

# Lipoproteínas, Antioxidantes e Cardiopatia Coronariana

Armênio Costa Guimarães  
Salvador, BA

A hipótese de que a oxidação da LDL (lipoproteína de baixo peso molecular) na íntima da parede arterial gera um produto aterogênico, que inicia e desenvolve a formação da placa aterosclerótica se reveste de grande importância<sup>1</sup>. Isto porque a sua confirmação permite entrever uma via complementar para a prevenção e/ou controle da doença aterosclerótica, principal causa de morbimortalidade na civilização ocidental<sup>2</sup>. Além disso, as pesquisas nesse campo poderão trazer valioso subsídio para a compreensão da participação metabólica da íntima arterial na geração e desenvolvimento da aterosclerose, desde quando, a doença aterosclerótica, principalmente a coronariana, acomete também indivíduos com colesterol sérico dentro do nível considerado desejável (<200mg/dl)<sup>3</sup>; cerca de 30% dos pacientes com cardiopatia coronariana se encontram nesta faixa de colesterol<sup>4,5</sup>, sendo, portanto, lícito pensar que um distúrbio metabólico na íntima arterial, envolvendo as LDL, seja o principal mecanismo aterogênico nesses casos. Porém, o interesse clínico atual no assunto decorre do fato de que o organismo dispõe de substâncias antioxidantes destinadas a regular a dinâmica do processo e cujo nível pode ser elevado através da mudança de hábitos dietéticos e/ou da suplementação de algumas delas.

Os antioxidantes naturalmente existentes no plasma incluem o ácido ascórbico (vitamina C), a-toco-ferol (vitamina E), b-caroteno, ubiquinol-10 (forma reduzida da ubiquinona-10) e bilirrubina<sup>6</sup>. Os três primeiros podem ter o seu nível plasmático modificado através do enriquecimento de dieta ou de suplementação. Ao lado destas três substâncias existe um antioxidante sintético que é o probucol, droga comercializada como redutor do colesterol<sup>7</sup>.

Como seria de se esperar, o conhecimento leigo de que essas substâncias poderiam ter um efeito benéfico ao organismo humano e a facilidade com que as vitaminas C e E são adquiridas pelo mercado consumidor contribuíram para que se difundisse, indiscriminadamente, o uso suplementar destas vitaminas. Contudo, essa prática constitui um assunto ainda não definido cientificamente, estando em fase clínico-experimental.

A expectativa relativa ao uso suplementar de antioxidantes decorre da presunção de que os fenômenos oxidativos no organismo humano, pela liberação de radi-

cais livres (superóxidos, peróxido de hidrogênio, grupos hidroxilas), lesivos para as células, estariam ligados ao processo geral de envelhecimento e ao desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, tais como câncer, artrite e, particularmente, a doença obstrutiva aterosclerótica que atinge, principalmente, as artérias coronárias. Esses indícios, ainda em fase de avaliação científica, principalmente na sua extensão etiopatogênica, são, porém, facilmente transformados em verdade pela propaganda, que encontra receptividade na fantasia humana de proteção e preservação por meios fáceis, mormente quando se trata apenas de tomar pílulas diariamente, sem a preocupação da mudança de hábitos higieno-dietéticos.

Ocorre, porém, que a confirmação dessa presunção ainda necessita comprovação científica, tanto na área experimental como clínica. Inúmeras indagações ainda não obtiveram resposta satisfatória, sendo a principal delas se, realmente, o uso suplementar dessas substâncias seria capaz de retardar o envelhecimento e/ou prevenir doenças crônico-degenerativas, como a doença coronariana. Dentro do contexto deste artigo, vamos ater-nos à discussão sobre a doença aterosclerótica.

## Oxidação e aterosclerose

Dados experimentais, *in vitro* e *in vivo*, em animais e humanos, sugerem que a oxidação da LDL tem importante papel na formação da placa aterosclerótica, na subíntima das artérias<sup>8,9</sup>. No organismo humano, os locais mais vulneráveis à aterosclerose são: a aorta ascendente, a aorta abdominal e seus ramos terminais, as artérias coronárias e as artérias cerebrais.

