

# Compostos fenólicos: possíveis aplicações na doença renal crônica

## *Phenolic compounds: possible applicability in chronic kidney disease*

### ABSTRACT

JANIQUE, A. G. P. R.; LEAL, V. O.; MOREIRA, N. X.; SILVA, A. A. M.; MAFRA, D. Phenolic compounds: possible applicability in chronic kidney disease. *Nutrre: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 38, n. 3, p. 322-337, dez. 2013.

*Phenolic compounds or polyphenols are bioactive compounds widely distributed in many foods such as fruits, vegetables, tea and wine. Several studies indicate the important role of these compounds in the prevention of chronic diseases such as cancer and cardiovascular diseases. Furthermore, polyphenols may be considered pharmacological agents capable of combating oxidative stress owing to reduced formation of reactive oxygen species and inflammation. The imbalance between the production of free radicals and antioxidant capacity is a common feature in patients with chronic kidney disease (CKD) and is associated with progression of disease, and is considered a risk factor for cardiovascular disease, the leading cause of mortality in these patients. Although scarce, some studies have shown the benefits of using phenolic compounds in patients with chronic kidney disease and, therefore, the present review discusses the possible applicability of phenolic compounds in this population.*

**Keywords:** Phenolic compounds. Antioxidants. Chronic kidney disease.

ALESSANDRA GRAU DE PAULA  
RAMOS JANIQUE<sup>1</sup>;  
VIVIANE DE OLIVEIRA LEAL<sup>2</sup>;  
NARA XAVIER MOREIRA<sup>2</sup>;  
ALEXANDRA ANASTÁCIO  
MONTEIRO SILVA<sup>2</sup>;  
DENISE MAFRA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense – UFF.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrição e Dietética, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal Fluminense – UFF.

**Endereço para Correspondência:**

Alessandra Grau Paula Ramos  
Janiques.

Universidade Federal  
Fluminense – UFF.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Rua Cachambi, 156, apto. 404,  
Cachambi.

CEP 20775-182.

Rio de Janeiro - RJ - Brasil.

E-mail: [janiques\\_nutri@yahoo.com.br](mailto:janiques_nutri@yahoo.com.br)

## RESUMEN

*Los compuestos fenólicos o polifenoles son compuestos bioactivos ampliamente distribuidos en muchos alimentos, tales como frutas, legumbres, verduras, tés y vino. Varios estudios indican el importante papel de estos compuestos en la prevención de enfermedades crónicas, tales como cáncer y enfermedades cardiovasculares. Además, debido a sus propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes, los polifenoles pueden ser considerados agentes farmacológicos capaces de combatir el estrés oxidativo, debido a la reducción de la formación de especies reactivas del oxígeno o radicales libres. El desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante es una característica común de los pacientes con enfermedad renal crónica (DRC) y está relacionado con la progresión de la lesión renal, además de que se considera un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de mortalidad en estos pacientes. Aunque sean escasos, algunos estudios han demostrado los beneficios de la utilización de compuestos fenólicos en los pacientes con DRC y, por lo tanto, la presente revisión pretende debatir la posible aplicabilidad de los compuestos fenólicos en esta población.*

**Palabras-clave:** Compuestos fenólicos. Antioxidantes. Enfermedad renal crónica.

## RESUMO

*Os compostos fenólicos ou polifenóis são compostos bioativos amplamente distribuídos em diversos alimentos, como frutas, legumes, verduras, chás e vinho. Diversos estudos apontam o importante papel destes compostos na prevenção de doenças crônicas, como câncer e doenças cardiovasculares. Além disso, em virtude de suas habilidades anti-inflamatórias e antioxidantes, os polifenóis podem ser considerados agentes farmacológicos capazes de combater o estresse oxidativo devido à redução na formação de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres. O desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante é uma característica comum nos pacientes com doença renal crônica (DRC) e está associado à progressão da lesão renal, além de ser considerado um fator de risco para doenças cardiovasculares, a principal causa de mortalidade nestes pacientes. Apesar de escassos, alguns trabalhos têm mostrado os benefícios do uso dos compostos fenólicos nos pacientes com DRC e, portanto, a presente revisão pretende discutir a possível aplicabilidade dos compostos fenólicos nesta população.*

**Palavras-chave:** Compostos fenólicos. Antioxidantes. Doença renal crônica.

## INTRODUÇÃO

Os polifenóis compreendem o maior grupo de compostos bioativos dos vegetais, sendo subdivididos em classes de acordo com a estrutura química de cada substância. Os principais grupos são: ácidos fenólicos – por exemplo: o ácido clorogênico, presente no café; cumarinas, como as furanocumarinas do aipo; ligninas, como as lignanas da linhaça; flavonoides, presentes principalmente em frutas, hortaliças, chás, cacau e soja, e estilbenos, como o resveratrol, presente nas uvas e no vinho (FALLER; FIALHO, 2009).

As principais fontes de compostos fenólicos são frutas cítricas, como limão, laranja e tangerina, além de outras frutas, como cereja, uva, ameixa, pera, maçã e mamão, sendo encontrados em maiores quantidades na polpa do que no suco da fruta. Pimenta verde, brócolis, repolho roxo, cebola, alho e tomate também são excelentes fontes destes compostos (ANGELO; JORGE, 2007; DEGASPARI; WASZCZYNSKY, 2004).

As ações fisiológicas dos compostos fenólicos despertam grande interesse devido aos seus efeitos antiaterogênicos, neuroprotetores, anti-inflamatórios, anticarcinogênicos e antioxidantes (AJILA; LEELAVATHI; RAO, 2008). Tais efeitos estão relacionados, principalmente, ao combate à geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que, por sua vez, contribui para a redução do estresse oxidativo, comum em doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer, entre outras (SANTOS et al., 2011; CONTRERAS-CALDERÓN et al., 2011).

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade nos pacientes com doença renal crônica (DRC). Nesta população, fatores de risco tradicionais e não tradicionais coexistem com condições intimamente associadas à DRC, como sobrecarga de volume, anemia, desequilíbrio hidroeletrólítico e proteinúria, capazes de potencializar o risco de DCV. Neste sentido, o estado inflamatório crônico, a presença de toxinas urêmicas e o próprio procedimento dialítico são associados ao estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante, um reconhecido fator de risco não tradicional para DCVs (SHASTRI; SARNAK, 2010; IKIZLER, 2004) e condição também associada à progressão da DRC (KOBAYASHI et al., 2005).

