior a 25 (Bourbon et al. 2016).

#### 1.3.2.7. A alimentação

A alimentação é um fator de extrema importância no que diz respeito à prevenção e sobrevivência do organismo das DCV (Carvalho, 2017), sendo fundamental ter uma alimentação saudável (Bourbon et al. 2016), já que os riscos alimentares são responsáveis por cerca de 56% das DCV (European Heart Network, 2017). De entre os riscos salienta-se o consumo excessivo de sal que constitui um dos fatores para o aparecimento da HTA, que aumenta o risco de DCV. Esta relação acontece desde a idade precoce, sendo que, a elevação da pressão arterial na infância irá aumentar a predisposição para o desenvolvimento desta

doença na idade adulta. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o consumo de sal deve ser inferior a 5g/dia, de modo a reduzir o risco de desenvolver DCV (Bento & Gonçalves, 2017).

Nutrientes como as fibras contidas nas leguminosas, os hidratos de carbono complexos, os minerais como o magnésio, o zinco e o potássio, os ácidos gordos insaturados, as proteínas de origem vegetal e as vitaminas do complexo B, podem contribuir para a diminuição de fatores de risco cardiovascular. Estes nutrientes devem ser parte integrante de uma alimentação saudável, que é um importante fator no controlo dos fatores de risco cardiovasculares. No que respeita às fibras, ajudam não só a favorecer a saciedade como o controlo glicémico (Carvalho, 2017).

Certos alimentos, como a cebola ou a maçã apresentam flavonóides na sua constituição, os quais são potenciais antioxidantes na dieta humana, contribuindo, deste modo, para uma melhoria da saúde da população (Cunha, 2005). Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o consumo de dietas ricas em substâncias antioxidantes como a vitamina E e os carotenóides pode diminuir os riscos associados aos processos oxidativos (Pinto, 2010).

## Capítulo 2 – A ação dos antioxidantes

### 2.1. Definição de radicais livres

No decorrer dos processos normais do metabolismo e da respiração celular são também produzidos metabolitos intermediários que se designam por radicais livres (Pinto, 2010). Os radicais livres são átomos ou moléculas instáveis (Cunha, 2005), altamente reativos (Pinto, 2010), que contêm um ou mais eletrões não emparelhados na sua orbital mais externa. Podem atuar como oxidantes, ganhando um eletrão ou como redutores, ocorrendo a perda de um eletrão (Cunha, 2005). Quando dois radicais livres compartilham os seus eletrões desemparelhados, são formados não radicais (Birben et al. 1997).

Outros fatores que contribuem para o aparecimento dos radicais livres são a exposição às radiações solares, a intoxicação com produtos químicos ou medicamentos, processos inflamatórios, a obesidade, o *stress*, os hábitos tabágicos, o alcoolismo, a alimentação e a peroxidação em tecidos privados de oxigénio (Cunha, 2005).

### 2.2. *Stress* oxidativo e dano celular

O *stress* oxidativo é um processo de desequilíbrio entre os sistemas pró-oxidantes e antioxidantes, a favor dos primeiros (Birben et al. 1997), ou seja, entre a produção de ROS e de espécies reativas de nitrogénio (RNS) (Hassan et al. 2017) e a capacidade de produção de enzimas antioxidantes (Cunha, 2005). O *stress* oxidativo pode contribuir para diversas condições patológicas, nomeadamente a aterosclerose, a HTA e a diabetes (Birben et al. 1997).

As ROS são produzidas por organismos, a partir do oxigénio molecular, como resultado do metabolismo celular normal, podendo dividir-se em radicais livres e não radicais. Podem dividir-se em fontes endógenas e exógenas, sendo as três principais fontes endógenas o radical superóxido ( $O_2^-$ ), o radical hidroxil ( $OH^\bullet$ ) e o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), enquanto que as principais fontes exógenas são o fumo do tabaco, a exposição ao ozono, a hiperoxia, a radiação ionizante e os iões metálicos pesados (Birben et al. 1997).

Na mitocôndria a transferência de elétrons para o oxigênio resulta na produção de ROS que ao acumularem-se provocam danos celulares, e contribuem para o aparecimento de várias patologias, nomeadamente: tumores malignos, inflamações, demências, DCV, entre outras, para além de acelerarem o processo de envelhecimento celular (Pinto, 2010). Os níveis de ROS mitocondriais são de elevada importância para o processo de aterosclerose e, consequentemente, para a função cardiovascular (Xia et al. 2017).

O *stress* oxidativo pode ser controlado através da presença de nutrientes antioxidantes, minimizando os efeitos das substâncias que estimulam as ROS (Al-Kayiem & Ibrahim, 2015). O equilíbrio da toxicidade das espécies reativas é gerado pelos sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (Hassan et al. 2017). Existem diversas fontes potenciais de ROS enzimáticas, nomeadamente a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH-OX), a xantina oxidoreductase (XOR) (Loperena & Harrison, 2017), a disfunção do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), entre outras (Xia et al. 2017).

### 2.2.1. Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase

A NADPH-OX é um complexo enzimático, considerado como uma das principais fontes potenciais de ROS que apresenta várias isoformas nos mamíferos (Xia et al. 2017). As isoformas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidada número 1 (NOX-1), número 2 (NOX-2), número 4 (NOX-4) e número 5 são as que se encontram maioritariamente relacionadas com o sistema cardiovascular, nomeadamente no processo de aterosclerose e nos valores de tensão arterial (Konior et al. 2013). A NOX-1 é expressa na parede celular por células musculares lisas celulares, a NOX-2 é expressa por células endoteliais e a NOX-4 por ambos os processos. A NADPH-OX pode desencadear outras fontes potenciais de ROS, como a XOR, as enzimas da mitocôndria e as eNOS desacopladas (Xia et al. 2017).

### 2.2.2. Xantina oxidoreductase

A XOR é uma importante fonte de ROS nas células dos mamíferos. Existem duas formas de XOR: a xantina desidrogenase (XDH) e a xantina oxidase (XO). A XDH e a XO transferem elétrons de hipoxantina e de xantina, produzindo, respetivamente, NADH e ácido úrico e  $O_2^-$  e  $H_2O_2$ . A XDH é convertida em XO quando ocorre a oxidação de cisteína pelo

peroxinitrito, processo favorecido pela inflamação e exposição solar, contribuindo para o aumento da produção de ROS (Loperena & Harrison, 2017).