A relação da LDL oxidada com o desenvolvimento de aterosclerose, em humanos, tem sido sugerida por vários estudos. Assim, a LDL oxidada e outros tipos de lípidos oxidados têm sido identificados na placa aterosclerótica, em áreas ricas em macrófagos<sup>10</sup>; mostrou-se correlação entre a gravidade da aterosclerose e a facilidade com que a LDL nativa se oxida<sup>8</sup>; pacientes com aterosclerose exibem elevados títulos de anticorpos para a LDL oxidada<sup>11</sup>, altas concentrações de peróxidos lipídicos<sup>12</sup> e auto-anticorpos para a LDL-malonoaldoido (forma de LDL modificada por oxidação) e cuja presença se revelou um bom preditor de progressão da aterosclerose nas carótidas<sup>11</sup>. Além disso, achados recentes mostram menor resistência à oxidação, *in vitro*, da LDL de pacientes com doença cardiovascular, quando comparados com a de indivíduos saudáveis, sendo a suscetibilidade à oxidação maior em pacientes com doença arterial coronária (DAC), comprovada angiografica-

mente, e em indivíduos com hipercolesterolemia isolada (tipo II-a) - estes em grau menor - do que em valvopatas e saudáveis, que não diferiram entre si<sup>13</sup>.

A modificação química da LDL parece ser necessária para uma remoção mais rápida e eficiente da LDL que penetra em excesso através da membrana endotelial, em consequência de uma agressão ao endotélio vascular. De acordo com a hipótese oxidativa, a LDL modificada, pelas suas propriedades quimiotáticas, atrairia os monócitos circulantes, os quais, após atravessarem a barreira endotelial e se transformarem em macrófagos poderiam, através de receptores específicos para excessos (*scavenger receptors*), ingerir esta lipoproteína em grande quantidade, o que parece não acontecer com a LDL nativa, não-oxidada. Este processo levaria à formação das células espumosas, onde se acumulam ésteres de colesterol que, juntamente com os ésteres depositados no espaço extracelular, formam o *pool* de colesterol da placa aterosclerótica<sup>14</sup>. Essas células, porém, em vez de migrarem na sua totalidade de volta para a corrente circulatória, começam a se acumular na região mais profunda da íntima ou em posição subendotelial, logo abaixo da capa da placa de aterosclerose. Essa localização superficial pode comprometer a resistência da capa da placa que, ao se romper, estimula a formação de um processo trombótico oclusivo, causa das manifestações agudas de doença isquêmica, coronária ou cerebral<sup>15</sup>. A deposição de células espumosas na íntima arterial seria facilitada pela diminuição da motilidade dos macrófagos causada pela própria LDL oxidada<sup>15</sup>.

A LDL oxidada, lesiva também para o endotélio, permitiria a penetração de maior quantidade de LDL nativa, mantendo, assim, a dinâmica do processo de formação da placa aterosclerótica<sup>15</sup>. Este fato tem sido bem demonstrado em culturas de células endoteliais da veia umbilical humana; a LDL exposta a esse meio oxida-se progressivamente e aumenta proporcionalmente a morte celular quando adicionada a uma cultura de fibroblastos em crescimento. Em adição, parece estimular a vasoconstrição arterial através da inibição da produção de óxido nítrico pelo endotélio arterial, favorecendo a ocorrência de fenômenos isquêmicos<sup>17</sup>.

Por outro lado, têm-se acumulado, também, evidências que questionam a LDL oxidada como a principal forma de LDL, modificada para facilitar a sua ingestão pelos macrófagos, levando a indícios da existência de outros mecanismos alternativos de aterogenicidade desta lipoproteína. Streinbrecher e Loughheed<sup>18</sup>, estudando a modificação da LDL e sua ingestão por macrófagos murinos cultivados, observaram que a LDL obtida de lesões ateroscleróticas da íntima aórtica de humanos mostrava apenas leves sinais de oxidação, menos que o requerido para a sua interação com os receptores para excessos dos macrófagos. Mesmo a LDL extraída da íntima normal, sem aparência de oxidação, estimulou a esterificação do colesterol no interior dos macrófagos. Os

autores atribuem a ingestão acelerada da LDL pelos macrófagos à fagocitose de agregados contendo LDL, em vez da LDL oxidada. Outra evidência a esse favor é que, nem sempre, o grau de suscetibilidade da LDL à oxidação se correlaciona com o desenvolvimento e progressão da aterosclerose<sup>9</sup>.

Este questionamento a favor ou contra a hipótese de que a LDL oxidada é a partícula primariamente envolvida no desenvolvimento e progressão da placa aterosclerótica parece ser apenas aparente. No particular, é preciso considerar que nenhuma dessas investigações foi planejada para demonstrar relação de causa e efeito entre LDL oxidada e aterogenicidade. É bem provável que a maior suscetibilidade à oxidação da LDL seja, em circunstâncias específicas, mais um indicador da capacidade aterogênica do que a expressão de um mecanismo patogênico. A favor desta hipótese existe o acúmulo de evidências ligando o tamanho da partícula de LDL à sua suscetibilidade à oxidação. O estudo de DeJager e col<sup>19</sup>, por exemplo, mostra que pacientes com hiperlipemia familiar combinada, em uma condição associada a um elevado risco de aterosclerose prematura (15% das manifestações de doença coronariana antes dos 60 anos), apresentam partículas de LDL três vezes mais densas e menores do que a de indivíduos normolipêmicos, as quais são mais fáceis de serem oxidadas, *in vitro*, em hiper e normolipêmicos. Contudo, parece que apenas as alterações no tamanho da partícula e no seu conteúdo de carboidratos sejam modificações suficientes para facilitar a sua ingestão pelas células da parede arterial. Além disso, o menor tamanho e a maior densidade das partículas de LDL acompanham-se de uma maior suscetibilidade à oxidação, sem que isto represente, necessariamente, o mecanismo pelo qual promovem o desenvolvimento da aterosclerose<sup>20</sup>.

