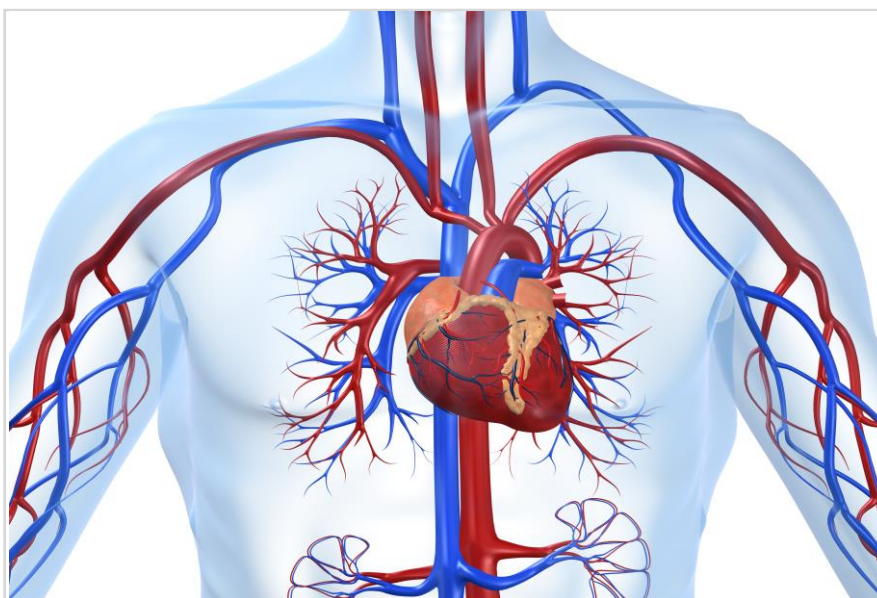


Disponibilizado por:



Suplementação em Aterosclerose

Influência da luteína e do licopeno sobre o espessamento médio-intimal da artéria carótida em pacientes com aterosclerose¹.



Suplementação com zinco e seu efeito sobre a diminuição do risco de aterosclerose em idosos⁵.

Benefícios da suplementação com vitaminas em pacientes submetidos ou não à angioplastia coronária transluminal percutânea em casos de aterosclerose⁷.

Estudo avalia a influência da luteína, zeaxantina, β -caroteno e licopeno sobre o espessamento médio-intimal da artéria carótida em pacientes com aterosclerose ¹.

Neste estudo clínico randomizado, 144 pacientes com aterosclerose subclínica, com idade entre 45 e 68 anos, foram submetidos ao seguinte protocolo de tratamento, durante 12 meses:

Grupo 1: Tratamento (n=48)
Cápsulas 20mg luteína/dia

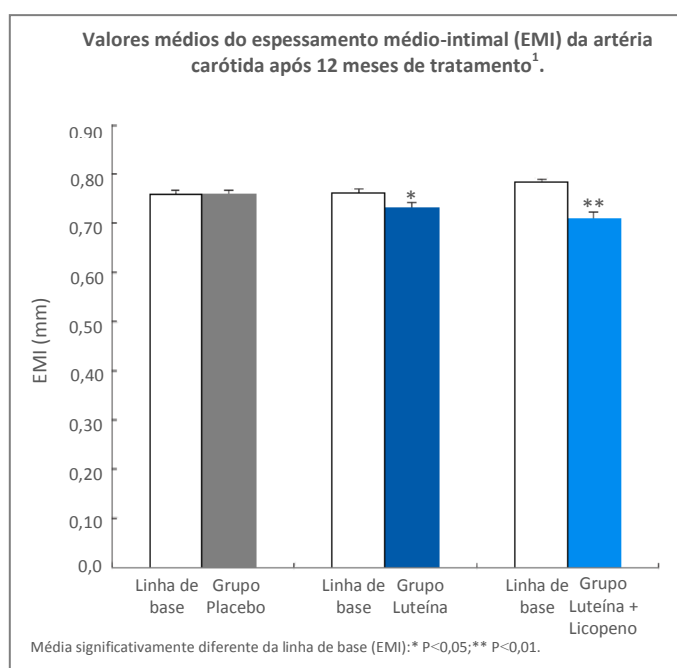
Grupo 2: Tratamento (n=48)
Cápsulas 20mg luteína+20mg licopeno/dia

Grupo 3: Placebo (n=48)
Cápsulas contendo amido.