Neste contexto, a ingestão de antioxidantes pela dieta deve ser recomendada devido aos seus efeitos biológicos diversos, particularmente àqueles relacionados à redução do estresse oxidativo. Entretanto, não existem recomendações quanto ao uso de compostos fenólicos na DRC, embora alguns trabalhos tenham demonstrado os benefícios deste grupo de antioxidantes em parâmetros de estresse oxidativo, inflamação e perfil lipídico (STOCLET et al., 2004; WADDINGTON; PUDDEY; CROFT, 2004).

## POLIFENÓIS E SUAS FUNÇÕES

Os polifenóis são definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais (MALACRIDA; DA MOTTA, 2005). Estes compostos podem ser classificados em diferentes grupos em função do número de anéis de fenol que contêm e dos elementos estruturais que ligam estes anéis (SOARES et al., 2008), sendo distribuídos em quatro grupos: 1) ácidos fenólicos com subclasses, derivados de ácidos hidroxibenzoicos, como ácido gálico e ácido hidroxicinâmico; 2) flavonoides, os quais incluem flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas e flavonóis; 3) estilbenos,

cujos representantes mais conhecidos são o resveratrol; 4) taninos, que são divididos em dois grupos: galotaninos, elagitaninos ou taninos hidrolisáveis (Figura 1) (ISHIMOTO, 2008; BUTTERFIELD et al., 2002).

O conteúdo final de fenólicos presentes nas frutas e hortaliças pode ser influenciado por fatores, como: a maturação, a espécie, as práticas de cultivo, a origem geográfica, o estágio de crescimento, as condições de colheita e o processo de armazenamento (SOARES et al., 2008; ISHIMOTO et al., 2006). Uma estimativa do teor de compostos fenólicos presentes em suas principais fontes é apresentada na Tabela 1. Para que as propriedades desses compostos sejam asseguradas, o tecido vegetal deve estar livre de lesão e os produtos manufaturados devem ser armazenados ao abrigo da luz, devido ao fato de que os antioxidantes são sensíveis à luz em razão das suas duplas ligações alternadas (MANACH et al., 2004).

As ações fisiológicas exercidas pelos polifenóis são principalmente em função da elevada capacidade antioxidante (FALLER; FIALHO, 2009). Agem como antioxidantes não somente pela sua habilidade em doar hidrogênio ou elétrons, mas também pela presença de radicais intermediários estáveis, que impedem a oxidação de vários ingredientes do alimento, particularmente os ácidos graxos (DANI et al., 2010; SOARES et al., 2008).

As frutas, principalmente as que apresentam a coloração vermelha/azul (como uvas, ameixas, jamelão, cereja, etc), são as mais importantes fontes de compostos fenólicos na dieta, especialmente os derivados do ácido hidroxibenzoico e do ácido hidroxicinâmico (hidrolisados ou condensados),

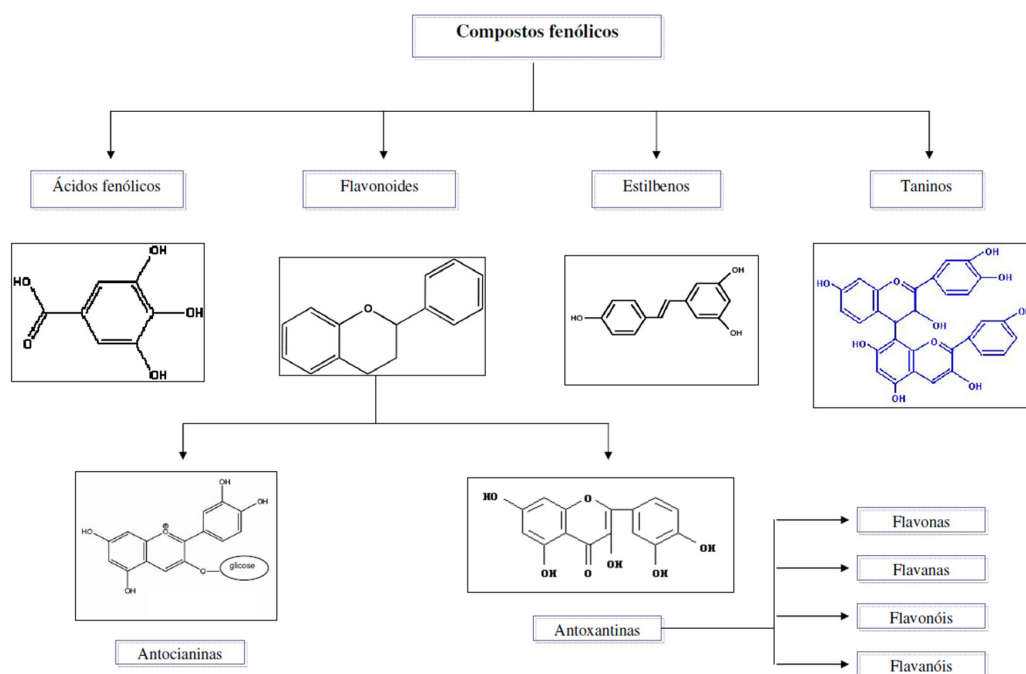


Figura 1 - Classes de polifenóis alimentares (BUTTERFIELD et al., 2002; modificado por ISHIMOTO, 2008).

nos quais estão frequentemente presentes. Muitos destes apresentam uma grande gama de efeitos biológicos, incluindo ações antioxidantes, antimicrobiana, antiplaquetária, anti-inflamatória e vasodilatadora (DEGASPARI; WASZCZYNSKY, 2004).

Os antioxidantes presentes nas sementes de uva, além de atuarem como sequestradores de radical livre, promovem a vasodilatação, inibem enzimas, como fosfolipase, ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase, bem como reduzem a peroxidação lipídica (MARTIM et al., 2007).

