É POSSIVEL RETARDAR O ENVELHECIMENTO ?

Clínica de Medicina Preventiva .
Núcleo de estudos sobre detecção/prevenção de doenças
e promoção da qualidade de vida.

Bibliografia do autor

Formou-se, em 1963, pela Escola Paulista de Medicina, onde realizou seu doutorado em 1966. Em 1964, transferiu-se para a Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, participando da instalação do Departamento de Clínica Médica. Fez sua Livre Docência em 1972. Em 1973, transferiu-se para a área da Cardiologia, *participando* da organização da Disciplina e suas diversas sub-áreas. Em 1983, realizou concurso para professor adjunto e, em 1986, concurso público para Professor Titular. Participou da fundação do Instituto do Coração de Campinas, realizando cateterismo cardíaco e cardiologia intervencionista. Criou e desenvolveu o laboratório de pesquisa para estudo da função endotelial e do colesterol no Núcleo de Medicina e Cirurgia experimental da Unicamp. Mais recentemente, coordenou o Departamento de Medicina Preventiva da Unimed Campinas, quando considerou a importância das iniciativas de prevenção e promoção da saúde.

Principais Títulos:

1. Doutor em Medicina pela Escola Paulista de medicina SP (1966) ;
2. Livre-Docente em Cardiologia - Unicamp (1972) ;
3. Professor Associado - Unicamp (1983) ;
4. Professor Titular de Cardiologia - Unicamp (1986) ;
6. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia ;
7. Membro Titular da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo;
8. Membro Titular do Departamento de Hemodinânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia ;
9. Autor do Livro: *Cardiologia Básica* - Editora Guanabara-Koogan, 1981;
10.Autor de Capítulo de Livro: *Hemodinâmica para o Clínico* da Sociedade de Hemodinâmica ;
11. *Prêmio* - Melhor Trabalho em Congresso - SOCESP 1993 ;
12. Assessor ad hoc da FAPESP. 1996;
16. Coordenador do Departamento de Medicina Preventiva da Unimed Campinas. 1995-2001.

Principais Trabalhos Publicados.

1.RIBEIRO JORGE PA, OSAKI RM, METZE K. Effects of Simvastatin and Pravastatin on endothelium-dependent relaxations in hypercholesterolemic rabbits. **Exp Toxic Pathol 46: 465-469, 1994**.

2. RIBEIRO JORGE PA, OSAKI RM, METZE K. Effects of HMGCoA reductase inhibitors on endothelium dysfunction of coronary microvessels in hypercholesterolemic rabbits. **Cardiovascular Pathobiology vol. 1, 167-171,1996.**

3. RIBEIRO JORGE PA, OSAKI RM, ALMEIDA E. Endothelial dysfunction in coronary vessels and thoracic aorta of rats exposed to cigarette smoke. **Clin and Exp Pharmacol and Physiol 22: 410-413, 1995**.

4. RIBEIRO JORGE PA, OSAKI RM, ALMEIDA E, CREDIDIO NETO L, METZE K. Effects of Vitamin E on endothelium-dependent coronary flow in hypercholesterolemic dogs. **Atherosclerosis 126: 43-51, 1996**.

5. RIBEIRO JORGE PA, OZAKI RM, ALMEIDA E**.** Rappid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits treated with Simvastatin and Pravastatin. **Clin and Exp Pharmacol and Physiol 24: 948-953, 1997.**

6. EVANDRO GOMES DE MATTOS, PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE **.** Taxas do colesterol e Triglicérides plamáticos no disturbio de pânico e prolapso da valva mitral. **Revista ABP-APAL 1995; 17: 138-142.**

7. RIBEIRO JORGE PA, OSAKI R M, ALMEIDA E, DALVA M, CREDIDIO NETO L. Endothelium-dependent coronary flow in ischemia reperfusion. **Exp Tox Pathol 49: 147-151 1997 .**

8. PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE **.** ENDOTÉLIO, LÍPIDES E ATEROSCLEROSE. **Arq. Bras. Cardiol 68:129-134. 1997.**

9. PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE**.** Efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre o relaxamento dependente do endotélio em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arq. Bras Cardiol 69: 13-18, 1997.**

10 PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE, MICHIKO R OZAKI, EROS DE ALMEIDA. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits treted with simvastatin and pravastatin**. Clin Exp Pharmacol and Physiol 24: 948-953, 1997.**

11. PAULO AFONSO RIBEIRO JORGE, MICHIKO R OSAKI, EROS DE ALMEIDA. Improvement in the endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic rabbits treated with vitamin E**. Atherosclerosis 140:333339, 1998.**

Introdução

A medicina tem apresentado um crescimento vertiginoso nos anos mais recentes. A cada dia, novos conceitos são introduzidos, técnicas e equipamentos são apresentados, revolucionando os métodos diagnósticos e o tratamento das diferentes doenças.

Cada especialidade médica cresceu tanto que torna-se impossível o conhecimento aprofundado de tantos setores por um só especialista, como acontecia no passado. Esta circunstância direciona o especialista à visão exclusiva do seu campo de ação, como que dividindo o indivíduo em órgãos isolados e fazendo perder a visão integrada do ser humano. Dentro deste contexto, o paciente passa a percorrer uma ampla diversidade de médicos especialistas, realizando exames cada vez mais complexos, sofisticados e de alto custo, na busca de conciliar seus sintomas, muitas vezes causados por um único órgão afetado, mas que se expressa por sinais mais dispersos e aparentemente mais diversificados.

Claro que esta circunstância compromete a prática da medicina, tornando-a dispendiosa, pouco resolutiva e exigindo do paciente uma longa caminhada, com gasto de tempo e energia, até realizar todos os exames solicitados e percorrer todos os especialistas. Estas considerações certamente não pretendem criticar a existência dos especialistas e muito menos os recursos mais sofisticados disponíveis, seja para o diagnóstico, seja para o tratamento. Eles são indispensáveis, tanto os especialistas como os procedimentos especiais. O que se cogita é a conduta moderada, que não caia na solicitação desmedida de exames subsidiários em substituição à história clínica e ao exame físico e que as indicações do especialista, assim como dos exames e dos procedimentos, se façam baseadas em evidências científicas ou guiadas por consensos reconhecidos pelas Sociedades Médicas.

Outro lado interessante da Medicina quando se analisa sua evolução mais recente, é o crescimento da chamada Medicina Alternativa, principalmente o da Medicina Ortomolecular. Interpreta-se esta situação como decorrente da busca do indivíduo para práticas mais naturais, evitando-se a interpretada violência das cirurgias e procedimentos intervencionistas, que sempre deixam seqüelas ou cicatrizes. Outra vez, cabe destacar o limite destas propostas para não se correr o risco de prescindir de uma indicação mais intervencionista, mas que representa a melhor alternativa para aquele paciente, naquela circunstância. Da mesma forma, será preciso estar atento a iniciativas menos agressivas e mais naturais, quando o caso e a patologia assim permitirem.

Outra observação oportuna quando se observa a medicina, no seu contorno mais amplo é a busca do indivíduo para uma vivência que ultrapassa o plano físico, na perseguição justificada, primeiro, da estabilidade emocional e, depois, da ansiedade de sintonizar-se com o universo que o cerca, seja o social, o vegetal, o mineral etc, enfim a energia que não se vê, mas sentida na inter-relação do indivíduo com o universo. É a busca sem limites, que atinge um plano espiritual, na ânsia de ser feliz e viver a vida na sua plenitude. Não será

por outra razão que floresceram tantas religiões, cultos e videntes, que tomara sejam bem intencionados e benéficos ao ser humano.

Outro conceito importante na atividade médica refere-se a visão integral do indivíduo. Inicialmente do ponto de vista físico, compreendendo a estreita inter-relação funcional de cada órgão que compõe o ser humano. O diabetes mellitus por exemplo, que representa uma disfunção hormonal inicial, repercute progressivamente em um comprometimento difuso do sistema cardiovascular com suas complicações graves sobre os rins, a pele, a visão etc.Assim, o especialista em diabetes, precisa estar atento às repercussões desta doença sobre o paciente, como um todo. Nesta visão integral do indivíduo, acrescenta-se ao estudo físico, a avaliação psicológica, cognitiva e emocional, indispensável ao bem estar pleno do indivíduo.Mas o conceito de saúde, tem de ser ampliado com propriedade, para a relação social do indivíduo, com a natureza que o cerca e estendido inevitavelmente a um o plano espiritual. A sintonia destas variáveis é que vai permitir uma vida saudável, na utopia da alegria e da felicidade a que o médico há de estar sensível e envolvido.

Dentro desta concepção de saúde, cabe outra reflexão, extremamente oportuna, sobre o papel da Medicina nos dias de hoje. A cultura atual predominante, da população e das escolas médicas, tem feito desenvolver ao extremo os métodos diagnósticos e procedimentos voltados a tratar a doença instalada. A cada dia, as indústrias lançam no mercado equipamentos mais sofisticados e mais caros, em contrapartida. Certamente que estes recursos são importantes e têm o seu lugar. Mas são iniciativas dispendiosas e que muitas vezes deixam seqüelas, pois no momento é impossível reparar um órgão ou tecido acometido pela doença ao seu estado original. Neste contexto, tem alcançado destaque uma nova face da Medicina: *a da prevenção de doenças*. Se prevenirmos a doença ou formos capazes de detectá-la precocemente, vamos preservar o órgão e deter sua evolução. Hoje, existem incontestáveis evidências científicas de que o controle dos chamados fatores de risco pode evitar as doenças e, por conseqüência, preservar a saúde e retardar o envelhecimento. Esta é a proposta da Medicina Preventiva que, embora sobejamente reconhecida pela ciência, não ganhou ainda, na prática, a magnitude necessária, seja porque depende de educação e esclarecimentos continuados, seja pelo impacto que causam as máquinas sofisticadas, objeto de marketing das indústrias produtoras.

O autor percorreu os variados caminhos no exercício da medicina, na maior parte do tempo em ambiente universitário, portanto afeito a visão científica dos acontecimentos. Da Clínica Médica Geral, dedicou-se à Cardiologia, executando uma prática extremamente intervencionista que é a do cateterismo cardíaco e a da angioplastia, permitindo-lhe um estreito convívio com a medicina curativa. Sem desconsiderar a importância dos equipamentos e técnicas intervencionistas e diagnósticas mais sofisticadas, entendeu, após este caminho percorrido, a necessidade de difundir ao máximo a prevenção das doenças, pela sua lógica e eficiência, representando a melhor iniciativa médica para a saúde do indivíduo. – O propósito é a prevenção de doenças através do diagnóstico precoce.

Este manual tem a intenção de explicar alguns conceitos básicos de algumas doenças mais freqüentes, incentivando a prevenção de doenças através da mudança de hábitos e costumes em beneficio de uma saúde melhor e uma vida mais plena de felicidade.
Vamos procurar apresentar este trabalho de forma modular, de maneira que cada capítulo seja compreendido de per sí, facilitando a consulta .
Certamente, como acontece em todo ramo do conhecimento humano, esta proposta apresentará limitações e conseqüentemente este manuscrito propõe-se como uma contribuição que deverá ser revista e atualizada periodicamente.

O autor

ÍNDICE

1. Capitulo I - **Conceitos básicos** : *A célula. Órgãos e tecidos. Reações bioquímicas. O envelhecimento.*

2. Capitulo II - **Conceitos Básicos de Nutrição** : *Carboidratos, proteínas, enzimas e lípides. Mecanismos produtores de energia: glicólise, glicogenólise, gliconeogênese, corpos cetônicos. Vitaminas e íons inorgânicos. Hormônios. Nutrição: o metabolismo no estado absortivo e no jejum. Avaliação do estado de nutrição. Dietas para perda de peso. Dietas para reduzir o colesterol*

2. Capitulo III - **Antioxidantes :** *Racional. Reações de óxido-redução. LDL oxidada e aterogênese. Mensuração do stress oxidativo. Efeito dos antioxidantes.*

4. Capitulo IV- **Programa de prevenção do envelhecimento cardiovascular** *– a aterosclerose. Controle do colesterol : A parede arterial - o endotélio. Citocinas. Fatores de crescimento. Resposta arterial à injúria. Lípides e lipoproteinas. A placa de aterosclerose. A aterotrombose. Gravidade da aterosclerose. Programas de prevenção. Detecção da aterosclerose. Metabolismo do colesterol. Medicamentos hipolipemiantes. Valores de referência. Critérios gerais para avaliação individual.*

5. Capitulo V **- Programa de saúde ósteo-muscular:** *a perda muscular e a sensação de vitalidade. A Osteoporose, artrites e artroses.*

6. Capitulo VI - **Programa para atividade física**.

7. Capitulo VII **- Programa para a saúde mental**

8. Capitulo VIII - **A medicina ortomolecular e a biologia molecular**

9. Capítulo IX - **Terapias complementares**

CAPÍTULO I

Conceitos básicos : Órgãos e tecidos. A célula. Reações bioquímicas. O envelhecimento

Os órgãos

O Organismo humano, como diz o nome, é constituído por diferentes órgãos e tecidos, cada um realizando uma função específica, mas integrados em uma interação estreita por reações bioquímicas, mediadas por hormônios, reações imunológicas e neuro-transmissores, que dão ao corpo humano uma unidade funcional autônoma. Em outras palavras, embora o progressivo e aprofundado conhecimento das funções de cada órgão leve à divisão da medicina em especialidades, não se pode perder de vista a visão integral do corpo humano, dentro do contexto biológico, psicológico, social e até espiritual, pois o viver inclui além do bem- estar físico, a felicidade, a alegria e o entusiasmo, sem o que a vida não poderá ser desfrutada em sua plenitude. Assim, os especialistas devem manter uma acurada sensibilidade para conduzir seus pacientes, considerando a visão holística do ser humano.

Vamos exemplificar algumas funções de órgãos para mostrar sua integração. Os rins têm a função principal de depurar o organismo, eliminando pela urina substâncias tóxicas, como a uréia, decorrentes do metabolismo (conjunto de reações bioquímicas relacionadas às funções celulares) normal. Entretanto, para o exercício desta função, os rins dependem da chegada de sangue contendo as substâncias tóxicas produzidas no organismo, o qual é carreado pelas artérias e impulsionado pelo coração. O próprio coração, para executar sua função de bomba, depende da circulação coronária, que lhe provê oxigênio e substrato. O oxigênio é oferecido pelos pulmões e as substâncias nutritivas pelo aparelho digestório, revelando, mais uma vez, a interdependência e integração dos diversos órgãos. O cérebro também é altamente dependente do afluxo de sangue, ocorrendo sérias perturbações na sua função quando a circulação sanguínea é interrompida.

As células

O organismo é constituído por milhares de células, que se agrupam para constituir os diversos órgãos, onde adquirem características próprias na

realização de funções específicas. As células do fígado têm peculiaridades e diferenças das células do pâncreas por exemplo, pois realizam funções distintas. Assim, as células são unidades básicas do organismo, que se agrupam para formar os órgãos, onde adquirem características anatômicas e funcionais específicas. A célula é revestida por uma membrana externa, constituída por uma dupla camada de fosfolipídios, que lhe confere uma certa autonomia anatômica e funcional. Nesta camada externa celular, situam-se inúmeros receptores de membrana que permitem uma intensa interação da célula com o meio que a cerca. No interior da célula, situa-se o núcleo, organela também revestida por uma membrana e no interior da qual encontram-se as moléculas de DNA. No DNA se localizam os genes, verdadeiros moldes das diferentes moléculas de proteínas que, sintetizadas, vão constituir a estrutura do organismo ou reparar eventuais lesões adquiridas. Através de transmissores intracelulares os genes são acionados e o molde protéico, carreado até outras organelas situadas no citoplasma (conteúdo celular situado entra a membrana externa da célula e o núcleo) , chamadas de ribossomos, responsáveis pela síntese protéica. Nos mitocôndrios ocorrem as reações produtoras de energia, utilizando como substrato os hidratos de carbono, lípides e proteínas. **As células têm estrutura e função diferente, dependendo do órgão e tecido em que se encontram**. As células musculares, por exemplo, contêm, além das estruturas mencionadas, elementos fibrilares responsáveis pela contração muscular, enquanto as da tireóide estão voltadas para a secreção hormonal.

As reações bioquímicas

De um modo geral, as células necessitam de energia para se manterem vivas e para executarem sua funções. Por exemplo, a produção de hormônio pela glândula tireóide depende de energia para manter as células desta glândula vivas, primariamente, e depois para permitir a síntese do hormônio tireoidiano, que será secretado no sangue para exercer sua ação nos diferentes órgãos e tecidos. Pode-se perceber que a sobrevida e a função dos órgãos está relacionada a uma série de reações químicas que ocorrem nas células, com **características específicas aos órgãos que constituem**. As reações bioquímicas, sua complexidade e eficiência, são de uma maravilha que desafia a compreensão humana, levando-nos inexoravelmente a busca de explicações em um plano espiritual.

Uma célula do coração, por exemplo, tem a função de contrair para impulsionar o sangue ao longo da rede vascular. Para exercer esta função, a célula muscular cardíaca é constituída de inúmeros filamentos que interagem entre si, encurtando-se e relaxando a uma freqüência apropriada. A célula muscular cardíaca necessita de energia para manter-se viva e executar esta função de contração. Cerca de 25% da energia produzida na célula serve para mantê-la viva e 75% para que execute sua função.

A energia produzida na célula decorre de reações bioquímicas que, em última análise, queimam a glicose, as gorduras e as proteínas, através de um complexo mecanismo de reações. Em decorrência destas reações, liberam-se substâncias tóxicas ao organismo, que precisam ser eliminadas pelos rins ou neutralizadas pelo próprio organismo. Por exemplo, na queima da glicose produzem-se

elementos altamente reativos chamados *radicais livres*, que oxidam e alteram a estrutura das moléculas de substâncias estratégicas ao organismo. Estes radicais livres são prontamente neutralizados por iniciativas do próprio organismo através de substâncias chamadas antioxidantes. As reações químicas dependem de substâncias outras, que catalisam (exercem uma função de acelerar e direcionar as reações quimicas) estas reações e são representadas pelas vitaminas e sais minerais, como o Cálcio, o Zinco etc. A energia necessária ao organismo é basicamente fornecida pelos alimentos que contêm, ainda, substâncias antioxidantes em proporções variadas, vitaminas e sais minerais (ver produção de energia a partir da glicose, proteínas e lípides - capitulo II - *A energia que garante a vida).*

O envelhecimento

Quando os lamentos substituem os sonhos....
Envelhecer é a perda dos sentidos e das funções orgânicas ....

