

ESTRESSE OXIDATIVO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O PAPEL DOS ANTIOXIDANTES NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA

Taiane Belinati Loureiro Kubrusly;
Aristocles Lima Oliveira;
Elio de Paula Assis Martins;
Patricia Eunice dos Santos;
Josielle Helainy Luiz da Silva;
Luiz Aurélio Braga Pereira;
Patricia Bobek;
Cinthia Helena da Matta Fernandes;
Debora Petrella Perino;
Frederico Paragui Sampaio

Resumo As doenças cardiovasculares (DCVs) permanecem como a principal causa de morbimortalidade no mundo, sendo fortemente associadas a fatores como hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, tabagismo e sedentarismo. A compreensão da fisiopatologia dessas doenças tem avançado consideravelmente, e um dos mecanismos centrais envolvidos em sua progressão é o estresse oxidativo. Este ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, promovendo lesão celular, inflamação crônica e disfunção endotelial – eventos-chave na aterogênese. Nesse contexto, os antioxidantes vêm ganhando atenção crescente na cardiologia preventiva e terapêutica. Substâncias antioxidantes, sejam endógenas (como a glutatona e enzimas como superóxido dismutase e catalase) ou exógenas (vitaminas C e E, polifenóis, carotenoides, entre outros), atuam neutralizando as EROs, reduzindo o dano oxidativo aos tecidos cardiovasculares. Estudos experimentais e clínicos têm mostrado que dietas ricas em compostos antioxidantes – como a dieta mediterrânea – estão associadas à redução do risco cardiovascular. Além disso, há evidências promissoras sobre o papel de certos suplementos antioxidantes em populações específicas, embora ainda existam controvérsias quanto à sua eficácia isolada e segurança em longo prazo. Compreender a interação entre estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, portanto, é essencial para adotar estratégias terapêuticas mais eficazes e integradas. A abordagem antioxidante, conjuntamente com mudanças no estilo de vida e ao controle rigoroso dos fatores de risco, pode representar um importante aliado na prevenção primária e secundária das DCVs. No entanto, é importante a análise crítica das evidências disponíveis, a fim de evitar a prescrição indiscriminada de suplementos, e promover a orientação baseada em hábitos alimentares e comportamentais sustentáveis e cientificamente embasados.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Estresse oxidativo. Antioxidantes. Disfunção endotelial. Espécies reativas de oxigênio.

1. INTRODUÇÃO

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são pequenos agentes reativos, gerados tanto em processos patológicos quanto fisiológicos. As ROS agem como um sinalizador secundário e participam da modulação de certas funções biológicas, incluindo a regulação da morte celular. Isso é significativo, pois a interrupção da regulação da morte celular contribui para o desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) – principal causa de morte global –, sendo esse processo comprometido pela ocorrência de estresse oxidativo, secundário à superprodução de ROS¹⁻³. As ROS se envolvem com inúmeras moléculas, abrangendo vários pequenos compostos inorgânicos, carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Isso pode resultar na degradação irreversível da função da molécula alvo⁴.

Além de regular a morte celular, as ROS também participam da modulação da resposta inflamatória, regulação do tônus vascular, oxidação do colesterol LDL (LDL-c) e crescimento celular. Sua concentração na parede arterial aumenta em condições como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose⁵. Nesse caso, podem contribuir para o surgimento da síndrome metabólica⁶. O papel das ROS no desenvolvimento e progressão da aterosclerose também abrange a oxidação do DNA nas células

da parede vascular e a disfunção endotelial, além de causar impacto negativo na estabilidade da capa fibrosa. Tudo isso provoca rupturas da placa aterosclerótica e pode afetar adversamente a frequência de complicações cardiovasculares, como o infarto do miocárdio (IM)⁷.

As ROS também podem causar uma diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), reduzindo assim a vasodilatação dependente do endotélio e contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial⁸. Também geram um impacto negativo no receptor de rianodina tipo 2 (RyR2), responsável por regular a homeostase do íon cálcio nos átrios do coração, induzindo sua disfunção, o que pode contribuir ainda mais para o desenvolvimento de fibrilação atrial (FA)⁹. Outros distúrbios podem ser observados no tecido cardíaco, onde as ROS iniciam cascatas de sinalização envolvidas na inflamação, contratilidade prejudicada, fibrose intersticial ou hipertrofia miocárdica, influenciando a arquitetura e a função celular e desempenhando um papel na lesão cardíaca. Todos esses mecanismos estimulam o desenvolvimento de DCV¹⁰. As fontes de ROS incluem disfunção mitocondrial, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, xantina oxidase, óxido nítrico oxidase, retículo endoplasmático (RE) ou outros, como xenobióticos, radiação, ar poluído, produtos químicos ou certos medicamentos¹¹.

Atualmente, a DCV é uma das principais causas de baixa qualidade de vida e mortalidade em países desenvolvidos, com o estresse oxidativo desempenhando um papel de destaque¹². Porém, o organismo não é indefeso contra a ROS. Ele possui uma gama de antioxidantes, que são substâncias que retardam ou inibem o processo de oxidação, mesmo quando sua concentração é relativamente baixa. Os antioxidantes podem ser categorizados em tipos endógenos e exógenos, além daqueles que eliminam indiretamente ROS, modulando várias vias de sinalização, e daqueles que eliminam diretamente ROS. Os endógenos também são subdivididos em enzimáticos e não enzimáticos¹³. Dentro da categoria de antioxidantes enzimáticos endógenos, os principais representantes incluem a superóxido dismutase (SOD), que está presente em todas as células do corpo, seguida pela glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Os antioxidantes não enzimáticos incluem, entre outros, vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina A (betacaroteno), vitamina C (ácido ascórbico), ácido úrico, glutathione (GSH), flavonoides, albumina e ceruloplasmina¹⁴. Além das capacidades antioxidantes naturais do corpo, há um interesse crescente na utilização potencial de antioxidantes na terapia de doenças causadas pelo estresse oxidativo, incluindo as DCVs¹⁵.

2. SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES NA PRÁTICA CLÍNICA

O termo antioxidantes define substâncias químicas que retardam os danos causados pelo oxigênio aos organismos. Os antioxidantes são um dos mecanismos que o organismo usa para lutar contra o estresse oxidativo, com o objetivo de equilibrar os efeitos negativos dos agentes oxidantes e proteger as células dos danos oxidativos. É possível identificar dois macrogrupos de antioxidantes: aqueles que são produzidos pelo próprio corpo (antioxidantes endógenos) e aqueles que derivam de fontes alimentares (antioxidantes exógenos)¹⁶.

Os antioxidantes endógenos são divididos em duas classes: antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Antioxidantes enzimáticos correspondem à catalase (CAT), que degrada o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) em água e oxigênio; a glutathione redutase (GRx), a glutathione peroxidase (GPx), que catalisa a redução de H₂O₂ pela forma reduzida de glutathione (GSH), criando uma ponte de glutathione com outra molécula de glutathione (GSSG); e a superóxido dismutase (SOD), que catalisa a dismutação do radical ânion superóxido (O₂⁻) em H₂O₂ e oxigênio (O₂)¹⁶.

Os antioxidantes não enzimáticos incluem nutrientes que não são produzidos pelo corpo e, portanto, precisam ser incluídos na dieta. Essa classe de antioxidantes é encontrada em frutas, vegetais e peixes e são extremamente importantes, pois cada um desempenha um papel na neutralização do estresse oxidativo^{17,18}. De acordo com seu papel na redução do risco cardiovascular mediado pelo estresse oxidativo, essas moléculas exógenas podem representar uma ferramenta útil na prática clínica¹⁹. Especificamente, extratos naturais, como polifenóis, exercem uma atividade antioxidante que inclui a supressão da formação de ROS, pela inibição de enzimas envolvidas em sua produção, como NOX2, eliminação de ROS ou regulação positiva ou proteção das defesas antioxidantes²⁰⁻²². Os antioxidantes mais utilizados incluem:

2.1 Vitaminas E e C

A vitamina E é um forte antioxidante, dissolúvel em gordura e apresenta oito estereoisômeros. Apenas o α -tocoferol é bioativo em humanos. A principal função da vitamina E é proteger o corpo contra a peroxidação lipídica. Foi demonstrado que altas dosagens (≥ 400

UI/dia ou mais por pelo menos 1 ano) podem ser perigosas e podem aumentar o risco de morte. Além disso, uma análise dose-resposta mostrou uma relação estatisticamente significativa entre a dosagem de vitamina E e a mortalidade por todas as causas, com um risco aumentado de dosagens maiores que 150 UI/dia²³. O efeito da suplementação de vitamina E na prevenção de DCVs é controverso. As análises de 16 ensaios clínicos randomizados de tratamento com vitamina E mostraram que, em comparação aos controles, a vitamina E administrada isoladamente diminuiu significativamente o IM²⁴.