Neste sentido, as uvas são consideradas uma das maiores fontes de compostos fenólicos quando comparadas a outras frutas e vegetais. Contudo, a grande diversidade entre as cultivares resulta

**Tabela 1 - Quantidade de polifenóis nos alimentos**

Polifenóis	Alimentos	Teor de polifenóis por peso ou volume (por 100mg/kg ou mg/L de peso fresco)
<b>Ácidos hidroxibenzoico</b>		
Ácido protocatecuico	Amora silvestre	80-270
Ácido gálico	Framboesa	60-100
Ácido p-hidroxibenzoico	Groselha	40-130
	Morango	10-45
<b>Ácidos hidroxicinâmicos</b>		
Ácido cafeico	Arando	2000-2200
Ácido clorogênico	Kiwi	600-1000
Ácido cumárico	Alcachofra	450
Ácido felúrico	Farinha de milho	413,33
Ácido sinápico	Beringela	300-330
	Maçã	300-330
	Café	175-875
	Chicória	100-250
	Farinha: trigo, arroz e aveia	93,33-120
	Cereja	90-575
	Ameixa	70-575
	Batata	50-95
	Pera	25-300
	Chicória	7,5-300
	Sidra	5-250
<b>Antocianinas</b>		
Cianidina	Ruibarbo	2000
Pelargonidina	Groselha	1300-4000
Peonidina	Amora silvestre	1000-4000
Delfinidina	Arando	250-5000
Malvidina	Vinho tinto	200-350
	Cereja	175-2250
	Uva preta	150-3750
	Couve roxa	125
	Morango	75-375
	Ameixa	10-125

Fonte: modificado por Mamede e Pastore (2004) e Nijveldt et al. (2001).

Tabela 1 - Continuação...

Polifenóis	Alimentos	Teor de polifenóis por peso ou volume (por 100mg/kg ou mg/L de peso fresco)
<b>Flavonóis ou Flavonas</b>		
Quercetina	Salsa	4800-37000
Kaempferol	Cebola	350-1200
Miricetina	Couve-galega	150-300
Apigenina	Aranto	30-160
Luteolina	Groselha	30-70
	Brócolis	20-50
	Alho-poró	15-112,5
	Infusão de chá preto	15-22,5
	Damasco	12,5-25
	Aipo	10-70
	Maçã	10-20
	Infusão de chá verde	10-17,5
	Tomate-cereja	7,5-100
	Uva preta	7,5-20
	Feijão, verde ou branco	5-25
	Pimenta capsicum	5-10
	Vinho tinto	2-30
	Tomate	1-7,5
<b>Flavanonas</b>		
Hesperetina	Suco de laranja	107,5-342,5
Naringenina	Suco de toranja	50-325
Eriodictiol	Suco de limão	25-150
<b>Isoflavonas</b>		
Daidzeína	Farinha de soja	1066,66-2400
Genisteína	Tempeh	430-530
Gliciteína	Miso	250-900
	Soja cozida	100-450
	Tofu	80-700
	Leite de soja	15-87,5
<b>Flavonóis monoméricos</b>		
Catequina	Chocolate	920-1220
Epicatequina	Feijões	175-275
	Amora silvestre	130
	Vinho tinto	80-300
	Chá verde	50-400
	Damasco	50-125
	Chá preto	30-250
	Cereja	25-110
	Pêssego	25-70
	Uva	15-87,5
	Maçã	10-60
	Sidra	20

Fonte: modificado por Mamede e Pastore (2004) e Nijveldt et al. (2001).

em uvas com diferentes características, tanto de sabor quanto de coloração, o que certamente está associado com o conteúdo e o perfil dos polifenóis. Por ser a matéria-prima para a produção de vinhos e sucos, é importante conhecer os teores de compostos fenólicos das uvas, pois estes podem influenciar a qualidade dos produtos finais (MALACRIDA; DA MOTTA, 2005).

Os subprodutos do suco de uva e da produção de vinho também são fontes de várias combinações de fenólicos, que despertam muito interesse devido às suas propriedades antioxidantes e aos seus efeitos benéficos para a saúde humana (VENDANA et al., 2008).

A Tabela 2 apresenta o teor de polifenóis totais em uvas, suco de uvas, vinho e farinha do bagaço de uva.

**Tabela 2 - Teor médio de polifenóis totais em uva, suco de uva, vinho e farinha do bagaço de uva**

Produto	Teor de polifenóis totais*	Fonte
Uva niagara (inteira)	214mg/100g <sup>23**</sup>	Abe et al. (2007)
Uva isabel (casca)	196mg/100g <sup>13**</sup>	Soares et al. (2008)
Suco de uva	143mg/100mL <sup>12</sup>	Malacrida e Da Motta (2005)
Vinho tinto	250mg/100mL <sup>24</sup>	Ishimoto (2003)
Farinha do bagaço de uva	1900mg/100g <sup>15**</sup>	Ishimoto (2008)

\*Expresso em equivalente de ácido gálico; \*\* base úmida.

Os primeiros estudos sobre o papel da uva, mais notadamente do vinho, sobre as doenças cardiovasculares foram relacionados à dieta francesa, que apesar de rica em gorduras de origem animal, parece associada à baixa incidência de doenças cardiovasculares, fenômeno conhecido como “Paradoxo Francês” (RENAUD; DE LORGERIL, 1992). Este efeito cardioprotetor pode ser atribuído, em parte, à habilidade de retardar a progressão de lesões iniciais da aterosclerose.

Em 2003, Carluccio et al. demonstraram, por meio de cultura de células endoteliais de aorta bovina, que o resveratrol (incubação por 30 minutos na célula) inibia a expressão de moléculas de adesão-1 (VCAM-1), o que reforça a ação antiaterogênica dos compostos fenólicos.

Stoclet et al. (2004) relataram que os compostos fenólicos do vinho tinto poderiam impedir a progressão da aterosclerose em modelos animais, embora o vinho tinto não pudesse reduzir lesões já desenvolvidas, como no estudo de Vinson, Teufel e Wu (2001).

Esses compostos também são capazes de atuar no controle do perfil lipídico. Pesquisadores compararam a eficiência do vinho tinto, vinho tinto sem álcool e suco de uva sobre parâmetros relacionados à aterosclerose em hamsters por dez semanas (50-189mg de equivalentes de catequina/kg de peso corporal) e observaram que o suco de uva foi duas vezes mais efetivo na redução do colesterol quando comparado ao vinho tinto. Quando comparados os vinhos com e sem álcool, os efeitos benéficos foram os mesmos, demonstrando que o etanol não adiciona benefícios ao vinho. Portanto, o consumo de suco de uva como fonte de polifenóis é vantajoso, já que a ausência de álcool permite que seja amplamente consumido, mesmo por indivíduos portadores de determinadas doenças, como a hepatite, e até por crianças (VINSON; TEUFEL; WU, 2001).