A luteína, zeaxantina, β -caroteno e licopeno foram adequadamente separados e a concentração de carotenoides foi quantificada por Cromatografia de Alta Resolução (HPLC), utilizando-se padrões de referência. O limite de detecção dos carotenoides foi de 0.1 mg/ml. O espessamento médio-intimal (EMI) da artéria carótida foi medido por ultrassonografia vascular de alta resolução (Doppler).

Resultados:

- Após 12 meses de tratamento, foi possível observar o aumento da concentração de luteína sérica tanto no Grupo 1 (de 0,34 para 1,96mmol/l; $p < 0,001$) quanto no Grupo 2 (de 0,35 para 1,66 mmol/l; $p < 0,001$);
- Similarmente, a concentração sérica de licopeno aumentou significativamente no Grupo 2 (de 0,18 para 0,71mmol/l; $p < 0,001$) ao final dos 12 meses, enquanto que nenhuma alteração significativa foi observada no grupo placebo;
- A média dos valores de EMI decresceu significativamente na ordem de 0,035mm ($p = 0,042$) e 0,073mm ($p < 0,001$) nos Grupos 1 e 2, respectivamente;
- A alteração da EMI foi inversamente associada ao aumento da concentração sérica de luteína ($p < 0,05$), em ambos os grupos tratados, e de licopeno ($\beta = -0,342$, $P = 0,031$), no grupo 2.



A suplementação com luteína e licopeno promove alta concentração sérica de luteína e licopeno, com diminuição do espessamento médio-intimal da artéria carótida (EMI), para ambas as concentrações. A combinação da luteína e licopeno foi mais efetiva que a luteína sozinha contra o desenvolvimento do EMI em pacientes com aterosclerose ¹.

Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE LUTEÍNA E LICOPENO ¹

Luteína	20mg
Licopeno	20mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Administrar 1 cápsula por dia ou conforme orientação médica.

O aumento do complexo médio-intimal da artéria carótida está relacionado com a maioria dos fatores de risco cardiovasculares: sexo masculino, histórico familiar de acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio, tabagismo, *diabetes melitus*, dislipidemia, hipertrofia do ventrículo esquerdo, hiper-homocisteinemia e idade². O EMI da artéria carótida ajuda a estabelecer com mais precisão o risco cardiovascular em pacientes hipertensos sem lesão em órgão-alvo evidenciada pelos exames de rotina, como o eletrocardiograma e o risco para doença arterial coronariana^{3,4}.



Suplementação com zinco e seu efeito sobre a diminuição do risco de aterosclerose em idosos⁵.

Neste estudo randomizado e duplo-cego, 40 idosos saudáveis, idade entre 56 e 83 anos, foram submetidos ao seguinte protocolo, durante 6 meses:



Antes e após a suplementação foram verificados os seguintes parâmetros nos idosos: fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e malondialdeído + hidroxialquilas (MDA+HAE), concentração de proteína plasmática C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), interleucina 6 (IL-6), proteína 1 quimioatrativa para macrófagos (MCP-1), moléculas de adesão endotelial vascular 1 (VCAM-1), fosfolipase secretória A2 (A20), receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR- α), fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B). Além disso, modelos de culturas de células foram conduzidos com células humanas endoteliais aórticas (HAECs), células monocíticas leucêmicas (THP-1) e células de leucemia promielocítica humana (HL-60) para verificar o efeito ateroprotetor do zinco em condições deficientes e suficientes de zinco.

Resultados:

- Os idosos suplementados com zinco apresentaram aumento significativo na concentração plasmática deste mineral após 6 meses de suplementação ($p < 0,0001$);
- Ainda, a suplementação com zinco nos idosos comparado ao placebo proporcionou redução da concentração plasmática do marcador de risco para doença cardiovascular aterosclerótica (hsCRP), de um dos marcadores inflamatórios (IL-6), das citocinas quimioatrativas que apresentam grande expressão em ateroma (MCP-1), de moléculas de adesão de células endoteliais (VCAM-1), de proteína responsável pela modificação de LDL a uma forma mais pró-aterogênica (A20) e de indicadores de peroxidação lipídica (MDA+HAE);
- A análise de regressão mostrou que as mudanças nas concentrações de zinco plasmático foram inversamente associadas com as mudanças nas concentrações plasmáticas dos marcadores hsCRP, MCP-1, VCAM-1 e DA+HAE após 6 meses de suplementação;
- Em cultura de células, o zinco diminuiu a ativação do NF- κ B, a produção do TNF- α , IL-1 β , VCAM-1 e produtos de peroxidação lipídica (MDA+HAE) e aumentou a síntese de proteínas anti-inflamatórias (A20) e do ativador do PPAR-, em células endoteliais e monocíticas THP-1 de humanos, comparados às células deficientes em zinco.