Suplementos contendo vitamina E reduziram significativamente o risco de mortalidade cardiovascular²⁵. No entanto, as análises de 15 ensaios relatando dados sobre 188.209 participantes mostraram que a suplementação de vitaminas antioxidantes (vitamina E, β -caroteno e vitamina C) não tem efeito na incidência de eventos cardiovasculares graves, IM, acidente vascular cerebral, morte total e morte cardíaca²⁵.

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é um antioxidante solúvel em água com um papel fundamental na eliminação de várias ROS e espécies reativas de nitrogênio (RNS). A atividade antioxidante da suplementação de vitamina C resultou em efeitos positivos, quando administrada em concentrações que variaram de 500 a 2.000 mg/dia. No caso de alto consumo, a vitamina C e seus metabólitos, como ácido desidroascórbico, ácido 2,3-dicetogulônico e ácido oxálico, são excretados pelos rins em humanos²⁶.

A vitamina C geralmente não é tóxica, mas em altas doses (2–6 g/dia) pode causar distúrbios gastrointestinais ou diarreia. Porém, esses efeitos colaterais não são graves e podem ser facilmente revertidos reduzindo sua ingestão²⁷. Evidência sugerem que a vitamina C pode estar associada a um impacto favorável no risco de DCV. Doses de vitamina C maiores que 500 mg/dia foram associadas a efeitos benéficos na função endotelial, com efeitos mais fortes em pacientes com maior risco de DCV, como em pacientes ateroscleróticos, diabéticos e com insuficiência cardíaca²⁸.

As análises de 13 ensaios envolvendo 1956 pacientes após cirurgia cardíaca mostraram que a vitamina C reduziu significativamente a incidência de FA pós-operatória e o risco de eventos adversos²⁹. Finalmente, os efeitos das vitaminas E e C estão estritamente correlacionados. De fato, em pacientes com doença arterial coronariana, a suplementação com 2 g de vitamina C com 600 mg de vitamina E por via oral aumentou a vasodilatação dependente do endotélio na circulação radial³⁰.

2.2 Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6

Esses tipos de ácidos graxos, caracterizados por uma longa cadeia alifática, são essenciais para a saúde humana. Eles não podem ser sintetizados, então devem ser ingeridos por meio dos alimentos. Os ácidos graxos ômega-3 são divididos em três tipos diferentes: ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosaexaenoico (DHA) e ácido alfa-linolênico (ALA). O EPA e o DHA estão encontrados nos peixes e podem ser usados pelo corpo sem serem alterados. O ALA, que está presente em grandes quantidades nas nozes, deve ser convertido em EPA e DHA³¹. Os ácidos graxos ômega-3 estão são considerados anti-inflamatórios, no combate ao processo de doenças crônicas. Embora a quantidade ideal a ser ingerida não esteja estabelecida, evidências de estudos prospectivos de prevenção secundária sugerem que a ingestão de EPA + DHA, variando de 0,5 a 1,8 g por dia – como peixes gordurosos ou suplementos – reduz o número de mortes por doenças cardíacas. Os ensaios de intervenção com suplementos de ácidos graxos ômega-3 não relataram reações adversas graves nas doses administradas. Os efeitos adversos mais comuns das preparações de óleo de peixe, em dosagens mais altas, incluem náuseas, arrotos de peixe e fezes moles. Além disso, a administração em altas doses demonstrou prolongar o tempo de sangramento³².

Existem muitas evidências clínicas que apoiam os efeitos benéficos da suplementação de EPA e DHA na saúde cardiovascular. O tratamento de pacientes com IM agudo, com quatro cápsulas de 1 g por dia contendo ésteres etílicos de EPA (465 mg) e DHA (375 mg), foi associado a uma redução da remodelação ventricular esquerda adversa, fibrose miocárdica não infartada e biomarcadores séricos de inflamação sistêmica³³. Em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) administrados com 1800 mg/dia de EPA após intervenção coronária percutânea (ICP), a morte por causa cardiovascular foi significativamente reduzida³⁴.

Em adultos com alto risco cardiovascular, a administração de ácidos graxos ômega-3 (1800 mg/dia por 12 semanas) melhorou a rigidez arterial e a função endotelial³⁵. A suplementação com éster etílico ômega-3 (1,86 g de EPA e 1,5 g de DHA diariamente) para indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) estável atenua a progressão da placa fibrosa em comparação ao placebo³⁶. A administração de 2 g duas vezes ao dia de icosapent etil (IPE),

que é um éster etílico de EPA altamente purificado e estável, a pacientes com DCV estabelecida ou com diabetes e outros fatores de risco, reduziu o risco de eventos isquêmicos, incluindo morte cardiovascular em comparação ao placebo³⁷.

Em pacientes tratados com estatina com risco cardiovascular aumentado, 4 g/dia de IPE reduziu de forma significativa os triglicerídeos, o colesterol total, o LDL oxidado, a PCR-us e outros parâmetros aterogênicos e inflamatórios³⁸. As análises de 14 ensaios clínicos randomizados (71.899 indivíduos) mostraram um risco 8% menor de morte cardíaca nos braços de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 de cadeia longa em comparação aos controles³⁹. Para ALA, uma ingestão total de 1,5 a 3 g por dia parece benéfica, embora ainda sejam necessários dados definitivos de ensaios clínicos prospectivos e randomizados⁴⁰.

2.3 Polifenóis

Polifenóis são compostos naturais sintetizados exclusivamente por plantas, com características químicas relacionadas a substâncias fenólicas. Estudos epidemiológicos sugerem que dietas ricas em polifenóis podem estar associadas à redução da incidência de DCV, devido às suas propriedades antitrombóticas, anti-inflamatórias e antiagregantes. Os polifenóis podem ser simplesmente classificados em flavonoides e não flavonoides⁴¹.

2.3.1 Não-flavonoides

Os não flavonoides incluem ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas. Entre os não flavonoides, o resveratrol é um estilbenoide que conta com uma infinidade de benefícios terapêuticos, incluindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, antiplaquetárias, anti-hiperlipidêmicas, imunomoduladoras, cardioprotetoras, vasorrelaxantes e neuroprotetoras⁴². Foi demonstrado que doses de resveratrol menores que 0,5 g por pessoa podem ser suficientes para diminuir os níveis de glicose no sangue, melhorar a ação da insulina e gerar efeitos cardioprotetores e outros efeitos favoráveis⁴³. Uma revisão sobre resveratrol nos últimos 10 anos mostrou que sua administração repetida e moderada é melhor do que a administração de uma única dose mais alta. Uma dose segura e eficiente é de 1 g ou mais por dia. Porém, a ingestão de resveratrol é segura em uma dose de até 5 g⁴⁴.

2.3.2 Flavonoides

Os flavonoides, uma família de compostos polifenólicos, são antioxidantes potentes, presentes na maioria das plantas, e classificados em sete classes. Eles são divididos em vários subgrupos, correspondentes a diferentes classes de plantas, que têm múltiplos efeitos no corpo humano⁴⁵. Existem milhares de flavonoides que podem ser encontrados em plantas em diferentes quantidades e combinações. As evidências hoje disponíveis sugerem que o consumo a longo prazo de alimentos ricos em flavonoides pode estar associado a um menor risco de doença cardíaca isquêmica (DIC) fatal e não fatal, doença cerebrovascular e DCV total⁴⁶. A toxicidade dos flavonoides é muito baixa. Porém, como precaução, doses menores que 1 mg por adulto por dia foram recomendadas para humanos⁴⁷. Em doses mais altas, os flavonoides podem atuar como mutagênicos, pró-oxidantes que geram radicais livres e como inibidores de enzimas-chave envolvidas no metabolismo hormonal⁴⁸.

2.4 Carotenoides

O betacaroteno é um membro dos carotenoides, uma família de provitaminas que podem ser convertidas em vitamina A e são naturalmente encontradas em vegetais e frutas. Os carotenoides são antioxidantes fortes, pois podem eliminar os radicais livres de oxigênio do corpo. Carotenoides com oxigênio na estrutura, como a fucoxantina e a astaxantina, também provaram suprimir a expressão das citocinas IL-6, TNF- α e IL-1 β e agem como compostos pró e anti-inflamatórios⁴⁹. Relatórios epidemiológicos mostraram uma correlação entre a ingestão elevada de carotenoides na dieta e a prevenção de DCV⁵⁰.