Teoricamente, as células poderiam sobreviver indefinidamente, desde que se lhe preservasse a estrutura e fornecesse energia e substrato adequados.
Então o que ocorre no envelhecimento?
O indivíduo nasce com a coluna vertebral ereta e os espaços intervertebrais flexíveis, respeitando a emergência dos nervos. Se este indivíduo, durante sua vida, adquire um vício de postura ou "carrega peso na cabeça" como os estivadores, ele provoca um desgaste da vértebra, resultando em compressão das raízes nervosas, o que leva à dor. O desgaste da coluna vertebral deste indivíduo pode ser considerado como uma forma de envelhecimento. Se, da mesma forma, o indivíduo come em excesso, vai se tornar obeso. Se tem uma alimentação inadequada, fuma, é sedentário, torna-se obeso e vai, certamente, desenvolver aterosclerose, que é uma forma de envelhecimento das artérias.
O envelhecimento pode ser entendido como a perda progressiva da função dos órgãos relacionada à idade. O que mais se observa é a diminuição dos sentidos, que prejudica a percepção e o contato com o exterior, limitando a plenitude de viver. Por exemplo, a diminuição da visão limita o contato com o mundo exterior e compromete a qualidade de vida. Da mesma forma, a redução da audição, do olfato, da locomoção etc. cada uma com repercussões variáveis e de gravidade diferente, na dependência da limitação que impõe.
Não se pode esquecer das limitações decorrentes de problemas psicológicos ou neurológicos, como a doença degenerativa de Alhzeimer e outras.
A concepção de envelhecimento pode adentrar em cogitações filosóficas. Um indivíduo de 30 anos, com grave desgaste da coluna, terá especial limitação de sua qualidade de vida, embora em etapa etária não muito adiantada. De outro lado, não é incomum encontrar-se pessoas em uma faixa etária de 60 a 70 anos, em que os órgãos estão preservados e gozam de excelente qualidade de vida.

Nesta concepção, propomos que o envelhecimento é decorrente de hábitos inadequados adquiridos ao longo da vida.
Existem, entretanto, defeitos de origem genética que já produzem, desde cedo, alterações no organismo, levando a limitação.
Verificamos assim que, a partir do nascimento, o organismo sofre os efeitos de fatores genéticos e adquiridos (ambientais), afirmando alguns autores que começamos a envelhecer desde o nascimento.
Se o envelhecimento é inevitável porque a natureza, inexoravelmente, impõe a morte após determinado tempo, será possível retardar o envelhecimento e proporcionar ao indivíduo melhor qualidade de vida na idade mais avançada?
Certamente que sim. Se o diabetes for detectado precocemente e tratado adequadamente, será plenamente possível evitar as complicações desta doença e proporcionar uma excepcional qualidade de vida. Se o indivíduo é portador de artrite reumatóide, mas trata-se precocemente, irá evitar as deformidades articulares e conseguir uma atividade plena. De outro lado, a mudança de hábitos de vida relativos à postura, por exemplo, à atividade física, à nutrição adequada etc. certamente proporcionarão preservação das funções vitais, dos sentidos e retardo do envelhecimento.
Duas iniciativas são indispensáveis para retardar o envelhecimento:

1. Preservar a saúde através de hábitos de vida saudáveis e 2. Estar atento ao diagnóstico precoce das doenças.

Observe que as propostas para retardar o envelhecimento baseiam-se nos princípios da Medicina Preventiva, que são os da prevenção da doença e sua detecção precoce, corrigindo maus hábitos e costumes e proporcionando um organismo mais saudável, com melhor qualidade de vida, independente do tempo vivido.
Este manual propõe-se a revisar as principais iniciativas da Medicina Preventiva, baseadas em evidências científicas, na intenção de oferecer propostas que promovam a saúde física, proporcionem felicidade e alegria ao indivíduo.
Para fins didáticos, os assuntos serão apresentados sob a forma de programas. Como em toda atividade médica, os temas devem ser constantemente atualizados, razão pela qual criou-se um núcleo de estudos para os diversos assuntos.

Capitulo II - **Conceitos Básicos de Nutrição:** *Carboidratos, proteínas, **lípides,** enzimas. Mecanismos produtores de energia: glicólise, glicogenólise, gliconeogênese, corpos cetônicos. Vitaminas e ions inorgânicos. Hormônios. Nutrição: o metabolismo no estado absortivo e no jejum. Avaliação do estado de nutrição. Dietas para perda de peso. Dietas para reduzir o colesterol*

Os alimentos tem por finalidade manter a estrutura e a função do organismo. De um modo geral se subdividem em macronutrientes e micronutrientes. Os macro são representados pelos hidratos de carbono, gordura e proteínas. Os micronutrientes são representados pelas vitaminas e sais minerais.

Para melhor compreensão vamos descrever sinteticamente os principais macro e micronutrientes, suas funções e interações no organismo.

Inicialmente cabe destacar que todas as reações vitais desenvolvem-se em um meio iônico apropriado, com ph de 7.4, desenvolvendo o organismo uma série de reações químicas para manter este equilíbrio, chamado equilíbrio ácido básico. Muitas proposições de dietas podem afetar este equilíbrio.

Carboidratos. Os carboidratos são compostos encontrados na natureza, com uma formula básica representada por CH2On e cujos representantes mais simples são os monosacarídeos e dissacarídeos (açucares simples) e os mais complexos chamados de polissacarídeos (açucares complexos) . Os exemplos mais conhecidos de monossacarídeo são a glicose (OHC-OH2C-OH2C-OH2C-OH2C-CH2OH), a frutose e a galactose. Os oligossacarídeos são carboidratos constituídos pela união de monosacarídeos. A sacarose é um dissacarídeo formado por glicose e frutose, a lactose é constituída por glicose e galactose e a maltose por glicose + glicose. Os polissacarídeos contem maior número de monosacarídeos, como a celulose, o glicogênio, o amido, etc. Os carboidratos são os principais elementos fornecedores de energia celular, podendo participar também na estrutura de membranas quando ligados a lipídeos e proteinas (glicolipídeos e glicoproteinas).
Proteínas: são constituídas por amíno-ácidos. Os aminoácidos são moléculas que apresentam na sua constituição um grupo amina (-NH2) e um grupo carboxila (COOH-), ligados a um carbono alfa, central, que se liga a um hidrogênio e a uma cadeia lateral - grupo R. Os amíno-ácidos podem conectar-se entre si através do grupo carboxila de um, com um grupo amina de outro formando polímeros, ou seja, cadeias de proteínas, mais simples ou mais complexas, chamadas oligopeptidios ou polipetidios. As proteinas se formam

em diversas células do organismo, através de moldes (RNA) cujo formato é revelado geneticamente pelo DNA, quando há necessidade de crescimento e reparação de tecidos ou produção de células. Assim, as proteínas participam de quase todos os processos biológicos, pois constituem a maioria dos órgãos e tecidos, enzimas que catalisam as reações químicas, anticorpos, hormônios, receptores celulares, transportadores de oxigênio, agentes redutores e a própria fibra dos músculos esqueléticos e do coração. Os aminoácidos mais comuns são a glicina, alanina, leucina, serina, treonina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, histidina, cisteína, tirosina, lisina e arginina. A histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina, *não* são sintetetizados pelo organismo e devem ser providos pela dieta, são os chamados *amíno-ácidos essenciais*. Esta informação justifica-se pelo inúmeros produtos comerciais que contem aminoácidos.
Os aminoácidos originam-se de proteínas provenientes da alimentação (1/4) ou são sintetizados nas células (3/4). O organismo não é capaz de armazenar amíno-ácidos nem proteínas e a provisão das necessidades depende de contínua degradação e reossíntese, em que os amíno-ácidos excedentes são excretados. A degradação das proteínas compreende a remoção do grupo amina que é convertido em uréia e eliminado pelos rins e oxidação da cadeia carboxila remanescente em piruvato que adentra no ciclo de Krebs para produzir energia, como veremos mais adiante.

As proteínas são substâncias da maior importância, pois formam a estrutura da maioria dos órgãos e tecidos. As necessidades básicas na dieta são de 1g /Kg. Os amíno-ácidos estão em contínua degradação e devem ser repostos pela dieta. O balanço de nitrogênio dá uma avaliação do equilíbrio protéico.

Enzimas- As atividades vitais dependem da ocorrência de reações bioquímicas que vão gerar produtos definidos e necessários ao organismo e que devem ocorrer à velocidades adequadas para atender às necessidades do momento. As enzimas atuam como catalizadoras, aumentado em varias ordens de grandeza a velocidade das reações e dirigindo a rota de encaminhamento da reação química em direção à substância a ser formada. A ação das enzimas pode ser diminuída por substâncias chamadas de inibidoras, que fazem parte das próprias células ou são introduzidas no organismo como medicamentos, inibindo a produção de substâncias aparentemente indesejáveis, quando produzidas em excesso. Por exemplo, a síntese do colesterol depende de uma enzima denominda HMGCoA-redutase. Muitos medicamentos disponíveis, inibem a ação desta enzima e reduzem a produção do colesterol.

Lipídios. Os lipídeos são substâncias caracterizadas por sua baixa solubilidade em água. Contem na sua molécula os ácidos graxos e um álcool . Tem importante função no organismo, participando na constituição das membranas celulares e na produção de energia, geralmente armazenada no tecido adiposo.
Os ácidos graxos são ácidos carboxílico com uma longa cadeia de hidrocarbonetos (CH3(CH2)n COO-). As cadeias de ácidos graxos podem conter ligações duplas e são insaturados ou podem não conter ligações duplas e

são saturados. Os ácidos graxos esterificados ao glicerol constituem os acilglicerois. Os triacilglicerois são os mais abundantes na natureza. No organismo são hidrolizados em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos saturados mais freqüentemente encontrados nos animais são o ácido palmítico e o esteárico que se apresentam em estado sólido (gorduras). Os de origem vegetal são poliinsaturados e apresentam-se líquido (poliinsaturados são óleos de milho e da soja; monoinsaturados são os óleos de oliva e canola). Os ácidos graxos trans são formados durante a hidrogenação de óleos vegetais líquidos e representam fator de risco cardiovascular. Outros lípides são denominados fosfolipídios, pois contem fosfato na sua molécula. São indispensáveis na constrição de membranas celulares e na produção de importantes substâncias para o organismo. Os esteróides são lipídeos derivados do hidrocarboneto tetracíclico, ciclopentanoperidrofenantreno. O composto representante deste grupo é o colesterol. De um modo geral os ácidos graxos saturados induzem ao aumento do colesterol, enquanto que os poli e mono carecem deste efeito. Entretanto, os ácidos graxos poliinsaturados facilitam a per-oxidação lipídica, na dupla ligação de sua cadeia molecular.

A Energia que garante a vida. A sobrevivência dos diferentes órgãos e tecidos e o exercício de sua função, depende da produção continuada de energia. Quando um músculo contrai-se, o faz em conseqüência da produção de energia decorrente de reações bioquímicas específicas. Alguns organismos obtêm energia a partir da luz, mas os humanos obtêm energia através dos alimentos em uma reação química chamada de oxidação. As substâncias oxidáveis utilizadas pelo homem estão presentes nos alimentos, sob a forma de carboidratos, lipídeos e proteinas. A grosso modo, os nutrientes ao serem oxidados, perdem prótons e elétrons(H- , e-) *e tem seus átomos de carbono convertidos em CO2.* Os prótons e elétrons são captados por coenzimas na forma oxidada, que passam então à forma reduzida. A energia derivada desta oxidação é armazenada em um composto rico em energia, a adenosina trifosfato (ATP). A energia química armazenada no ATP será usada para promover os processos biológicos indispensáveis à manutenção da vida. Todo processo de armazenamento e utilização de energia é efetuado através de uma complexa rede de reações químicas denominadas de reações metabólicas ou metabolismo.

O principal substrato oxidável para o fornecimento de energia é a glicose. Todas as células são potencialmente capazes de atender a suas demandas energéticas a partir da glicose. O tecido nervoso por exemplo, utiliza a glicose como sua principal e preferencial fonte de energia. A glicose está amplamente distribuída nos carboidratos da alimentação.

.

A glicólise - A obtenção de energia, sob a forma de ATP, decorrente da oxidação da glicose. A etapa inicial da oxidação da glicose, até piruvato, ocorre no citosol das células através de uma seqüência de reações denominadas de glicólise ou lise (quebra da molécula) da glicose. A oxidação parcial da glicose produz uma pequena quantidade de energia, cerca de 50 kcal/mol e gera como produtos decorrentes ATP, H+ , elétrons e piruvato. A posterior oxidação do

piruvato é feito nos mitocôndrios (pequenas estruturas intracelulares) em um complexo de reações cíclicas, chamado de ciclo de Krebs. A oxidação total da glicose depende da presença de O2 (oxigênio) e libera o equivalente a 687 kcal/mol. Observe que no mitocôndrio o piruvato é totalmente oxidado a CO2 (dióxido de carbono), com produção de grande quantidade de H+(prótons) e elétrons. Os prótons e elétrons decorrente da oxidação da glicose (no citosol) e do piruvato (no mitocondrio) são captados por coenzimas denominadas NAD-(nicotinamida adenina nucleotidio) e FAD (flavina adenina nucleotidio), que são reduzidos a NADH e FADH. Estas coenzimas são re-oxidadas na cadeia de transporte de elétrons localizada na parede interna do mitocôndrio. Cabe destacar que a NAD- e o FAD- são derivadas de vitaminas lipossolúveis, a nicotinamida e a riboflavina. Os transportadores de elétrons são organizados em complexos que incluem os citocromos e a coenzima Q. A transferência de elétrons de um componente para o seguinte da cadeia transportadora, constituem reações de oxidação - redução que se processam com liberação de energia que é armazenada em ATP através da fosforização oxidativa. (*Observe desde logo que os prótons e elétrons liberados formam os radicais livres, que naturalmente são neutralizados por coenzimas específicos. Aceita-se que a produção exagerada destes radicais livres, não captados pelas reações de neutralização, podem comprometer a estrutura de substâncias vitais, como os lipides e proteínas que compõem as células. Deste conceito é que nasceu a idéia de reposição de substâncias antioxidantes*).

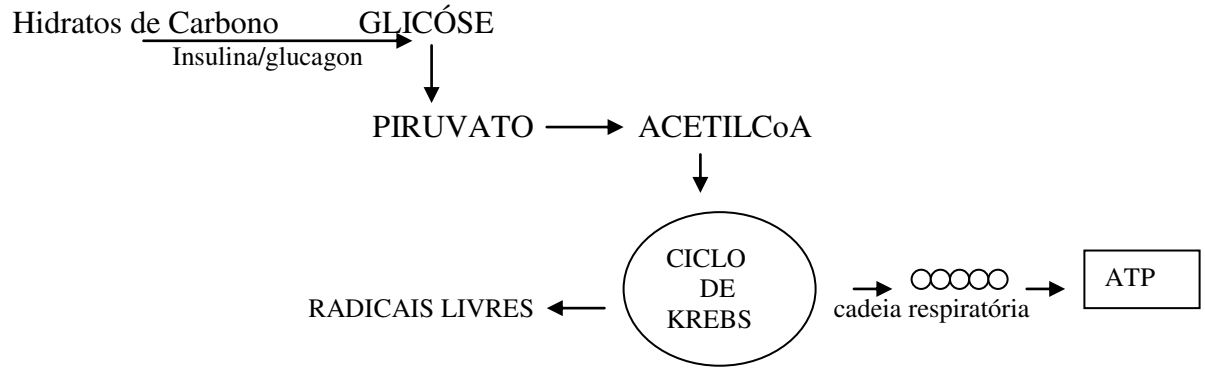


Figura: Esquema mostrando as principais vias da glicólise e fosforilação oxidativa.

Glicogenólise - A glicose não utilizada de imediato pelo organismo é armazenada sob a forma de glicogênio no citosol das células e será reaproveitado quando ocorrer redução da glicose, por diminuição da ingestão ou outro mecanismo. A quebra do glicogênio armazenado para aproveitamento da glicose é denominado de glicogenólise. Este mecanismo é uma forma do organismo garantir o suprimento de glicose, fonte primeiramente disponível de

fornecimento de energia, principalmente ao cérebro, as hemácias e aos músculos.

Gliconeogênese - refere-se a um conjunto de reações químicas que visam produzir glicogênio, em condições em que o suprimento de glicose está reduzido e o organismo já utilizou as reservas de glicogênio. É o que ocorre na hipoglicemía decorrente de uma dieta pobre em hidratos de carbono.

A gliconeogênese processa-se no fígado e permite a síntese de glicogênio - glicose a partir dos *aminoácidos, lactato e glicerol*. Durante o jejum por exemplo, em que se esgotaram as reservas de glicogênio, os *aminoácidos provenientes da degradação de proteínas musculares* são convertidos em *alanina* e vão até o fígado para formar glicogênio. Observe que o jejum persistente compromete a estrutura muscular, representando esta via metabólica uma alternativa que deve ser temporária, até o fornecimento de hidratos de carbono pela alimentação. O *lactato* deriva do metabolismo anaeróbio dos músculos e outros órgãos. O glicerol é derivado da hidrólise do triacilglicerol do tecido adiposo e é transformado em diidroxiacetona fosfato. Esta via tem pequena importância quantitativa .