### Antioxidantes e aterosclerose

A eficiência de determinadas substâncias em bloquearem os fenômenos oxidativos orgânicos tem sido amplamente demonstrada, *in vitro* e *in vivo*, e em animais e humanos<sup>6,17,20</sup>. No particular da sua possível ação benéfica na prevenção da doença aterosclerótica, os antioxidantes que têm recebido maior atenção são as vitaminas C e E, b-caroteno e probucol. Recentemente, os flavonóides passaram a integrar esta lista.

Com exceção do probucol, substância sintética, as demais são micronutrientes, cuja quantidade no organismo depende do tipo da dieta. Dietas ricas em frutas e vegetais, principalmente frescos, fornecem quantidades satisfatórias de vitaminas C e E, b-caroteno e flavonóides. Os flavonóides são encontrados em maior quantidade no chá-preto, seguido da cebola e do alho; o vinho tinto é outra boa fonte de flavonóides. Eles são antioxidantes polifenólicos, aproximando-se, na sua estrutura química, ao probucol, que também é um polifenol.

De acordo com a hipótese oxidativa, as vitaminas antioxidantes, por terem propriedades lipofílicas, exerceriam o seu efeito antiaterogênico através da sua incorporação à partícula da LDL, tornando-a menos sensível a oxidação e, conseqüentemente, menos digerível pelos macrófagos, reduzindo a formação de células espumosas<sup>17</sup>. Contudo, como veremos a seguir, os dados disponíveis na literatura não são totalmente consistentes a este respeito, sugerindo outros mecanismos antiaterogênicos para essas substâncias.

**Estudos em animais** - Dois tipos de antioxidantes têm sido os mais testados: o probucol e a vitamina E. A maioria desses estudos têm revelado um efeito protetor de ambas estas substâncias em relação ao desenvolvimento de aterosclerose.

Em coelhos e em ratos, o probucol tem-se mostrado capaz de reduzir a área da aorta coberta por lesões ateroscleróticas, em 40 a 50%<sup>21</sup>. O estudo da composição celular das lesões ateroscleróticas de coelhos tratados e não tratados com probucol mostra marcantes diferenças. Nos animais tratados as lesões são menores, têm uma celularidade menor e o tipo de célula predominante é a célula muscular lisa. Nos controles, as lesões são maiores e predominam os macrófagos. Esse estudo concluiu pela possibilidade de que o efeito antiaterogênico do probucol não tivesse resultado da sua ação antioxidante e sim da estimulação ou inibição de fatores de crescimento ou da proliferação e migração de células musculares lisas, mediadas por citocinas<sup>22</sup>.

Em porquinhos da Índia alimentados com dieta rica em colesterol e um suplemento ou não de vitamina E, aqueles suplementados com a vitamina exibiram um número significativamente menor de lesões ateromatosas. Contudo, o exame histoquímico da aorta desses animais revelou alterações da permeabilidade do endotélio que favoreciam a retenção da LDL na parede arterial no grupo não tratado com vitamina E, indicando, assim, efeitos benéficos desta vitamina não relacionados à sua propriedade antioxidante<sup>23</sup>.

Embora esses estudos não neguem o papel antiaterogênico dessas substâncias rotuladas como antioxidantes, não comprovam, porém, que esse efeito benéfico esteja diretamente ligado à indução de maior resistência da LDL ao processo de oxidação.

**Estudos em humanos - Vitaminas antioxidantes** - As vitaminas C e E e o b-caroteno são os antioxidantes mais testados em humanos, principalmente a vitamina E, em conseqüência dos bons resultados obtidos com o seu uso em experimentos animais e de aspectos relacionados à sua biologia, como o fato de ser um potente antioxidante lipofílico, sendo carregado na LDL, e da sua presença ter sido identificada em placas de aterosclerose<sup>24</sup>.