Ishimoto (2008) avaliou a capacidade antioxidante de duas variedades de uva (Cabernet Sauvignon e Isabel), através da obtenção de um tipo de farinha de bagaço, sobre o perfil lipídico de ratos. Após quatro semanas, o grupo tratado com bagaço de uva apresentou redução de 32% nos níveis de colesterol total e de 63% nos níveis de triglicérides, o que sugere características promissoras das farinhas do bagaço de uva como ingredientes funcionais. Uma limitação importante desse estudo é que, aparentemente, a via de administração da farinha de uva (ração) não foi decisiva sobre os resultados biológicos observados, sugerindo que houve um efeito sinérgico entre os polifenóis e as fibras do bagaço de uva.

Os polifenóis são ainda capazes de modular processos de sinalização durante o crescimento e a diferenciação celular ou a inflamação. Estes compostos modulam a ativação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), um fator de transcrição que participa da resposta inflamatória e do *transcription factor nuclear factor-erythroid 2-related factor 2* (Nrf2), um dos principais mecanismos de defesa celular contra o estresse oxidativo (KIM; CHA; SURH, 2010). Além disso, regulam a biossíntese de glutatona e genes inflamatórios em macrófagos e células epiteliais do pulmão (Figura 2) (RAHMAN; BISWAS; KIRHAM, 2006).

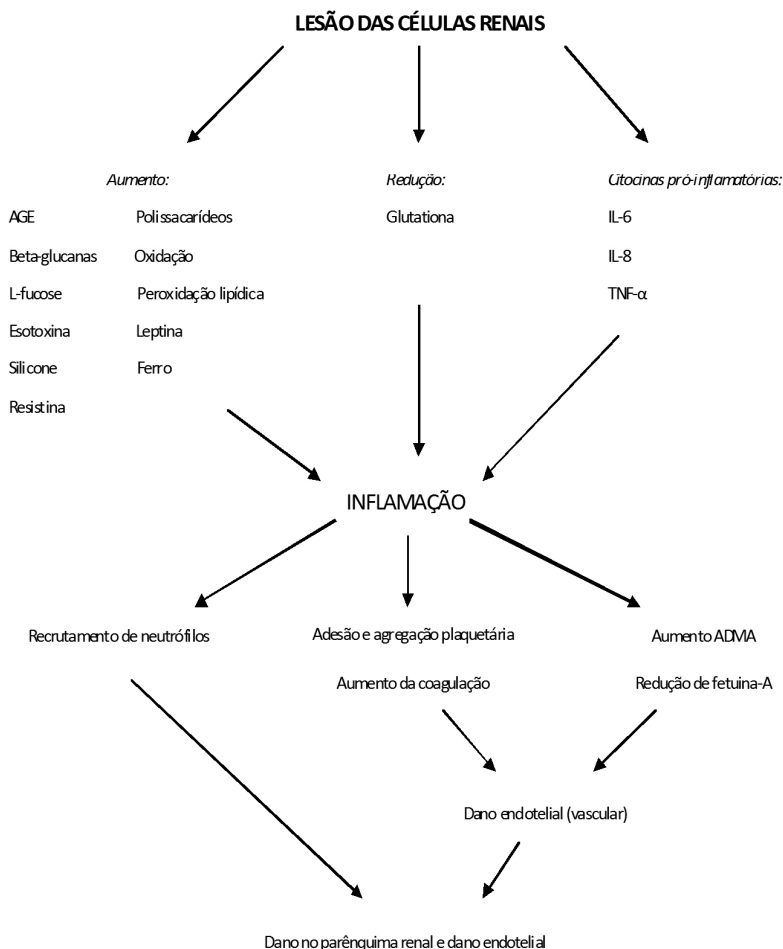


Figura 2 - Patogênese da lesão renal (adaptado de SILVERSTEIN, 2009).



Em 2010, Overman et al. avaliaram o uso de extrato de uva na forma de pós sobre a inflamação em macrófagos e adipócitos humanos expostos ao lipopolissacarídeo (LPS), e verificaram a redução da ativação de citocinas inflamatórias, quimiocinas e prostaglandinas com o uso do composto.

De acordo com a Tabela 3, observam-se alguns estudos sobre os efeitos da ingestão de polifenóis, como aumento da capacidade antioxidante do plasma, aumento dos níveis de HDL-colesterol e da concentração de vitaminas antioxidantes, como vitamina C, E e A, e diminuição da peroxidação lipídica (como a redução do nível plasmático do F2-isoprostanos) e dos níveis do LDL-colesterol.

Considerando-se seus efeitos antioxidantes, as evidências indicam que os polifenóis podem contribuir para prevenção das DCVs (COSKUN, 2008; SCALBET; JOHSON; SALTMARSH, 2005; ARRICK et al., 2011). No entanto, apesar dos benefícios dos fenólicos na saúde humana, poucos estudos avaliaram os efeitos destes compostos na DRC.

## **POLIFENÓIS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Em condições normais, existe no organismo um equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os sistemas antioxidantes compostos por enzimas e antioxidantes da dieta (VAZIRI, 2004); no entanto, o desequilíbrio nesse sistema é chamado de estresse oxidativo, que gera danos celulares (FRANCO et al., 2012; MARTIN; GOEDDEKE-MERICKEL, 2005; LOCATELLI et al., 2003).

Pacientes com DRC apresentam um desbalanço entre mecanismos de defesa antioxidante e de produção de EROs, devido a alguns aspectos: ativação de neutrófilos e monócitos polimorfonucleares; presença de toxinas urêmicas e endotoxinas no dialisato; bioincompatibilidade das membranas de diálise, e baixa ingestão de antioxidantes (CASTILLA et al., 2008; DESCAMPS-LATCHA; WITIKO-SARSAT, 2003).

Além disso, durante a progressão da DRC, várias alterações funcionais e morfológicas ocorrem no néfron, o que desencadeia um processo inflamatório, o qual leva a um aumento do estresse oxidativo (BASTOS; KIRSTAJN, 2011; DRAIBE, 2002, SILVERSTEIN, 2009; LEVEY et al., 2003).