### 2.2.3. Óxido nítrico sintase endotelial

A eNOS é a fonte endógena da óxido nítrico sintase (NOS) que produz óxido nítrico (NO) nas células dos mamíferos (Xia et al., 2017). A nível cardiovascular, apresenta funções como a modulação da pressão arterial. Esta enzima possui um co-fator, a tetra-hidrobiopterina (BH4) que, na sua ausência, ocorre um desacoplamento e a produção de  $O_2^-$  em substituição do NO (Loperena & Harrison, 2017), aumentando a oxidação de BH4 o que contribui para o processo de aterosclerose (Xia et al. 2017).

## 2.3. Definição de antioxidantes

Como referido anteriormente as ROS e as RNS que participam nas reações de oxidação dentro das células podem, quando em excesso, ser responsáveis pelo desenvolvimento de várias patologias (Pinto, 2010). Os antioxidantes, como o nome indica, são definidos como compostos capazes de neutralizar as ROS (Yang et al. 2018) e, por isso, desempenham um papel importante na prevenção e desenvolvimento de determinadas patologias, como é o exemplo das DCV (Springer Link, 2017).

### 2.3.1. Tipos de antioxidantes

Relativamente à sua origem existem dois tipos de antioxidantes: os antioxidantes endógenos que correspondem ao conjunto de moléculas produzidas nas células, com vista ao controlo dos níveis de ROS, e os antioxidantes exógenos que devem fazer parte de uma alimentação saudável (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017). Dos antioxidantes endógenos, também denominados de enzimáticos, fazem parte as enzimas catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GPx), SOD, entre outros. Nos antioxidantes exógenos, também conhecidos como não enzimáticos, fazem parte compostos de baixo peso molecular, sendo exemplos as vitaminas C e E, a glutathiona e o  $\beta$ -caroteno (Birben et al. 1997).

### 2.3.1.1. Sistemas antioxidantes e antioxidantes endógenos

Os antioxidantes endógenos produzidos pelo próprio organismo necessitam, na sua maior parte, de determinados minerais e vitaminas, que devem fazer parte da alimentação, para atuarem de uma forma eficaz (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

Dentro dos antioxidantes endógenos temos a SOD, que é caracterizada por catalisar as reações de oxidação-redução de  $O_2^-$  em  $H_2O_2$  e que é dividida em três isoformas diferentes, todas elas, com efeitos antioxidantes; a CAT, é uma enzima que catalisa a decomposição de  $H_2O_2$  em oxigénio e água sendo que, alguns autores, relacionaram a expressão excessiva de CAT com a diminuição da aterosclerose (Xia et al. 2017) e a GPx que é o principal antioxidante endógeno (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017) que se caracteriza pela conversão de  $H_2O_2$  em água e peróxidos lipídicos, sendo a glutathione peroxidase número 1 a sua isoforma mais abundante (Xia et al. 2017). Estas enzimas fazem parte da constituição da parede vascular, as quais apresentam a capacidade de atuar como sistemas de defesa antioxidante, diminuindo a produção de ROS (Xia et al. 2017).

A coenzima Q10 e o ácido  $\alpha$ -lipóico (ALA) fazem também parte deste grupo, em conjunto com a GPx regeneram e reutilizam antioxidantes endógenos, reparando também danos celulares (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

### 2.3.1.2. Antioxidantes exógenos

Os antioxidantes exógenos obtêm-se através da alimentação (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017). Exemplos que fazem parte deste grupo é o selénio, presente na carne, no peixe ou nos cereais integrais, as vitaminas, como a vitamina A, que se encontra presente na gema de ovo e os compostos fenólicos, como os carotenoides, que se encontram na fruta e nos legumes (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

## 2.4. Antioxidantes na alimentação

Na dieta humana os antioxidantes podem encontrar-se na forma de vitaminas, como a vitamina A, C e E, assim como de compostos fenólicos, dos quais os mais importantes são os

ácidos fenólicos, os compostos cumarínicos, os flavonoides, os taninos e os compostos quinónicos, assim como os terpenos, os estilbenóides, os diaril-heptanóides e aril-alcanonas e os fenilpropanóides (Pinto, 2010).

## 2.4.1. Vitaminas antioxidantes

### 2.4.1.1. Vitamina A

A vitamina A, também denominada de retinol, é um importante antioxidante, sendo o  $\beta$ -caroteno o seu precursor. Apresenta propriedades lipossolúveis e a fórmula química  $C_{20}H_{30}O$  (Pubchem, 2019). Encontra-se presente em alimentos como a gema do ovo (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017), a abóbora, a batata-doce e a nêspera (Direção-Geral da Saúde, 2019).

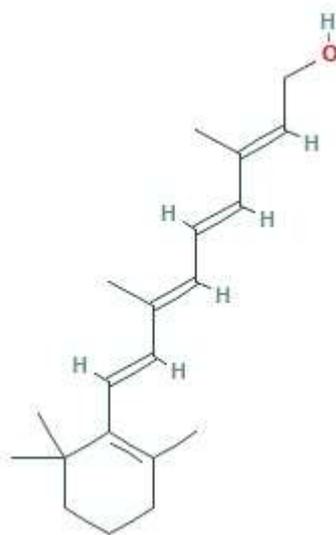


Figura 2 – Estrutura química da vitamina A (Pubchem, 2019)

### 2.4.1.2. Vitamina C

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, apresenta a fórmula química  $C_6H_8O_6$  é hidrossolúvel e um potente agente redutor, que atua no combate às infeções

bacterianas (PubChem, 2019). É encontrada em alimentos como a alcachofra, a cereja, a laranja, o nabo (Direção-Geral da Saúde, 2019), a castanha e o morango (Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017).

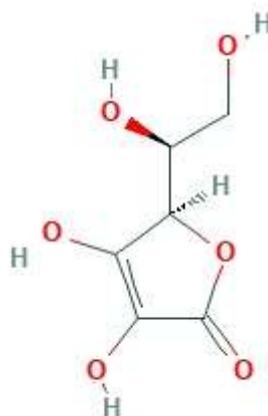


Figura 3 – Estrutura química da vitamina C (Pubchem, 2019)

#### 2.4.1.3. Vitamina E

A vitamina E, também denominada de tocoferol, é um antioxidante com propriedades lipossolúveis, que apresenta a fórmula química  $C_{29}H_{50}O_2$  (Pubchem, 2019), encontra-se em alimentos como a amêndoa, o milho e o espargo. É dividida em quatro formas:  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol e  $\delta$ -tocoferol, sendo o  $\alpha$ -tocoferol a forma antioxidante da vitamina E mais amplamente distribuída nos tecidos e no plasma. A vitamina E, juntamente com a vitamina C e os carotenóides, protegem os lípidos da peroxidação e inibem os danos oxidativos nas membranas celulares. Os tocoferóis são, por isso, potentes agentes antioxidantes devido à capacidade que apresentam para captar os radicais livres de oxigénio (Pinto, 2010).