Os estudos iniciais visaram comprovar a ação antioxidante destas vitaminas em relação à oxidação da LDL, com base na hipótese oxidativa da aterogênese. Re-

centemente, Jialal e Grundy<sup>25</sup>, em estudo bem planejado, testaram, em dois grupos de 12 homens cada, comparáveis em idade e índice de massa corporal, os efeitos sobre a oxidação da LDL de suplementos de a-tocoferol (vitamina E), ascorbato (vitamina C) e b-caroteno. O estudo foi randomizado e controlado por placebo, com duração de 3 meses. Os voluntários eram não fumantes, não faziam uso de suplementos vitamínicos nos últimos 6 meses, ingeriam menos de 28g de álcool por dia, tinham função hepática e renal e glicemia normais, não apresentavam síndrome de malabsorção, doença biliar nem condição médica aguda nos últimos 3 meses. Os 12 homens selecionados para o grupo teste receberam uma combinação de ascorbato (1g/dia), dl-a-tocoferol (800UI/dia, equivalentes a 727,3mg) e b-caroteno (30mg/dia), por 3 meses. O grupo placebo recebeu cápsulas de óleo de soja. Estes dois grupos foram estudados em comparação com um 3º grupo, que recebeu somente 800UI de vitamina E, por dia.

Este esquema terapêutico não teve efeito sobre o perfil lipídico de ambos os grupos, determinado antes e após os 3 meses de estudo. A LDL foi isolada de amostras sanguíneas e submetida à oxidação, *in vitro*, numa solução contendo cobre como catalisador. O comportamento de processo foi determinado através de duas variáveis: o tempo de início (*lag phase*), representado pelo tempo decorrido entre a exposição da lipoproteína e o início da ascensão da curva de oxidação, e a velocidade de propagação da mesma (velocidade de oxidação).

Em comparação com o grupo placebo, a terapêutica antioxidante resultou, no fim de 3 meses, num aumento significativo dos níveis plasmáticos de ascorbato, a-tocoferol e b-caroteno (2,6;4,1 e 16,3 vezes, respectivamente). As medidas basais da cinética e do modo de desenvolvimento das curvas de oxidação da LDL foram semelhantes nos dois grupos. Todavia, após 3 meses, o uso combinado de antioxidantes resultou na duplicação da *lag phase* e numa redução de 40% na velocidade de oxidação. Quando o grupo tratado com a combinação de antioxidantes foi comparado com o que usou somente vitamina E, observou-se não ter havido diferença significativa no prolongamento da *lag phase* nem na redução da velocidade de oxidação da LDL, apesar dos níveis plasmáticos significativamente mais elevados de ascorbato e b-caroteno no 1º grupo.

Esses resultados mostram que, nas doses administradas de ascorbato, b-caroteno e a-tocoferol, o efeito antioxidante significativo, relativo à oxidação da LDL, foi decorrente, principalmente, do uso de vitamina E. Porém, eles não podem ser interpretados como indicativos de que o ascorbato e o b-caroteno não possuam propriedades antiaterogênicas, desde quando, do ponto de vista experimental, existem evidências sugestivas de que estas substâncias possam exercer o seu efeito antiaterogênico através de outros mecanismos.

## Antioxidantes e doença coronariana

O outro lado da moeda é testar se a ingestão dietética adequada ou a suplementação dessas substâncias são capazes de reduzir o risco de doença coronariana, independente do possível mecanismo antiaterogênico, se ele existir. Até recentemente, os estudos tentando investigar o possível efeito dos antioxidantes sobre a epidemiologia da doença coronariana foram do tipo horizontal, a exemplo do estudo europeu comparando o nível plasmático das vitaminas A, C e E, b-caroteno e selenio em populações com diferentes incidências de morte por cardiopatia coronariana: alta incidência (Karelia do norte na Finlândia, sudeste da Finlândia e Edimburgo, na Escócia), com mais de 350 mortes por 100.000 habitantes, por ano; média incidência, com cerca de 250 mortes/100.000/ano (Belfast, Irlanda do Norte); baixa incidência, menos que 130 mortes/100.000/ano (Suíça pré-alpina e Sapri, sul da Itália). Os resultados mais consistentes estiveram relacionados aos níveis plasmáticos das vitaminas C e E. As regiões com menor mortalidade mostraram medianas para o nível de vitamina C significativamente mais elevadas (33%,  $p < 0,001$ ), enquanto as demais, com exceção do sudeste finlandês, mostraram níveis na faixa marginal de deficiência de vitamina C. No que concerne à vitamina E, as regiões com pequena e média mortalidade apresentaram nível da mediana 25% mais alto do que o da região com alta mortalidade ( $p < 0,001$ )<sup>26</sup>.