Desta forma, a lesão das células renais resulta numa cascata de eventos, que culmina no incremento da inflamação e na lesão da célula endotelial vascular. O resultado final desta cascata é a lesão do endotélio e do parênquima renal, conforme demonstra a Figura 1 (SILVERSTEIN, 2009).

Uma hipótese para explicar o dano glomerular e tubulointerstitial causado pelo estresse oxidativo, e os níveis de efeito renoprotetor dos polifenóis pode ser vista na Figura 3 (RODRIGO; BOSCO, 2006).

Alguns trabalhos têm mostrado que a suplementação com compostos antioxidantes, como vitamina E e castanha-do-brasil como fonte de selênio, melhora o perfil antioxidante e reduz os níveis de peroxidação lipídica em pacientes com DRC (STOCKLER-PINTO et al., 2010; MAFRA et al., 2009).

Tabela 3 - Estudos de intervenção com polifenóis e efeitos nos parâmetros do estresse oxidativo

Alimento	Quantidade de alimentos (ingestão de polifenóis)	Controle	Indivíduos (número)	Duração da intervenção	Parâmetros afetados	Parâmetros não significativamente afetados	Referência
Chá preto + cebolas fritas	300mL/dia + 150g/dia (131mg flavonoides/dia)	Dieta baixa de flavonóis e normocalórica	Saudáveis (32)	1 semana		F <sub>2</sub> -isoprostano (plasma), LDL-MDA, vit. C e E, β-caroteno e ferro. CT e PUFA's.	O'Reilly et al. (2001)
Chá verde ou preto	1000mL/dia	Solução de cafeína	Saudáveis (13)	1-4 semanas		F <sub>2</sub> -isoprostano urinário	Hodgson et al. (2002)
Chá preto	5 porções/dia	Bebida cafeinada	Pacientes hipercolesterolêmicos (15)	3 semanas	↓ CT; ↓ LDL-colesterol, ↓ apoB e ↓ lipoproteína a	AOC, LDL oxidada, LDL-TBARS, F <sub>2</sub> -isoprostano, 8-OHdG	Davies et al. (2003)
Vinho tinto	250mL/dia	Vinho branco e Champagne	Saudáveis (18)	3 semanas	↑ AOC	TBARS, ácido úrico e vit. E, TG, CT, apoA-I e apoB.	Cartron et al. (2003)
Vinho tinto sem álcool	375mL	Vinho branco e vinho tinto	Fumantes (18)	2 semanas	↓ F <sub>2</sub> -isoprostano (plasma e urinário), ↓ ácido úrico sérico, ↓ γ-GT e ↑ β-caroteno	Vit. C e E plasmática. TG, CT, LDL-colesterol e HDL-colesterol.	Abu-Amsha et al. (2001)
Azeite de oliva extravirgem	20g/dia	Azeite de oliva	Pacientes hiperlipidêmicos (10)	6 semanas	↓ oxidabilidade da LDL	LDL e vit. E	Masella et al. (2001)
Azeite de oliva virgem	25mL/dia	Azeite de oliva	Saudáveis (30)	3 semanas	↓ LDL oxidada, ↑ HDL-colesterol e ↑ oxidabilidade da LDL		Marrugat et al. (2004)
Azeite de oliva alto em fenólicos	70g/dia (18mg fenólicos/dia)	Azeite de oliva pobre em fenólicos	Fumantes (25)	3 semanas		AOC, MDA, peroxidação lipídica	Moschandreas et al. (2002)

Capacidade antioxidante (AOC), transpeptidase g-glutamil (γ-GT), 8-hidroxi-20-deoxiguanosina (8-OHdG), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), malondialdeído (MDA); substância reativa de ácido tiobarbitúrico (TBARS). Fonte: adaptada de Manach, Mazur e Scalbert (2005).

Tabela 3 - Continuação...

Alimento	Quantidade de alimentos (ingestão de polifenóis)	Controle	Indivíduos (número)	Duração da intervenção	Parâmetros afetados	Parâmetros não significativamente afetados	Referência
Cacau em pó + chocolate meio amargo	22g/dia + 16g/dia (466mg antocianinas/dia)	Sem cacau e sem chocolate	Saudáveis (23)	4 semanas	↑ AOC, ↑ HDL-colesterol e ↓ oxidabilidade da LDL		Wan et al. (2001)
Extrato de cacau	234mg de flavonóis/dia	Placebo	Saudáveis (32)	4 semanas	↑ vitamina C sérico e ↑ ácido úrico	AOC, MDA, vitamina C e E, F <sub>2</sub> -isoprostano	Murphy et al. (2003)
Mirtilo, amora, groselha	100g/dia	Sem frutas	Idosos saudáveis, acima de 60 anos (20)	8 semanas	↑ vitamina C sérico	AOC, vitamina E e oxidabilidade da LDL	Marniemi et al. (2000)
Vinho tinto	250mL	Sem vinho	Saudáveis (15)	< 1 dia	↑ AOC e ↑ ácido úrico		Ventura et al. (2004)
Vinho tinto	300mL	Sem vinho	Saudáveis (3)	< 1 dia	↑ AOC		Cartron et al. (2003)
Vinho tinto	400mL	Solução hidrocalc.	Saudáveis (6)	< 1 dia	↑ AOC e ↑ vitamina E,	vitamina C e ácido úrico	Natella et al. (2001)
Extrato de semente de uva	300mg	Sem extrato de semente de uva	Saudáveis (8)	< 1 dia	↑ AOC	oxidabilidade da LDL	Natella et al. (2002)
Azeite de oliva	50mL	Fase inicial	Saudáveis (16)	< 1 dia	↑ AOC, ↓ peroxidação lipídica	vitamina E	Gimeno et al. (2002)
Azeite de oliva fortificado	47g (31mg de fenóis)	Azeite sem fenólicos	Saudáveis (12)	< 1 dia	↓ oxidabilidade da LDL	oxidabilidade da LDL	Visser et al. (2001)
Bebida de cacau	100mL (187mg flavanóis)	Bebida de cacau baixa em flavonoides	Saudáveis (20)	< 1 dia	↓ F <sub>2</sub> -isoprostano plasmática	AOC, MDA, vitamina C e E	Wiswedel et al. (2004)

Capacidade antioxidante (AOC), transpeptidase g-glutamil (γ-GT), 8-hidroxi-20-desoxiguanosina (8-OhdG), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), malondialdeído (MDA); substância reativa de ácido tiobarbitúrico (TBARS). Fonte: adaptada de Manach, Mazur e Scalbert (2005).