Os resultados deste estudo demonstraram que o zinco potencializou o poder antioxidante e diminuiu a concentração de CRP, de citocinas inflamatórias, da adesão de moléculas e de marcadores de estresse oxidativo, diminuindo o risco de aterosclerose em idosos após 6 meses de suplementação⁵.



Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE ZINCO⁵

Zinco elementar	15mg
Excipiente qsp	1 cápsula

Administrar 1 cápsula 1 h antes do café da manhã e 2 cápsulas 2 h após o jantar ou da última refeição.

As necessidades diárias de zinco variam em função da idade, estágio de crescimento e extensão das perdas pelo intestino, vesícula biliar, pâncreas, rins e pele. Segundo o *Food and Nutrition Board (FNB) - Institute of Medicine (IOM)* (2001), a ingestão dietética recomendada (Recommended Dietary Allowance/RDA) para os homens e mulheres saudáveis com idade acima de 19 anos é de 11mg e 8mg, respectivamente. O limite superior tolerável de ingestão (Tolerable Upper Intake Level/UL) foi definido como sendo 40mg, no sentido de evitar a toxicidade⁶.



Vitaminas na suplementação em casos de aterosclerose⁷.

✓ Ensaios em indivíduos não submetidos à angioplastia coronária transluminal percutânea.

AUTOR	POPULAÇÃO/IDADE	DOSE DE VITAMINAS E/OU MINERAIS/DURAÇÃO	RESULTADOS
BROWN ET AL. ^{7,8}	160 pacientes com doença coronariana, baixos níveis de HDL / <70 anos.	Sinvastatina (10-20mg/dia) e niacina* (250-1000mg duas vezes ao dia) + Antioxidantes: vitamina E (800UI); vitamina C (1000mg), betacaroteno (25mg) e selênio (100µg) / 3 anos.	A associação de sinvastatina + niacina + antioxidantes proporcionou aumento a proteção ao HDL2 e redução significativa do avanço da estenose média.
FANG ET AL. ^{7,9}	40 pacientes (0-2 anos após transplante cardíaco)/ idade média 51 anos.	Vitamina E (800UI) + vitamina C (1000mg)/ 1 anos.	A suplementação com vitaminas antioxidantes C e E retarda a progressão da aterosclerose coronária precoce associada ao transplante.
SALONE ET AL. ^{7,10}	520 pacientes hipercolesterolêmicos / 45-69 anos.	Vitamina E (272UI) + vitamina C (500mg)/ 6 anos.	A suplementação reduziu a espessura íntima-média da artéria carótida comum.
MARCUCCI ET AL. ^{7,11}	56 pacientes hiperhomocisteinêmicos/ média 48 anos.	Ácido fólico 5 mg + vitamina B6 (50mg) + vitamina B12 (400µg)/ 6 meses.	Nível de homocisteína em jejum reduziu acentuadamente no grupo suplementado com antioxidantes. Além disso, apresentaram também redução da espessura íntima-média da carótida.
TILL ET AL. ^{7,12}	50 pacientes com espessura íntima-média da carótida > ou = 1mm/ média de 60 anos.	Ácido fólico 2,5mg, vitamina B6 25mg, vitamina B12 (0,5mg)/ 1 ano.	A homocisteína reduziu nos pacientes que receberam a suplementação com antioxidantes. Assim como, a espessura íntima-média da carótida também reduziu ao final de 1 ano de suplementação.

*Liberação lenta.

✓ Ensaios em indivíduos submetidos à angioplastia coronária transluminal percutânea.