Até os anos 90, os dados obtidos em estudos prospectivos eram escassos. O estudo da Basiléia reuniu 3.000 empregados da indústria farmacêutica, do sexo masculino, que, no período entre 1971 e 1973, tiveram determinados os níveis plasmáticos das vitaminas antioxidantes. Após um seguimento de 7 anos, ocorreram 67 mortes por doença coronariana, sem que os níveis plasmáticos das vitaminas C e E desses pacientes diferissem dos níveis dos sobreviventes. Contudo, a classificação desses óbitos em relação aos níveis plasmáticos de vitamina C, deficientes (11-23 micromoles, 12 pacientes) e suficientes ( $> 23$  micromoles, 53 pacientes) mostrou um risco relativo de 1,6 nos primeiros e de 0,94 nos segundos, sugerindo um aumento do risco coronariano em relação a níveis mais baixos de vitamina C; a ausência de significado estatístico pode ser explicada pelo pequeno número de casos. Outro ponto a considerar, nessa população, são os níveis iniciais das vitaminas, bastante elevados, prejudicando a análise dessas variáveis como fator de risco<sup>26</sup>. Em um estudo prospectivo na Holanda, com níveis iniciais de vitamina E tão elevados quanto no anterior, não houve também correlação com o risco de doença coronariana<sup>26</sup>.

Recentemente, dois grandes estudos prospectivos de coorte foram concluídos, separadamente em homens e mulheres, tentando avaliar o risco de doença arterial coronária em relação ao consumo de vitamina C, vitamina E e b-caroteno. O estudo em homens foi realizado

por Rimm e col<sup>27</sup>, envolvendo 39.910 profissionais de saúde (*Health Professionals Follow-up Study*), americanos, com idades entre 40 e 75 anos, sem DAC, diabetes e hipercolesterolemia (presença ou ausência de hipertensão arterial não foi mencionada). A avaliação foi feita através da resposta a questionários detalhados sobre a história médica e alimentar, com particular atenção para a ingestão diária de vitamina C, b-caroteno e vitamina E pela dieta e por suplementos; esses questionários foram repetidos mais duas vezes, com intervalo de dois anos, totalizando 4 anos de seguimento. Neste período foram documentados 667 eventos coronarianos: 360 revascularizações cirúrgicas ou angioplastia, 201 infartos do miocárdio (IM) não-fatais e 106 eventos coronarianos fatais. Após controle para idade e vários fatores de risco coronarianos, observou-se um menor risco de doença coronariana com alta ingestão de vitamina E ( $p = 0,003$ ). O risco de doença coronariana foi cerca de 1,5 vezes menor nos homens que consumiam mais de 60UI (risco relativo, de 0,64) por dia de vitamina E em comparação àqueles que consumiam menos de 7,5UI. O uso de suplemento de vitamina E, na dose de 100UI ou mais, por, pelo menos, 2 anos, levou a uma redução no risco coronariano de 1,6 vezes (risco relativo de 0,63) em relação aos que não tomavam suplemento.

A ingestão de b-caroteno mostrou relação inversa com o risco coronariano somente em fumantes e pré-vious fumantes, com redução do risco de 3,3 e 1,6 vezes (risco relativo de 0,30 e 0,60), respectivamente. Por outro lado, uma elevada ingestão de vitamina C, até 1.600mg/dia, não se associou a uma diminuição no risco coronariano.

Estudo semelhante foi realizado por Stampfer e col<sup>24</sup> em mulheres, usando a população do *Nurses' Health Study*, nos Estados Unidos, de 121.700 pessoas. Um questionário, já validado, bi-anual, por 8 anos, inquiriu sobre hábitos dietéticos, com particular atenção para a ingestão alimentar e de suplementos de vitamina A, C, E e b-caroteno. Um total de 98.462 enfermeiras (80,9%) retornaram o questionário, ficando a população final para o estudo formada por 87.245 pessoas, após exclusão devido a resposta inadequada (6,7%), cancer e presença de doença cardiovascular.

Durante os 8 anos de seguimento, foram documentados 552 casos de eventos coronarianos: 437 IM não fatais (360 confirmados e 77 prováveis) e 115 mortes confirmadas por doença coronariana.

O risco de eventos coronarianos foi 1,7 vezes menor (risco relativo de 0,59 vs 1,0,  $p < 0,001$ ) nas mulheres com uma elevada ingestão de vitamina E (208UI/dia)

\* O risco relativo neste estudo de Rimm e col e no seguinte, de Stampfer e col, foi calculado dividindo a incidência de doença coronariana na categoria relacionada à ingestão da vitamina em pauta pela incidência observada na categoria mais inferior; p.ex., no caso do consumo diário de vitamina E, o risco relativo de 0,64 representa o quociente da incidência de doença coronariana entre a categoria de maior consumo (0,60UI) pela de menor consumo (7,5UI).



quando comparadas com aquelas com uma baixa ingestão (2,8UI/dia). Esta redução no risco coronariano permaneceu significativamente menor (1,5 vezes menos,  $p < 0,001$ ) quando foi avaliada estatisticamente a influência da idade e do uso de cigarro; do mesmo modo, o ajuste para outros fatores de risco coronariano não teve efeito maior sobre esses resultados. Todavia, a significância estatística desapareceu quando a comparação da ingestão diária de vitamina E se ateve exclusivamente ao conteúdo da dieta, indicando que o efeito benéfico se relacionou à suplementação da vitamina.