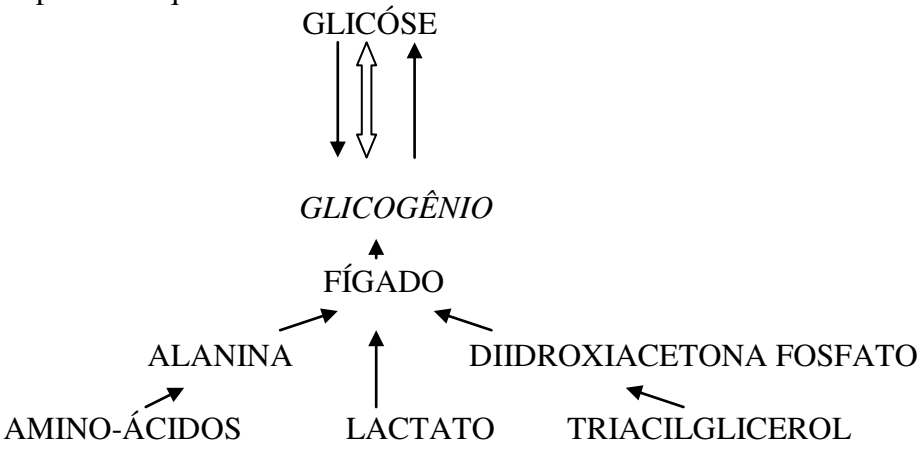
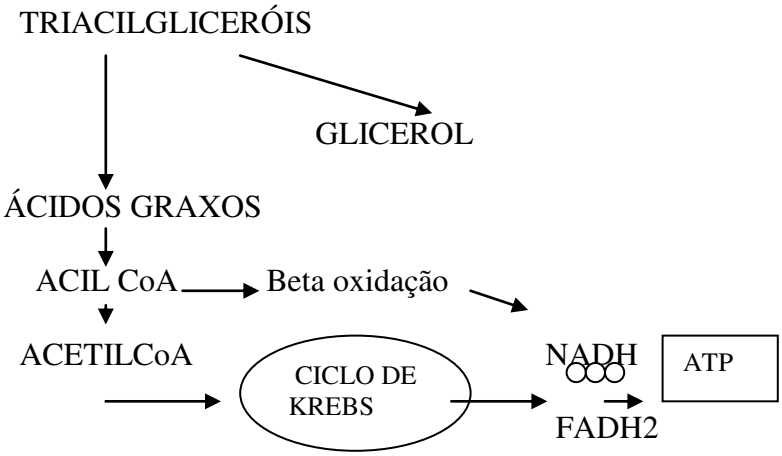


Figura. Esquema mostrando as principais vias da gliconeogênese.

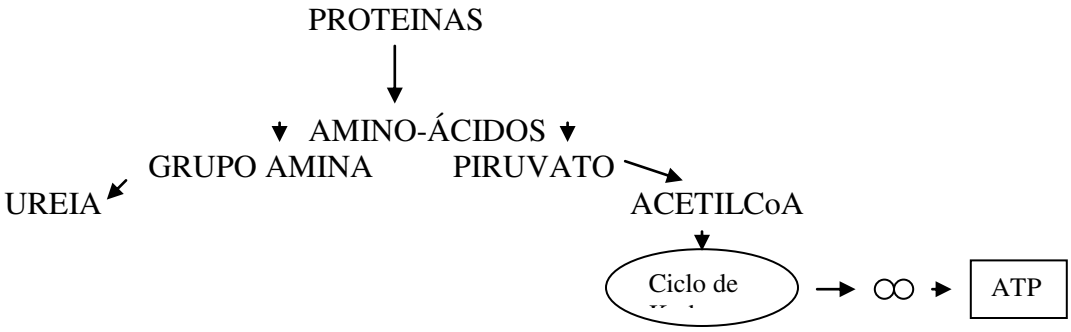
Obtenção de energia, sob a forma de ATP, decorrente da oxidação dos Lípides

Os triacilgliceróis representam a principal reserva energética do organismo. Constituem a forma de armazenamento de todo excesso de nutrientes, através dos carboidratos, proteinas ou mesmo lipídeos. Os triacilgliceróis são armazenados nas células adiposas ou adipócitos. Sob a ação de lipases os triacilgliceróis são hidrolisados em *ácidos graxos e glicerol*. O *glicerol* é liberado no sangue, até o figado, onde é transformado em diidroxiacetona-fosfato, intermediário da gliconeogênese como foi anteriormente descrito.

Os ácidos graxos, ligados à albumina, são utilizados principalmente pelo fígado e músculos, como fonte de energia. A oxidação dos ácidos graxos e feita nos mitocôndrios via acil-coA em acetil-CoA por beta oxidação ou ciclo de Lynen.. A acetilCoA é oxidadada via ciclo de Krebs.



Obtenção de energia, sob a forma de ATP, decorrente da oxidação das Proteinas. A degradação dos aminoácidos das proteinas compreende a remoção do grupo amina que é convertido em uréia e a oxidação da cadeia carbônica via piruvato, acetilCoA e ciclo de Krebs. O grupo carboxila das proteinas pode em certas condições sintetizar ácidos graxos.



Corpos cetônicos: *Um combustível alternativo para as células*: As mitocôndrias hepáticas (organélas intracelulares) tem a capacidade de desviar qualquer excesso de acetilCoA derivado de ácido graxo ou oxidação do piruvato, para os corpos cetônicos. Os compostos caracterizados como corpos cetônicos são o acetoacetato, 3-hidroxibutirato e a acetona. Os corpos cetônicos são importantes fontes de energia para os tecidos periféricos porque: são soluveis em solução aquosa, e assim, não necessitam ser incorporados em lipoproteinas ou incorporados à albumina; são produzidos no fígado durante períodos em que a

quantidade de acetil CoA presente excede a capacidade oxidativa do fígado; são usados em tecidos extrahepáticos como o músculo esquelético, cardíaco e cortex renal em proporção à sua concentração no sangue. Mesmo o cérebro pode utilizar corpos cetônicos como combustivel se o seu nível se elevar suficientemente. Entretanto a produção de corpos cetônicos leva à acidose metabólica. Os corpos cetônicos correm quando há excesso de acetil-CoA, como por exemplo nas dietas ricas em gordura e pobres e carbohidratos (dieta de Atkins) e no diabetes melitus descompensado em que há mobilização de ácidos graxos para compensar a insuficiência de glicose celular.

Vitaminas e íons inorgânicos. O organismo depende aínda de pequenas quantidades de vitaminas e ions inorgânicos, que participam como cofatores enzimáticos nas reações vitais . As vitaminas podem ser solúveis em agua ou nas gorduras. As hidrossoluveis são aquelas do complexo B (Tiamina-vitamina B1, Riboflavina - vitamina B2, Niacina- vitamina B3*, Biotina e ácido pantoténico, ácido fólico*, Piridoxina-vitamina B6, vitamina B12, e ácido ascórbico-vitamina C.
A Tiamina - vitamina B1 é encontrada em grãos integrais, frutos do mar, feijão e nas folhas de vegetais. Participa da oxidação dos carbohidratos, para a obtenção de energia. A deficiência de vitamina B1 leva a uma doença chamada Beriberi. O uso abusivo de alcool reduz o teor de tiamina.
A vitamina B2 ou a riboflavina tambem participa da oxidação dos alimentos e está presente em vegetais como o brocoli, espinafre, leite,etc
A vitamina B12 , está nos peixes, ovos, soja, grãos e cereais. A vitamina B12 e o ácido fólico são precursores da metionina, elemento importante para a função cerebral. Os folatos, substâncias derivadas do ácido fólico, reduzem a homocisteina, um amíno ácido relacionado à aterosclerose. Os folatos estão presentes na laranja, feijão, brócolis e espinafre.
A vitamina C (ácido ascórbico) é uma coenzima em reações de hidroxilação , como por exemplo nos residuos de prolina e lisina das fibras colágenas aumentando sua consistência. Por esta razão é usado em cosmetologia. Tem ação antioxidante e é capaz de reverter a oxidação da vitamina E de alfa-tocoferil para alfa-tocoferol.
As vitaminas lipossoluveis são a vitamina A, vitamina D, vitamina K e vitamina E.

O cálcio e o fósforo são os minerais mais abundantes no corpo. O fosfato de cálcio está presente nos ossos e dentes. O cálcio tambem está disponível na forma iónica, participando da contração muscular, transmissão de sinais em receptores de membrana, impulsos nervosos etc.
O sódio, potássio e cloretos regulam o pH do meio intra e extracelular. O ferro está em sua maior parte concentrado no Heme das hemoproteinas . O Zinco, o cromo ....

Hormônios são compostos sintetizados pelo sistema endôcrino e secretados na corrente sanguínea. São mensageiros químicos que interagem com receptores

celulares e através de proteinas de transcrição, atuam no DNA e induzem à produção de proteinas, para constituição dos tecidos, ou na fabricação de enzimas, secreção de substâncias, mediadores inflamatórios etc, dependendo do tecido e do agonista específico. Juntamente com o sistema nervoso integram as diversas funções vitais. Os principais hormônios compreendem os esterois (cortisol, aldosterona, testosterona, progesterona etc); os tireoídicos (tiroxina e triiodotironina), os peptídicos (insulina, glucagon etc), as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina).

Dois hormônios tem ganho destaque mais recentemente, pela sua relação com o envelhecimento: o GH (hormônio do crescimento) e o DHEA (dihidroepiandrosterona) .

O hormônio do crescimento tambem chamado hormônio somatotrópico ou somatropina é normalmente produzido na hipófise e causa o crescimento de quase todos os tecidos do corpo induzindo a diferenciação e proliferação celular. Quando ocorre união das epífises dos ossos, o hormônio deixa de influir sobre o crescimento ósseo mas atua sobre outros tecidos. O GH estimula a síntese proteica através da transcrição aumentada de DNA para formar RNA provocando maior síntese de proteinas nos ribossomos. De outro lado limita o metabolismo dos carbohidratos e estimula o metabolismo das gorduras, que passa a ser uma importante fonte para o fornecimento de energia ao organismo. Como consequência a glicose deposita-se sob a forma de glicogênio e quando o glicogênio esta aumentado nos depósitos ocorre hiperglicemia com expressão clínica chamada de *diabetes hipofisário*. O GH pode aumentar a secreção de insulina mas eventualmente causa um efeito rebote que provoca *o diabetes melitus.* Parte dos efeitos do GH se faz através de substâncias chamadas somatomedinas tambem denominadas fatores de crescimento semelhante a insulina. Das quatro somatomedinas isoladas a mais importante é a somatomedina C que tem uma vida média maior que a do GH, cerca de 20 horas. O hormônio do crescimento tem sua produção mais acentuada durante as primeiras duas horas do sono profundo e tambem nas hipoglicemias e exercicios extenuantes. A somastotatina é inibidora do GH. O hormônio do crescimento diminui sua produção com a idade do indivíduo e a sua reposição representa uma alternativa ainda controversa para retardar o envelhecimento. Existem substâncias que estimulam a produção do GH, chamadas prohGH. As apresentações comerciais são: Biotropin GH, D-Trophin, etc.

O DHEA-Dihidroepiandrosterona (DHEAS-sulfato) é produzido na glândula adrenal e diminui sua produção com a idade. Pode ser convertida em estrógenos e progesterona. É um hormônio pleitrópico com receptores em diversos orgãos. O DHEA pode ser medido na saliva. A dose preconizada é de 10-50mg para as mulheres e 25 a 100mg para os homens.

NUTRIÇÃO

Do que se depreende do conhecimento científico das funções vitais e principalmente do metabolismo celular, é que as propostas de dietas que envolvem redução radical de um ou demais grupos alimentares, corre em erro,

pois vão gerar distorções e consequentes adaptações do organismo, distantes dos ajustes fisiológicos. De outro lado, a distribuição de vitaminas e sais minerais ocorre nos diferentes grupos de alimentos, podendo haver prejuízo da ingestão destes, quando houver redução exagerada de determinado grupo alimentar.
Em situações especiais e sob supervisão médica, quando for necessário implementar dietas mais radicais, será preciso fazer reposição de vitaminas e dos sais minerais.
As evidências científicas revelam que a melhor proposta está em um equilibrio alimentar, visando a redução das calorias diárias quando se deseja perder peso, mas guardando uma proporção adequada dos diferentes dos grupos alimentares. Quando a prioridade é a redução do colesterol ou dos triglicérides, a proposta será a de evitar alimentos ricos em gordura e colesterol. A orientação médica é fundamental, não só para individualizar um programa para cada situação, ainda mais, para afastar ou detectar doenças associadas, como a aterosclerose, hipertensão e o diabetes, que merecerão cuidados especiais.

1. Avaliação do estado de nutrição

A avaliação do estado de nutrição faz-se pelos seguintes parâmetros**:**

1. massa corpórea (relação peso/haltura2);
2. distribuição de gordura - relação musculo/gordura
3. deficiência de vitaminas e sais minerais. Medicina ortomolecular.
4. avaliação de doenças associadas

** há substrato científico na detecção de micronutrientes pela medicina ortomolecular, através do cabelo e outros métodos?*

2. Programação de Dietas

É preciso salientar desde logo, que as propostas de dieta variarão na dependência da idade do indivíduo, associação de fatores de risco, doenças associadas e do objetivo desejado; redução do peso ou controle do colesterol e para prevenção primária ou secundária. Caberá ao médico em uma visão panorâmica orientar os princípios básicos de uma dieta.

Dieta para perda de peso corpóreo

De um modo geral existem controvérsias sobre a melhor dieta para emagrecer:

- A chamada dieta equilibrada propõe a utilização dos alimentos na chamada pirâmide alimentar e estabelece uma relação entre o consumo de calorias e o gasto de calorias. Neste caso propõe-se uma restrição em gorduras que tem maior valor calórico e hidratos de carbono Do que

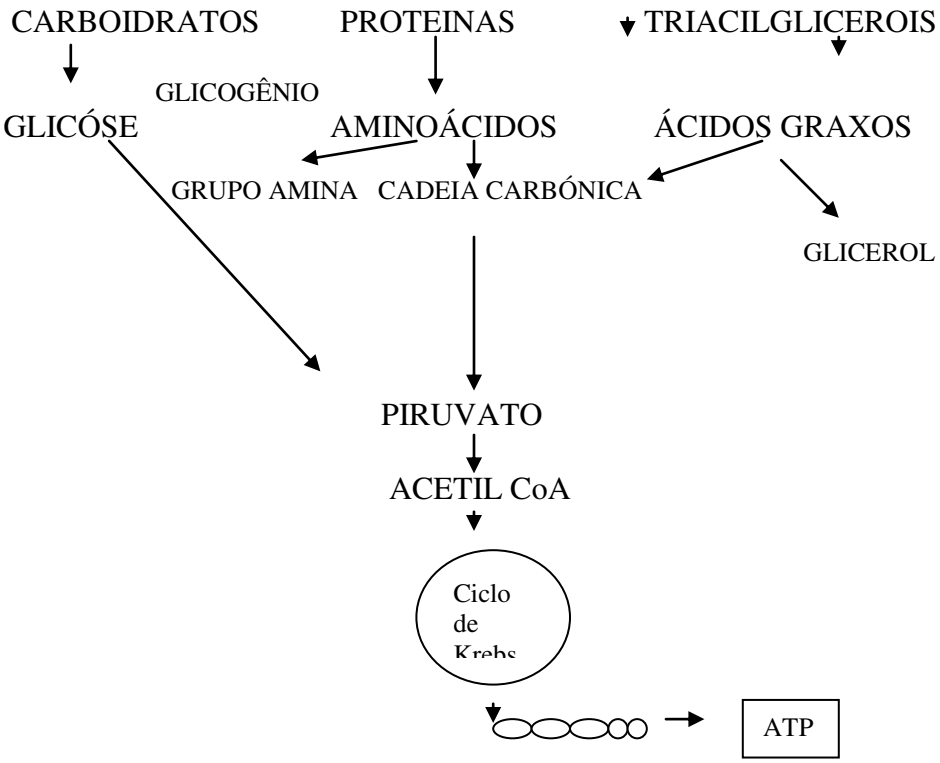
se depreende do conhecimento dos macro e micro nutrientes a ingestão equilibrada de alimentos proporciona a maioria das substâncias necessárias ao organismo.

- A dieta de Atkins propõe a redução drástica de cabohidratos (pães e doces,trigo,aveia e cevada,massas,arroz) que levaria a uma *cetose benigna.* No inicio desta dieta é permitido a ingesta de 20 gramas de carbohidratos/dia, podendo-se comer peixe, bacon, queijos e hortaliças (espinafre,brocolis e maças,shakes proteicos), com liberação da ingestão de gorduras e proteinas. Na opinião de alguns autores as dietas com restrição de carbohidratos provocam uma perda de peso inicial, principalmente devido a perda de agua. Uma diminuição do fornecimento de carbohidratos produz uma depleção dos depósitos de glicogênio, no fígado e músculos com consequente perda de agua, desde que a agua liga-se ao glicogênio na proporção de três partes para uma parte. Ocorre tambem aumentada excreção de sódio pelos rins com aumentada diurese. Nesta dieta o nível de glicose cae drasticamente e a energia é fornecida através da produção de corpos cetônicos levando a uma acidose metabólica.. As restrições à esta dieta é que aparenta-se antifisiológica, pois reduz o substrato energético mais disponível e utilizado pelos orgãos que é a glicose. É verdade que o cerebro pode utilizar os corpos cetônicos para produção de energia, mas o produto mais eficiente é a glicose. A perda de peso nesta dieta seria devida a perda de agua, relacionada a depleção de glicogênio e maior excreção de sódio pelos rins. De outro lado esta dieta pode agravar a aterosclerose devido a liberação da ingestão de gorduras. Outros agravantes referem-se a desidratação, perda de eletrólitos, depleção de cálcio, fraquesa, nausea, tonturas e deficiência de vitaminas e sais minerais.

- Dieta da restauração : pode-se comer proteinas e gorduras. Carbohidratos somente até as 6 da tarde. Não se pode comer carbohidratos de alto índice glicêmico como pães massas e doces.
  Carbohidratos proibidos, são os presentes nos pães, massas, biscoitos e tambem na cenoura e brócolis.

  O que ocorre após uma refeição:
  Cerca de 2 a 4 horas após uma refeição normal, ocorrem aumentos nas concentrações plasmáticas de glicose, amíno-ácidos e triacilgliceróis. As ilhotas do pâncreas respondem a elevação de amíno-ácidos e glicose com maior secreção de insulina e redução do glucagon. Por este mecanismo, quase todos os tecidos do corpo utilizam a glicose como fonte de energia, principalmente o cérebro. O próprio fígado, orgão para onde são carreadas as substâncias nutritivas, utiliza a glicose como fonte de energia. A ingestão exagerada de glicose leva a sua forma armazenada, que é o glicogênio ou para a síntese de ácidos graxos através da Acetil Co A . A ingestão aumentada de proteinas leva a um aumento dos amíno-ácidos no sangue que são utilizados para reparação estrutural ou são endereçados a via piruvato-Acetil Co A para

formarem ácidos graxos. Observe que a via piruvato-acetil CoA integra de certa forma os diferentes grupos alimentares, armazenando quando em excesso sob a forma de gordura e mobilizando-os para a produção de energia quando necessário (esquema abaixo). Entretanto a maioria dos ácidos graxos presentes nos depósitos lipídicos advem da ingestão de gorduras pela alimentação.