AUTOR	POPULAÇÃO/IDADE	DOSE DE VITAMINAS E/OU MINERAIS/DURAÇÃO	RESULTADOS
TARDIF ET AL. ^{7,13}	317 pacientes submetidos à angioplastia/ média de 59 anos.	1 mês antes da angioplastia: Probuco* (500mg) + multivitaminas (betacaroteno 60.000UI, vitamina C 1000mg, vitamina E 1400UI) e por 6 meses após. Ainda, receberam adicional de probucol 1000mg, vitamina E 2000UI, 12 horas antes do procedimento.	A combinação de probucol + multivitaminas reduziu o diâmetro médio luminal, a reestenose por segmento e a taxa de repetição da angioplastia comparada ao placebo após 6 meses de avaliação.
SCHNYDER ET AL. ^{7,14}	205 pacientes submetidos à angioplastia/ idade média 61 anos.	Ácido fólico (1mg) + vitamina B6 (10mg) + vitamina B12 (400µg)/ por 6 meses após a angioplastia coronária.	A suplementação com vitaminas reduziu significativamente os níveis plasmáticos de homocisteína e a gravidade do grau de estenose. Além disso, a taxa de reestenose foi significativamente menor nos pacientes suplementados com vitaminas.

*não disponível para manipulação.

Proposta Terapêutica Baseada em Evidências Científicas

CÁPSULAS DE VITAMINAS E MINERAIS¹⁰

Vitamina E	400 UI
Vitamina C	500mg
Selênio	50µg
β-Caroteno	12,5mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar 1 cápsula duas vezes ao dia. Juntamente à sinvastatina 10-20mg/dia ou conforme orientação médica.

+

CÁPSULAS DE NIACINA

Niacina	250- 1000mg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula duas vezes ao dia ou conforme indicação médica.

CÁPSULAS DE VITAMINA C E E

Vitamina C	500mg
Vitamina E	400 UI
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar uma cápsula duas vezes ao dia.

CÁPSULAS DE ÁCIDO FÓLICO + VITAMINAS DO COMPLEXO B

Ácido fólico	2,55mg
Vitamina B6	25-50mg
Vitamina B12	400-500µg
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar 1 cápsula por dia.

CÁPSULAS DE VITAMINAS

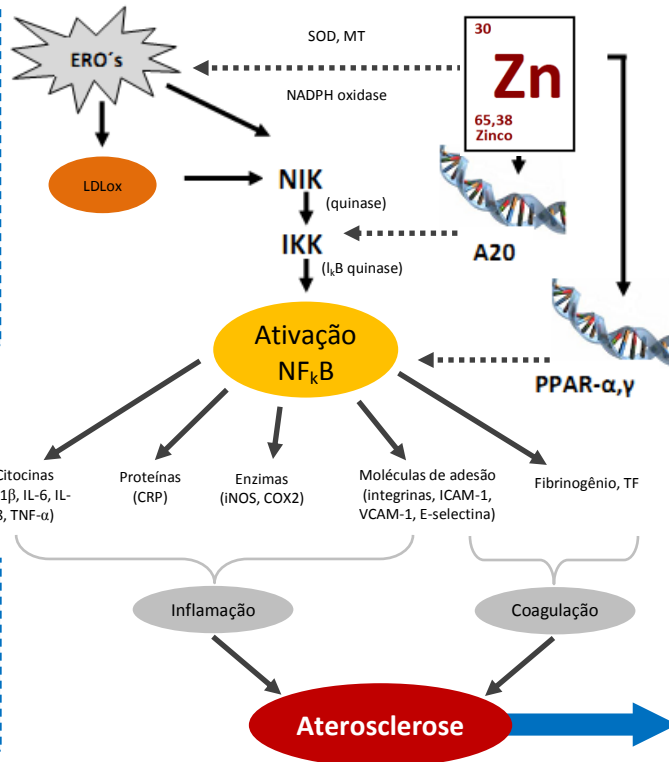
Vitamina E	350 UI
Vitamina C	250mg
β-Caroteno	15000 UI
Excipiente qsp	Uma unidade

Administrar 2 cápsulas duas vezes ao dia um mês antes e por 6 meses após a angioplastia. Juntamente ao Probuco 500mg/dia.