Excluída a influência da idade e dos fatores de risco coronariano nessa população, a análise estatística multivariada mostrou que o menor risco coronariano persiste após ser afastada a influência da ingestão simultânea de vitamina C e de  $\beta$ -caroteno, o que privilegia a vitamina E como responsável pela redução no risco coronariano. Contudo, esta redução de risco só foi significativa para os usuários de suplementos de vitamina E, por 2 anos ou mais, e com uma ingestão diária de 100 a 250UI; doses maiores não se fizeram acompanhar de maior redução no risco. Um aspecto importante nessa análise foi a ausência de redução significativa de risco coronariano nos usuários de multivitaminas, mesmo com 2 anos ou mais de uso.

### **Tratamento da doença coronariana com antioxidantes**

Como foi mencionado na introdução deste artigo, o uso de vitaminas antioxidantes tornou-se muito frequente, a maioria das vezes sem prescrição médica. Por outro lado, os médicos são cada vez mais pressionados pelos pacientes para prescreverem antioxidantes ou, pelo menos, avalizarem o seu uso. A situação mais comum é o uso de 1.000 a 2.000 mg diários de vitamina C e de 400 a 800UI de vitamina E, os quais são tomados com regularidade, tal é o crédito que merecem dos seus usuários.

Diante desse desafio, é praticamente impossível, durante qualquer encontro científico que se relacione a doenças cardiovasculares, como a coronariana ou hipertensiva, que não surja a clássica pergunta: qual a sua posição ou dos participantes em relação ao uso de antioxidantes ou, mais especificamente, em relação ao uso de vitamina E e vitamina C? Os conferencistas têm dificuldades em se posicionar, variando a opinião entre a tolerância com o fato consumado do uso pelo paciente, com respaldo do aforismo “se bem não lhe fizer, mal também não fará”, mesmo reconhecendo a insuficiência de dados científicos para uma definição, a recomendação de que uma dieta rica em frutas e vegetais fornece os antioxidantes necessários para a prevenção da doença coronariana e a individualização do uso de suplementos em casos de maior risco para o desenvolvimento de doença coronariana ou em portadores da mesma. São essas posições aceitáveis ou há necessidade de um posicionamento mais objetivo e com respaldo científico? Cla-

ro que isto é fundamental, a fim de que o clínico ou o cardiologista, no exercício de sua atividade assistencial ou comunitária, possa orientar seus pacientes, evitando o uso desses suplementos feito em detrimento de mudanças de hábitos higieno-dietéticos e do controle adequado dos fatores de risco coronariano, como freqüentemente ocorre.

Para que o uso suplementar de vitaminas antioxidante passe a ser incluído na prevenção primária e secundária da doença coronariana, com o embasamento científico necessário para tal, faz-se mister que alguns aspectos da questão sejam devidamente esclarecidos: 1) a real importância do processo de oxidação das lipoproteínas na íntima arterial para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose; 2) o papel antiaterogênico das vitaminas antioxidantes e seu mecanismo; 3) os efeitos epidemiológicos da suplementação dessas vitaminas sobre os riscos primários e secundários da doença coronariana; 4) o grau de tolerância de doses elevadas dessas vitaminas, por tempo indeterminado.

Tentando ordenar os fatos e chegar a uma posição atual a respeito do problema, procuramos situar, em primeiro lugar, o conhecimento presente relativo à hipótese oxidativa, a qual responsabiliza a oxidação da LDL na íntima arterial pelo início do processo caracterizado pela migração de monócitos, formação de células espumosas, acúmulo extracelular de ésteres de colesterol, migração e proliferação de células musculares lisas e deposição de tecido colágeno, levando à formação da placa de aterosclerose. Atualmente, as evidências a favor de que a oxidação da LDL ocorre, *in vivo*, tanto em animais como em humanos, são muito fortes. Além disto, vários estudos sugerem relação entre a oxidação da lipoproteína na parede arterial e o desenvolvimento de aterosclerose. Porém, os dados obtidos não permitem provar uma relação causa-efeito entre oxidação da LDL e o desenvolvimento de aterosclerose; a relação é do tipo associativo. Este aspecto encontra apoio em resultados de pesquisas recentes nessa área que sugerem outros mecanismos patogênicos na geração da aterosclerose, como, por exemplo, a modificação na estrutura químico-física das partículas de LDL, cuja maior aterogenicidade parece decorrer do seu menor tamanho e maior densidade. Isto, evidentemente, não exclui a oxidação da LDL como fator concorrente para a aterogênese, mas sugere outros mecanismos associados ou alternativos.