Cadeia respiratória

Observe-se que embora haja uma integração entre os diferentes macronutrientes, para obtenção de energia, não há *interconversão* entre entre eles. A proteina pode transformar-se em glicose e ácido graxo. A glicose transformar-se em ácido graxo, mas não em proteina, assim como o ácido graxo não pode transformar-se em glicose ou proteina. Este fato mostra que um indivíduo que recebesse apenas carboidrato, ou lipídio não sobreviveria, pois tanto o ácido graxo como os hidratos de carbono não sintetizariam proteina.

O que ocorre no jejum ou nas dietas restritivas:

Quando ocorre diminuição da oferta de alimentos ao organismo, caem os níveis de glicose, aminoácidos e triacilgliceróis. Nesta condição o organismo vai providenciar energia mobilizando suas reservas acumuladas sob a forma de triacilglicerois, glicogênio e proteína.
A restrição de hidratos de carbono, reduz a concentração de glicose circulante, acarretando uma diminuição da secreção de insulina e elevação do glucagon.
A rota inicial para a obtenção de glicose é a degradação do glicogênio. Entretanto esta via é uma resposta transitória à obtenção de energia, pois esgota-se após 10 a 18 horas de restrição à ingestão de hidratos de carbono. A seguir o organismo lança mão de um processo chamado gliconeogênese utilizando esqueletos de carbono derivados de amino-ácidos, glicerol e lactato.
Com o decorrer da hipoglicemia ou hiperglicemia no diabettes melitus, a gliconeogênese torna-se insuficiente. Inicia-se então a degradação dos triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo. Estes decompõem-se em glicerol a ácidos graxos. O glicerol é utilizado ainda na gliconeogênese como já descrito. Os ácidos graxos fornecem o esqueleto de carbono que vai formar a acetilCoA e via ciclo de Krebs e cadeia respiratória fornecer energia. Este processo ocorre nas células do tecido muscular mas não no cérebro. Nestas circunstâncias, o fígado, como glândula provedora de energia, utiliza a via de produção de corpos cetônicos, liberando estas substâncias no sangue, até o cerebro, o qual utiliza os corpos cetônicos como via alternativa de fornecimento de energia. Entretanto é importante lembrar que esta providência produz acidose, que pode comprometer o equilibrio ácido básico e levar ao coma. A produção de corpos cetônicos é uma via alternativa, quando a capacidade oxidativa do ciclo de Krebs é insuficiente para absorver a concentração de acetil CoA fornecida pelos ácidos graxos, como descrito acima.
Diante das evidências científicas e através do conhecimento do metabolismo celular o que parece mais sensato em termos de dieta para perder peso seriam iniciativas em direção ao ajuste da oferta de energia pelos alimentos, contrabalançado pelo gasto de energia pela atividade física. Dentro desta linha de raciocínio, o mais lógico seria reduzir a ingestão de gorduras, que tem um elevado valor calórico, alem de estarem relacionadas à aterosclerose. Dependendo da intensidade da restrição será preciso suprir o organismo com as vitaminas lipossoluveis. As proteinas devem ser providas para reparação continuada dos processos vitais e considera-se a administração de 1g/k/dia suficiente para as necessidades do organismo. Os hidratos de carbono tem baixo valor calórico e representam a energia mais disponível do organismo sob a forma de glicose.

A QUANTIDADE DE INGESTÃO DE CARBOIDRATOS E PROTEINAS PODE SER VARIADA, DENTRO DE CERTOS LIMITES, E À CRITÉRIO MÉDICO.

Uma proposta de dieta baseada no conhecimento científico atual:
Esta proposta baseia-se em um equilibrio entre o número de calorias ingeridas através da alimentação e o número de calorias gastas na atividade física, tendo como objetivo um valor de peso corpóreo. Nesta visão, a dieta deve ser ajustada , tendo em vista o número de calorias gastas, para cada indivíduo, sempre resguardado a qualidade da alimentação, que providencie os micronutrientes necessários.
O primeiro passo será adequar uma proporção dos diferentes grupos alimentares, ajustado para cada indivíduo. Se considerarmos a indicação de 1g/K/dia para as proteinas, então para um indivíduo de 80 Kg deveriam fornecer 320 calorias. Se a proposta de calorias total/dia para este indivíduo for de 1400 calorias, então as proteinas vão perfazer 22.8% do programa alimentar. Em seguida será preciso ajustar a ingestão de gordura, no limite de 20 % das calorias totais, que no exemplo acima equivalerá a 280 calorias. O restante correspondente a 800 calorias, para totalizar 1400 cal., seria fornecida pelos hidratos de carbono. Variações deste raciocínio seriam adaptadas para cada caso. Considerando o valor calórico dos alimentos, a proposta de dieta acima incluiria 80 gramas de proteinas, 31.1 g de gordura e 200 g de hidratos de carbono, para um total de 1400 calorias diárias. O percentual de carboidratos e proteinas pode ser variado, na dependência de cada caso.
O passo seguinte será o de escolher os alimentos, estabelecendo a quantidade preconizada acima, de tal forma preservar uma variedade que forneça os micronutrientes necessários, seja prazeiroza , para ser duradoura.
A este programa podem-se acrescentar alternativas, como ingestão de alimentos com maior teor de fibras, sem tratamento industrializado e ainda introduzir alguma suplementação de vitaminas e antioxidantes.

Uma boa dica para as dietas de emagrecimento é a de fazer uma alimentação em menor quantidade e mais frequente, na intenção de dilatar menos o estômago e diminuir a saciedade.
No final deste capítulo estão relacionados os alimentos mais frequentemente utilizados na alimentação, com seu valor calórico e teor de colesterol.

Resumo:

1. caracterizar a massa corpórea do indivíduo e o peso ideal. Definir o valor total de calorias diárias, dependendo do peso atual e o peso ideal, assim como, o envolvimento e determinação do indivíduo em cumprir as metas estabelecidas.

2. Cálculo relativo à ingestão calórica: *Total de calorias/dia;*

3. As proteinas devem alcançar 1g x Kg de peso ideal , o que dá a quantidade em gramas/diárias. As proteinas podem ser de origem animal como a carne o leite e vegetal como as derivadas da soja etc. Deve-se lembrar que a maioria dos alimentos apresentam composição mista. Por exemplo as carnes vermelhas tem na sua constituição gorduras. Assim, devem ser selecionados os que contenham a proteina de forma mais pura.;

4. As gorduras devem se limitar a 20 ou 10% do total de calorias/dia . Em seguida dividir por 9 (valor calórico das gorduras)) para definir a quantidade em gramas.

5. Calculado a quantidade em gramas de proteinas x 4 (valor calórico das proteinas) teremos as calorias diárias para as proteinas. Soma-se a este valor as calorias correspondentes as gorduras. Este sub-total será diminuído do total de calorias diárias o que corresponderá às calorias para o carbohidratos. As calorias dos cabohidratos multiplicado por 4 (valor calórico do carbohidratos) dará a quantidade em gramas.

Dieta para reduzir o colesterol

**ver metabolismo do colesterol no capítulo IV.*

As dietas para reduzirem o colesterol plasmático, devem ser ajustadas para cada caso, na dependência do perfil lipídico de cada um e tambem considerando se a prevencão é primária ou secundária.
De um modo geral a proposição refere-se à redução de gorduras saturadas. (*Estas elevam o colesterol por reduzirem os receptores hepáticos celulares B-E e facilitarem maior concentração de colesterol nas LDL*) e alimentos com alto teor de colesterol e ou triglicérides dependendo do perfil lipídico. As gorduras saturadas encontram-se nas carnes gordurosas, leite integral e seus derivados, polpa de coco e no óleo de dendê. A influência do colesterol alimentar sobre os níveis plasmáticos depende das caracteristicas genéticas do indivíduo . Alguns respondem pouco a dieta restritiva em colesterol, são os hipo-responsivos, enquanto outros respondem melhor, são os hiper-responsiveis que contem o fenótipo de apo E - indivíduos E4.Assim a restrição do colesterol alimentar possui menor efeito que a restrição de gorduras saturadas sobre o colesterol sanguíneo. Os alimentos ricos em colesterol são o leite integral e seus derivados, vísceras, biscoitos amanteigados, embutidos como a salsicha, linguiça, bacon, torresmos, frios como salame, presunto e mortadela, pele de aves, frutos do mar como camarão, lagosta e mariscos e a gema de ovo.
Devem-se evitar refeições abundantes, que elevam subitamente as gorduras plasmáticas, comprometendo a função endotelial e levando a desestabilização eventual de placas de aterosclerose.

A redução vigorosa do colesterol, através da mudança de hábitos alimentares, mudança do estilo de vida e medicamentos hipolipemiantes, resulta em sustação da progressão da aterosclerose e reversão da disfunção endotelial em 80% dos casos, segundo alguns autores (Gould L

Alimentos naturais hipocolesterolêmicos.

Os fitosterois - são gorduras vegetais , com estrutura semelhante ao colesterol animal mas que apresentam um grupo metil ou etil nas cadeias laterais de suas moléculas. Estão presentes nos óleos vegetais e frutas, como nozes, milho, aveia, arroz, soja etc. O beta- sitosterol é o principal fitosterol encontrado nos alimentos. Quando esterificado forma o sitosterol-ester, com melhor solubilidade, o que permite sua adição nos alimentos, como margarinas. A saturação do beta-sitosterol forma o sitostanol-ester. Ambos reduzem a hipercolesterolemia, diminuindo a absorção do colesterol da dieta, por competir com este, deslocando-o da micéla alimentar e talvez intervindo na síntese do colesterol hepático. Uma alimentação com quantidades adequadas de vegetais fornece cerca de 200- 400 mg de fitosterois /dia. A ingestão de 3-4 g ao dia promove a redução de das LDLc em cerca de 10 a 15%. O fitosterol não influencia os níveis plasmáticos de HDL e triglicérides. Para alguns autores os fitosterois reforçam o sistema imunológico. (*Wong NC . The beneficial effects of plants sterols on serum cholesterol Can J Cardiol 2001, 17:715-721. Alayee H . Biochemistry. An absorbing study of cholesterol. Science 2000, 290: 1709-1711; Miettinen TA, Gylling H. regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols . Curr Opin Lipidol 1999; 10: 9-14.)*

A soja - Isoflavonas (*Horn Van L et al. Oats and soy in lipid lowering diets for women with hypercholesterolemia: is there synergy?. J Am Diet Assoc 2001;101:1319-1325.; Yildirin A et al. soy protein diet significantly improves endothelial function and lipid parameters. Clin cardiol 2001;24:711-716.*; *Setchell K D. Soy isoflavones- benefits and risks from nature`s selective strogens modulator`s(SERMs) J Am Coll Nutr 2001; 208:3545-3625).* Os concentrados proteicos de soja , em substituição à proteina animal na alimentação, reduzem o colesterol total em cerca de 9,3%, as LDL em 12,9% e os triglicérides em 10.5%. A dose utilizada nestes estudos variou de 17 a 124 g/dia, para produtos com baixo teor de gordura saturada e colesterol. Estudos referem tambem melhoria da função endotelial em indivíduos que utilizaram proteina de soja na dieta.

As isoflavonas , são fitoestrogênos que teriam ação benéfica na aterosclerose , por atuar nos lípides plasmáticos , na proliferação de fibras e como antioxidantes. Estas substâncias modulam os receptores estrogênicos, sendo benéficos para as as mulheres pós- menopausa. E nos homens ?

A soja é rica em fibras , que atua na função intestinal e na excreção dos ácidos biliares. A soja contem tambem saponinas , glicosídeo vegetal que aumenta a eliminação de bile no intestino e consequentemente do colesterol.

Os produtos comerciais devem conter mais de 6,25 g de proteina, menos de 3 g de gordura total e 1g de gordura saturada e menos 20 mg de colesterol.

As fibras, importantes elementos da alimentação são polisacarídeos não digeriveis, como a celulose, a lignina e a pectina encontradas nas frutas, aveia, cevada, feijão, lentilha etc.. As fibras são benéficas quando ingeridas em quantidades adequadas, pois regularizam a função intestinal e são uteis na prevenção de divertículos e câncer do intestino. Em quantidades exageradas podem diminuir a absorção de vitaminas lipossoluveis. A porção recomendada de fibras é de 20-35 g /dia. Existem produtos comerciais disponíveis no mercado, rico em fibras. São indicadas tambem, quando se utilizam as resinas quelantes de ácidos biliares, para a reduçào do colesterol, como a colestiramina e o colestipol, que são obstipantes.

Café - O café é citado por seu largo uso pela população e controvérsias que existem sobre sua influência no colesterol. O café contem duas substâncias que elevam o colesterol. O cafestol e o kaweol. A agua quente utilizada no preparo do café remove estas substâncias, que são filtradas. Portanto o uso do café filtrado em coador de papel tem pequena influência sobre o colesterol Cabe lembrar que o café contem cafeína....

Ácidos graxos insaturados - São aqueles que apresentam duplas ligações em suas moléculas. São representados pelas série ômega -3 (alfa-linolêico, eicosapentaenóico-EPA, Docosahexaenóico-DHA), ômega-6 (linolêico e araquidônico), ômega-9 (olêico). Os ácidos graxos ômega-3 e ômega -6 são polinsaturados e os ômega-9 são monoinsaturados. A diferença é que os polinsaturados são mais predisponentes à sofrer peroxidaçào lipídica, o que é um inconveniente. Os ácidos graxos ômega-3 são encontrados em peixes de águas muito frias, como o salmão, cavala, sardinha, arenque, truta, bacalhau etc. Os da série ômega-6 são encontrados nos óleos vegetais, exceto os provenientes do cacau, dendê e palma. Os ácidos graxos ômega-9 são encontrados nos óleos de oliva e canola e algumas oleaginosas como a castanha, nozes e amêndoas.
A possibilidade de que o consumo de ácidos graxos ômega -3 possa proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose , decorreu das observações relativas à baixa incidência de doença cardiovascular em esquimós da Groelândia, que utilizam estas substâncias na sua alimentação (*Dyerberg J, Bang HO, Hjome N . Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am J Clin Nutr 1975; 28: 958-966).* Os ácidos graxos polinsaturados de modo geral reduzem o colesterol total e o LDL colesterol, através da menor produção e maior remoção plasmática das LDL e ainda por diminuírem o conteúdo de colesterol das LDL. Em contrapartida reduzem o HDL. Os ácidos graxos ômega-3 reduzem a trigliceridemia por diminuírem a secreção hepática das VLDL. Em estudo experimental verificamos que os ácido graxos ômega-3 reduziram os triglicérides, mas aumentaram a peroxidaçào lipídica e agravaram a função endotelial (*Paulo Afonso Ribeiro Jorge et al. Efeito dos ácidos graxos ômega-3 sobre o relaxamento dependente do endotélio em coelhos*

hipercolesterolêmicos. Arq Bras Cardiol 1997; 69:13-18). Os ácido graxos monoinsaturados tem a vantagem de não sofrerem peroxidação lipídica.
.
Como se observa, o eventual benefico dos ácidos graxos polinsaturados, atuando sobre o colesterol LDL seria contrabalançado pelos efeitos indesejáveis sobre a peroxidação lipídica e a redução do HDL. Estes efeitos não seriam observados nos ácidos graxos monoinsaturados. Alguns autores atribuem o efeito dos ácidos graxos polinsaturados sobre a mortalidade cardiovascular, mais a sua ação antiplaquetária.
Depreende-se que a adição de ácidos graxos ômega-3 à alimentação, é controversa, havendo dúvidas sobre a dose a ser utilizada, aguardando melhores estudos sobre o assunto. O recomendavel é o uso de alimentos ricos em ácidos graxos insaturados, principalmente os monoinsaturados, em substituição às gorduras saturadas, questionando-se seu uso adicional como tratamento das dislipidemias, mesmo porque existem substitutos de ação melhor comprovada para o tratamento das LDL elevadas e das hipertrigliceridemias.

Medicamentos para reduzir o colesterol no sangue estão referidos no *capítulo III - Prevenção do envelhecimento cardiovascular. A aterosclerose .Controle do colesterol*

ATIVIDADE FÍSICA

Como foi relatado anteriormente, a atividade física representa o outro lado da medalha, quando se programa perder peso. Este assunto será tratado em outro capítulo que inclue:
Avaliação da função cardiovascular.
Programação de atividade física.