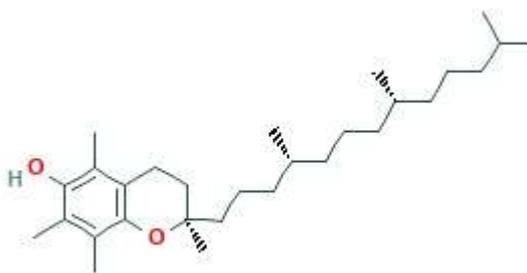


Figura 4 – Estrutura química da vitamina E (Pubchem, 2019)

A tabela 2 resume a presença das diferentes vitaminas antioxidantes nos alimentos.

Alimento	Fonte			Autor/Ano
	Vitamina A	Vitamina C	Vitamina E	
<b>Abóbora</b>	✓			(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Alcachofra</b>		✓		(Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017)
<b>Amêndoa</b>			✓	(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Batata-doce</b>	✓			(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Castanha</b>		✓		(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Cereja</b>		✓		(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Espargo</b>			✓	(Pinto, 2010)
<b>Gema de ovo</b>	✓			(Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017)
<b>Laranja</b>		✓		(Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017)
<b>Milho</b>			✓	(Pinto, 2010)
<b>Morango</b>		✓		(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Nabo</b>		✓		(Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2017)
<b>Nêspera</b>	✓			(Direção-Geral da Saúde, 2019)
<b>Romã</b>		✓		(Direção-Geral da Saúde, 2019)

Tabela 2 – Presença de vitaminas em alimentos

A ingestão de frutas e vegetais ricos em vitaminas e minerais torna-se, deste modo, fundamental, no âmbito de uma dieta saudável e na prevenção de algumas doenças. A deficiência deste tipo de vitaminas causa determinados efeitos, nomeadamente, ao nível da visão no caso da vitamina A, dor das articulações e sangramento nas gengivas na deficiência da vitamina C e problemas do trato gastrointestinal no défice de vitamina E (Direção-Geral da Saúde, 2019).

#### 2.4.2. Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos são compostos não azotados que apresentam um ou mais ciclos aromáticos, sendo caracterizados por apresentarem uma elevada reatividade (Cunha, 2005).

São conhecidos cerca de 8000 destes compostos (Dicko et al. 2010), e dividem-se, fundamentalmente em: ácidos fenólicos, cumarinas, flavonóides, taninos e quinonas. Existem ainda outros compostos fenólicos como os terpenos, os estilbenóides, os diaril-heptanóides e aril-alcanonas e os fenilpropanóides. Quando fazem parte da alimentação reforçam as defesas antioxidantes e podem contribuir para a prevenção de DCV (Cunha, 2005).

##### 2.4.2.1. Ácidos fenólicos e fenóis

Os ácidos fenólicos correspondem a uma pequena parte dos compostos fenólicos, sendo a hidroquinona o fenol livre mais difundido (Cunha, 2005). Os fenóis simples apresentam apenas um núcleo aromático na sua constituição (Pinto, 2010). Normalmente encontram-se na forma de ésteres ou de heterósidos, nesta forma são mais solúveis em água e em solventes orgânicos polares como o metanol e o etanol. Na forma de ácidos são solúveis em solventes orgânicos em meio ácido (Cunha, 2005).

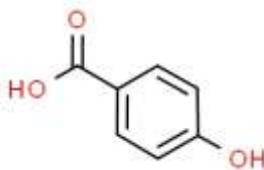


Figura 5 – Estrutura química do ácido hidroxibenzóico (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.2. Cumarinas

São conhecidas cerca de 1300 cumarinas que se dividem em cumarinas simples C-preniladas e O-preniladas. Existem ainda outros compostos como as furancumarinas, as piranocumarinas, as cumarinas diméricas e as furanocromonas (Cunha, 2005).

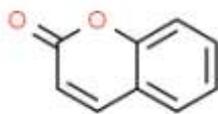


Figura 6 – Estrutura química da cumarina (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.3. Flavonóides

Os flavonóides são moléculas de baixo peso molecular que se dividem em flavonoides e isoflavonoides conforme a posição do grupo benzénico (Kumar & Pandey, 2013). Podem também dividir-se em diferentes grupos: flavonóis, flavonas, flavononas, chalconas, auronas, antocianidóis, di-hidroflavonóis, flavan-3-óis e flavan-3,4-dióis. São conhecidos cerca de 4000 flavonóides, sendo 80% flavonas e flavonóis (Pinto, 2010).

É importante ingerir, em média, cerca de 23 mg de flavonóides por dia, nomeadamente flavonóis como a quercetina, a qual se encontra em alimentos como a cebola, a maçã e em bebidas como o chá-verde ou o vinho (Cunha, 2005).

Os flavonoides estão presentes nas frutas e legumes, tanto nas sementes como nas flores, como por exemplo na cerveja, no vinho (provenientes da pele e das grainhas da uva e do processo fermentativo), no chá-verde e preto e na soja. A quercetina é um flavonoide polifenólico heterocíclico amplamente distribuído nos vegetais, como a cebola, e nas frutas, como a maçã e pertencente ao grupo dos flavonóis (Gormaz, Quintremil & Rodrigo, 2015)

que estão presentes na ginkgo, hipericão e oliveira (Cunha, 2005). Por outro lado, as isoflavonas são encontradas na soja (Pinto, 2010). Outros tipos de flavonóides estão presentes em determinadas plantas: as flavononas encontram-se na laranja-amarga; as catequinas e as antocianidinas no mirtilo e no chá-verde (a quantidade de compostos fenólicos depende da época do ano em que é feita a colheita e da idade das folhas); as flavonas na passiflora e na cidreira (Cunha, 2005).

A tabela 3 resume alguns tipos de flavonoides que se encontram nalgumas fontes alimentares.