Em seguida passou-se a analisar como se posicionam os antioxidantes nesse contexto. Experimentalmente, existe documentação consistente quanto à ação antioxidativa e antiaterogênica do probucol e da vitamina E, com maior abundância em relação ao probucol. Todavia, esses dados não comprovam que o efeito antiaterogênico dessas substâncias esteja ligado à ação antioxidante; pelo contrário, existem indícios de uma ação antiaterogênica das mesmas que não se relaciona com o processo oxidativo.

Em humanos, os dados são consistentes quanto a

uma maior resistência à oxidação da LDL quando a vitamina E é suplementada em doses de 800UI/dia, dose semelhante à comumente usada como "preventivo". Este efeito benéfico não foi obtido, porém, em relação às doses suplementares de 1.000mg/dia de vitamina C e de 30mg/ dia de ,b-caroteno.

A 3ª questão diz respeito ao efeito dessas vitaminas em relação ao risco de doença coronariana. Os indícios são favoráveis, mas não são concludentes. Estudos horizontais em áreas onde a ingestão das vitaminas C e E apresenta variação importante mostraram uma coincidência entre baixos níveis plasmáticos dessas vitaminas e uma maior mortalidade por doença coronariana.

Dentre os estudos prospectivos, os mais bem planejados e controlados são as recentes séries em homens e mulheres de Rimm e col e de Stampfer e col, respectivamente, que revelaram uma relação inversa entre risco coronariano e ingestão de vitamina E<sup>28</sup>. Nos homens, o nível crítico de consumo foi de 60UI/dia, com diminuição adicional do risco naqueles que ingeriram um suplemento de 100UI ou mais, enquanto nas mulheres esse nível foi de 208UI/dia. A diminuição do risco dependeu também do tempo de uso da suplementação que foi, no mínimo, de 2 anos.

Vale salientar que, nesses estudos, a ingestão diária de vitamina C, em doses de até 1.600mg/dia, não se associou a uma diminuição do risco coronariano. Esses achados se contrapõem aos de Enstrom e col<sup>29</sup> que mostraram, numa população de 11.000 homens, uma relação inversa entre a ingestão de vitamina C e as mortalidades global e por doença coronariana.

Quanto a ingestão de ,b-caroteno, os resultados não são também consistentes, pois, somente no estudo de Rimm e col<sup>27</sup>, em homens, observou-se relação inversa entre risco coronariano e ingestão de vitamina E em fumantes e fumantes prévios, com redução do risco de, respectivamente, 3,3 e 1,6 vezes. Num subgrupo do *Physicians' Health Survey*, de 333 homens coronariopatas, aqueles usando suplemento de ,b-caroteno apresentaram uma redução de 40% nos eventos cardiovasculares, estatisticamente significativa<sup>30</sup>. Infelizmente, porém, o resultado definitivo desse estudo ainda deve esperar por mais alguns anos.

Assim, no que concerne à diminuição do risco coronariano, em estudos prospectivos, os dados mais consistentes dizem respeito à suplementação de vitamina E, embora, como chama a atenção Steinberg<sup>23</sup>, "correlações epidemiológicas tão somente, não importa quão elevado seja o nível de significância, não podem estabelecer relações causais", apesar da racionalidade biológica desses achados. Contudo, eles representam um indício, cuja comprovação definitiva requer estudos prospectivos de intervenção primária e secundária, randomizados e duplo-cegos, a exemplo do 4S<sup>31</sup>.

A última questão, relativa à ausência de toxicidade de elevadas doses de vitamina E, por longos anos, ain-

da também não tem resposta.

Até estas indagações serem adequadamente respondidas, como orientar os pacientes? A atitude profissional mais consentânea com o conhecimento existente, no particular, é informá-los de que, até o momento, a resposta definitiva aguarda o acúmulo de dados prospectivos, obtidos por estudos de intervenção ao nível primário e secundário. Adicionalmente, deve ser enfatizado que, no presente, a prevenção primária e secundária da doença coronariana faz-se por medidas higieno-dietéticas saudáveis, interrupção do fumo, controle do peso corporal, manutenção do perfil lipídico dentro das recomendações do Consenso da SBC<sup>3</sup>, combate ao sedentarismo, diminuição do estresse psicológico, controle da hipertensão arterial e do diabetes, se presentes, e reposição estrogênica nas mulheres em menopausa, salvo contra-indicação específica. Vale destacar, também, ao fato de que uma alimentação rica em frutas e vegetais diversificados fornece doses apropriadas de substâncias antioxidantes, as quais, certamente, contribuirão para a manutenção da saúde.