Valor calórico, conteúdo de gordura, colesterol e sal dos principais alimentos:

Alimento	quantidade	Calorias	gorduras(g)	colesterol(mg)	sódio(mg)
chocolate	85g	150	9,2	5	7
Mozzarella	85g	79	6,1	22	104
Ricota	½ xicara	216	16,1	63	104
Maionese	1 colher sopa	100	11.0	5	80
leite integral	1 xicara	150	8,1	34	120
Leite desnatado	"	127	0,4	4	174
Creme de Leite	colher-sopa	37	3,8	13	6
Sorvete	médio	125	12	100	75

Ovo	médio	78	5,5	250	59
Fritas	porção	211	10,6	14	112
Hamburger		257	9,4	26	525
Torta de maça		295	18,3	14	408
Oleo vegetal	colher de sopa	120	13,5	0	0
Manteiga	"	108	12.2	36	124
Margarina	"	108	12.2	0	variável
Salmão	100g	182	7.4	47	50
Linguado	**100g**	**79**	**0.8**	**61**	**78**
Camarão	100	91	0.8	100	140
Pão	1 fatia	75	0.5	0	140
pão integral	1 fatia	61	0.8	0	132
Frango	85g	153	4.2	66	54
Perú	85g	153	4.2	66	54
Bife	85	158	6,0	59	52
Presunto	100g	120	5.0	50	1527
Salsicha	45g	142	13.5	23	464

CAPÍTULO III - ANTIOXIDANTES



Racional - As moléculas que formam os diferentes elementos e substâncias são constituídas por um núcleo em torno do qual gravitam eletrons (partículas carregadas eletricamente) em diferentes órbitas, havendo uma proporcionalidade entre o número de eletrons, que são partículas carregadas com cargas negativas e os protons com carga positiva(existem ainda os neutrons). Na molécula estável os eletrons gravitam em número compatível e pareados, dando a estrutura molecular uma organização elétrica compensada e estável. Quando em uma molécula ocorre um elétron não pareado, este é chamado de *radical livre*. Este elétron tem alta capacidade de reagir com outras moléculas, alterando sua estrutura e comprometendo a função do elemento químico que formam as substâncias orgânicas. *Radicais livres*, portanto, são substâncias com um elétron não pareado, na sua estrutura molecular e que *podem oxidar* outras substâncias, *pela cessão deste elétron*, (*ao ceder eletrons a substância promove uma oxidação e a que ganha eletrons se reduz. Os ácidos graxos de cadeia insaturada ao receberem eletrons se per-oxidam, formando radicais peroxil ou alcoxil, por exemplo*) alterando por conseqüência a estrutura molecular daquela substância e comprometendo sua função. Os radicais livres podem ser muito reativos ou fracos e levemente reativos. De um modo geral, a transferência de eletrons entre as substâncias é um mecanismo natural de fornecimento de energia, assim como de outras funções celulares e são chamadas de reação de oxidação-redução ou fenômeno redox. Normalmente o excesso de eletrons decorrentes das reações químicas são neutralizados por enzimas naturais específicas, que assim mantém o processo sob controle. Em determinadas situações, ocorre uma produção exagerada de radicais livres, situação denominada de *stress oxidativo* e que pode representar mecanismo de doença. Do ponto de vista de etiopatogenia, existem evidências de que tanto na aterosclerose, como na hipertensão arterial, diabetes etc, ocorre produção exagerada de radicais livres dentro da célula endotelial. Os radicais livres, como mecanismo de doença, alteram a estrutura do DNA, lípides e proteinas das LDL e membranas da célula, colágeno da matrix, etc, De outro lado, induzem, através de proteinas de transcrição, a produção de citocinas, fatores de crescimento e a apoptose, levando à proliferação de tecido colágeno e outros elementos miofibrilares, a partir da diferenciação das célula musculares lisas e da matrix da parede arterial.

Dentro desta concepção, a utilização de substâncias chamadas antioxidantes deveria prevenir as consequências do *stress oxidativo*. Muitas substâncias

chamadas antioxidantes foram estudadas, seja em animais de experimentação seja em humanos, através de estudos observacionais ou trials de grande porte. Entretanto, existem controvérsias nos resultados obtidos, o que tem gerado dúvidas sobre a utilidade das substâncias antioxidantes na prática médica, assim como sobre o significado do *stress oxidativo* como mecanismo de lesão. Esta revisão propõe-se a analizar os seguintes pontos: 1. *Reação de óxido-redução. Potencial de óxido redução* 2. *Relação entre LDL oxidada e aterogênese. 3. Mensuração do stress oxidativo 4. Efeitos dos antioxidantes.*

1. Reação de oxidação-redução. Potencial de óxido-redução.

Oxidação é a conversão de um composto da *sua forma reduzida, por perda de eletrons*, para a forma oxidada - a reação é de oxidação.

A *reduzida* .....**A** *oxidada* + e−

(importante notar que os eletrons podem ser transferidos como ion híbrido (H-), átomo de hidrogênio (H) ou como eletron (e).

Agentes oxidantes, aceitam eletrons.

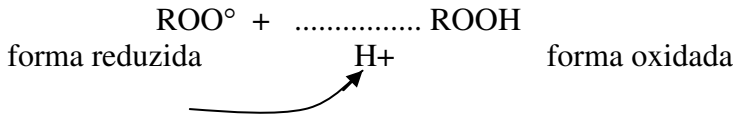
Então oxidação é a perda ou cessão de eletrons.

Redução é a conversão da forma oxidada para a forma reduzida, por ganho de eletrons. Agentes redutores, cedem eletrons.

Redução significa ganho de eletrons e a reação é de redução.

Exemplo: *A vitamina E-alfa-tocoferol - agente redutor* (agente redutor , é o que cede eletrons e sofre oxidação, mas promove uma redução em agentes oxidantes) , na sua forma reduzida (TOH) cede eletrons (H+), os quais vão interromper as reações da peroxidação lipídica (*peroxidação lipídica é a alteração da estrutura normal de um lípide, ao reagir com radicais livres e forma radicais peróxidos, peroxil e alcoxil*) e se transforma na forma oxidada-alfatocoferil (TO°) . Assim a vitamina E sofreu uma oxidação e perdeu eletrons. A alfa tocoferil (TO°)- agente oxidante, converte-se na forma reduzida (TOH) - alfa tocoferol, através do ácido ascórbico (vitamina C - agente redutor), que lhe fornece H+. Então o alfa-tocoferil sofreu uma oxidação. A vitamina C - ácido-ascórbico (AscH-) ao fornecer H+ ao alfa-tocoferil, converte-se na forma oxidada, ascorbil (As°). O ascorbil sofreu uma oxidação e perdeu eletrons. O ascorbil retorna a forma reduzida através do ganho de eletrons do NADH (agente redutor) que através de uma reação de oxidação se transforma na forma oxidada NAD+ . O NAD+ (agente oxidante) se reduz a NADH através da oxidação do FADH2 para FAD (forma oxidada) etc...

A vitamina E exerce sua maior ação antioxidante ao reagir com radicais peroxil (ROO°) e alcoxil (RO°), decorrente da reação dos radicais livres com os ácidos graxos polinsaturados. A vitamina E cede seu hidrogênio lábil, interrompendo assim a reação em cadeia da peroxidação lipídica):



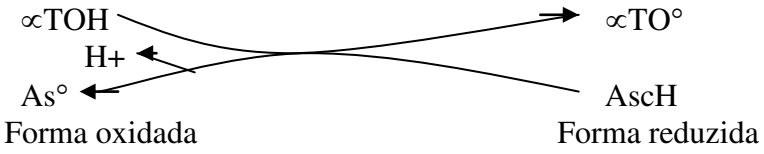


Figura . O esquema acima mostra como o alfa tocoferol interrompe a peroxidação lipídica ao ceder um H+ ao radical peroxil do ácido graxo insaturado. O alfa-tocoferol é oxidado a alfa tocoferil e reduzido a alfa tocoferol pelo ácido ascórbico.

A tendência de um par redox de perder ou ganhar eletrons é expressa pelo seu potencial de óxido-redução padrão.

Os principais componentes do sistema redox são:

1. *Espécies reativas de oxigênio* (radical superóxido e peróxido de hidrogênio), **O°-** e **H2O2** ;

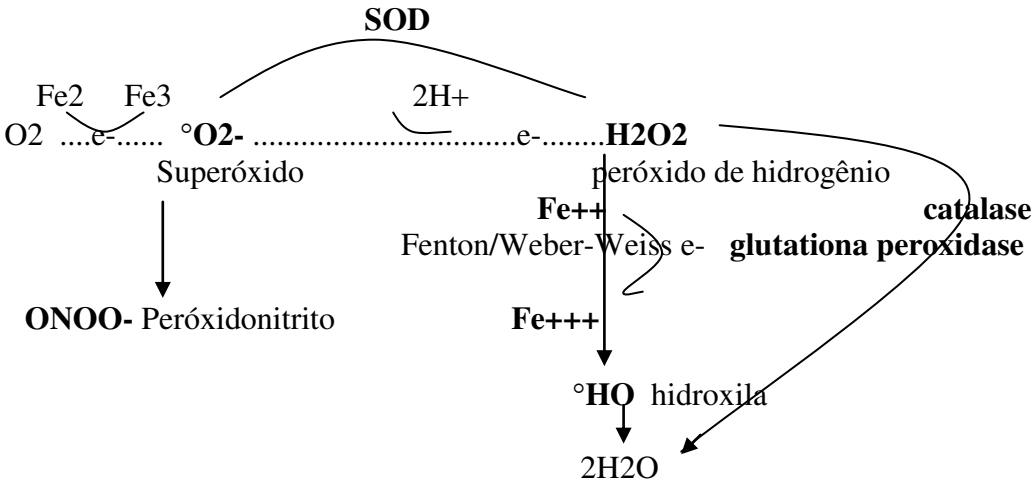


Figura . O esquema acima mostra as diversas reações decorrentes da produção de radicais livres pelo ânion superóxido e as etapas de inibição dos radicais livres pelas enzimas específicas. Quando o sistema é insuficiente para controlar a produção de radicais livres, forma-se o radical hidroxila °OH-, um

oxidante altamente reativo e que vai alterar a estrutura de lípides e proteinas em uma reação em cadeia. A *superóxido dismutase* - **SOD**, catalisa a dismutação do °O2- para H2O2 e O2. Três formas existem: a Cu/ZnSOD e a MnSOD que residem no citoplasma e mitocondrio, respectivamente; ecSOD que é secretada extracelular. *Catalase* - cataliza a quebra do H2O2 em H2O e O2. *Glutationa peroxidase* - cataliza a degradação do H2O2 (incluem quatro gens - GPX1, GPX2, GPX3 e GPX5). Situam-se em varios compartimentos celulares, como núcleo, citoplasma, mitocondrio e formas secretadas. O GSH é oxidado a GSSG, H2O e alcool. A *glutatione redutase* regenera o GSH do GSSG usando a NADPH ;

2. *Radicais livres centrados no nitrogênio* (óxido nítrico) e derivados, **NO°;** O radical suoperóxido atua sobre o oxido nítrico °NO para formar o peróxido nitrito, substância tóxica para a célula.

3. *Tióis protéicos e não protéicos, representados pela Glutationa,* **G-S-S-H** :;

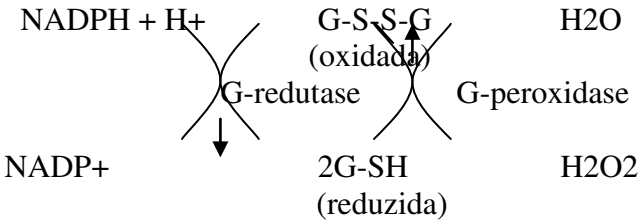


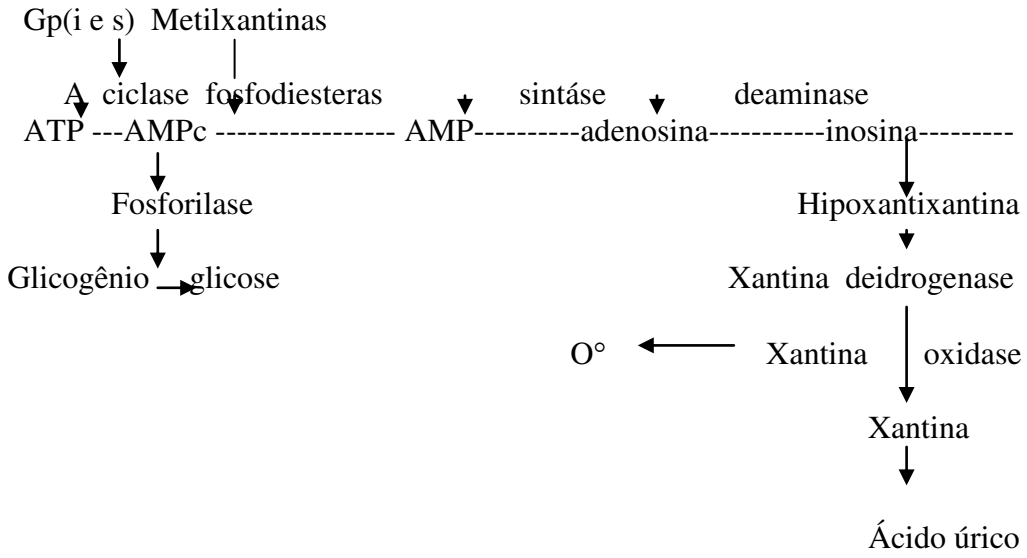
Figura . Mostra os diversos mecanismos naturais de oxidação - redução, entre enzimas como o NADPH+ e a glutationa . O equilibrio tiol (R-SH)- dissulfeto (RSSR) constitue um dos principais mecanismos de defesa intra e extra celular. Cerca de 90% do tiol celular encontra-se no tripeptidio glutationa. Alem do controle do balanço redox, a oxidação ou o intercámbio de tióis é utilizada para o controle da catálise enzimática etc.

4. *Metais de transição* (Fe, Cu, Zn, etc):
Os metais de transição podem ser rotulados de radical livre pois apresentam um eletron desemparelhado na última camada. O ferro, cobre, manganês, zinco, molibdênio e selênio são exemplos de metais de transição.

5. *Enzimas* (superóxido dismutase , metaloenzimas etc.)

6. *Intermediários do grupo heme e monóxido de carbono.*

Na célula endotelial a principal fonte produtora de radicais livres, através do radical superóxido, decorre da reação xantina-metilxantina, através da enzima xantina oxidase. Normalmente a transformação da hipoxantina em xantina faz-se pela xantinadehidrogenase. Em condições adversas, como isquemia, reperfusão etc, a xantina oxidase atua no substrato, com produção de radicais livres:



Influência dos radicais livres sobre proteinas receptoras de membrana e de transcrição celular. Fatores de envelhecimento?:

* A Guanina monofosfato cíclico (GMPc) é um importante mensageiro celular, estimulado pela enzima guanilato ciclase. O radical superóxido pode inibir os grupos sulfidrila (-SH) da fração soluvel da guanilato ciclase e inibir a ação desta enzima, comprometendo esta via de transmissão celular através do GMPc e levando à disfunção endotelial das artérias;

* Fatores de transcrição celular são proteinas que atuam no DNA, induzindo a respostas de determinados gens que incluem o controle do ciclo celular, apoptose (morte celular programada), ativação de fatores de crescimento, etc. Numerosos fatores de transcrição celular são regulados pelo estado redox. Alguns dos fatores de transcrição celular incluem as proteinas chamadas NF-κB, AP1, SAPK/JNK, etc . O NF-κB representa a resposta imediata de gens ao stress ambiental. A ativação do NF-κB é controlada por uma familia de proteinas chamadas IκB. O fator AP1 inclue heterodímeros do tipo c-jun, c-fos,

v-jun, v-fos, FosB, Fra1, Fra2, JunD e são importantes na regulação da resposta de gens ao stress oxidativo. O fator redox - 1 participa na regulação de proteinas nucleares e do DNA. As Rac proteinas - são fatores de transcrição envolvidas no stress oxidativo. A ativação da NADPH oxidase, por exemplo, nas células fagocitárias ocorre através de uma proteina denominada Rac2. A NADPH transfere eletrons para o oxigênio molecular formando o radical superóxido.

(In - Engelhardt J F ; Redox-mediated gene therapies for environmental injury: approaches and concepts. Antioxidants & redox signaling 1: 5-27, 1999.)

2. Relação entre LDL oxidada e aterogênese:

Uma das teorias propostas, para explicar os mecanismos envolvidos na aterosclerose é da oxidação da lipoproteina transportadora do colesterol LDL, chamada de LDLox.

Evidências:

1. A LDLoxidada, inativa o fator de relaxamento dependente do endotélio , EDRF-NO da célula endotelial vascular, levando à disfunção endotelial. *(Jane H Chin, Salman Azhar, Brian Hoffman . Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. J Clin Invest 89:10-18, 1992*.);
2. A LDLoxidada estimula a atração de macrófagos para a região intimal da artéria e inibe sua motilidade, em animais de experimentação (*Mark T Quinn, Sampath Parthasarathy, Loren G Fong, Daniel Steinberg. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherosclerosis. Proc natl. Acad.Sci USA. 84: 2995-2998, 1987*.)

3. *Outros argumentos são*:

- Epitopes (produtos de degradação) de lípides oxidados estão presentes em placas de aterosclerose;
- Anticorpos MDA (produto da peroxidação lipídica) é preditor de aterosclerose em humanos;
- A resistência à oxidação da LDL está diminuída em coronariopatas.
- (*Caminacini et al*);
- As LDL oxidadas são captadas pelos macrófagos formando as células espumosas que constituem a placa de aterosclerose;

- A LDL oxidada é chemotática para os macrófagos;
- A LDL Oxidada estimula a liberação de citocinas e fatores de crescimento na parede arterial;

Controvérsias:

* Os antioxidante aumentam o a resistência à oxidação das LDL sem limitar seu poder aterogênico.

* A LDLox parece não ser a forma aterogênica da LDL. Parece que as partículas densas e menores, com menor concentração de ácido siálico seriam as aterogênicas e teriam maior facilidade de se oxidarem. Portanto a peroxidação seria paralela e não causa.

3. Mensuração do stress oxidativo

A detecção do estresse oxidativo pode ser feito pela mensuração direta dos radicais livres através da ressonância paramagnética e quimioluminescência amplificada pela lucigenina ou pela análise dos epitopes produzidos pela ação dos radicais livres. Neste último caso são utilizados como método de estudo a medida do MDA- malonodialdeido. O MDA pode ser marcado com I125 e detectado por anticorpos, através da cintilografia.. Um ponto de dúvidas é o quanto a medida direta dos radicais livres representa a realidade do stress oxidativo, considerando que são elementos labeis e de alta reatividade.

A medida da capacidade antioxidante do plasma, na prática médica, é um assunto ainda em discussão. Existem diferentes propostas para medida da oxidação plasmática: FRAP assay, TEAC assay, Ciclyc voltammetric method, TRAP assay, Luminol-based assay, DCFH-da, TOSC assay, Crocin based assay, PE assay, ORAC assay (*in Pryor RL. In vivo total antioxidante capacity. Free rad biology & medicine 27:1173,1999.)*

4. Efeitos dos antioxidantes:

Probucol - É um potente agente antioxidante e discreto hipolipemiante. Como agente hipolipemiante reduz o LDL em cerca de 10%, entretanto reduz tambem o HDL em 15 a 20%. O probucol é transportado em frações de lipoproteinas, inclusive LDL e se incorpora dentro da célula endotelial, muscular e macrófagos. Estudos experimentais revelam que o probucol reduz a oxidação das LDL, administrado de forma isolada ou em associação com lovastatina (Anderson) e vitamina E (*Keaney*). Estudos *In vitro* mostraram que o probucol reduz a área de aterosclerose da aorta, entretanto estudos i*n vivo* revelaram que o probucol não regrediu ou inibiu a progressão da aterosclerose femural (*Waldius G,*)(*PQRST study*).