Um perfil mais seguro para carotenoides não pró-vitamina A (até 20 mg/dia para luteína e 75 mg/dia para licopeno) e 2–4 mg/dia de betacaroteno foi sugerido⁵¹. No entanto, para o betacaroteno, foram relatados efeitos adversos graves em ensaios clínicos prospectivos randomizados em larga escala – quatro anos de suplementação com 20 a 30 mg de betacaroteno por dia foram associados a um risco aumentado de câncer de pulmão e DCV entre fumantes e trabalhadores expostos ao amianto⁵².

2.5 Selênio

O selênio é um mineral essencial da dieta, que pode ser encontrado em concentrações muito baixas em frutos do mar, carne, alguns vegetais e fígado. O selênio é um cofator de enzimas, como a glutatona peroxidase (GSH-Px), que é uma potente enzima antioxidante. A dose dietética recomendada de selênio – estimada como suficiente para atender às necessidades nutricionais de quase todos os adultos saudáveis – é de 55 µg/dia. A toxicidade do selênio pode ocorrer com a ingestão aguda ou crônica em excesso. Os sintomas de toxicidade do selênio incluem náusea, vômito, descoloração das unhas, fragilidade, perda de cabelo, fadiga, irritabilidade⁵³.

O efeito cardioprotetor do selênio ainda é controverso, provavelmente devido às evidências limitadas de ensaios disponíveis até o momento. Em estudos observacionais, um aumento de 50% nas suas concentrações foi associado a uma redução de 24% no risco de DAC⁵⁴. Em um estudo clínico, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, 200 µg/dia de selênio por 12 semanas tiveram efeitos benéficos no metabolismo da insulina e marcadores de risco cardiometabólico⁵⁵. Porém, uma meta-análise de 12 ensaios, que incluíram 19.715 participantes randomizados para suplementação de selênio, mostraram que não houve efeitos estatisticamente significativos na mortalidade por todas as causas, mortalidade por DCV ou todos os eventos de DCV (fatais e não fatais)⁵⁶.

2.6 Ácido alfa-lipoico

O ácido alfa-lipoico é um componente organossulfurado produzido a partir de plantas, animais e humanos. Ele tem um papel duplo no corpo, pois é um antioxidante e um cofator para enzimas envolvidas no complexo 2-oxoglutarato desidrogenase. É sintetizado pelo ser humano em um número baixo, mas as quantidades produzidas não são suficientes para atender à necessidade energética da célula. Assim, o ácido alfa-lipoico é obtido principalmente da dieta, o que inclui o consumo de carne, vegetais e frutas. Em humanos, quando suplementado na faixa terapêutica de 200 a 1800 mg/dia, tem inúmeras propriedades clinicamente valiosas. Por exemplo, estudos apoiaram o uso potencial do ácido alfa-lipoico no diabetes, como o principal fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças humanas, incluindo aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio⁵⁷.

2.7 Coenzima Q10

Coenzima Q10 (CoQ10) é uma substância natural, lipossolúvel, semelhante a uma vitamina, envolvida na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e, portanto, essencial para produzir energia no corpo. Está presente no coração e no fígado e pode ser assimilada com o consumo de carne, algumas frutas e vegetais e soja⁵⁸. Com base em vários dados de ensaios clínicos, sua avaliação de risco indica que o nível de segurança é de 1200 mg/dia/pessoa, sugerindo que a CoQ10 é altamente segura para uso como suplemento dietético⁵⁹.

Dados também indicam que seu impacto na expressão de muitos genes envolvidos no metabolismo, transporte celular, controle de transcrição e sinalização celular, a tornam um potente regulador genético. Por isso, a suplementação de CoQ10 é útil em doenças associadas à sua deficiência, que inclui diabetes mellitus, doenças mitocondriais e doenças cardiovasculares⁶⁰. Pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave randomizados para CoQ10 (300 mg por dia) além da terapia padrão, após dois anos, apresentaram redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, hospitalização e melhora dos sintomas⁶¹.

A dosagem diária do suplemento de CoQ10 variou de 60 a 300 mg e também resultou em um aumento líquido na fração de ejeção de 3,67% em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva⁶². As análises de oito ensaios – correspondente a um total de 267 participantes – mostraram que, em pacientes com DAC, suplementação de CoQ10 diminuiu significativamente o colesterol total e aumentou os níveis de colesterol HDL⁶³.

3. SUPLEMENTAÇÃO ANTIOXIDANTE E RISCO CARDIOVASCULAR

3.1 Hipertensão

A fisiopatologia da hipertensão envolve uma interação complexa de múltiplos efetores vasculares, incluindo a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e dos mediadores inflamatórios. Estresse oxidativo e disfunção endotelial são observados em indivíduos hipertensos e têm um papel causal nos processos moleculares que levam à hipertensão⁶⁴.

Tousoulis et al⁶⁴ avaliaram o efeito de altas doses de vitamina C e vitamina E na função endotelial em pacientes hipertensos. Eles descobriram que o pré-tratamento com vitaminas falhou em prevenir a redução da homocisteinemia, induzida por metionina, na dilatação dependente do endotélio, apesar da redução da peroxidação induzida por vitaminas. Em outro estudo com pacientes hipertensos, a suplementação com vitaminas antioxidantes C e E reduziu a pressão arterial e os biomarcadores de estresse oxidativo, além de aumentar a fluidez pela proporção de PUFA na membrana. A redução do estresse oxidativo e as alterações na fluidez da membrana modulam positivamente a atividade da (Na, K)-ATPase, responsável pela redução da pressão arterial⁶⁵.

Em homens e mulheres pré-hipertensos, o efeito da quercetina e da epicatequina nas concentrações de metilglioxal (MGO) e produtos finais de glicação avançada (AGEs) foi avaliado. Os resultados mostraram que a quercetina, mas não a epicatequina, diminuiu a concentração plasmática de MGO, que é um intermediário dicarbonil reativo e um precursor de AGEs⁶⁶. Seguindo o mesmo raciocínio, Saarenhovi et al⁶⁷ observaram uma melhora aguda significativa na FMD% máxima após a suplementação de epicatequina, mas não estatisticamente significativa em comparação ao placebo.

Poucos estudos avaliaram o efeito da suplementação de CoQ10. Em pacientes levemente hipertensos, sua suplementação foi eficaz na redução de alguns fatores pró-inflamatórios, como IL6 e hs-CRP. Além disso, a CoQ10 aumentou os níveis de adiponectina, uma adipocina com efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos, que pode estar envolvida na progressão da hipertensão⁶⁸. A terapia adjuvante com CoQ10 não foi associada a reduções estatisticamente significativas na pressão arterial sistólica ou diastólica ou na frequência cardíaca⁶⁹.

3.2 Diabetes

Como o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão do diabetes e suas complicações relacionadas, vários suplementos antioxidantes foram testados. A suplementação com antioxidantes em diabéticos exerce efeitos benéficos capazes de melhorar a condição clínica e atenuar ou prevenir a patogênese e complicações diabéticas. A suplementação de vitamina C ou vitamina E melhora o açúcar no sangue em jejum (FBS), o perfil lipídico, a insulina, a avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR)⁷⁰⁻⁷² e, em seguida, aumenta o perfil antioxidante e reduz os biomarcadores oxidativos^{71,73,74}.

No entanto, outros estudos não apoiam o efeito benéfico da suplementação de vitaminas. Por exemplo, nenhuma diferença foi observada na medição da função endotelial e na capacidade antioxidante plasmática total (TAOC) antes e depois da terapia combinada de vitamina C e E ou nas concentrações plasmáticas de oxifitosterol e outros biomarcadores oxidativos^{70,72}. Os efeitos antioxidantes da suplementação de resveratrol na atenuação do aumento do estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus foram investigados em vários estudos⁷⁵⁻⁷⁹.

Em pacientes suplementados com resveratrol, os índices glicêmicos, como açúcar no sangue em jejum, HbA1c, níveis de insulina e resistência à insulina, foram todos significativamente diminuídos no grupo resveratrol em comparação com o grupo placebo, e melhora a rigidez arterial, conforme indicado pela diminuição do índice vascular cardio-tornozelo, que é um marcador clínico substituto da aterosclerose^{75,78,79}. Os mecanismos por trás desses efeitos metabólicos podem ser resultados de uma diminuição induzida pelo resveratrol no estresse oxidativo. Após a suplementação com resveratrol, os pacientes diabéticos apresentaram biomarcadores de estresse oxidativo reduzidos, conforme indicado pelos níveis reduzidos de NO, MDA e ânion superóxido. Uma diminuição na taxa de excreção urinária de orto-tirosina também foi observada com o tratamento com resveratrol, indicando um menor grau de produção de radicais livres hidroxila nesses pacientes⁷⁹.