<b>Classe</b>	<b>Flavonoide</b>	<b>Fonte alimentar</b>
<b>Flavan-3-ol</b>	Catequina	Chá
<b>Flavona</b>	Rutina	Vinho tinto, pimenta vermelha, casca de tomate
<b>Flavonol</b>	Quercetina	Cebola, vinho tinto
<b>Flavonona</b>	Naringina	Laranja, limão
<b>Isoflavona</b>	Genistina	Soja
<b>Antocianidina</b>	Cianidina	Cereja, morango

Tabela 3 – Classes de flavonóides em várias fontes alimentares, adaptado de (Kumar & Pandey, 2013)

Os flavonóides apresentam efeito cardioprotetor, atividade vasodilatadora (é recomendado o seu uso como hipotensores) devido à presença de NO (com uma atividade semelhante à nitroglicerina), atividade antioxidante e anti-radicalar (Cunha, 2005). Devido, a estas propriedades protetoras sobre a peroxidação das lipoproteínas e efeito anti-radicalar, os flavonóides têm sido estudados na prevenção do AVC (Pinto, 2010) e consumidos em grande escala pelos seres humanos, devido às suas propriedades biológicas e antioxidantes relacionadas com a promoção da saúde humana, ajudando a diminuir o risco de doenças como as DCV, na medida em que a prevenção da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade e do colesterol (LDL-c) tem uma importância elevada no processo de aterosclerose. Num estudo foi demonstrado que o chá verde ou o chá preto podem diminuir as concentrações de

colesterol no sangue, assim como a pressão sanguínea, fortalecendo o efeito contra as DCV (Kumar & Pandey, 2013). Estas propriedades fazem com que o chá-verde e o vinho tenham sido estudados na proteção contra doenças degenerativas como a aterosclerose devido ao efeito inibidor da oxidação da LDL (Cunha, 2005). Vários autores têm descrito o efeito cardio-protetor das isoflavonas relacionado com a diminuição de colesterol plasmático e com a diminuição da LDL-c (Pinto, 2010), a quercetina, as catequinas e antocianidinas têm sido estudadas na prevenção da aterosclerose, na diminuição dos níveis de açúcar no sangue e no controlo da HTA (Cunha, 2005).

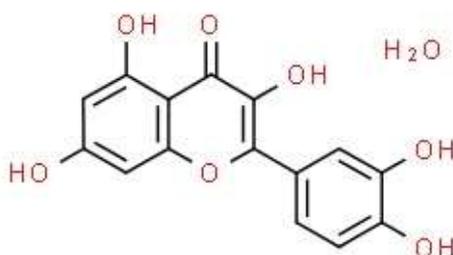


Figura 7 – Estrutura química da quercetina (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.4. Taninos

Os taninos são compostos fenólicos com propriedades hidrossolúveis que apresentam pesos moleculares entre 500 e 3000. Dividem-se em taninos hidrolisáveis e em taninos condensados, como as proantocianidinas. São solúveis em água, álcool e acetona e pouco solúveis em éter, oxidando-se com facilidade (Cunha, 2005). A romã e o sumo de romã ricos nestes compostos atuam como antioxidantes devido à presença dos taninos hidrolisáveis, pelo que, tem sido estudado o seu efeito benéfico nas DCV (Pinto, 2010).

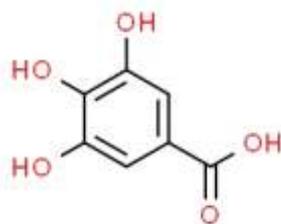


Figura 8 – Estrutura química do ácido gálico (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.5. Quinonas

As quinonas são o resultado do processo de oxidação dos fenóis e dividem-se em diferentes grupos: benzoquinonas, naftoquinonas, antroquinonas e naftodiantronas. O aloés, a cáscara-sagrada e a noqueira são exemplos de plantas que apresentam quinonas na sua constituição (Cunha, 2005).

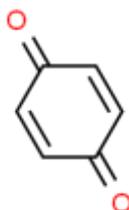


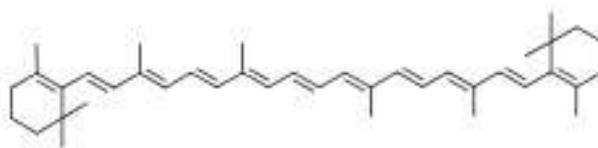
Figura 9 – Estrutura química da benzoquinona (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.6. Outros compostos fenólicos

##### 2.4.2.6.1. Terpenos

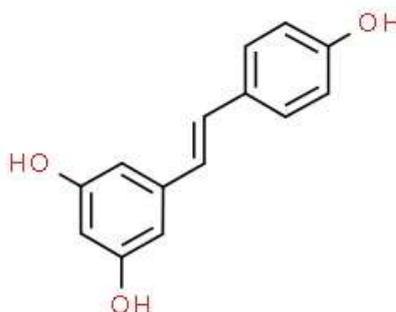
Os terpenos, também denominados de compostos isoprénicos, dividem-se nos seguintes grupos: monoterpenos, os quais podem ser regulares ou irregulares; sesquiterpenos, como os óleos essenciais; diterpenos; triterpenos e esteroides como os fitosteróis e tetraterpenos, como os carotenoides (Pinto, 2010).

Os carotenoides são corantes naturais que se encontram nos alimentos com pigmentação amarela, laranja ou vermelha e caracterizam-se por possuírem oito ligações isoprénicas, sendo sensíveis ao processo de oxidação (Pinto, 2010). São considerados pró-vitaminas A, uma vez que podem ser transformados em retinol pelos animais. São solúveis em água e em solventes orgânicos (Cunha, 2005). Dividem-se em dois grupos: os carotenos, como o  $\alpha$  e  $\beta$ -caroteno e o licopeno responsável pela coloração vermelha do tomate; as xantofilas como a luteína e a zeaxantina (Pinto, 2010).

Figura 10 – Estrutura química do  $\beta$ -caroteno (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.6.2. Estilbenóides

Os estilbenóides são outro grupo de compostos fenólicos, onde o resveratrol é o seu principal representante (Pinto, 2010). O resveratrol é um polifenol de baixo peso molecular (NatureReviews, 2006), constituinte do sumo de uva e do vinho tinto. No vinho tinto, o seu teor é máximo, e varia de acordo com o tipo de vinho e a variedade das uvas utilizadas (Pinto, 2010). Apresenta propriedades cardioprotetoras (NatureReviews, 2006) devido às suas propriedades antioxidantes e ao seu efeito preventivo na aterosclerose (Pinto, 2010).

Figura 11 – Estrutura química do *trans*-resveratrol (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.6.3. Diaril-heptanóides e aril-alcanonas

Estes compostos são designados por curcuminóides e gingeróis devido à presença na curcuma e no gengibre, respetivamente (Pinto, 2010). A curcumina é um pigmento de cor alaranjada (Zhang et al. 2018) e o composto maioritário da curcuma (Pinto, 2010) com efeitos farmacológicos contra diversas doenças, como as DCV, devido às suas propriedades antioxidantes (Patel et al. 2019).