Devido seu efeito sobre a redução do HDL, esta droga não é utilizada no momento.

Vitamina E :
A vitamina E é reconhecida como um potente antioxidante natural. Espera-se que ela atue interrompendo o ciclo de reações oxidatívas, mas não sobre a produção dos radicais livres. Como antioxidante o alfa tocoferol é convertido em alfa tocoferil. O alfa tocoferil é reciclado pela vitamina C qué é oxidada á ascorbil. O ascorbil pode ser reciclado pelas NADPH, como fonte redutora.
Uma revisão de Keaney e Frei relativa a seis estudos em humanos revelou que em todos eles a vitamina E reduziu a oxidabilidade da LDL (41)
Outros efeito apontados são:

A vitamina E limita a progressão de aterosclerose, provavelmente estabilizando a placa e prevenindo sua ruptura (52).

A vitamina E diminui a agregação plaquetária (57)

A vitamina E reduz a expressão de moléculas de adesão (58)

A vitamina E preserva a função endotelial e protege o óxido nítrico de destruição(62)

A vitamina E afeta a proteina C kinase levando a alterações na transcrição genética e inibição da proliferação celular (63 e 64).

Ver tabela 1.

KEANEY, GAZIANO, XU (*Keaney LF Jr., Gaziano JM, Xu A, et al. Low-dose alfa-tocoferol improves and high dose alfa-tocoferol worsens endothelial vasodilation function in cholesterol-fed rabbits. J clin Invest 1994, 93: 844-851*) relataram que a dose de aproximadamente 3000UI/dia de vitamina E, administrada a coelhos hipercolesterolêmicos por 28 dias, prolongou o tempo de oxidação das LDL, mas, paradoxalmente, não reduziu o relaxamento do endotélio-dependente, em anéis de aorta desses animais. Em estudo realizado em pacientes hipercolesterolêmicos, utilizando antioxidantes, tais como, o beta caroteno, ácido ascórbico e vitamina E, GILLIGAN *et al*. (*Gilligan DM, Sack Mn et al Effect of antioxidant vitamins on low density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 1994, 24: 1611- 1617)*, não observaram reversão da disfunção endotelial, avaliada pelo fluxo sangüíneo do antebraço, durante a administração de ACH, a despeito de significativa redução da susceptibilidade de oxidação das LDL.
Stamfer & Rimm (*Rim EB, Stampfer MJ et al. vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. New engl J Med 1993, 328: 1450-1456)* mostraram que dose de Vit E > 100UI/dia reduz o risco de doença coronária em 40%. Paulo Afonso Ribeiro Jorge e col (*Paulo Afonso Ribeiro Jorge, Lidia Cruz Neira, Regina Michico Ozaki, Eros de Almeida. Improvement in the endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic rabbits treated with vitamin E. Atherosclerosis 140: 333-339,1998*) mostraram que a vitamina, administrada a animais de experimentação, reduziu a peroxidação

lipídica das LDL e da parede arterial, assim como, restaurou o relaxamento dependente do endotélio, sem interferir no perfil lipídico.

Do ponto de vista clínico, vários estudos epidemiológicos têm relatado efeito protetor da vitamina E na doença coronária (*Gey KF, Puska P et al. . Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. Am J clin Nut 1991, 53: 326S- 334S)*; RIEMERMAN *et al*. 1991; RIMM *et al*. 1993; REAVEN *et al*. 1993 b).

O estudo CHAOS (*Stephens NG, Parsons A, Schofield P, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Brown MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study (CHAOS). Lancet 347:781-786, 1996*.), de prevenção secundária, utilizou doses de vitamina E de 400 a 800 IU e mostrou redução de risco para infarto do miocárdio não fatal, mas não houve influência sobre a mortalidade total. Estes resultados, entretanto, foram revistos pelos autores, os quais verificaram que das 72 mortes observadas, 32 ocorreram no grupo placebo, 21 no grupo não tratado e somente 6 no grupo que recebeu vitamina E *(Mitchinson MJ, Stephens NG, Parsons A, Bligh E, Schofield PM, Brown MJ. Mortality in the CHAOS trial. Lancet 353:381-382, 1999.)* O Estudo GISSI (*Marchioli R, GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI- prevenzione trial. Lancet 354: 447-455, 1999*.) apresentou resultados de interpretação complexa, embora as conclusões não revelassem beneficio da vitamina E para pacientes que haviam sofrido infarto do miocárdio prévio. A dose de vitamina E utilizada foi de 300 UI. Este estudo foi motivo de diversas questionamentos na literatura. Jialal et al (1999) (*Jialal I, Devaraj S, Huet B A, Traber M. GISSI-prevenzione trial (letter to editor) Lancet 354:1554, 1999*) comentam que os resultados divulgados pelo estudo GISSI são inapropriados. Uma análise cuidadosa dos resultados revelou 20% de redução em óbitos de origem cardiovascular, 23% redução em mortes cardíacas e 35% redução de mortes súbitas. Estes autores concluem que a vitamina E traz um beneficio potencial para a prevenção secundária da doença cardiovascular. O

estudo HOPE (*The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 342:154-60, 2000*) mostrou que a vitamina E não apresentou valores significantes, em relação a redução de eventos e a mortalidade, quando comparada com indivíduos que receberam placebo. O estudo SECURE *(Leen E, Yusuf S, Szavik V, Yi Q, Smith S, Moore Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin e (SECURE). Circulation 103: 919- 925, 2001)* tambem não mostrou influência da vitamina E sobre a placa de aterosclerose.

Mais recentemente, o Dr. William A Pryor, renomado pesquisador e co- editor do jornal Free Radical Biology & Medicine (*Pryor A W . Vitamin E and heart disease: basic science to clinical interventios trials. Free Radical Biology & medicine 28: 141-164,200O*) publicou uma ampla revisão relativa à vitamina E deixa a seguinte mensagem : "*Será extremamente dificil e provavelmente impossível, desenvolver trials que adequadamente testem a curva dose - efeito para a vitamina E " ....." Tambem, os trials não serão capazes de distinguir entre pessoas que são responsivas e aquelas não responsivas (relacionado ao polimorfismo do gen para nitro óxido sintetase) e que estas últimas teriam um grande beneficio com suplementação de vitamina E"...."A opinião deste autor , em vista do baixo risco de suplementação de vitamina E, a dificuldade de se obter mais que 15 a 30 UI/dia em uma dieta balanceada, é de que atualmente há evidência suficiente para recomendar suplementação de vitamina E (100 a 400 UI/dia) como parte de um programa de saúde-cardíaca que inclua frutas e vegetais e exercícios regulares".*

Flavonóides : englobam classes de pigmentos naturais encontrados nos vegetais e que dão a coloração vermelha ou amarela. São compostos polifenólicos representados pela quercitina, campferol, miricetina, crisina e anticianinas e que são encontrados em frutas, como a acerola, cereja, amora, uva, morango, assim como, na berinjela, couve, escarola etc. Encontram-se

tambem nos sucos de uva e no vinho. Estudos clínicos sugerem que os flavonoídes presentes na dieta possam prevenir a aterosclerose por reduzirem a oxidação das LDL (*Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E and other antioxidants in atherosclerosis? Curr Op Lipidol 2000;11:603-607)..*

Outros antioxidantes:

Antioxidantes plasmáticos :

1. Ceruloplasmina, transferina, ferritina - ligam-se a metais ions;
2. Beta caroteno- Não há evidência de que o beta-caroteno previna eventos clínicos relacionados à aterosclerose. Alguns estudos sugerem que o beta-caroteno pode aumentar o risco de neoplasia em fumantes.
3. Vitamina C : atua como coenzima em reações de hidroxilação, como por exemplo residuos de lisil e prolil do colágeno. Torna as ligações entre as hélices da molécula de colágeno mais consistentes. O escorbuto caracteriza-se por gengivas doloridas e esponjosas, dentes amolecidos, vasos sanguíneos frágeis, relacionadas ao colágeno frouxo.

A vitamina C é tambem usada em cosmetologia para reforçar o colágeno (talasferes de vitamina C).

A dose necessária (NDR) de vitamina C é de 0,6 g/dia. Linus Pauling usava 18g/dia. Em dosagem elevada pode formar o ácido deidroascórbico, forma oxidada, que é tóxico. Estudos na USP mostram que a vitamina C recupera a mobilidade de neutrófilos na inflamação. A vitamina C restaura o alfa-tocoferil em alfa tocoferol. Nesta reação transforma-se em ascorbil que é regenerada pelo NADPH.

4. BHT
5. PEG SOD
6. Catalase
7. Ubiquinona
8. N-actilcisteina (doador de radical sulfidrila que compõem a glutationa).
9. Estatinas . A primeira sugestão de que as estatinas pudessem ter uma ação antioxidante foi proposta por Ribeiro Jorge e col em 9994 , que verificaram em coelhos hipercolestrolêmicos, melhora da reversão da disfunção endotelial, desproporcional à redução lipidíca, quando tratados com pravastatina. Esta observação foi reiterada em 1997, quando se estudou a reversão rápida da hipercolerolemia, com estatinas(referência acima).

A atividade antioxidante das estatinas foi observada por outros autores com a sinvastatina e a fluvastatina (Lauf e at Circulation 97: 1129-35,1998) e a atorvastatina (Susumura et at Biochem Pharmacol 57:697-703, 1999)

No caso das estatinas é preciso distinguir os efeitos antioxidantes, dos efeitos hipolipemiantes, estes de comprovado beneficio na prevenção e controle da aterosclerose.

Comentários: As reações de óxido-redução fazem parte do metabolismo orgânico, participando de reações vitais para o fornecimento de energia no processo de fosforilação oxidativa. Existem fortes evidências de que o excesso de produção de eletrons e protons produzidos nestas reações e não neutralizados pelas processos naturais celulares, leva ao excesso de radicais livres, em um processo denominado de stress oxidativo. Existem claras evidências de que as reações decorrentes do stress oxidativo, representam mecanismo de doenças, por alterarem a estrutura molecular de lípides e proteinas celulares, assim como atuarem sobre fatores de transcrição celular induzindo a diversas respostas genéticas. Tambem existem evidências científicas de que os antioxidantes, reduzem a peroxidaçào lipídica, apresentando-se como lógica iniciativa no tratamento de doenças decorrentes do stress oxidativo.

Estudos experimentais demonstram que antioxidantes melhoram efetivamente a peroxidação lipídica e restauram a função endotelial vascular. Nossa experiência pessoal refere-se a administração de vitamina E, à coelhos hipercolesterolêmicos, em que se verificou evidente redução da peroxidaçào lipídica avaliada pela dosagem do MDA e pela reversão da disfunção endotelial.

A despeito da lógica indicação relativa ao uso de antioxidantes estudos realizados em humanos, são controversos, principalmente quando se avalia a redução de eventos ou a mortalidade. Entretanto, muitos autores criticam os trabalhos científicos realizados, principalmente em relação a vitamina E, comentando as dificuldades envolvidas no desenho destes estudos, principalmente considerando as caracteristicas poligênicas dos individuos arrolados nos grupos analizados e recomendam o uso de vitamina E .

O melhor conhecimento sobre os métodos de avaliação do stress oxidativo empregados na prática médica, assim como, as características e mecanismos de ação dos diferentes antioxidantes, deverão trazer evidências científicas mais definidas sobre o assunto. Da mesma forma, estudos clínicos bem desenhados, deverão avaliar o beneficio real dos antioxidantes na prática médica.

CAPÍTULO IV

Programa de prevenção do envelhecimento cardiovascular – *a aterosclerose. controle do colesterol.*

De um modo geral, a sobrevivência dos diferentes orgãos e tecidos que constituem o ser humano dependem da chegada de sangue contendo oxigênio e nutrientes indispensáveis a manutenção da estrutura e da função de cada orgão e tecido. Desta forma, é fácil entender a importância do sistema circulatório, das artérias e do coração, em impulsionar e conduzir o sangue até os orgãos e tecidos..

Compreendendo as artérias : as artérias são tubos elásticos que conduzem e regulam o fluxo de sangue aos orgãos e tecidos.

I- *A parede arterial :*

As artérias tem sua parede constituida por 3 (três) camadas denominadas de: **camada interna ou íntima, média, externa ou adventícia**. **A camada interna** contem o endotélio apoiado em uma membrana basal, o espaço subendotelial e a lámina elástica interna que faceia a camada média. Esta (**a camada média**) é representada principalmente pelas células musculares lisas, entremeadas por escasso tecido fibrilar colágeno e elástico. **A camada externa** ou adventicia constitue-se de tecido conectivo com fibras elásticas e colágenas, envolvendo a lâmina elástica externa. Todas as camadas da parede arterial estão entremeadas pela matrix extracelular (Figura I).

Uma noção importante é que entre a camada de células endoteliais e a muscular, situa-se um espaço denominado de *íntima* ou *espaço subendotelial*, o qual contem fibrilas e substâncias intersticiais (matrix extracelular) que dão flexibilidade e elasticidade à parede arterial.

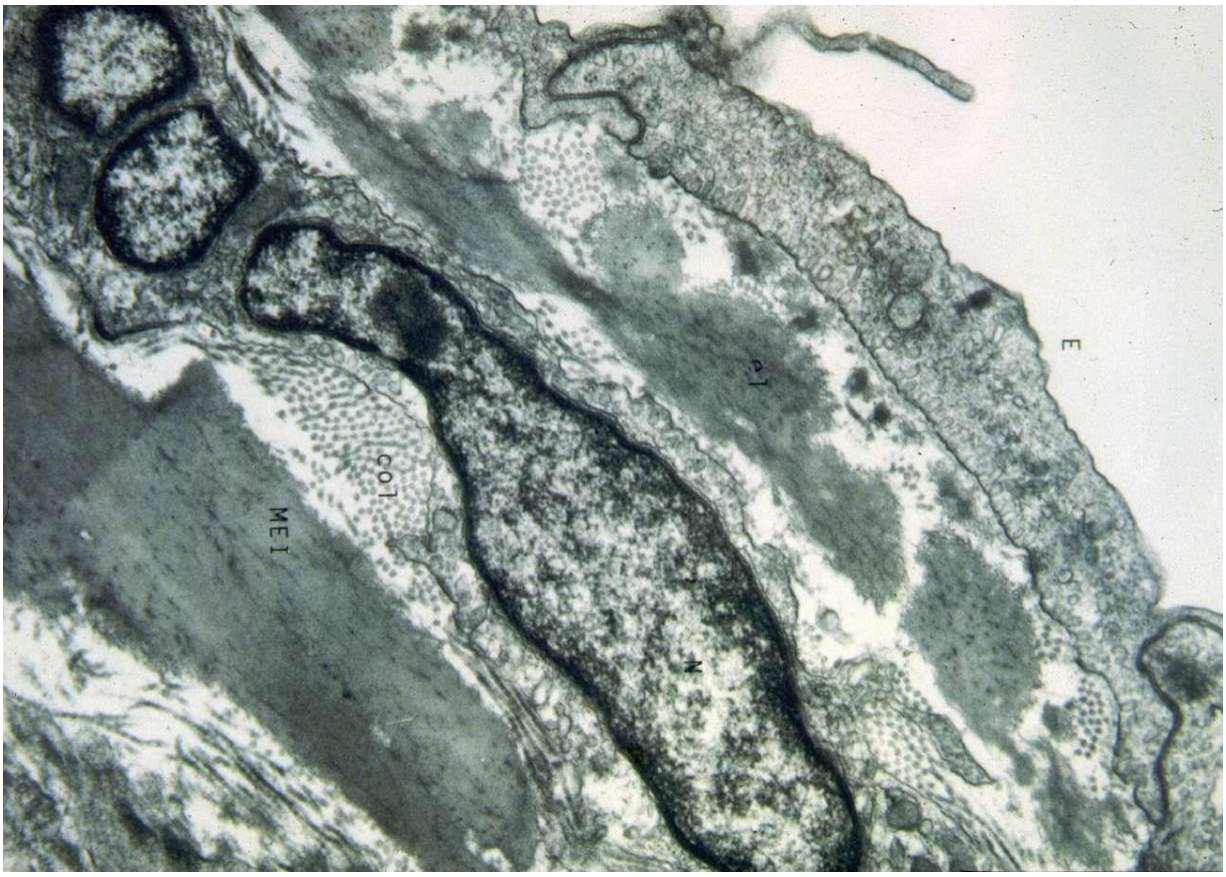


Figura 1 . **Fotografia eletrônica da parede arterial. Observe a célula endotelial, com suas membranas interna e externa e as vesículas de pinocitose (vesiculas que transportam substâncias através do endotélio). As células musculares lisas estão revestidas por uma membrana interna e mostra o núcleo celular. Entre a célula endotelial e a célula muscular lisa, situa-se o espaço intimal, que contem a matrix extracelular, fibras colágenas e elásticas.**

I-1 *O endotélio* (5,6,7,8). É a camada de células que reveste o interior das artérias. A célula endotelial produz uma série de substâncias que modulam a motricidade arterial e interagem com elementos do sangue, prevenindo a trombose, o vasoespasmo e regulando o metabolismo da parede arterial e as respostas à injúria vascular. A membrana da célula endotelial apresenta uma série de receptores (G-proteinas) que interagem com agonistas e antagonistas, resultando em um complexo sistema de ajuste e proteção da função vascular..
O NO° (óxido nítrico) e as PGI2 (prostaciclinas) produzidas no endotélio atuam nos receptores de membrana da célula muscular lisa induzindo ao aumento da concentração da GMPc (guanina monofosfato cíclico)e o AMPc (adenosina monofosfato cíclico), que por sua vez reduzem a concentração de cálcio no

citosol, com consequente o relaxamento das células musculares lisas. O óxido nítrico (NO°) e as prostaciclinas (PGI2) são portanto, substâncias vasodilatadoras, antiagregantes plaquetárias e antiproliferativas, na resposta inflamatória.

As substâncias produzidas pelas plaquetas ativadas, como o ATP (adenosina trifosfato) e ADP (adenosina difosfato), serotonina e tromboxane A2 que induziriam a vasoconstricção ao agir sobre os receptores de membrana da célula muscular lisa, tem paradoxalmente, uma ação vasodilatadora quando o endotélio está intacto, ao liberar NO° através dos receptores de membrana da célula endotelial.