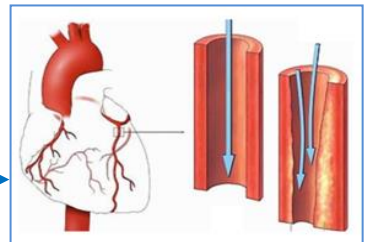
Propriedades & Mecanismos

O zinco atua como antioxidante, por meio de mecanismos distintos: (1) inibição da atividade da NADPH oxidase, com consequente diminuição da geração de O_2^- ; (2) competição com o ferro e o cobre para ligação na membrana das células, diminuindo a produção de-OH; (3) dismutação do O_2^- em H_2O_2 , catalizada pela SOD, enzima que apresenta o zinco como componente estrutural; (4) indução da produção de metalotioneína, que é rica em cisteína, portanto, um excelente sequestrador de $OH^{15,16}$.



As concentrações de zinco e da metalotioneína, particularmente, podem aumentar os processos relacionados ao estresse oxidativo nas células endoteliais, e desde que esta alteração no zinco plasmático disponível venha afetar a condição do mineral no endotélio, esta deficiência pode ser um fator de risco para a formação da placa aterosclerótica. Considerando as funções do zinco como antioxidante, estabilizador das membranas celulares e inibidor de processos apoptóticos, sugere-se que este elemento é um nutriente antiaterogênico, importante para a manutenção da integridade endotelial¹⁷. Além disso, o zinco também pode influenciar em vias de sinalização do NO, pelo envolvimento na ativação da NO sintase¹⁸. Ripa e Ripa (1994) argumentam que a ação antioxidante do zinco previne a oxidação da LDL e, por conseguinte, inibe um dos principais mecanismos da aterogênese.

Os demais insumos abordados neste trabalho, para fins de suplementação em pacientes com risco ou apresentando o quadro de aterosclerose, por serem reconhecidos como antioxidantes, podem atuar utilizando-se a mesma lógica de raciocínio.



Literatura Consultada

Pesquisado em Julho de 2014.

1. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;12(6):1003-1008.
2. Engelhorn C A, Engelhorn A L M F C, Zanoni C C, Gosalan C J, Ribas E, Pacholok A, Koehler, M F. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2006, 87(5).
3. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Znachetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14.
4. Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnqvist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina. *Eur Heart J* 2001; 22: 62-72.
5. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Fitzgerald JT, Snell D, Bao GW, Singh T, Cardozo LJ. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1634-41.
6. Food and Nutrition Board; Institute of Medicine. Selenium. In: Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington, DC: National Academy Press. 2000a. Cap.7, p. 284-324.
7. Bleys J, Miller ER Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006 Oct;84(4):880-7; quiz 954-5.
8. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1583-92.
9. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, Hikiti H, Wainstein M, Behrendt D, Suh J, Frei B, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P. Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1108-13.
10. Salonen RM, Nyyssönen K, Kaikkonen J, et al. Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP). Study. *Circulation* 2003;107:947-53.
11. Marcucci R, Zanazzi M, Bertoni E, Rosati A, Fedi S, Lenti M, Prisco D, Castellani S, Abbate R, Salvadori M. Vitamin supplementation reduces the progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemic renal-transplant recipients. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1551-5.
12. Till U, Röhl P, Jentsch A, Till H, Müller A, Bellstedt K, Plonné D, Fink HS, Vollandt R, Sliwka U, Herrmann FH, Petermann H, Riezler R. Decrease of carotid intima-media thickness in patients at risk to cerebral ischemia after supplementation with folic acid, Vitamins B6 and B12. *Atherosclerosis*. 2005 Jul;181(1):131-5.
13. Tardif JC, Côté G, Lespérance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, Bilodeau L, Nattel S, de Guise P. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probuco Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Aug 7;337(6):365-72.
14. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001 Nov 29;345(22):1593-600.
15. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008 May;43(5):370-7. Epub 2007 Nov 1.
16. Frassinetti S, Bronzetti G, Caltavuturo L, Cini M, Croce CD. The role of zinc in life: a review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2006;25(3):597-610.
17. Hennig B, Meerarani P, Ramadass P, Toborek M, Malecki A, Slim R, McClain CJ. Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: implications in atherosclerosis. *Nutrition*. 1999 Oct;15(10):744-8.
18. Beattie JH, Kwun IS. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? *Br J Nutr*. 2004 Feb;91(2):177-81.