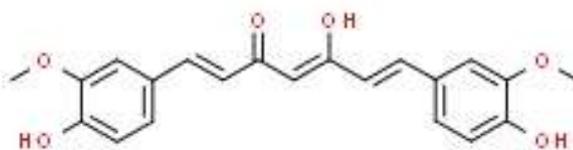


Figura 12 – Estrutura química da curcumina (ChemSpider, 2015)

#### 2.4.2.6.4. Fenilpropanóides

Os fenilpropanóides são outro grupo de compostos fenólicos e dividem-se em fenilpropenos e fenilpropanos. Encontram-se maioritariamente na fruta e nos legumes e apresentam propriedades antioxidantes e anti-radicalares, que contribuem para a melhoria do estado de saúde, assim como para a prevenção de patologias devidas à sua ação sobre o *stress* oxidativo e no excesso de radicais livres. O ácido rosmarínico é um dos exemplos que pertence a este grupo (Pinto, 2010).

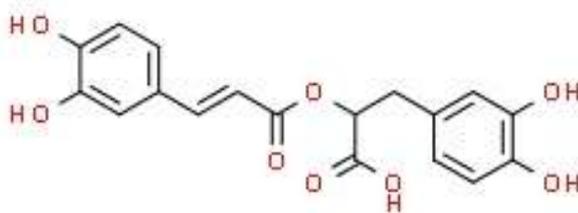


Figura 13 – Estrutura química do ácido rosmarínico (ChemSpider, 2015)

## Capítulo 3 – Antioxidantes e as doenças cardiovasculares

Inúmeros estudos têm sido realizados com o intuito de compreender as propriedades antioxidantes e os efeitos no organismo que os compostos fenólicos e as vitaminas antioxidantes apresentam no consumo de diversos alimentos. Com o objetivo de mostrar as propriedades antioxidantes de certos alimentos e dos seus efeitos ao nível das DCV, levei a cabo algumas pesquisas com o auxílio do PubMed, afim de gerar uma frase de pesquisa adequada usei a ferramenta Mesh. Consegui três frases de pesquisa que foram geradas com o uso das seguintes palavras-chave “clinical study” AND “antioxidants” AND “cardiovascular diseases”; “observational study” AND “antioxidants” AND “cardiovascular diseases”; “multicentre study” AND “antioxidants” AND “cardiovascular diseases”, para reduzir o número de artigos apliquei os seguintes filtros: artigos dos últimos cinco anos, com artigos completos e estudos realizados em humanos, tendo sido gerados, respetivamente, 65, 9 e 11 artigos em cada tipo de estudo. De seguida seleccionei os que considere mais relevantes, utilizando como critério para os estudos seleccionados o facto de serem “free full text”, onde se evidencia uma relação direta entre compostos antioxidantes e as DCV.

### 3.1. Estudos clínicos

Num estudo cruzado simples cego, realizado por Loffredo et al (2014) foi avaliada a ação antioxidante do chocolate preto em indivíduos com doença arterial periférica causada pela aterosclerose. O estudo foi realizado em 20 pacientes (14 do sexo masculino e 6 do sexo feminino) entre os 60 e 78 anos de idade, divididos em dois grupos: um grupo que ingeriu 40 g de chocolate preto (com mais de 85% de cacau) e outro grupo que ingeriu a mesma quantidade de chocolate de leite (com menos de 35% de cacau). O chocolate preto apresenta a capacidade de exercer a dilatação das artérias através da regulação negativa do *stress* oxidativo mediado pela NOX-2. Com os resultados obtidos, analisados no início da ingestão do chocolate preto e 2h após a sua ingestão, foi possível concluir que a ingestão de chocolate preto melhora, a curto prazo, a autonomia do andar, que se relacionou com a alteração ao nível do *stress* oxidativo que envolve a regulação da NOX-2, contudo, estudos a longo prazo são necessários para confirmar estes resultados (Loffredo et al. 2014).

Scaramuzza et al (2015) avaliaram o efeito do ALA na alimentação, em pacientes pediátricos com DM1 com mais de um ano de diagnóstico confirmado. O estudo duplo-cego e aleatório foi realizado em 71 crianças com idade entre os 12 e os 19 anos durante um período de 6 meses, com o objetivo de mostrar a relação benéfica do ALA na disfunção endotelial. A aterosclerose e os danos vasculares que a mesma provoca são a principal causa de mortalidade em pacientes diabéticos. O estudo foi dividido em três grupos diferentes: um grupo que administrou dieta antioxidante com ALA, um grupo que administrou dieta antioxidante com placebo e outro grupo de controle. Os resultados obtidos permitiram concluir que uma dieta antioxidante com ALA provocaram uma diminuição significativa dos valores de insulina (Scaramuzza et al. 2015).

Num estudo piloto, randomizado em pacientes com IC, foram analisados 40 indivíduos, dos quais 22 foram alimentados com licopeno e 18 com placebo, durante um período de 30 dias com vista à avaliação do efeito do licopeno na alimentação. Os resultados obtidos demonstraram que após a administração de 29,4 mg/dia de licopeno, os níveis séricos de proteína C-reativa (PCR) diminuíram significativamente no sexo feminino, os autores consideraram que o efeito do licopeno pode estar relacionado com o género dos pacientes avaliados (Biddle et al. 2015).

Num estudo randomizado duplo-cego foi avaliado o efeito antioxidante do ALA, em 73 pacientes com fibrilhação auricular (FA) que realizaram ablação por cateter, 33 fizeram suplementação oral com ALA e 40 placebo. Os pacientes foram avaliados no início do estudo e após 12 meses. Não foram observadas, no início do estudo, diferenças entre os dois grupos, contudo após um ano de acompanhamento no grupo de tratamento com ALA observou-se uma diminuição significativa nos marcadores séricos de inflamação, mas não foi observada diferença significativa entre os dois grupos no procedimento de FA. Os autores concluíram que o ALA diminui o processo inflamatório (ao nível da PCR) mas, não impede a ocorrência de FA em pacientes que realizam ablação por cateter, o fator idade foi considerado o maior fator de risco para ocorrência de FA (Sardu et al. 2017).

Imamura et al (2017) num estudo randomizado contra placebo em 50 seres humanos com DM2, foi administrado um suplemento de 100 mg de resveratrol/dia, durante 12 semanas, com vista à avaliação do efeito do resveratrol na rigidez arterial. Os resultados mostraram que o resveratrol foi mais eficaz do que o placebo, na redução dos valores de

pressão arterial (PA), ao nível da pressão sistólica e na diminuição da rigidez arterial. Os resultados permitiram concluir que o resveratrol pode ser benéfico na prevenção do desenvolvimento de aterosclerose induzida por DM2, mas são necessários mais estudos a longo prazo de modo a comprovar este fenómeno (Imamura et al. 2017).