O endotélio produz tambem substâncias vasoconstrictoras, como as endotelinas e a angiotensinaII, em resposta ao estiramento mecânico.

O endotélio produz substâncias anti-trombóticas como a trombomodulina, a antitrombina III, e fibrinolíticas como o t-PA (ativador do plasminogênio tecidual), assim como pró-trombóticos, como a tromboplastina tissular, o PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio) e o fator de von Willebrand.

Normalmente ocorre passagem de substâncias da corrente sanguínea para a íntima da artéria através de vesículas de pinocitose, em um movimento contínuo, mas que preserva a estrutura arterial. Observem desde logo, que a manutenção da estrutura normal da artéria dependerá da concentração dos elementos do sangue, da pressão que atua na sua parede etc. Por exemplo, se em determinada circunstância aumentarem as partículas que carreiam o colesterol no sangue, este poderá passar em excesso pelo endotélio e depositar-se na região da íntima. Da mesma forma, se ocorrer aumento da pressão arterial, a tensão sobre a parede arterial poderá danificar as células endoteliais e também comprometer sua ação protetora. Em conclusão, para que o sangue flua facilmente pelas artérias e chegue suficientemente aos orgãos e tecidos é preciso que a parede arterial esteja preservada, principalmente o endotélio.

Então é preciso proteger a parede arterial e o endotélio.

I.2 *A matrix extracelular* (9) Um elemento importante na compreensão da função arterial é a matrix extracelular (MEC), que permeia toda parede arterial, concentrando seus elementos de forma variavel nas diferentes camadas da artéria.

A MEC é constituida de fibras colágenas e elásticas, embebidas em um gel viscoelástico representado por proteoglicanos, hialurana, glicoproteinas e agua. Estes elementos interagem através de ligações cruzadas para formar uma rede de poliméros biomecanicamente ativa que amortece as tensões de estiramento, influem no *recoil* elástico, compressão e viscoelasticidade da parede arterial. Os componentes da matrix interagem tambem com as células vasculares do sangue e participam dos mecanismos de adesão, migração e proliferação celular, envolvidos nas respostas de agressão ou adaptação vascular. Os componentes

da MEC interagem com proteinas plasmáticas, fatores de crescimento, citocinas, enzimas e estas interações modulam o metabolismo da parede arterial.
A composição da MEC, como foi dito, varia na dependência da camada que constitue a parede arterial. Por exemplo, na adventicia a MEC é rica em fibras colágenas que amortecem a distensão e ajustam rigidez da parede. A íntima contem maior quantidade de proteoglicanos e menos colágeno, que confere mais viscoelasticidade à parede arterial.
É interessante considerar a estrutura dos proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Os proteoglicanos são glicosaminoglicanos (GAG) ligados covalentemente à proteina, formando monômeros proteoglicanos. Os monômeros de proteoglicanos associam-se a uma molécula de ácido hialurônico para formar agregados proteoglicanos. As cadeias GAG são polímeros lineares constituidas de dissacarideos que contem uma hexosamina e tambem esteres carboxilato e sulfato, interagindo amplamente com moléculas de agua. Os proteoglicanos distribuem-se como substância elementar em todos os tecidos, variando sua composição de acordo com as caracteristicas do tecido.
Por exemplo, na cartilagem as espécies de GAG são o sulfato de condroitina e sulfato de queratan. Nas artérias predominam GAG da espécie heparan sulfato e dermatan sulfato.
O ácido hialurônico não é sulfato e serve como lubrificante e amortecedor, sendo encontrado, dentre outros, no tecido conjuntivo frouxo. As glicoproteinas são representadas pela fibronectina, laminina, trombospondina, tenascin e osteopondin que contem estruturas modulares semelhantes, o que permite sua associação e interação com outros componentes da MEC.
A MEC é sintetizada a partir das células musculares lisas .

I-3 *As fibras colágenas* (10). As fibras colágenas que participam da estrutura da MEC, são cadeias peptídicas proteicas com o formato de uma hélice triplice (espiral de três camadas) . Existe um grande número de tipos geneticamente distintos de fibras colágenas na dependência de sua composição de amino-ácidos.
Nos vasos sanguíneos os tipos mais frequentes são os I, III, IV, V, VI e VIII, com predominância dos tipos I e III. As fibras colágenas se originam principalmente de alterações fenotípicas das células musculares lisas influenciadas por fatores que regulam a síntese colágena como os fatores de crescimento e as citocinas.
Por exemplo, o fator de crescimento-TGF-α1 (transforming growth factor)tem um potente efeito na síntese do colágeno tipo I e III. De outro lado a citocina interferon γ inibe a expressão do gene do colágeno intersticial pelas células musculares lisas e está relacionada à fragilidade da placa de aterosclerose.
As fibras colágenas são sintetizadas tambem por fibroblastos, quando presentes na íntima arterial.

I-4 *As fibras elásticas* (10). As fibras elásticas contem na sua estrutura a elastina, que ao contrário do colágeno que forma fibras resistentes, tem propriedades elásticas, retornando à sua posição inicial após o estiramento.

I-5 A fibra muscular lisa é constituida por unidades contráteis que contem os miofilamentos de actina e miosina, que interdigitam entre sí, permitindo o seu deslizamento e o encurtamento e relaxamento da fibra. Os filamentos de miosina terminam por uma dupla cabeça, a qual vai interagir com os filamentos de actina, formando verdadeiras pontes interfilamentares, de cuja interação ocorre a movimentação das miofibrilas e a contração vascular. As moléculas esferoídes de actina são envolvidas por uma molécula longa de tropomiosina, cujo deslocamento lateral, dependente da concentração de Ca++, permite o acoplamento dos filamentos de actina com a miosina.
O processo de contração inicia-se pela entrada de Ca++ no citoplasma, que forma um complexo com a calmomodulina , o qual ativa a *cinase de cadeia leve da miosina*, enzima que catalisa a fosforilação da miosina. Em consequência, ocorre adesão das cabeças das moléculas de miosina aos miofilamentos de actina, movimentação destas cabeças, com deslizamento e consequente contração. De uma maneira simplista, o processo de contração e relaxamento das fibras musculares lisas da parede arterial está principalmente relacionado à concentração de ions Ca++ no citoplasma, que representa o sinal para o acoplamento e encurtamento das miofibrilas. A concentraçào de ions Ca++ é regulada por receptores de membrana e mensageiros intra-celulares, representados principalmente, pelo AMPc, o GMPc e o fosfatidinilinositol, mediados por agonistas e antagonistas . De um modo geral os agonitas , com o óxido nítrico e a prostaciclina, aumentam a concentração do GMPc e AMPc, que por sua vez reduzem a concentração do Ca+ intracelular, promovendo o relaxamento, enquanto a angiotensina, a endotelina, a serotonina, a acetilcolina, ATP, ADP e tromboxane A2, quando atuam sobre os receptores de membrana da célula muscular lisa, promovem a liberação de fosfatidinilinositol, que aumenta a concentração do Ca++ intracelular, induzindo à contração.
Quando o endotélio está integro, estas substâncias atuam sobre receptores de membrana da célula endotelial, promovendo a vasodilatação atravéz do NO°.

I-4 *Adventicia* constitue-se de tecido conectivo com fibras elásticas e colágenas, envolvendo a lâmina elástica externa**.**

II - *Fatores de crescimento, moléculas de adesão, citocinas e proteases* (11, 12,13,14,15,16,17): - Os fatores de crescimento são peptidios que modulam a diferenciação, proliferação e a migração das células musculares lisas. O endotélio produz fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), fator de crescimento derivado dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-1), fator de crescimento derivado do endotélio (EDGF), fator de transformação de crescimento(TGF-β1), interleucina (IL-1).

O PDGF quando estudado *in vitro* , revela um efeito estimulante sobre a proliferação da musculatura lisa, migração e síntese da matrix extracelular. *In vivo* (no rato) estas ações são limitadas. A impressão é que o PDGF tem pequeno efeito mitogênico e parece mais influenciar a migração das células musculares lisas para a região intimal

O βFGF está localizado intracelularmente na parede arterial e quando ocorre a injúria vascular interage com receptores de alta afinidade situados na membrana da célula muscular lisa, induzindo à síntese do DNA e a reduplicação celular. Existem evidências de que a heparina liga-se ao βFGF (quando extracelular) reduzindo a reduplicação da célula muscular lisa. A inibição do βFGF por anticorpos não abole a proliferação intimal, sugerindo o envolvimento de outros fatores. O TGFβ1 parece contribuir para o acumulo de tecido conectivo e a proliferação celular intimal .

Outro importante conhecimento na compreensão da injúria vascular refere-se as moléculas de adesão. São moléculas indutoras da adesão de leucócitos e monócitos, expressas nas lesões ateroscleróticas. As principais moléculas de adesão são : a molecúla de adesão da célula vascular (MACM-1,*VCAM-1*), molécula de adesão intercelular (MAIC-1, *ICAM-1*)), a E-selectina (ELAM-1), moléculas de adesão entre endotélio e leucócitos(MAEL-1).

As citocinas medeiam o processo inflamatório e induzem a respostas proliferativas. As mais conhecidas são : a interleucina-1 (IL-1), a interleucina 4 (IL-4), o fator de necrose dos tumores α (TNFα) e a gama interferon (IFN-γ). As citocinas como o interferon γ , interleucina-1, fator de necrose tumoral, alem de interferir na proliferação das células musculares lisas induzem a apoptose (morte celular programada) e provocariam portanto, maior fragilidade da capa fibrosa da placa.

As proteases são enzimas que digerem a matrix extracelular. As metaloproteinases de matrix (MMP) são encontradas em tecido normal e aumentam significativamnte na injúria vascular. As MMP tambem facilitam o processo de migração das células do musculo liso. Outras proteases contribuem para enfraquecer a capa fibrosa da placa aterosclerótica, como a colagenase intersticial, gelatinase e estromelisina

A heparina é reconhecida como inibidora do crescimento intimal e inibe tambem a atividade da plasmina e a migração celular Os niveis elevados de trombina parecem induzir a reestenose vascular.

Após a injúria, os niveis de trombina permanecem elevados por semanas. A administração de hirudina, um potente inibidor da trombina , inibe a proliferação das células musculares lisas quando administradas localmente. A angiotensina tem sido amplamente estudada, mas os resultados são ainda contraditórios. Em ratos, estudos indicam que a angiotensina é um mitógeno *in vivo* e que na injúria vascular a neoíntima é capaz de gerar elevados niveis de angiotensina e expressar receptores, sugerindo que os inibidores dos receptores AII teriam um teórico efeito sobre a reestenose e que os inibidores da AII atuariam suprimindo a migração das células musculares lisas

Em humanos os inibidores da enzima de conversão tem falhado em prevenir a reestenose, embora o assunto deva ser melhor investigado, considerando que a enzyma quimase, presente em humanos pode transformar a AI em AII.
As catecolaminas tem um conhecido efeito trófico sobre as células musculares lisas. Alguns relatos referem uma exagerada produção de noradrenalina, em animais de experimentação, após lesão por balão.

A resposta arterial à injúria - a aterogênese- a formação da placa de aterosclerose

A aterosclerose depende da interação da parede arterial com fatores que propiciam o aparecimento da placa, como a hipertensão arterial, diabetes e especialmente as dislipidemias, resultando em uma reação inflamatória que busca organizar e circunscrever os elementos estranhos à parede arterial, no caso, as células espumosas e o núcleo lipídico. A estrutura da parede arterial e os mediadores da inflamação, fatores de crescimento, moléculas de adesão e as citocinas, já foram abordados nas páginas anteriores. Vamos descrever agora sumariamente os lípides e lipoproteinas.

Conhecendo melhor os lípides e lipoproteinas

Lípides ou gorduras - como referido em *capitulo II, conceitos básicos de nutrição,* lipides são substâncias distribuidas nos alimentos, que possuem propriedades de serem relativamente insoluveis em agua. *Os lípides mais importantes para o ser humano são os ácidos graxos, triglicérides, fosfolípides e colesterol.*
Os ácidos graxos podem ser saturados (ácido laúrico, palmítico, miristico, esteárico) e insaturados (oleico, linoleico e ômega 3). Os ácidos graxos e os triglicérides tem função energética e, quando em excesso, são armazenados no tecido adiposo, para posterior utilização.
O colesterol e os fosfolípides participam da estrutura das membranas celulares. O colesterol participa ainda na formação dos hormônios esteróides, vitamina D e ácidos biliares.

Observe que o colesterol tem importante função no organismo, mas quando em excesso.....

Lipoproteinas. Os lípides por serem insoluveis em meio aquoso são transportados na corrente sanguínea em partículas denominadas de lipoproteinas. As lipoproteinas são partículas complexas que carreiam o colesterol e os triglicérides para os tecidos, onde fornecem energia ou entram na composição e síntese de substâncias.

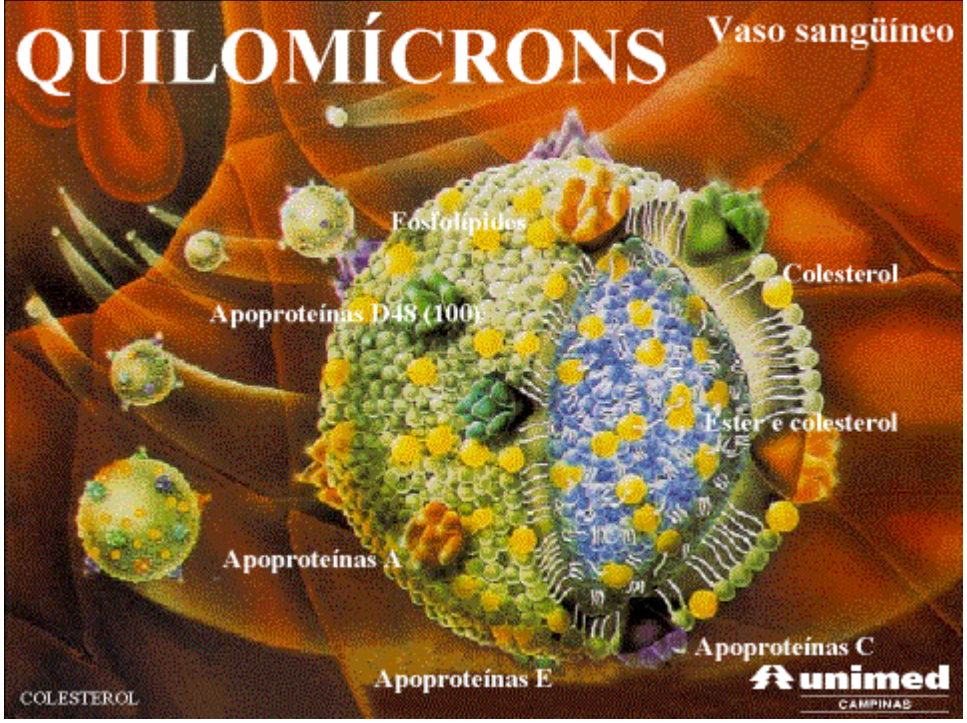


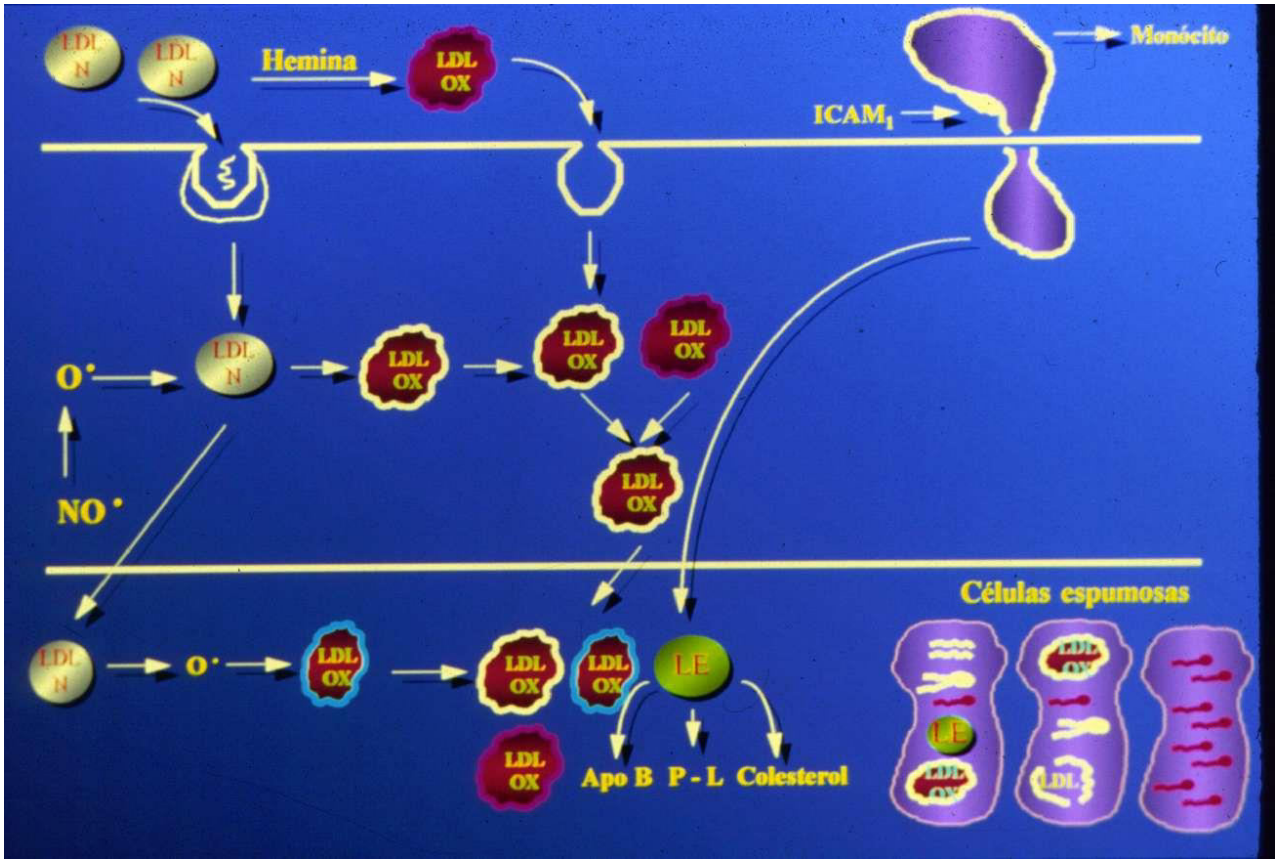
Figura Mostra o desenho de uma lipoproteina. São partículas que carreiam colesterol e triglicérides. Observe que a camada externa é constituída por lipoproteinas, colesterol livre, alfa-tocoferol e uma proteina chamada apo proteina, que liga-se a receptores celulares específicos. O núcleo da partícula contem colesterol esterificado e triglicérides, em uma proporção que varia dependendo da caracteristica da lipoproteina.