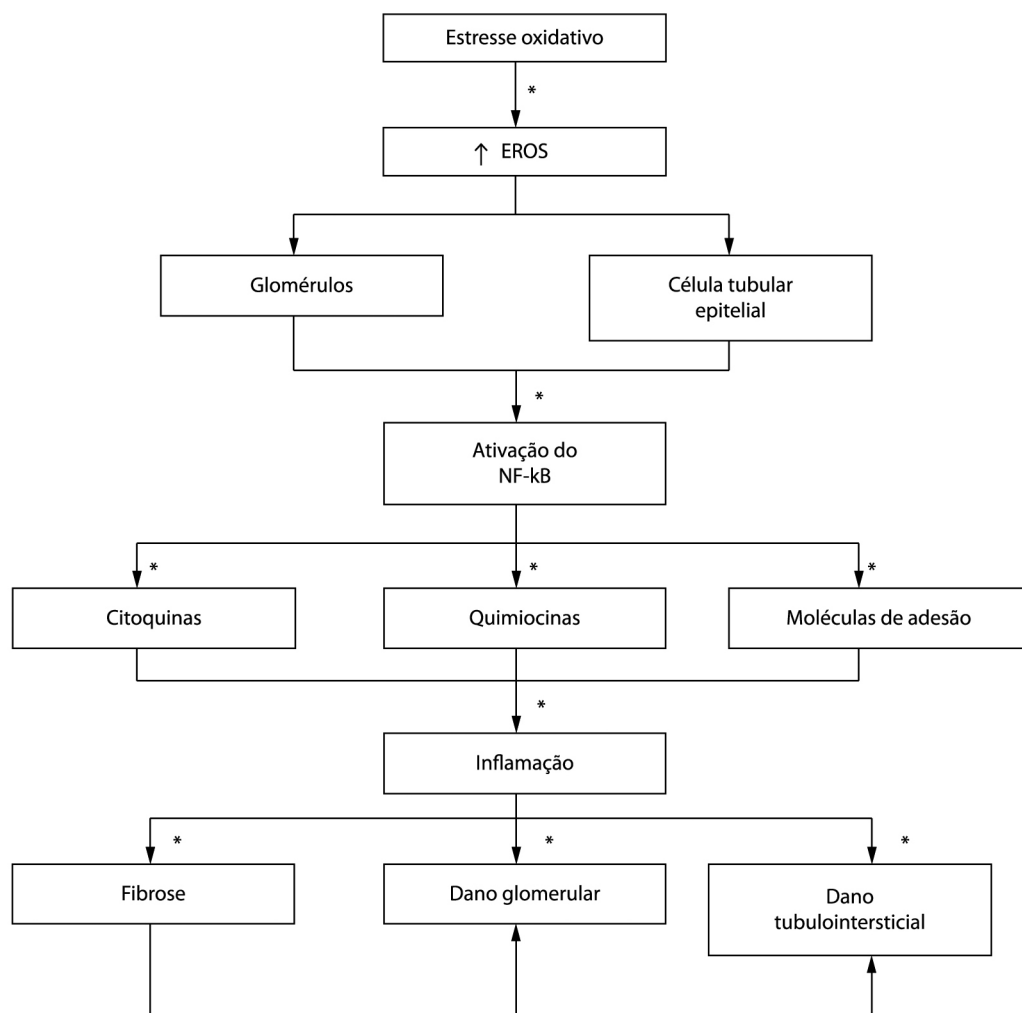


Figura 3 - Hipótese para explicar o efeito renoprotetor dos polifenóis contra o estresse oxidativo. \*Sítios para efeitos potenciais dos polifenóis (adaptado de RODRIGO; BOSCO, 2006).

Stockler-Pinto et al. (2010) avaliaram o efeito da suplementação da castanha-do-brasil sobre os níveis sanguíneos de selênio (Se) e glutathiona peroxidase (GSH-Px) em 81 pacientes em hemodiálise. Os pacientes receberam uma noz (cerca de 5g, com uma média de 58,1ug Se/g) por dia, durante 3 meses. Todos os pacientes apresentaram deficiência de Se antes da suplementação, sendo que, após os três meses de estudo, todos tiveram aumento dos níveis de Se plasmático e eritrocitário, bem como da atividade da enzima dependente de Se (GSH-Px).

Mafra et al. (2009) investigaram a influência da suplementação com 400 UI de  $\alpha$ -tocoferol/dia durante 120 dias sobre os níveis de LDL eletronegativa [LDL (-)] em 19 pacientes em hemodiálise e observaram redução dos níveis plasmáticos dessa molécula aterogênica.

Entretanto, existem poucos estudos sobre os benefícios dos polifenóis na DRC. Em estudo experimental, Rodrigo et al. (2002) ofereceram água, etanol, vinho tinto e vinho tinto sem álcool durante dez semanas para ratos nefrectomizados. Após determinação da capacidade antioxidante do plasma, dos níveis de ácido úrico e de enzimas antioxidantes (catalase, superóxido dismutase e glutatona peroxidase), além do *status* de peroxidação lipídica, os autores concluíram que o consumo do vinho, mesmo na sua forma não alcoólica, proporcionou melhora da defesa antioxidante plasmática e também no tecido renal desses ratos.

Estudos sobre efeitos do uso desses compostos também foram desenvolvidos em humanos com DRC. Em 2006, foram avaliados efeitos da ingestão de 100mL/dia de suco concentrado de uvas vermelhas por 14 dias em 26 pacientes em hemodiálise (HD) – 3 vezes/semana com duração de 3,5 a 4,5 horas de sessão – e 15 indivíduos saudáveis. Os autores observaram que, em ambos os grupos, o consumo do suco foi capaz de aumentar a capacidade antioxidante plasmática, reduzir as concentrações de LDL-oxidada, LDL-colesterol e lipoproteína B-100, além de promover aumento na concentração de HDL-colesterol e apoproteína A-I. Os autores concluíram que a suplementação com o suco exerceu efeito hipolipemiante, antioxidante e anti-inflamatório tanto nos indivíduos saudáveis como em pacientes em HD, sendo que este efeito pode ser considerado benéfico na prevenção de doença cardiovascular (CASTILLA et al., 2006).