<b>Alvo</b>	<b>Tempo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autor/Ano</b>
<b>Chocolate preto em indivíduos com doença arterial periférica</b>	-	20	Melhoria do andamento dos indivíduos, a curto prazo, com doença arterial periférica	Loffredo et al. (2014)
<b>ALA na alimentação em indivíduos com DM1</b>	6 meses	71	Melhoria da função endotelial e diminuição dos valores de insulina	Scaramuzza et al. (2015)
<b>Licopeno em pacientes com IC</b>	30 dias	40	Diminuição significativa dos níveis de PCR em mulheres com IC	Biddle et al. (2015)
<b>ALA em pacientes com FA</b>	12 meses	73	Diminuição dos valores de inflamação mas sem alteração na FA	Sardu et al. (2017)
<b>Resveratrol na rigidez arterial</b>	12 semanas	50	Diminuição da PA e da rigidez arterial	Imamura et al. (2017)

Tabela 4 – Resultados nos estudos clínicos avaliados

### 3.2. Estudos observacionais

Num estudo realizado em 217 indivíduos (74% do sexo masculino), com uma média de idade de 68,4 anos, submetidos a cirurgias cardíacas, que apresentavam, após os atos cirúrgicos, uma percentagem de 42,4% de arritmias e de 38,2% de FA, foi avaliado o efeito benéfico dos alimentos ricos em antioxidantes, nomeadamente de alimentos como os cereais, legumes, nozes, fruta, café, chá, chocolate, vinho, entre outros. Os resultados permitiram concluir que o consumo de alimentos ricos em antioxidantes provoca, a longo prazo, uma menor incidência de FA em indivíduos sujeitos a cirurgias cardíacas (Costanzo et al. 2015).

Merryana et al (2015) realizou, na Indonésia, um estudo observacional comparativo em 26 indivíduos do sexo feminino em pós-menopausa, com um intervalo de idade entre os 45 e os 64 anos de idade com o objetivo de avaliar o efeito do consumo de selénio em mulheres hipertensas, sendo que 13 eram mulheres hipertensas (com uma percentagem significativa de exposição ao fumo do tabaco) e 13 normotensas, visto o selénio ser um precursor antioxidante com propriedades protetivas no desenvolvimento de doenças relacionadas com o *stress* oxidativo, como a HTA, protegendo moléculas como os lípidos e o DNA e a membrana celular contra o impacto dos danos causados pelos radicais livres. Os resultados mostraram que, apesar das mulheres normotensas terem ingerido uma quantidade superior de selénio comparativamente com as mulheres hipertensas, observou-se que, em ambos os grupos, a ingestão diária deste elemento provocou uma diminuição da PA, concluindo-se que o selénio apresenta um efeito protetor nas DCV (Merryana et al. 2015).

Alvo	Amostra	Resultados	Autor/Ano
<b>Alimentação em indivíduos sujeitos a cirurgias cardíacas</b>	217	Diminuição da incidência de fibrilhação em cirurgias cardíacas	Costanzo et al. (2015)
<b>Selénio em mulheres hipertensas e normotensas</b>	26	Diminuição dos valores de PA em mulheres hipertensas após a ingestão de selénio	Merryana et al. (2015)

Tabela 5 – Resultados nos estudos observacionais avaliados

### 3.3. Estudos epidemiológicos

Num estudo realizado na Polónia em 661 indivíduos, 375 do sexo masculino e 286 do sexo feminino entre os 20 e os 74 anos de idade, com diagnóstico prévio por um cardiologista e posteriormente hospitalizados com DCV, foi avaliada a capacidade antioxidante da alimentação rica em flavonoides e outros compostos fenólicos. As principais fontes de antioxidantes ingeridas no sexo masculino com DCV foram o chá, o café, a maçã e a noz e no sexo feminino o chá, o café, a maçã e o morango. Os resultados permitiram concluir que após a administração destes alimentos, os indivíduos de ambos os sexos começaram a mudar os seus hábitos alimentares para alimentos ricos em flavonoides e outros compostos fenólicos, uma vez que foram observados efeitos benéficos mais significativos nos indivíduos com DCV após a alimentação rica em antioxidantes, comparativamente com os indivíduos saudáveis (Zujko et al. 2015).

Annor et al (2015) estudou 299 seres humanos entre os 25 e os 74 anos de idade, de diferentes etnias, com o objetivo de avaliar o processo de *stress* oxidativo (desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes) em indivíduos hipertensos. Os resultados não foram considerados conclusivos, contudo observou-se uma associação inversa entre o equilíbrio oxidativo (equilíbrio entre os pró-oxidantes e os antioxidantes) e a HTA, ou seja, quanto mais elevado o equilíbrio oxidativo, menor os valores de PA. Foi realizada uma meta-análise onde se verificou que a suplementação com licopeno provocou uma diminuição da PA sistólica e

que o  $\alpha$  e  $\beta$ -caroteno provocaram uma diminuição dos valores de pacientes hipertensos, concluindo-se que a suplementação com antioxidantes para diminuir os níveis de PA pode, deste modo, ser considerada benéfica (Annor et al. 2015).

Num estudo transversal foi avaliada a ação antioxidante total da alimentação em pacientes sujeitos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), associada ao aumento do *stress* oxidativo e de radicais livres. Nos 454 indivíduos, de ambos os sexos, com idades entre os 35 e os 80 anos, foi avaliada a associação entre a alimentação rica em antioxidantes e os fatores de risco cardiovascular. Nos indivíduos do sexo masculino observou-se uma diminuição da HTA e do CT, concluindo-se que o aumento da capacidade antioxidante da alimentação está relacionado com uma maior proteção contra fatores de risco cardiovasculares em indivíduos sujeitos a CRM principalmente em indivíduos do sexo masculino (Farhanji & Najafi, 2018).

<b>Alvo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autor/Ano</b>
<b>Flavonoides e outros compostos fenólicos em indivíduos com DCV</b>	6661	Mudança dos hábitos alimentares para alimentos ricos em flavonoides e outros compostos fenólicos	Zujko et al. (2015)
<b>Stress oxidativo em indivíduos com HTA</b>	299	Associação inversa entre o equilíbrio oxidativo e a HTA	Annor et al. (2015)
<b>Alimentação rica em antioxidantes em pacientes com CRM</b>	454	Maior proteção contra fatores de risco cardiovasculares	Farhanji & Najafi (2018)

Tabela 6 – Resultados nos estudos epidemiológicos avaliados

## Conclusão

Na Europa Ocidental e nos países industrializados, a dieta, a atividade física, o tabagismo e o consumo de álcool são os quatro principais fatores de risco que contribuem para que as DCV sejam a principal causa de morte, pelo que, se houver um maior investimento/consciencialização para as mudanças no estilo de vida e da alimentação é possível inverter esta tendência com ganhos significativos em termos da qualidade de vida da população e na mortalidade.