Paralelamente à redução dos biomarcadores oxidativos, foi observado um melhor estado antioxidante com um aumento significativo dos níveis de SOD, GSH-Px e CAT. As propriedades antioxidantes do resveratrol podem resultar de seus efeitos diretos ao atuar como um eliminador de radicais livres, assim como de sua capacidade de ativar indiretamente enzimas antioxidantes e outros mecanismos. Esses efeitos indiretos podem ser conferidos por meio do aumento da expressão de SIRT-1 que foi associado à redução significativa do conteúdo de H3K56ac e ao aumento da atividade antioxidante sérica em pacientes com DM2. Essas descobertas apoiam a noção de que o resveratrol diminui o estresse oxidativo por meio de seus

amplios efeitos antioxidantes diretos e indiretos, e isso pode ser uma abordagem promissora para a prevenção e tratamento do diabetes mellitus⁷⁷.

Apenas um estudo, um ensaio clínico duplo-cego randomizado cruzado controlado, avaliou o efeito da suplementação de betacaroteno. O consumo de alimentos simbióticos fortificados com betacaroteno resultou em uma diminuição significativa na insulina, HOMA-IR e um aumento significativo no óxido nítrico plasmático e glutathiona (GSH)⁸⁰. Da mesma forma, suplementos de selênio para pacientes com DM2 resultaram em uma diminuição significativa na insulina e HOMA-IR contextualmente a um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de capacidade antioxidante total (TAC)^{81,82}.

Vários estudos avaliaram o efeito de um suplemento contendo ácido lipoico no controle glicometabólico e marcadores de estresse oxidativo. Derosa et al⁸³ descobriram que o suplemento alimentar contendo ácido alfa-lipoico reduz a glicemia plasmática em jejum, a hemoglobina glicada (HbA1c) e a insulina plasmática em jejum com uma melhora do perfil lipídico. O efeito antioxidante resultou em um aumento de SOD e GSH-Px e uma diminuição de MDA⁸⁴.

Da mesma forma, Zhao et al⁸⁵ descobriram que o ácido alfa-lipoico era seguro e eficaz no tratamento de DM2, pois a glicemia, os lipídios e o HOMA-IA do grupo experimental diminuíram significativamente. O estresse oxidativo foi afetado pela suplementação, pois um aumento nos níveis plasmáticos de SOD e GSH-Px e uma diminuição no MDA foram encontrados. A eficácia da suplementação oral de ácido alfa-lipoico no estado glicêmico também foi confirmada por outro estudo, mas com ligeira eficiência em biomarcadores relacionados ao estresse oxidativo⁸⁴. Finalmente, a suplementação de ácido alfa-lipoico não reduziu as concentrações plasmáticas de oxifitosterol e oxicolesterol⁷².

3.3 Hipercolesterolemia

A interação da combinação de estatinas com ácidos graxos n-3 no estresse oxidativo foi avaliada em mulheres hipercolesterolêmicas que receberam uma mistura de EPA e DHA. Os resultados mostraram que as estatinas e os ácidos graxos n-3 aumentaram o estresse oxidativo como resultado do aumento do malondialdeído plasmático, enquanto a atividade da SOD reduziu a expressão da catalase⁸⁶. Consequentemente, a administração de ácidos graxos n-3 em pacientes tratados com estatinas não tem efeito no parâmetro de estresse oxidativo, que é o STAT-8-isoprostanos, e na função endotelial. Porém, a combinação de estatinas e ácido graxo n-3 inibe a agregação plaquetária, altera o estado inflamatório e afeta positivamente a pressão arterial diurna⁸⁷. Apenas um estudo avaliou o efeito do resveratrol em pacientes hipercolesterolêmicos. Nesses pacientes, com maior demanda por atividade antioxidante, devido aos níveis mais elevados de colesterol, o consumo de resveratrol aumentou significativamente os níveis de vitamina E sem alterações no TAC ou nos níveis de colesterol total⁸⁸.

3.4 Obesidade

O efeito da suplementação antioxidante em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamação e função hepática foi avaliado em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos randomizados para intervenção com antioxidantes diários – vitamina E, vitamina C e selênio – ou placebo. Os resultados mostraram que a suplementação melhorou o equilíbrio antioxidante-oxidante, aumentando o status antioxidante e reduzindo os biomarcadores de estresse oxidativo F(2)-isoprostanos e metabólitos de F(2)-isoprostanos, mas não afetou os marcadores inflamatórios medidos⁸⁹.

Infusões intravenosas de vitamina C em indivíduos com sobrepeso ou obesos grau I reduziram a carbonilação de proteínas, uma das modificações oxidativas irreversíveis mais prejudiciais da proteína e uma das principais características dos distúrbios relacionados ao estresse oxidativo⁹⁰. A suplementação de ácido linoleico conjugado mais vitamina E melhorou a resistência à insulina, distúrbios lipídicos, estresse oxidativo à medida que a capacidade antioxidante total aumentou e o MDA diminuiu significativamente em pacientes obesos com NAFLD⁹¹.

Estudos avaliaram o efeito do resveratrol. Os polifenóis combinados epigallocatequina-galato e resveratrol suplementados em indivíduos obesos diminuíram a expressão de vias relacionadas ao metabolismo energético, estresse oxidativo e inflamação⁹². De Groote et al⁹³ demonstraram que a suplementação de trifosfato de resveratrol pode contribuir para uma redução significativa da expressão do gene do estresse oxidativo. Além disso, a suplementação diária e crônica de resveratrol mantém a função circulatória saudável na função obesa, conforme indicado por um aumento de 23% na FMD em comparação ao placebo⁹⁴. Wong et al⁹⁵, por sua

vez, confirmaram o efeito positivo do resveratrol na função vascular ao demonstrarem que o resveratrol aumentou a FMD de maneira relacionada à dose.

Entre a suplementação antioxidante, vários estudos se concentraram nos efeitos do ácido alfa-lipoico. O tratamento de curto prazo com suplementação de ácido alfa-lipoico, em indivíduos obesos com tolerância à glicose prejudicada, melhora a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico plasmático. Ao mesmo tempo, produtos oxidativos plasmáticos, como MDA e 8-iso-prostaglandina, e marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), diminuíram enquanto a adiponectina aumentou⁹⁶.

Um efeito benéfico também foi alcançado por uma suplementação combinada de ácido alfa-lipoico, carnosina e tiamina, que foi capaz de reduzir os níveis de glicose e HbA1c e os níveis de hidroperóxido sérico⁹⁷. No entanto, McNeilly et al⁹⁸ descobriram que, em indivíduos obesos com tolerância à glicose prejudicada, embora o estado oxidante total fosse menor, a ingestão de ácido alfa-lipoico pode aumentar a aterogenicidade do LDL. Quando o ácido alfa-lipoico é combinado com exercícios, esse efeito aterogênico é abolido. Finalmente, o ácido alfa-lipoico administrado por via oral não protegeu contra a resistência à insulina induzida por lipídios em humanos com sobrepeso e obesos. Após a infusão de intralipídio mais heparina, para aumentar os ácidos graxos livres plasmáticos, a sensibilidade à insulina foi prejudicada mesmo no caso do pré-tratamento com ácido alfa-lipoico⁹⁹.

3.5 Tabagismo

Foi demonstrado que o estresse oxidativo induzido pela fumaça do cigarro é responsável pela ativação do endotélio, por meio da expressão de moléculas de adesão e da ativação de macrófagos e plaquetas, contribuindo para a disfunção endotelial. O efeito direto dos compostos da fumaça é a superprodução de ROS, que induz a perda de células endoteliais por meio de processos de apoptose ou necrose¹⁰⁰.

O efeito da vitamina E foi avaliado em fumantes saudáveis que pararam de fumar por sete dias. A suplementação de curto prazo rica em γ -T, em combinação com a cessação do tabagismo, melhorou a função endotelial vascular – conforme indicado pelo aumento da dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD) em 1,3%. Além disso, os níveis pró-inflamatórios de mediadores, como TNF- α e mieloperoxidase, diminuíram após suplementos ricos em γ -T, e eles foram inversamente relacionados à FMD. No entanto, a suplementação não afeta o LDL oxidado plasmático e os F2-isoprostanos urinários¹⁰⁰.

Em fumantes saudáveis que receberam terapia de reposição de nicotina, a administração oral de uma mistura rica em γ -T de tocoferóis aumentou a FMD sem afetar o nitrato/nitrito plasmático. O estresse oxidativo, avaliado pela 8-iso-15(S)-PGF₂ α urinária, diminuiu em fumantes que receberam mistura rica em γ -T e foi inversamente correlacionado à FMD¹⁰¹. A suplementação de longo prazo com vitamina E (36 meses), por sua vez, reduziu o estresse oxidativo em fumantes, medido pela 8-iso-prostaglandina F₂- α urinária (8-iso-PGF₂ α) em 21%. Nos mesmos pacientes que fumam, nenhuma evidência de efeito foi observada para a intervenção combinada de vitamina E e selênio ou apenas selênio¹⁰².