Comparando-se a suplementação dietética de suco de uva e vitamina E durante 14 dias em pacientes submetidos à HD – 3 vezes/semana com duração de 3,5 a 4,5 horas de sessão –, Castilla et al. (2008) observaram que apenas o suco foi eficiente em reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol total e apolipoproteína B, e aumentar os níveis de HDL-colesterol. Tanto o suco quanto a vitamina E reduziram as concentrações plasmáticas de LDL-oxidada e atividade NADPH oxidase nos neutrófilos, sendo estes efeitos intensificados quando os suplementos foram combinados. Nesse caso, foi observada também redução nos biomarcadores inflamatórios, como a molécula de adesão intercelular-1 (MCP-1). Desta forma, a ingestão regular dos compostos fenólicos pelos pacientes com DRC pode estar relacionada à redução do risco de DCVs.

Considerando-se os seus efeitos antioxidantes, as evidências indicam uma possível contribuição dos polifenóis na prevenção da DCV nos pacientes com DRC, em virtude da redução do estresse oxidativo e da inflamação. No entanto, estudos clínicos randomizados são necessários para confirmar a hipótese de que a suplementação com alimentos fontes de compostos fenólicos é capaz de melhorar o estresse oxidativo e a inflamação nos pacientes com DRC.

## **CONCLUSÃO**

A utilização de polifenóis como agentes antioxidantes pode representar uma nova abordagem no combate aos danos provocados pelo excesso de radicais livres. Além disso, estes compostos podem interferir de maneira positiva nos mecanismos celulares, incluindo atividade enzimática e expressão gênica de fatores nucleares envolvidos no processo inflamatório. Desta forma, os compostos fenólicos, sejam estes presentes em alimentos – como uvas vermelhas, chá e azeite de oliva – ou suplementados na forma de cápsulas, são substâncias bioativas que parecem ser capazes de auxiliar no controle de complicações comuns na população com DRC, como o estresse oxidativo, a inflamação e as desordens cardiovasculares. Entretanto, são necessárias definições quanto à dose a ser utilizada e ao tempo, bem como um protocolo bem delineado para que se possam saber quais os mecanismo de ação desses compostos na DRC.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ABE, L. T.; DA MOTA, R. V.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. *Ciênc Tecnol Aliment.*, v. 27, n. 2, p. 394-400, 2007.
- AJILA, C. M.; LEELAVATHI, K.; RAO, U. J. S. P. Improvement of dietary fiber content and antioxidant properties in soft dough biscuits with the incorporation of mango peel powder. *J Cereal Sci.*, v. 48, p. 319-326, 2008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2007.10.001>
- ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos - Uma breve revisão. *Rev Inst Adolfo Lutz*, v. 66, n. 1, p. 232-240, 2007.
- ARRICK, D. M.; SUN, H.; PATEL, K. P.; MAYHAN, W. G. Chronic resveratrol treatment restores vascular responsiveness of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, v. 301, n. 3, p. H696-H703, 2011. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00312.2011>
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.*, v. 33, n. 1, p. 93-108, 2011.
- BUTTERFIELD, D. A.; CASTEGNA, A.; POCERNICH, C. B.; DRAKE, J.; SCAPAGNINIB, G.; CALABRESEC, V. Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.*, v. 13, p. 444-461, 2002. [http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00205-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00205-X)
- CARLUCCIO, M. A.; SICULELLA, L.; ANCORA, M. A.; MASSARO, M.; SCODITTI, E. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation. *Arter Thromb Vasc Biol.*, v. 23, p. 622-29, 2003. <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000062884.69432.A0>
- CASTILLA, P.; DÁVALOS, A.; TERUEL, J. L.; CERRATO, F.; LUCAS, M. F.; MERINO, J. L. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.*, v. 87, p. 1053-61, 2008.
- CASTILLA, P.; ECHARRI, R.; DÁVALOS, A.; CERRATO, F.; ORTEGA, H.; TERUEL, J. L. A Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr.*, v. 84, p. 252-262, 2006.
- CONTRERAS-CALDERÓN, J.; CALDERÓN-JAIMES, L.; GUERRA-HERNANDEZ, E.; GARCIA-VILLANOVA, B. Antioxidant capacity, phenolic content and vitamin C in pulp, peel and seed from 24 exotic fruit from Colombia. *Food Res Int.*, v. 44, p. 2047-2053, 2011.
- COSKUN, S. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull.*, v. 31, n. 5, p. 897-902, 2008. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.31.897>
- DANI, C.; OLIBONI, L. S.; AGOSTINI, F.; FUNCHAL, C.; SERAFINI, L.; HENRIQUES, J. A.; SALVADOR, M. Phenolic content of grapevine leaves (*Vitis labrusca* var. Bordo) and its neuroprotective effect against peroxide damage. *Toxicol Vitro.*, v. 24, p. 148-153, 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2009.08.006>
- DEGASPARI, C. H.; WASZCZYNSKY, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. *Visão Acad.*, v. 5, n. 1, p. 33-40, 2004.
- DESCAMPS-LATCHA, B.; WITIKO-SARSAT, V. Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie*, v. 24, n. 7, p. 377-379., 2003.
- DRAIBE, S. A. Insuficiência Renal Crônica. In: AJNEN, H.; SCHOR, N. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar Unifesp/ Escola Paulista de Medicina, Nefrologia*. São Paulo: Manole, 2002. p. 179-193.
- FALLER, A. L. K.; FIALHO, E. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. *Rev Saúde Pública*, v. 43, n. 2, p. 211-218, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000010>
- FRANCO, J. G.; LISBOA, P. C.; LIMA, N. S.; AMARAL, T. A. S.; PEIXOTO-SILVA, N.; RESENDE, A. C.; OLIVEIRA, E.; PASSOS, M. C.; MOURA, E.