## Referências

- Steinberg D, Parbhasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL - Modifications of low density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J med* 1989; 320: 915-24.
- Tunstall-Pedoe - Myocardial infarction and coronaq deaths in the World Health Organization Monica Project. *Heart Beat* 1994; No 3: 1-2.
- Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias: Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1993; 61(supl): 1-13.
- Ladeira AM, Guimarães AC, Lima JC - Perfil lipídico e doença arterial coronária. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63: 101-6.
- The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel - Lipids and lipoprotein in symptomatic coronary heart disease. Distribution intercorrelations, and significance of risk classification in 6,700 men, and 1,500 women. *Circulation* 1992; 86: 839-48.
- Jackson RL, Ku G, Mao SJT, Sheetz MJ, Robinson KM, Thomas CE - Natural and synthetic antioxidants: action and treatment implications for atherosclerosis and diabetes. In: Born GVR, Schwartz CJ (ed) - *New Horizons in Coronary Heart Disease*. London, Current Science 1993; 20: 1-20.
- Buckley MMT, Goa KL, Price AH et al - Probucol: a reappraisal of its pharmacological properties and the therapeutic use in hypercholesterolemia. *Drugs* 1989; 37: 762-800.
- Rengstrom J, Nilsson J, TomvaD P, Landou C, Hamsten A - Susceptibility of low density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339: 1183-6.
- Parthasarathy S, Rankin SM - Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *Prog Lipid Res* 1992; 31: 12743.
- Yla-Herttuala S, Rosenfeld ME, Parthasarathy S et al - Gene expression in macrophage-rich human atherosclerotic lesions: 15-lipoxygenase and acetyl LDL receptor mRNA colocalize with oxidation specific lipid-protein adducts. *J Clin Invest* 1991; 87:1146-52.
- Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al - Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-7.
- Shinger MD, Gorog PG, Freeman A, Kakkar W - Lipid peroxides and atherosclerosis. *Br Med J* 1989; 298: 281-4.
- Cominacini L, Garbin U, Pastorino AM et al - Predisposition to LDL oxidation in patients with and without established angiographically coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1993; 99: 63-70.
- Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH - The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- Morel DW, DiCorleto PE, Chisolm GM - Endothelial and smooth muscle cells

- after low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 357-64.
17. Gilligan DM, Sack MN, Guetta V et al - Effect of antioxidants vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1611-7.
  18. Steinbrecher UP, Loughheed M - Scavenger receptor-independent stimulation of cholesterol esterification in macrophages by low density lipoprotein extracted from human aortic intima. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 608-25.
  19. Dejager S, Bruckert E, Chapman MJ - Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. *J Lip Res* 1993; 34: 295-308.
  20. Elinder LS, Waldius G - Antioxidants and atherosclerosis progression: unresolved questions. *Curr Opin Lipidology* 1994; 5: 265-8.
  21. Jackson RL, Thomas CE - Antioxidants: a biological defense mechanism for the prevention of atherosclerosis. *Med Res Rev* 1993;13: 161-82.
  22. O'Brien K, Nagano Y, Gown A, Kita T, Chait A - Probuocol treatment affects the cellular composition but not anti-oxidized low density lipoprotein immunoreactivity of plaques from Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1991;11: 751-9.
  23. Qiao Y, Yokoyama M, Kameyama K, Asano G - Effect of vitamin E on vascular integrity in cholesterol-fed guinea pigs. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1885-92.
  24. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC - Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328:1444-9.
  25. Jialal I, Grundy SM - Effect of combined supplementation with alpha-tocopherol, ascorbate, and beta-carotene on LDL oxidation. *Circulation* 1993; 88: 2780-6.
  26. Gey KF, Stahelin HB, Puska P, Evans A - Relationship of plasma level of vitamin C to mortality from ischemic heart disease. In: Burns JJ, Rivers JM, Machlin LJ(ed) - Third Conference on Vitamin C. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 498: 110-23.
  27. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC - Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
  28. Steinberg D - Antioxidants vitamins and coronary heart disease. *N Engl Med* 1993; 328: 1487-9.
  29. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA - Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3: 194-202.
  30. Gaziano JM, Manson JE, Ridker PM, Buring JE, Hennekens CH - Beta carotene therapy for chronic stable angina. *Circulation* 1990; 82: Supl:III-201.
  31. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group - Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
-