Como se considera que o estresse oxidativo induzido pelo fumo contribui para níveis mais baixos de ácidos graxos ômega-3 no plasma, Sadeghi-Ardekani et al¹⁰³ avaliaram os efeitos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no índice de estresse oxidativo em homens que fumam em excesso. Eles descobriram que altas doses de suplementos de ácidos graxos ômega-3 (180 mg de ácido eicosapentaenoico e 120 mg de ácido docosaexaenoico), por três meses, diminuem o estado oxidante total e o índice de estresse oxidativo.

Um ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado foi realizado para testar a hipótese de que o resveratrol induz uma diminuição nos níveis dos mediadores inflamatórios e oxidativos que caracterizam o estado inflamatório sistêmico de baixo grau e o desequilíbrio oxidante-antioxidante em fumantes. Os resultados confirmaram que a suplementação oral de resveratrol por 30 dias reduziu as concentrações de proteína C-reativa (PCR) e triglicerídeos, e aumentou os valores do Status Antioxidante Total (TAS)¹⁰⁴.

4. NOVAS TERAPIAS ANTIOXIDANTES EXPERIMENTAIS

A produção desequilibrada de ROS durante estresse oxidativo intenso estimula processos fisiopatológicos em humanos¹⁰⁵. Em muitas DCVs, como IM, hipertensão, aterosclerose, hipertrofia miocárdica, IC e reestenose após angioplastia ou bypass venoso, a produção excessiva de ROS desempenha um papel importante em seu desenvolvimento. Há, portanto, grande expectativa de que antioxidantes e substâncias com atividade antioxidante

possam minimizar os efeitos negativos das ROS e, ao mesmo tempo, ajudar a melhorar o prognóstico de pacientes com DCV¹⁰⁶.

Novos antioxidantes incluem compostos que são ativadores de sistemas de defesa antioxidante endógenos – que são inibidores da geração de estresse oxidativo e que permitem o reparo funcional de danos induzidos por ROS. Os ativadores dos sistemas de defesa antioxidante endógenos incluem o ativador NRF2, que é um fator de transcrição básico, capaz de reconhecer um intensificador do elemento de resposta antioxidante. Sua expressão e atividade reduzidas estimularam o desenvolvimento de hipertensão ou aterosclerose¹⁰⁷. O fármaco que tem como alvo o NRF2 é o fumarato de dimetila (DMF). Experimentos indicaram que ele reduz o tamanho do infarto após lesão de isquemia/reperfusão e tem um papel protetor contra cardiomiócitos após essa lesão^{108,109}. O DMF reduziu o desenvolvimento de aterosclerose em um estudo com deficiência de apolipoproteína E¹¹⁰. Também foi demonstrado que ele previne a disfunção endotelial¹¹¹.

Os inibidores da geração de estresse oxidativo incluem medicamentos que têm como alvo Xo, NOX e MPO, entre outros. O alopurinol é um inibidor de Xo exerceu efeitos benéficos em ensaios clínicos em hipertensão, IC e lesão por isquemia/reperfusão, reduzindo o estresse oxidativo em células endoteliais¹¹². Em uma meta-análise, que avaliou seus efeitos na pressão arterial, ele mostrou uma redução moderada na pressão arterial sistólica e diastólica, o que pode estar relacionado à sua capacidade de melhorar a função endotelial^{113,114}.

Além disso, foi demonstrado que o alopurinol reduz a mortalidade hospitalar e as complicações cardíacas em pacientes submetidos à ICP primária ou enxerto de revascularização da artéria coronária^{115,116}. Ele também melhorou o consumo de oxigênio do miocárdio e o fluxo sanguíneo do miocárdio e pode melhorar a capacidade de exercício em pacientes com IC crônica^{114,117}. O uso de alopurinol em pacientes com cardiomiopatia isquêmica tem sido associado a uma melhora significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a uma redução no volume sistólico final do ventrículo esquerdo¹¹⁸.

GKT137831 é um inibidor de NOX em ensaios clínicos. Quando usado em camundongos knock-out de ApoE, o medicamento teve um potente efeito antiaterosclerótico¹¹⁹. Também melhorou a função cardíaca após lesão de isquemia/reperfusão¹²⁰. Por outro lado, os inibidores de MPO causaram mudanças na composição de lesões ateroscleróticas e remodelação cardíaca em estudos com camundongos¹²¹.

As substâncias que permitem o reparo funcional dos danos induzidos por ROS incluem compostos que afetam a sinalização do óxido nítrico-guanosina monofosfato cíclico (NO-cGMP), incluindo doadores de HNO, como CXL-1427, L-citrulina ou L-arginina¹²². Em ensaios clínicos, o CXL-1427 mostrou um perfil de segurança favorável e efeitos hemodinâmicos em pacientes com HFrEF¹²³. Para L-arginina e L-citrulina, meta-análises de ensaios clínicos randomizados mostraram que a administração oral dessas substâncias foi associada a reduções na pressão arterial sistólica e diastólica¹²⁴.

4.1 miRNA

Os miRNAs estão envolvidos na resposta ao estresse oxidativo e desempenham um papel fundamental em sua regulação, e, por isso, são considerados importantes para intervenção terapêutica contra várias condições patológicas. As futuras aplicações clínicas dos miRNAs no tratamento de DCV incluem o uso de indução (restauração de miRNAs que perderam a função) e a inibição da expressão de miRNA¹²⁵. Além disso, modificações ou carreadores devem ser usados para aumentar a estabilidade e a biodisponibilidade das moléculas^{126,127}.

Durante a hipóxia, os níveis de miRNA-210 aumentam significativamente, levando à melhora da função cardíaca ao promover a angiogênese e inibir a apoptose dos cardiomiócitos¹²⁸⁻¹³⁰. A injeção direta de miRNA-210 no miocárdio em um modelo animal de IM resultou em melhora da função miocárdica¹³¹. Os níveis circulantes de miRNA-210 foram significativamente associados à mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda¹³².

Mais abundante, o miRNA-1 também desempenha um papel fundamental na diferenciação e proliferação de células musculares. Trata-se de um regulador do crescimento de cardiomiócitos e um fator pró-apoptótico no miocárdio anêmico, conforme observado em doenças como hipertrofia, infarto do miocárdio e arritmias¹³³⁻¹³⁵. Estudos demonstraram que sua superexpressão está associada ao aumento de ROS e à diminuição da produção de SOD¹³⁶. O H₂O₂ também causou aumento do miRNA-1 em cardiomiócitos em um modelo de rato¹³⁷. O aumento do miRNA-1 foi associado a uma redução significativa no tamanho do infarto e seus níveis séricos correlacionaram-se com a troponina T circulante, sugerindo que pode ser usado

como um biomarcador para infarto do miocárdio¹³⁸⁻¹⁴⁰. A administração de miRNA-1 em camundongos após IM melhorou a função miocárdica¹⁴¹.

Foi observado que alguns miRNAs podem desempenhar um papel importante na regulação da formação de placas ateroscleróticas. O miRNA-133 foi elevado na presença de placas ateroscleróticas sintomáticas e em pacientes com DCV^{142,143}. Sua inibição tem como alvo principal a NOS e pode prevenir a disfunção endotelial vascular¹⁴⁴. A regulação da expressão da NOS endotelial também pode ser influenciada pelo miRNA-92a¹⁴⁵, que reduz ainda mais a inflamação e aumenta a estabilidade da placa, promovendo a proliferação de células endoteliais e a angiogênese¹⁴⁵. No caso do miRNA-206, que modula a expressão do VEGF, há inibição da viabilidade e invasão e aumento da apoptose de células progenitoras endoteliais em pacientes com DAC¹⁴⁶. Em contraste, a inibição do miRNA-377 teve um efeito protetor. Reduziu a fibrose miocárdica e melhorou a função miocárdica¹⁴⁷.

4.2 Nanopartículas

As nanopartículas podem ter um impacto inovador no tratamento de DCV devido ao seu tamanho e propriedades, que permitem que sejam facilmente modificadas¹⁴⁸. Pesquisadores têm testado nanopartículas responsivas a H₂O₂ que teriam como alvo o local da lesão de isquemia/reperfusão no miocárdio. Essas partículas demonstraram efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos potentes em vários modelos animais, levando a uma redução em danos adicionais aos órgãos¹⁴⁸.