- G. Resveratrol attenuates oxidative stress and prevents steatosis and hypertension in obese rats programmed by early weaning. *J Nutr Biochem.*, v. 24, p. 1-7, 2012.
- IKIZLER, T. A. Role of nutrition for cardiovascular risk reduction in chronic kidney disease patients. *Adv Chronic Kidney Dis.*, v. 11, n. 2, p. 162-71, 2004. <http://dx.doi.org/10.1053/j.arrrt.2004.01.008>
- ISHIMOTO, E. Y. *Atividade antioxidante in vitro em vinhos e sucos de uva*. 2003. 77 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição)-Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- ISHIMOTO, E. Y. *Efeito hipolipemiante e antioxidante de subprodutos da uva em hamsters*. 2008. 173 f. (Doutorado em Nutrição)-Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.
- ISHIMOTO, E. Y.; FERRARI, C. K. B.; BASTOS, D. H. M.; TORRES, E. A. F. S. In vitro antioxidant activity of Brazilian wines and grapes juices. *J Wine Res.*, v. 17, n. 2, p. 107-115, 2006. <http://dx.doi.org/10.1080/09571260601004203>
- KIM, J.; CHA, Y-N.; SURH, Y-J. A protective role of nuclearfactor-erythroid2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutation Res.*, v. 690 , n. 1-2, p. 12-23, 2010.
- KOBAYASHI, M.; SUGIYAMA, H.; WANG, D. M.; TODA, N.; MAESHIMA, Y.; YAMASAKI, Y. L. Catalase deficiency renders remnant kidneys more susceptible to oxidant tissue injury and renal fibrosis in mice. *Kidney Int.*, v. 68, p. 1018-1031, 2005. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00494.x>
- LEVEY, A. S.; CORESH, J.; BALK, E.; KAUSZ, A. T.; LEVIN, A.; STEFFES, M. W.; HOGG, R. J.; PERRONE, R. D.; LAU, J.; EKNOYAN, G.; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Intern Med.*, v. 139, n. 2, p. 137-147, 2003.
- LOCATELLI, F.; CANAUD, B.; ECKARDT, K. U.; STEVINKEL, P.; ZOCCALI, C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant.*, v. 18, n. 7, p. 1272-1280, 2003.
- MAFRA, D.; SANTOS, F. R.; LOBO, J. C.; DE MATOS GROSSO, D.; BARREIRA, A. L.; VELARDE, L. G. C. Alpha-tocopherol supplementation decreases electronegative low-density lipoprotein concentration [LDL(-)] in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*, v. 24, p. 1587-1592, 2009. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn760>
- MALACRIDA, C. R.; DA MOUTTA, S. Compostos fenólicos totais e antocianinas em suco de uva. *Ciência Tecnol Alim.*, v. 25, n. 4, p. 659-664, 2005.
- MAMEDE, M. E. O.; PASTORE, G. M. Compostos fenólicos do vinho: estrutura e ação antioxidante. *Bol CEPPA*, v. 22, n. 2, p. 233-252, 2004.
- MANACH, C.; MAZUR, A.; SCALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*, v. 16., 2005.
- MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.*, v. 79, p. 727-747, 2004.
- MARTIM, E. C. O.; PINTO, C. F.; WATANABE, M.; VATTIMO, M. F. F. Lesão Renal Aguda por Glicerol: Efeito Antioxidante da Vitis Vinifera. *Rev Bras Ter Intens.*, v. 19 , n. 3, p. 292-296, 2007.
- MARTIN, C. J.; GOEDDEKE-MERICKEL, C. M. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J.*, v. 2, n. 6, p. 683-685, 2005.
- NIJVELDT, R. J.; NOOD, E.; HOORN, D. E. C.; BOELENS, P. G.; NORREN, K.; LEEUWEN, P. A. M. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.*, v. 74, p. 418-425, 2001.
- OVERMAN, A.; BUMRUNGPET, A.; KENNEDY, A.; MARTINEZ, K.; CHUANG, C. C.; WEST, T. Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Int J Obes.*, v. 34, n. 5, p. 800-8, 2010. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.296>
- RAHMAN, I.; BISWAS, S. K.; KIRHAM, P. A. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol.*, v. 72,

- p. 1439-1452, 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2006.07.004>
- RENAUD, S.; DE LORGERIL, A. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary Herat disease. *Lancet*, 1992, v. 339, p. 1523-1526. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91277-F](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91277-F)
- RODRIGO, R.; BOSCO, C. Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. A review. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.*, v. 142, p. 317-327, 2006.
- RODRIGO, R.; RIVIERA, G.; ORELLANA, M.; ARAVA, J.; BOSCO, C. Rat kidney antioxidant response to long-term exposure to flavonol rich red wine. *Life Sci.*, v. 71, p. 2881-2895, 2002. [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)02140-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02140-9)
- SANTOS, L. P.; MORAIS, D. R.; SOUZA, N. E.; COTTICA, S. M.; BOROSKI, M.; VISENTAINER, J. V. Compounds and fatty acids in different parto f Vitis labrusca and V. vinifera grapes. *Food Res Int.*, v. 44, p. 1414-1418, 2011.
- SCALBET, A.; JOHSON, I. T.; SALTMARSH, M. Polyphenols antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr.*, v. 81, p. S215-S217, 2005.
- SHASTRI, S.; SARNAK, M. J. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.*, v. 56, p. 399-417, 2010. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.019>
- SILVERSTEIN, D. M. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol.*, v. 24, p. 1445-1452, 2009.
- SOARES, M.; WELTER, L.; KUSKOSK, E. M.; GONZAGA, L.; FEET, R. Compostos fenólicos e antioxidante da casca de uvas Niágara e Isabel. *Rev Bras Frutic.*, v. 30 , n. 1, p. 59-64, 2008.
- STOCKLER-PINTO, M. B.; MAFRA, D.; FARANGE, N. E.; BOAVENTURA, G. T.; COZZOLI, S. M. Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. *Nutrition*, v. 26, p. 1065-1069, 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.08.006>
- STOCLET, J. C.; NDIAYE, T. C. M.; OAK, M-H.; BEDOUI, J. E.; CHATAIGNEAU, M.; SCHINIKERTH, V. B. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.*, v. 500, p. 299-313, 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.034>
- VAZIRI, N. D. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*, v. 13, p. 93-99, 2004.
- VENDANA, M. I. S.; ZIEMER, C.; MIGUEL, O. G.; PORTELLA, A.; CANDIDO, L. M. B. Efeito do processamento na atividade antioxidante de uva. *Alim Nutr.*, v. 19 , n. 2, p. 159-165, 2008.
- VINSON, J. A.; TEUFEL, K.; WU, N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis*, v. 156, p. 67-72, 2001. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00625-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00625-0)
- WADDINGTON, E.; PUDDEY, I. B.; CROFT, K. D. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.*, v. 79, p. 54-61, 2004.

Recebido para publicação em 27/11/12.

Aprovado em 19/09/13.