Em termos da alimentação, para além do consumo de sal em excesso que aumenta o risco das DCV, na medida em que, está relacionado com o aumento da pressão arterial, uma alimentação rica em antioxidantes pode representar uma nova abordagem na inibição dos danos provocados pelo excesso de radicais livres.

Os vários estudos clínicos, observacionais e epidemiológicos em humanos realizados com o objetivo de compreender a relação entre uma alimentação equilibrada rica em antioxidantes, têm demonstrado um efeito positivo na prevenção e no combate às DCV.

Nos estudos clínicos analisados observou-se que quer o chocolate preto, o ALA em indivíduos pediátricos com DM1, o licopeno e o resveratrol, apresentam efeitos benéficos no combate às DCV.

Nos estudos observacionais concluiu-se que quer uma alimentação rica em compostos com propriedades antioxidantes em indivíduos sujeitos ao processo de fibrilhação, quer a utilização de alimentos com selénio apresentam efeitos benéficos ao nível das DCV.

Nos estudos epidemiológicos onde se analisou o efeito do *stress* oxidativo em indivíduos hipertensos sujeitos a CRM observou-se que a utilização de flavonoides e outros compostos fenólicos apresentam uma relação benéfica nos parâmetros cardiovasculares avaliados.

Embora existam muitos estudos, em humanos, que evidenciem a relação entre as DCV e o consumo de antioxidantes, é necessário um melhor conhecimento dos fenómenos envolvidos, pelo que, a realização de mais estudos que comprovem a capacidade antioxidante das substâncias abordadas, de modo a compreender o mecanismo de ação dos agentes

antioxidantes, com o objetivo de prevenir e modular as consequências patológicas dos radicais livres. É, deste modo, importante atingir metas no tratamento a longo prazo, com o intuito de reduzir a morbidade e a mortalidade da população por este tipo de doenças.

## Referências Bibliográficas

Al-Kayiem AHH, Ibrahim M A. 2015. The influence of the equivalent hydraulic diameter on the pressure drop prediction of annular test section. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 100(1), 595–603. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/100/1/012049>.

Annor FB, Goodman M, Okosun IS, Wilmot DW, Il'yasova D, Ndirangu M, Lakkur S. 2015. Oxidative stress, oxidative balance score, and hypertension among a racially diverse population. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554887/>.

Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. 2019. Abc da Diabetes. Acedido em 23 de março de 2019 em <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>.

Bento A, Gonçalves C. 2017. Ambiente alimentar «salinogénico» – um alerta. *Revista Fatores de Risco*, nº43, 7–10.

Biddle MJ, Lennie TA, Bricker GV, Kopec RE, Schwartz SJ, Moser DK. 2015. Lycopene Dietary Intervention: A Pilot Study in Patients with Heart Failure. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4168010/>.

Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, Kalayci O. 1997. Oxidative *Stress* and Antioxidant Defense, 22(96), 161–168.

Bourbon M., Miranda N, Vicente A M, Rato Q. 2016. Sabe como Prevenir? - Doenças Cardiovasculares. *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge*, 3,24.

Carvalho T. 2017. Efeito do consumo de leguminosas sobre o ambiente e as doenças cardiovasculares, 50–54.

ChemSpider. 2015. (±)-Rosmarinic acid. Acedido em 20 de maio de 2019 em [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4474888.html?rid=1eea51e5-6903-46f8-bd44-ff973bbb6d84&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4474888.html?rid=1eea51e5-6903-46f8-bd44-ff973bbb6d84&page_num=0).

ChemSpider. 2015. 4-Hydroxybenzoic acid. Acedido em 20 de maio de 2019 em [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.132.html?rid=22e1e68c-e939-421e-a45f-66d1fd12de01&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.132.html?rid=22e1e68c-e939-421e-a45f-66d1fd12de01&page_num=0).

ChemSpider. 2015.  $\beta$ -Carotene. Acedido em 20 de maio de 2019 em <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4444129.html?rid=83a64cc0-6db2-4c19-b554-f15367c63b9c>.

ChemSpider. 2015. Benzoquinone. Acedido em 20 de maio de 2019 em [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4489.html?rid=4a34ef3b-b25a-438a-b2b3-899b152378a1&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4489.html?rid=4a34ef3b-b25a-438a-b2b3-899b152378a1&page_num=0).

ChemSpider. 2015. Coumarin. Acedido em 20 de maio de 2019 em <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.13848793.html?rid=47714186-2b60-4c74-9f04-ceb771f90574>.

ChemSpider. 2015. Curcumin. Acedido em 20 de maio de 2019 em [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4445080.html?rid=addea3e3-777d-4977-9379-d17d8b0637c7&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4445080.html?rid=addea3e3-777d-4977-9379-d17d8b0637c7&page_num=0).

ChemSpider. 2015. Gallic acid. Acedido em 20 de maio de 2019 em <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.361.html?rid=15ac66b4-9003-42b1-874f-e259c767db75>.

ChemSpider. 2015. Quercetin. Acedido em 20 de maio de 2019 em [https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.12269344.html?rid=3bad9e4f-5643-49b6-89e7-8e9ca5696333&page\\_num=0](https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.12269344.html?rid=3bad9e4f-5643-49b6-89e7-8e9ca5696333&page_num=0).

ChemSpider. 2015. Trans-resveratrol. Acedido em 20 de maio de 2019 em <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.392875.html?rid=5dcb5c26-dad9-4242-adf0-9ed8e3a29ea1>.

Costa MF. 2005. Dicionário de termos médicos. Lisboa, Porto Editora, 352.

Costanzo S, Curtis A, Niro V, Olivieri M, Morena M, Filippo C M, Iacoviello L. 2015. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(4), 1175-1182.

Cunha AP. 2005. Farmacognosia e Fitoquímica. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 212-336,479.

Dicko MH, Gruppen H, Traoré AS, Voragen AGJ, Berkel WJHV. 2006. Phenolic compounds and related enzymes as determinants of sorghum for food use. *Biotechnology and Molecular Biology Review*, 1(April), 21–38.

Direção-Geral da Saúde. 2019. Vitaminas. Acedido em 10 de fevereiro de 2019 em <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/nutrientes/vitaminas>.

European Heart Network. 2017. Transforming European Food and Drink Policies for Cardiovascular Health. *Fighting heart disease and stroke* (September). 1–137.

Farhangi MA, Najafi M. 2018. Dietary total antioxidant capacity (TAC) among candidates for coronary artery bypass grafting (CABG) surgery: Emphasis to possible beneficial role of TAC on serum vitamin D. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291249/>.