Nanopartículas com propriedades antioxidantes podem ser usadas na terapia anticoagulante, juntamente com os agentes trombolíticos existentes, devido à agregação de fibrina e ao aumento dos níveis de H₂O₂ nos trombos¹⁴⁹. Isso envolve a obtenção de imagens do trombo, seguida pela inibição de sua formação pela eliminação de H₂O₂. Outros estudos também usaram nanopartículas para reduzir o estresse oxidativo, modificando seu sistema de produção ou remoção. Em um estudo, nanopartículas ligadas ao pequeno RNA interferente (siRNA) NOX2 foram injetadas diretamente no músculo cardíaco de camundongos, após um ataque cardíaco, resultando em melhora da função cardíaca¹⁵⁰. Estudos também estão se concentrando no papel protetor da SOD, usando nanopartículas capazes de carregá-la. Quando injetada na área isquêmica do miocárdio em um modelo de rato de isquemia/reperfusão, resultou em redução da apoptose dos miócitos e melhora da função miocárdica¹⁵¹.

Nanopartículas projetadas para transportar *N*-acetilcisteína mostraram atenuação efetiva da fibrose miocárdica em modelos de rato de isquemia/reperfusão¹⁵². Além disso, nanopartículas à base de selênio mostraram efeitos biológicos aprimorados em cardiomiócitos isquêmicos devido às suas propriedades de extinção de ROS¹⁵³. Em estudos, as nanopartículas atenuaram a inflamação induzida por ROS e a apoptose celular em macrófagos, eliminando ROS gerados intracelularmente, prevenindo a formação de células espumosas e reduzindo a internalização de LDL oxidado¹⁵⁴.

O uso de terapias antioxidantes é baseado, principalmente, no aumento de seus efeitos por meio da suplementação. Isso está relacionado à falha contínua de terapias projetadas para modular o estresse oxidativo. Isso pode ser devido à modulação não seletiva de ROS, que interferiria nas vias de sinalização fisiológicas dependentes de ROS, ou à eficácia insuficiente da modulação¹⁵⁵. Além disso, a eficácia da terapia é prejudicada pela falta de métodos disponíveis para quantificar ROS e danos de ROS in vivo em tecidos e vasos sanguíneos, e um desenho de estudo que considere as diferenças do paciente em sistemas geradores de ROS ou antioxidantes celulares. Também é importante entender melhor os efeitos de oxidantes e antioxidantes em modelos clinicamente relevantes de doenças humanas^{155,156}.

REFERÊNCIAS

1. Xu T, Ding W, Ji X, Ao X, Liu Y, Yu W, Wang J. Oxidative stress in cell death and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9030563.
2. Yan Q, Liu S, Sun Y, Chen C, Yang S, Lin M, Long J, Yao J, Lin Y, Yi F, et al. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease. *J Transl Med*. 2023;21:519.
3. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2022;70:8–15.

4. Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007;87:245–313.
5. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:42.
6. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7898.
7. Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells.* 2022;11:3843.
8. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative stress, antioxidants and hypertension. *Antioxidants.* 2023;12:281.
9. Senoner T, Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients.* 2019;11:2090.
10. Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25:13–33.
11. Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, Mota GAF, Okoshi K, Okoshi MP. The role of oxidative stress in the aging heart. *Antioxidants.* 2022;11:336.
12. Steven S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Vujacic-Mirski K, Helmstädter J, Kröller-Schön S, Münzel T, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7092151.
13. Velena A, Zarkovic N, Gall Troselj K, Bisenieks E, Krauze A, Poikans J, Duburs G. 1,4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues-model compounds targeting oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1892412.
14. Sharma GN, Gupta G, Sharma P. A comprehensive review of free radicals, antioxidants, and their relationship with human ailments. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2018;28:139–154.
15. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:689–709. Erratum in *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:652.
16. Lubrano V. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med.* 2015;5:218.
17. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55–74.
18. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, Ceccarelli G, Santinelli L, Cavarretta E, Marullo AGM, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Nutrients.* 2020;12:1718.
19. Nocella C, Cammisotto V, Pigozzi F, Borriero P, Fossati C, D'Amico A, Cangemi R, Peruzzi M, Gobbi G, Ettore E, et al. Impairment between oxidant and antioxidant systems: short- and long-term implications for athletes' health. *Nutrients.* 2019;11:1353.
20. Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Nocella C, Bartimoccia S, Di Santo S, Martino F, Catasca E, Perri L, Violi F. Dark chocolate inhibits platelet isoprostanes via NOX2 down-regulation in smokers. *J Thromb Haemost.* 2012;10:125–132.
21. Aboul-Enein HY, Kruk I, Kładna A, Lichszeld K, Michalska T. Scavenging effects of phenolic compounds on reactive oxygen species. *Biopolymers.* 2007;86:222–230.

22. Li Y, Cao Z, Zhu H. Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res.* 2006;53:6–15.
23. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:37.
24. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:354–363.
25. Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M, Gottschald M, Dietrich S, Hoffmann G, Chaimani A. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials. *Adv Nutr.* 2017;8:27–39.
26. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2013;8.
27. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:314–328.
28. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2014;235:9–20.
29. Shi R, Li ZH, Chen D, Wu QC, Zhou XL, Tie HT. Sole and combined vitamin C supplementation can prevent postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2018;41:871–878.
30. Uzun A, Yener U, Cicek OF, Yener O, Yalcinkaya A, Diken A, Ozkan T, Turkvatan A, Ulas M. Does vitamin C or its combination with vitamin E improve radial artery endothelium-dependent vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass surgery? *Cardiovasc J Afr.* 2013;24:255–259.
31. Deckelbaum RJ, Torrejon C. The omega-3 fatty acid nutritional landscape: health benefits and sources. *J Nutr.* 2012;142:587S–591S.
32. Lange KW, Nakamura Y, Gossiau AM, Li S. Are there serious adverse effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements? *J Food Bioact.* 2019;7.
33. Heydari B, Abdullah S, Pottala JV, Shah R, Abbasi S, Mandry D, Francis SA, Lumish H, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, et al. Effect of omega-3 acid ethyl esters on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2016;134:378–391.
34. Nosaka K, Miyoshi T, Iwamoto M, Kajiya M, Okawa K, Tsukuda S, Yokohama F, Sogo M, Nishibe T, Matsuo N, et al. Early initiation of eicosapentaenoic acid and statin treatment is associated with better clinical outcomes than statin alone in patients with acute coronary syndromes: 1-year outcomes of a randomized controlled study. *Int J Cardiol.* 2017;228:173–179.
35. Casanova MA, Medeiros F, Trindade M, Cohen C, Oigman W, Neves MF. Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and arterial stiffness in hypertensive patients with hypertriglyceridemia and high cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11:10–19.
36. Alfaddagh A, Elajami TK, Ashfaq H, Saleh M, Bistrian BR, Welty FK. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids added to statin therapy on coronary artery plaque in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.

37. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
38. Miller M, Ballantyne CM, Bays HE, Granowitz C, Doyle RT, Juliano RA, Philip S. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on atherogenic lipid/lipoprotein, apolipoprotein, and inflammatory parameters in patients with elevated high-sensitivity C-reactive protein (from the ANCHOR Study). *Am J Cardiol*. 2019;124:696–701.
39. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol*. 2017;11:1152–1160.e2.
40. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:151–152.
41. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2013;68:125–131.
42. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, Al-Mohannadi A, Abdel-Rahman WM, Eid AH, Nasrallah GK, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2084.
43. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudeux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:7–21.
44. Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Storniolo CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, Lamuela-Raventós RM. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. *Nutrients*. 2018;10:1892.
45. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:1–15.
46. Parmenter BH, Croft KD, Hodgson JM, Dalgaard F, Bondonno CP, Lewis JR, Cassidy A, Scalbert A, Bondonno NP. An overview and update on the epidemiology of flavonoid intake and cardiovascular disease risk. *Food Funct*. 2020;11:6777–6806.
47. Tapas A, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Trop J Pharm Res*. 2008;7:1089–1099.
48. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:375–383.
49. Bhatt T, Patel K. Carotenoids: potent to prevent diseases review. *Nat Prod Bioprospect*. 2020;10:109–117.
50. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A, Kobus-Cisowska J, Kmiecik D. The role of carotenoids in the prevention and treatment of cardiovascular disease—current state of knowledge. *J Funct Foods*. 2017;38:45–65.
51. Toti E, Oliver Chen CY, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. Non-provitamin A and provitamin A carotenoids as immunomodulators: recommended dietary allowance, therapeutic index, or personalized nutrition? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;1:1–20.
52. Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*. 1994;330:1029–1035.

53. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, Burk RF, Dunn JR, Green AL, Hammond R, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med.* 2010;170:256–261.
54. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:762–773.
55. Raygan F, Behnejad M, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Mansournia MA, Karamali F, Asemi Z. Selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio-metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2018;120:33–40.
56. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:1–43.
57. Salehi B, Berkay Yılmaz Y, Antika G, Boyunegmez Tümer T, Fawzi Mahomoodally M, Lobine D, Akram M, Riaz M, Capanoglu E, Sharopov F, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules.* 2019;9:256.
58. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:591–598.
59. Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *BioFactors.* 2008;32:99–208.
60. Soni A, Verma M, Kaushal V, Ghalaut V. Coenzyme Q10 therapy in current clinical practice. *Int J Res Med Sci.* 2015;3:817.
61. Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: a sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J.* 2019;26:147–156.
62. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:268–275.
63. Jorat MV, Tabrizi R, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Mottaghi R, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2018;17:230.
64. Tousoulis D, Bouras G, Antoniadou C, Marinou K, Miliou A, Papageorgiou N, Chatzis G, Tentolouris C, Tsioufis C, Stefanadis C. The activation of endothelin-1 pathway during methionine-induced homocysteinemia mediates endothelial dysfunction in hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2010;28:925–930.
65. Rodrigo R, Miranda-Merchak A, Grau RV, Bachler JP, Vergara L. Modulation of (Na,K)-ATPase activity by membrane fatty acid composition: therapeutic implications in human hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36:17–26.
66. Van Den Eynde MDG, Geleijnse JM, Scheijen JLJM, Hanssen NMJ, Dower JI, Afman LA, Stehouwer CDA, Hollman PCH, Schalkwijk CG. Quercetin, but not epicatechin, decreases plasma concentrations of methylglyoxal in adults in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with pure flavonoids. *J Nutr.* 2018;148:1911–1916.
67. Saarenhovi M, Salo P, Scheinin M, Lehto J, Lovró Z, Tiihonen K, Lehtinen MJ, Junnila J, Hasselwander O, Tarpila A, et al. The effect of an apple polyphenol extract rich in epicatechin and flavan-3-ol oligomers on brachial artery flow-mediated vasodilatory function in volunteers with elevated blood pressure. *Nutr J.* 2017;16.

68. Nesami NB, Mozaffari-Khosravi H, Najarzadeh A, Salehifar E. The effect of coenzyme Q10 supplementation on proinflammatory factors and adiponectin in mildly hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Vitam Nutr Res.* 2015;85:156–164.
69. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, McEwan RG, Frampton CM, Nicholls MG, Scott RS, George PM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of coenzyme Q10 therapy in hypertensive patients with the metabolic syndrome. *Am J Hypertens.* 2012;25:261–270.
70. Cazeau RM, Huang H, Bauer JA, Hoffman RP. Effect of vitamins C and E on endothelial function in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2016;2016.
71. El-Aal AA, El-Ghffar EAA, Ghali AA, Zughbur MR, Sirdah MM. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: a single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2018;12:483–489.
72. Baumgartner S, Mensink RP, Haenen GR, Bast A, Binder CJ, Bekers O, Husche C, Lütjohann D, Plat J. The effects of Vitamin E or lipoic acid supplementation on oxyphytosterols in subjects with elevated oxidative stress: a randomized trial. *Sci Rep.* 2017;7.
73. Rafrat M, Bazyun B, Sarabchian MA, Safaeiyan A, Gargari BP. Vitamin E improves serum paraoxonase-1 activity and some metabolic factors in patients with type 2 diabetes: no effects on nitrite/nitrate levels. *J Am Coll Nutr.* 2016;35:521–528.
74. Ceriello A, Novials A, Ortega Em, Canivell Si, Sala L, Pujadas G, Bucciarelli L, Rondinelli M, Genovese S. Vitamin C further improves the protective effect of glucagon-like peptide-1 on acute hypoglycemia-induced oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:4104–4108.
75. Sattarinezhad A, Roozbeh J, Shirazi Yeganeh B, Omrani GR, Shams M. Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab.* 2019;45:53–59.
76. Seyyedebrahimi SS, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E, Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol.* 2018;55:341–353.
77. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzio V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol.* 2018;55:331–340.
78. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2017;58:577–583.
79. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei Á, Halmai R, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr.* 2011;106:383–389.
80. Asemi Z, Alizadeh SA, Ahmad K, Goli M, Esmailzadeh A. Effects of beta-carotene fortified synbiotic food on metabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35:819–825.
81. Bahmani F, Kia M, Soleimani A, Mohammadi AA, Asemi Z. The effects of selenium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2016;116:1222–1228.

82. Farrokhian A, Bahmani F, Taghizadeh M, Mirhashemi SM, Aarabi M, Raygan F, Aghadavod E, Asemi Z. Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Horm Metab Res.* 2016;48:263–268.
83. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. A clinical trial about a food supplement containing α -lipoic acid on oxidative stress markers in type 2 diabetic patients. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1802.
84. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374556/>
85. α -Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535146/>
86. Carrepeiro MM, Rogero MM, Bertolami MC, Botelho PB, Castro N, Castro IA. Effect of n-3 fatty acids and statins on oxidative stress in statin-treated hypercholesterolemic and normocholesterolemic women. *Atherosclerosis.* 2011;217:171–178.
87. Doeniyas-Barak K, Berman S, Abu-Hamad R, Golik A, Rahimi-Levene N, Efrati S. N-3 fatty acid supplementation to routine statin treatment inhibits platelet function, decreases patients' daytime blood pressure, and improves inflammatory status. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1139–1146.
88. Apostolidou C, Adamopoulos K, Iliadis S, Kourtidou-Papadeli C. Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67:541–552.
89. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, Taylor AW, Traber MG, Zimmermann MB. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr.* 2014;144:193–201.
90. Batista GMS, Rocha HNM, Storch AS, Garcia VP, Teixeira GF, Mentzinger J, Gomes EAC, Velasco LL, Nóbrega ACL, Rocha NG. Ascorbic acid inhibits vascular remodeling induced by mental stress in overweight/obese men. *Life Sci.* 2020;250:117554.
91. Ebrahimi-Mameghani M, Jamali H, Mahdavi R, Kakaei F, Abedi R, Kabir-Mamdooh B. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Croat Med J.* 2016;57:331–342.
92. Most J, Warnke I, Boekschoten MV, Jocken JWE, de Groot P, Friedel A, Bendik I, Goossens GH, Blaak EE. The effects of polyphenol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression in overweight and obese humans. *Adipocyte.* 2018;7:190–196.
93. De Groote D, Van Belleghem K, Devire J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:15–24.
94. Wong RHX, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, Howe PRC. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens.* 2013;31:1819–1827.
95. Wong RHX, Howe PRC, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:851–856.

96. Zhang Y, Han P, Wu N, He B, Lu Y, Li S, Liu Y, Zhao S, Liu L, Li Y. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity*. 2011;19:1647–1653.
97. Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, Gubili C, Peschos D, Daskalou T, Fikioris N, Simos YV, Kontargiris E, Gianakopoulos X, et al. Effects of α -lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind study. *J Med Food*. 2018;21:1197–1203.
98. McNeilly AM, Davison GW, Murphy MH, Nadeem N, Trinick T, Duly E, Novials A, McEneny J. Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis*. 2011;10:217.
99. Xiao C, Giacca A, Lewis GF. Short-term oral α -lipoic acid does not prevent lipid-induced dysregulation of glucose homeostasis in obese and overweight nondiabetic men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301.
100. Mah E, Pei R, Guo Y, Ballard KD, Barker T, Rogers VE, Parker BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, et al. γ -Tocopherol-rich supplementation additively improves vascular endothelial function during smoking cessation. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1291–1299.
101. Mah E, Pei R, Guo Y, Masterjohn C, Ballard KD, Taylor BA, Taylor AW, Traber MG, Volek JS, Bruno RS. Greater γ -tocopherol status during acute smoking abstinence with nicotine replacement therapy improved vascular endothelial function by decreasing 8-iso-15(S)-prostaglandin F2 α . *Exp Biol Med*. 2015;240:527–533.
102. Guertin KA, Grant RK, Arnold KB, Burwell L, Hartline JA, Goodman PJ, Minasian LM, Lippman SM, Klein E, Cassano PA. Effect of long-term vitamin E and selenium supplementation on urine F2-isoprostanes, a biomarker of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2016;95:349–356.
103. Sadeghi-Ardekani K, Haghighi M, Zarrin R. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on cigarette craving and oxidative stress index in heavy-smoker males: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol*. 2018;32:995–1002.
104. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villosi P, Durazzo M, Cavallo-Perin P, Cassader M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem*. 2013;20:1323–1331.
105. Tierney AC, Rumble CE, Billings LM, George ES. Effect of dietary and supplemental lycopene on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2020;11:1453–88.
106. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279:L1005–28.
107. Sugamura K, Keaney JF Jr. Reactive oxygen species in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:978–92.
108. Cuadrado A, Manda G, Hassan A, Alcaraz MJ, Barbas C, Daiber A, Ghezzi P, León R, López MG, Oliva B, et al. Transcription factor NRF2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach. *Pharmacol Rev*. 2018;70:348–83.
109. Meili-Butz S, Niermann T, Fasler-Kan E, Barbosa V, Butz N, John D, Brink M, Buser PT, Zaugg CE. Dimethyl fumarate, a small molecule drug for psoriasis, inhibits nuclear factor-kappaB and reduces myocardial infarct size in rats. *Eur J Pharmacol*. 2008;586:251–8.
110. Kuang Y, Zhang Y, Xiao Z, Xu L, Wang P, Ma Q. Protective effect of dimethyl fumarate on oxidative damage and signaling in cardiomyocytes. *Mol Med Rep*. 2020;22:2783–90.