Ferreira RC. 2015. Doenças Cérebro-cardiovasculares em números - 2015. *Direção-Geral Da Saúde*. 84–86.

Fundação Portuguesa de Cardiologia. 2017. A Doença Coronária. Acedido em 5 de abril de 2018 em <http://fpcardiologia.pt/a-doenca-coronaria>.

Fundação Portuguesa de Cardiologia. 2017. Aterosclerose. Acedido em 8 de agosto de 2018 em <http://fpcardiologia.pt/aterosclerose>.

Fundação Portuguesa de Cardiologia. 2017. Factores de Risco. Acedido em 7 de abril de 2018 em <http://fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco>.

Fundação Portuguesa de Cardiologia. 2017. O tabaco afoga o coração. Acedido em 8 de agosto de 2018 em <http://fpcardiologia.pt/o-tabaco-afoga-o-coracao/>.

Fundação Portuguesa de Cardiologia. 2017. Os Antioxidantes. Acedido em 24 de abril de 2018 em <http://fpcardiologia.pt/os-antioxidantes>.

Gormaz GJ, Quintremil S, Rodrigo R. 2015. Cardiovascular Disease: A Target for the Pharmacological Effects of Quercetin. Acedido em 14 de fevereiro de 2019 em <http://ingentaconnect.com/content/ben/ctmc/2015/00000015/00000017/art00010>.

Hassan W, Noreen H, Rehman S, Gul S, Kamal MA, Kamdem JP, Zaman B, Rocha JBT. 2017. Oxidative Stress and Antioxidant Potential of One Hundred Medicinal Plants. Acedido

em 28 de abril de 2019 em <http://www.eurekaselect.com/148872/article>.

Hupfeld CJ, Olefsky JM. 2016. Type 2 Diabetes Mellitus. Acedido em 17 de fevereiro de 2019 em <http://sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/maturity-onset-diabetes-of-the-young>.

Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. 2017. Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *International Heart Journal*. 58(4), 577–583.

Kerner W, Bruckel J. 2014. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus, 384-386.

Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. 2013. NADPH Oxidases in Vascular Pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(17), 2794–2814.

Kumar S, Pandey AK. 2013. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. Acedido em 28 de abril de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891543/>.

Loffredo L, Perri L, Catasca E, Pignatelli P, Brancorsini M, Nocella C, De Falco E, Bartimoccia S, Frati G, Carnevale R, Violo F. 2014. Dark Chocolate Acutely Improves Walking Autonomy in Patients With Peripheral Artery Disease. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310398/>.

Loperena R, Harrison DG. 2017. *Oxidative Stress and Hypertensive Diseases*. *Medical Clinics of North America* (Vol. 101).

Merryana A, Vella IPD, Rizky A, Bambang W. 2015. Selenium Intake in Hypertensive and Normotensive Women, 322–325. Acedido em 1 de maio de 2019 em [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/61/4/61\\_322/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/61/4/61_322/_pdf).

Naturereviews, Drug Discovery. 2006. Therapeutic potencial of resveratrol: the in vivo evidence. Acedido em 31 de julho de 2018 em <http://nature.com/articles/nrd2060>.

Patel SS, Acharya A, Ray RS, Agrawal R, Raghuwanshi RJP. 2019. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. Acedido em 9 de março de 2019 em <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30632782>.

- Pinto AM. 2009. Fisiopatologia. Fundamentos e Aplicações. (2<sup>a</sup>). Lisboa, LIDEL, 355-386.
- Pinto JF. 2010. Nutracêuticos e alimentos funcionais. 2010. Lisboa, LIDEL, 13-40,54-55,104-107.
- Pubchem. 2019. Ascorbic acid. Acedido em 10 de fevereiro de 2019 em <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067#section=Top>.
- Pubchem. 2019. Retinol. Acedido em 14 de fevereiro de 2019 em <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445354#section=Top>.
- Pubchem. 2019. Vitamin E. Acedido em 14 de fevereiro de 2019 em <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14985#section=Top>.
- Sardu C, Santulli G, Santamaria M, Barbieri M, Sacra C, Paolisso P, D'Amico F, Testa N, Caporaso I, Paolisso G, Marfella R, Rizzo MR. 2017. Effects of  $\alpha$ -Lipoic Acid on Multiple Cytokines and Biomarkers and Recurrence of Atrial Fibrillation within One Year of Catheter Ablation. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392151/>.
- Scaramuzza A, Giani E, Redaelli F, Ungheri S, Macedoni M, Giudici V, Bosetti A, Ferrari M, Zuccotti GV. 2015. Alpha-Lipoic Acid and Antioxidant Diet Help to Improve Endothelial Dysfunction in Adolescents with Type 1 Diabetes: A Pilot Trial. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478382/>.
- Serviço Nacional de Saúde. 2018. Retrato da Saúde 2018. República Portuguesa.
- Sharp M, Corp. D. 2019. Dislipidemia. Acedido em 19 de abril de 2019 em <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-lipídicos/dislipidemia>.
- Sharp M, Corp. D. 2019. Overview of Stroke. Acedido em 19 de abril de 2019 em <https://www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/stroke/overview-of-stroke>.
- Sharp M, Corp. D. 2019. Visão geral do metabolismo lipídico. Acedido em 19 de abril de 2019 <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/distúrbios-lipídicos/visão-geral-dos-metabolismo-lipídico>.
- Springer Link. Review on antioxidantes and evaluation procedures. 2017. Acedido em 23 de

julho de 2018 em <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11655-017-2414-z>.

Task A, Members F, Catapano AL, Chairperson IG, France MJC, Drexel H, Luis J. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) American College of Cardiology Dietary Approaches to Stop Hypertension, 253.

Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Logstrup S. 2017. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal*. 39(7), 508–579.

World Health Organization. 2016. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. *Report*.

Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. 2017. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *British Journal of Pharmacology*. 174(12), 1633–1646.

Yang CS, Ho CT, Zhang J, Wan X, Zhang K, Lim J. 2018. Antioxidants: Differing Meanings in Food Science and Health Science. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 66(12), 3063–3068.

Zhang S, Zou J, Li P, Zhengx, FD. 2018. Curcumin Protects against Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Knockout Mice by Inhibiting Toll-like Receptor 4 Expression. Acedido em 10 de março de 2019 em <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.7b04260>.

Zujko ME, Witkowska AM, Waśkiewicz A, Piotrowski W, Terlikowska KM. 2015. Dietary antioxidant capacity of the patients with cardiovascular disease in a cross-sectional study. Acedido em 1 de maio de 2019 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365551/>.