111. Luo M, Sun Q, Zhao H, Tao J, Yan D. The effects of dimethyl fumarate on atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse model with streptozotocin-induced hyperglycemia mediated by the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element (Nrf2/ARE) signaling pathway. *Med Sci Monit.* 2019;25:7966–75.
112. Sharma A, Rizky L, Stefanovic N, Tate M, Ritchie RH, Ward KW, de Haan JB. The nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) activator dh404 protects against diabetes-induced endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16:33.
113. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther.* 2017;172:139–50.
114. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2013;15:435–42.
115. Landmesser U, Drexler H. Allopurinol and endothelial function in heart failure: future or fantasy? *Circulation.* 2002;106:173–5.
116. Rashid MA, William-Olsson G. Influence of allopurinol on cardiac complications in open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:127–30.
117. Guan W, Osanai T, Kamada T, Hanada H, Ishizaka H, Onodera H, et al. Effect of allopurinol pretreatment on free radical generation after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:699–705.
118. Zarrabi A, Eftekhari H, Casscells SW, Madjid M. The open-artery hypothesis revisited. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:345–52.
119. Baldus S, Müllerleile K, Chumley P, Steven D, Rudolph V, Lund GK, et al. Inhibition of xanthine oxidase improves myocardial contractility in patients with ischemic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:1282–8.
120. Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Wingler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: selectivity and mechanisms for target engagement. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23:406–27.
121. Yu L, Yang G, Zhang X, Wang P, Weng X, Yang Y, et al. Megakaryocytic leukemia 1 bridges epigenetic activation of NADPH oxidase in macrophages to cardiac ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2018;138:2820–36.
122. Roth Flach RJ, Su C, Bollinger E, Cortes C, Robertson AW, Opsahl AC, et al. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition. *PLoS ONE.* 2019;14:e0214150.
123. Dao VT, Casas AI, Maghzal GJ, Seredenina T, Kaludercic N, Robledinos-Anton N, et al. Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23:1113–29.
124. Tita C, Gilbert EM, Van Bakel AB, Grzybowski J, Haas GJ, Jarrah M, et al. A phase 2a dose-escalation study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and haemodynamic effects of BMS-986231 in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1321–32.
125. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients.* 2019;11:1679.
126. Broderick JA, Zamore PD. MicroRNA therapeutics. *Gene Ther.* 2011;18:1104–10.

127. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med.* 2012;4:143–59; Erratum in *EMBO Mol Med.* 2017;9:852.
128. Baumann V, Winkler J. miRNA-based therapies: strategies and delivery platforms for oligonucleotide and non-oligonucleotide agents. *Future Med Chem.* 2014;6:1967–84.
129. Guan Y, Song X, Sun W, Wang Y, Liu B. Effect of hypoxia-induced microRNA-210 expression on cardiovascular disease and the underlying mechanism. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4727283.
130. Wang L, Jia Q, Xinnong C, Xie Y, Yang Y, Zhang A, et al. Role of cardiac progenitor cell-derived exosome-mediated microRNA-210 in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23:7124–31.
131. Hu S, Huang M, Li Z, Jia F, Ghosh Z, Lijkwan MA, et al. MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation.* 2010;122(Suppl 11):S124–31.
132. Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, Ojeda F, Lackner KJ, Münzel T, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease-results from the large AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2017;38:516–23.
133. Schulte C, Zeller T. MicroRNA-based diagnostics and therapy in cardiovascular disease-summing up the facts. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5:17–36.
134. Cai B, Pan Z, Lu Y. The roles of microRNAs in heart diseases: a novel important regulator. *Curr Med Chem.* 2010;17:407–11.
135. Silvestri P, Di Russo C, Rigattieri S, Fedele S, Todaro D, Ferraiuolo G, et al. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic targets. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2009;4:109–18.
136. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction). *J Mol Cell Cardiol.* 2016;94:107–21.
137. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci.* 2010;119:87–95.
138. Li YQ, Zhang MF, Wen HY, Hu CL, Liu R, Wei HY, et al. Comparing the diagnostic values of circulating microRNAs and cardiac troponin T in patients with acute myocardial infarction. *Clinics.* 2013;68:75–80.
139. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2010;31:2765–73.
140. Duan L, Xiong X, Liu Y, Wang J. miRNA-1: functional roles and dysregulation in heart disease. *Mol Biosyst.* 2014;10:2775–82.
141. Polyakova EA, Zaiskii MI, Mikhaylov EN, Baranova EI, Galagudza MM, Shlyakhto EV. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: a cross-sectional study. *Int J Cardiol.* 2021;322:9–15.
142. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling. *Free Radic Biol Med.* 2013;64:69–77.
143. Li P, Yin YL, Guo T, Sun XY, Ma H, Zhu ML, et al. Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. *Circulation.* 2016;134:1752–65.

144. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *J Biomed Sci.* 2019;26:56.
145. Loyer X, Potteaux S, Vion AC, Guérin CL, Boulkroun S, Rautou PE, et al. Inhibition of microRNA-92a prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2014;114:434–43.
146. Wang Y, Huang Q, Liu J, Wang Y, Zheng G, Lin L, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:30539–51.
147. Wen Z, Huang W, Feng Y, Cai W, Wang Y, Wang X, et al. MicroRNA-377 regulates mesenchymal stem cell-induced angiogenesis in ischemic hearts by targeting VEGF. *PLoS ONE.* 2014;9:e104666.
148. Kim KS, Song CG, Kang PM. Targeting oxidative stress using nanoparticles as a theranostic strategy for cardiovascular diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2019;30:733–46.
149. Lee D, Bae S, Hong D, Lim H, Yoon JH, Hwang O, et al. H₂O₂-responsive molecularly engineered polymer nanoparticles as ischemia/reperfusion-targeted nanotherapeutic agents. *Sci Rep.* 2013;3:2233.
150. Kang C, Gwon S, Song C, Kang PM, Park SC, Jeon J, et al. Fibrin-targeted and H₂O₂-responsive nanoparticles as a theranostic for thrombosed vessels. *ACS Nano.* 2017;11:6194–203.
151. Somasuntharam I, Boopathy AV, Khan RS, Martinez MD, Brown ME, Murthy N, et al. Delivery of Nox2-NADPH oxidase siRNA with polyketal nanoparticles for improving cardiac function following myocardial infarction. *Biomaterials.* 2013;34:7790–8.
152. Seshadri G, Sy JC, Brown M, Dikalov S, Yang SC, Murthy N, et al. The delivery of superoxide dismutase encapsulated in polyketal microparticles to rat myocardium and protection from myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2010;31:1372–9.
153. Gray WD, Che P, Brown M, Ning X, Murthy N, Davis ME. N-acetylglucosamine conjugated to nanoparticles enhances myocyte uptake and improves delivery of a small molecule p38 inhibitor for post-infarct healing. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;4:631–43.
154. Soumya RS, Vineetha VP, Raj PS, Raghu KG. Beneficial properties of selenium incorporated guar gum nanoparticles against ischemia/reperfusion in cardiomyoblasts (H9c2). *Met Integr Biometal Sci.* 2014;6:2134–47.
155. Wang Y, Li L, Zhao W, Dou Y, An H, Tao H, et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. *ACS Nano.* 2018;12:8943–60.
156. Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:159–71.
157. Islam MMT, Shekhar HU. Antioxidant therapy in cardiovascular diseases: still a matter of debate. *Adv Cytol Pathol.* 2017;2:87–8.