As principais lipoproteinas tem o nome de LDLc(Low Density lipoprotein) e HDLc (High Density Lipoprotein). As LDLc são ricas em colesterol e levam esta substância através da circulação, para os orgãos e tecidos. Observe que uma elevação das LDL significa maior probabilidade do colesterol adentrar na parede das artérias. As partículas de HDL retiram o colesterol da parede arterial e dos tecidos e o aumento de HDL no sangue é benéfico, pois reduz o colesterol da parede arterial

A parede arterial intacta é extremamente dinâmica, com intensa interação com os elementos figurados do sangue. Por exemplo, é normal a passagem de lípides contidos nas partículas de LDL através da célula endotelial da artéria, até a íntima, através de vesículas de pinocitose. As LDL retornam ao sangue por um mecanismo inverso de transporte, chamado transporte reverso e dependente das partículas de HDL. Quando esta ação ocorre em limites normais, preserva-se a estrutura arterial e sua função. Quando entretanto a parede arterial é injuriada, seja pela elevação anormal dos lípides no sangue, hipertensão arterial, diabetes, angioplastia etc, compromete-se a função normal do endotélio - *disfunção endotelial,* com resposta inflamatória que é desencadeada pelas citocinas e com expressão de moléculas de adesão, fatores de crescimento etc, que culminam com proliferação celular e de miofibrilas, decorrentes de diferenciação das células musculares lisas. De outro lado, os elementos figurados do sangue, como monócitos, leucócitos e linfócitos adentram à parede arterial, liberando

substâncias que ativam diferentes mecanismos de resposta celular. Os monócitos, fagocitam as partículas de LDLoxidadas na região intimal , formando aglomerado de células ricas em gordura e chamadas de células espumosas. As miofibrilas procuram envolver e conter este núcleo lipídico de células espumosas, podendo formar uma capa firme que dá estabilidade a placa ou uma camada de fibras frouxas, instáveis, que podem romper-se liberando seu conteúdo para o interior do vaso, com posterior agregação das plaquetas e formação de um trombo local. De um modo geral a estabilidade da placa está relacionada à reação inflamatória e seu conteúdo celular, que através de enzimas líticas pode fragilizar o arcabouço de contenção das fibras colágenas.

Figura . O esquema abaixo mostra a entrada das partículas de LDL para o interior da célula endotelial através das vesiculas de pinocitose. Esta partículas são oxidadas , por radicais livres, formando as LDLox. As lipoproteinas da membrana celular, tambem sofrem oxidação levando à disfunção endotelial. As LDLox passam à região intimal. Monócitos do sangue, estimulados por moléculas de adesão adentram a célula endotelial, até a íntima e engloblam as LDLox formando as células espumosas. Fatores de crescimento induzem a proliferação miofibrilar buscando contornar o núcleo de células espumosas. Outras células decorrentes da reação inflamatória, como linfócitos e fibroblastos participam do processo.



Considerando a evolução da aterogênese é possivel didaticamente distinguir 4 etapas: 1. Uma etapa muito inicial em que se observa apenas disfunção da célula endotelial, como já comentamos; 2. A etapa seguinte se caracteriza pela passagem de lipossomos contendo LDLox para a região intimal.

A figura abaixo corresponde a microscopia eletrônica da aorta de coelhos hipercolesterolêmicos, em que se focaliza a região da intima do vaso e a célula endotelial.



Figura . Mostra uma fase muito inicial da aterosclerose. A seta indica a passagem de gotículas de gordura (lipossomos contendo LDLox) para a região da íntima. Observe que nesta etapa não existem ainda elementos celulares.

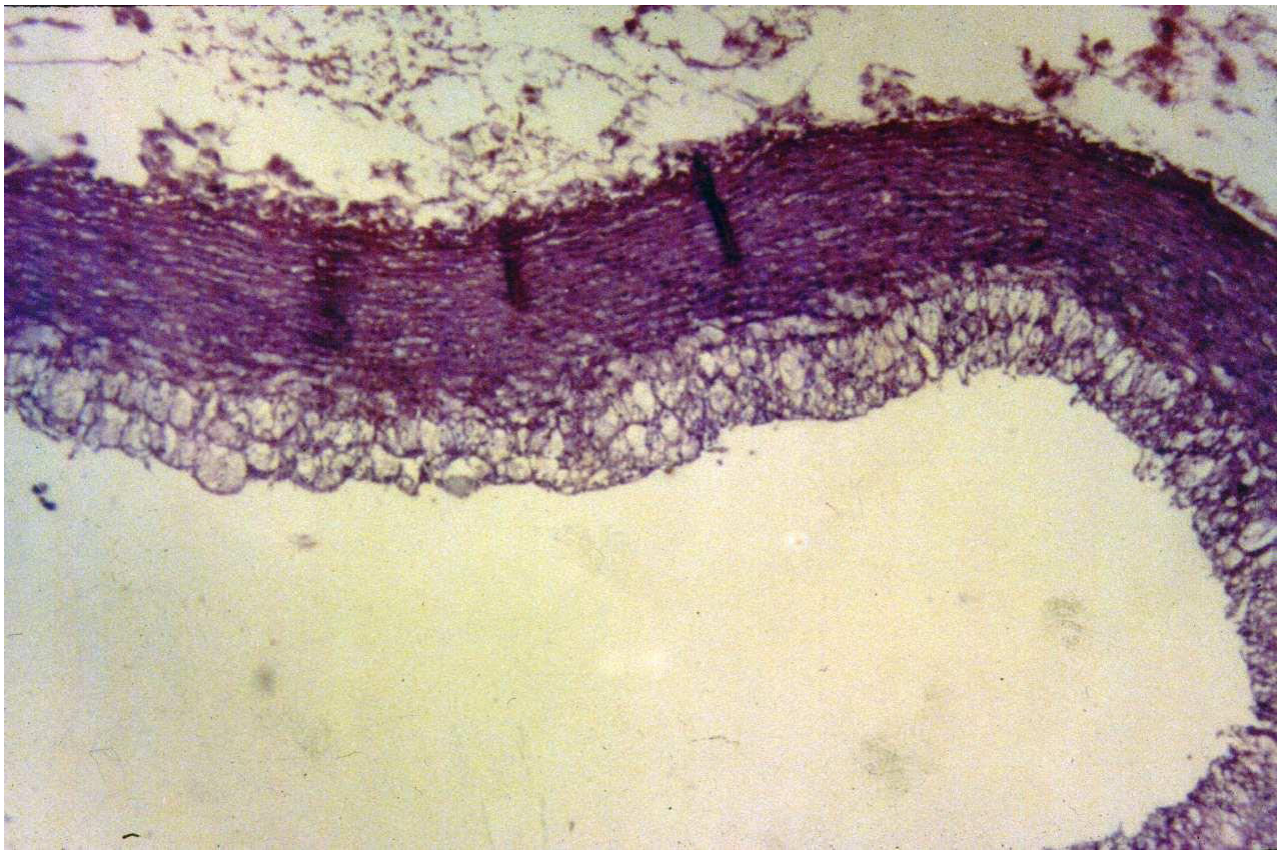


Figura Corresponde a visão microscópica não eletrônica, da aorta de coelhos alimentados com dieta rica em colesterol. Observe o grande número de lipossomos na região intimal, sem reação inflamatória local, nesta etapa .

A etapa 3. corresponde a resposta inflamatória, com chegada de elementos celulares do sangue. Os monócitos do sangue que chegam à intima, fagocitam os lipossomos e formam as células espumosas. *Observe que até esta etapa ocorreu disfunção endotelial, chegada de lipossomos na região intimal e formação das células espumosas.*

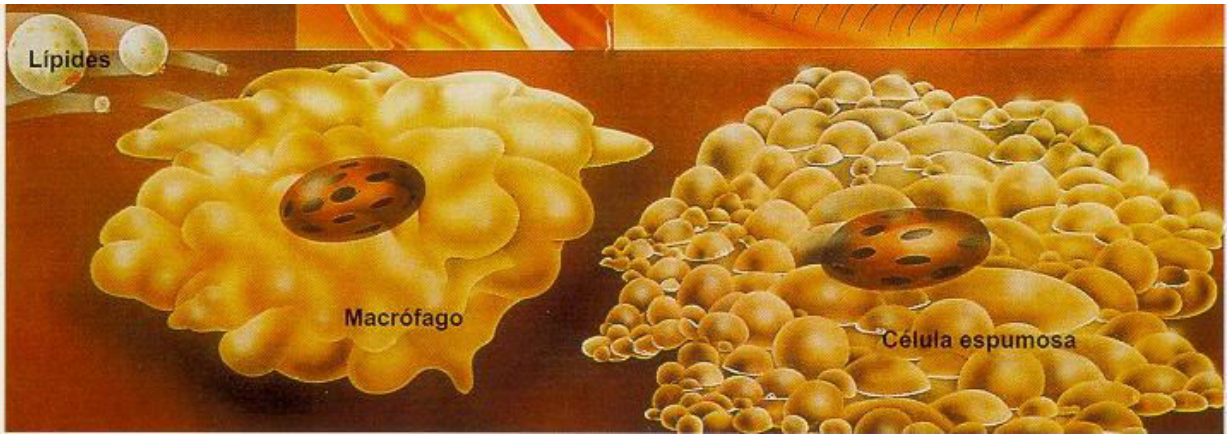


Figura . Mostra como os monócitos , ao chegarem na íntima arterial, englobam os lissossomos contendo as LDLox e se transformam em macrófagos, chamados de células espumosas, pela aparência com espuma. Estas células são retidas na região da íntima vascular e constituem uma etapa da aterogênese. As células espumosas e vão constituir o núcleo lipídico da placa de aterosclerose.

A etapa 4 corresponde a proliferação de fibras colágenas, induzidas pela reação inflamatória que procura conter o núcleo de células espumosas e vai formar a placa de aterosclerose

A figura abaixo mostra a formação da placa de aterosclerose.



Figura Corresponde a aorta de coelhos alimentados com dieta rica em colesterol, por 50 dias. Observe a formação da placa de aterosclerose no canto superior E da figura.

Esta é a fase inicial da aterosclerose é que deve ser controlada, para evitar o aumento progressivo da placa e oclusão do vaso, que levam ao infarto e ao derrame cerebral.

A aterosclerose compromete o sistema arterial formando placas que se distribuem de forma aleatória, nas artérias do organismo embora com algumas áreas preferênciais. As placas podem existir em diversas etapas de formaçào, nos diferentes segmentos vasculares. Po exemplo, ao mesmo tempo que existe uma placa

obstrutiva em determinado local da artéria outra pode estar se formando e ainda outras em diferentes etapas de evolução.

A placa de aterosclerose.

Como vimos acima, a formação da placa de aterosclerose decorre da progressiva penetração de lípides, principalmente as partículas de LDL-colesterol, na parede arterial, levando a uma reação inflamatória dos tecidos do vaso. Assim, a placa de aterosclerose é composta de um núcleo lipídico, mais gelatinoso, envolvido por tecido inflamatório e fibras conectivas.

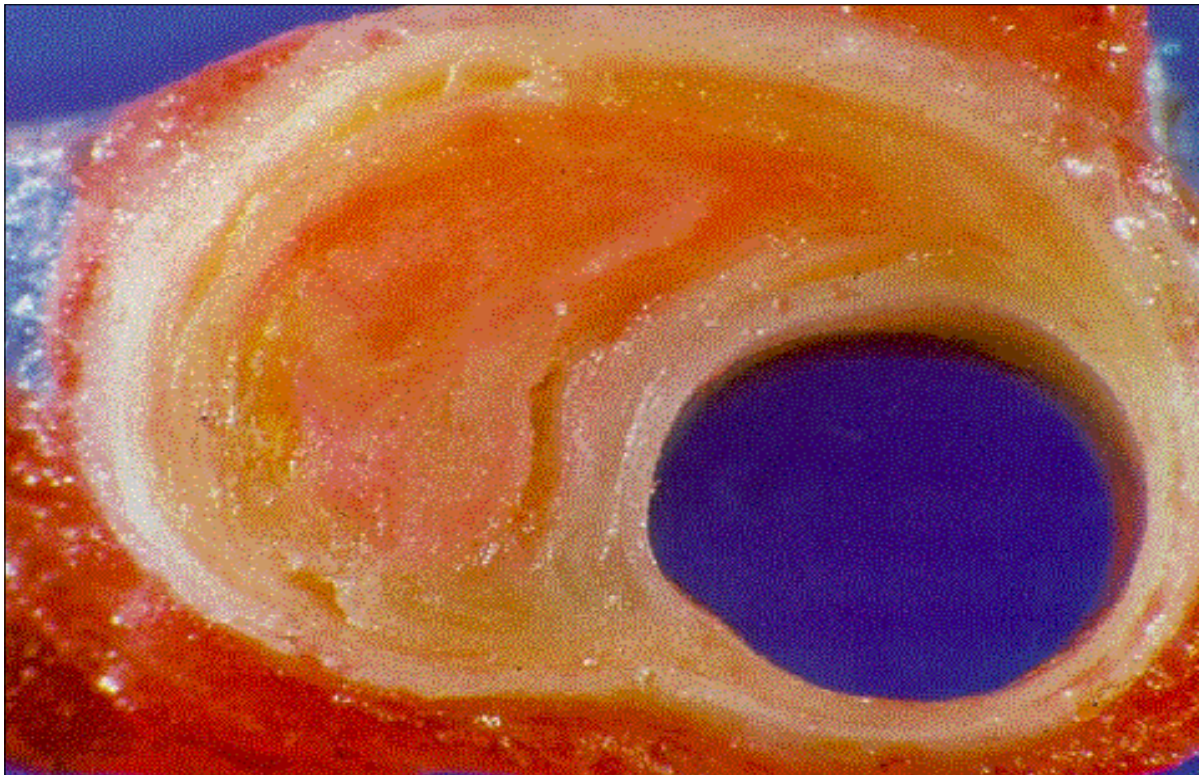


Figura Mostra uma placa de aterosclerose restringindo parcialmente o lume vascular**.**

A placa de aterosclerose evolui lentamente, levando a uma redução progressiva do lume arterial ou rompe-se bruscamente com formação de trombose local e oclusão abrupta do vaso. A placa propícia à ruptura chama-se *placa instável*.

Trombose - O sangue é flúido e circula livremente pelas artérias e veias levando oxigênio e substâncias nutritivas aos diferentes orgãos e tecidos. Por

ser líquido, o sangue está contido nos vasos que constituem a rede vascular em todo o organismo. Por condições de fluidez , a parede interna dos vasos, revestidas pelas células endoteliais são lisas e regulares.
Quando ocorre a rotura de uma artéria, por exemplo, em um traumatismo, para conter a hemorragia o sangue lança mão das plaquetas e um sistema complexo de coagulação que forma como que um tampão no local do corte, impedindo a hemorragia. Um fenômeno semelhante ocorre, quando a parede interna da artéria, torna-se irregular, devido à uma placa de aterosclerose. A placa ao romper-se expõe a parede arterial , desencadeando a agregação das plaquetas e fibrina, que vão formar um tampão local, chamado de trombo. Este engloba aínda elementos do sangue como hemácias e glóbulos brancos. Este trombo forma-se bruscamente e pode ocluir o vaso total ou parcialmente, impedindo ou limitando a circulação sanguínea.

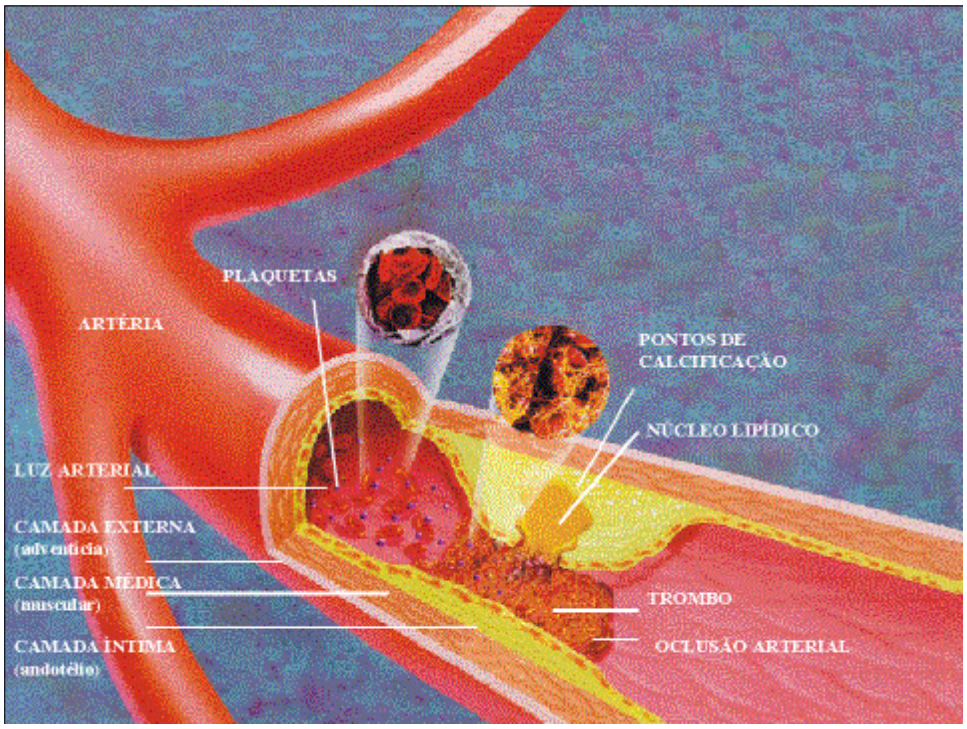


Figura. Mostra a formação de um trombo sobre a placa de aterosclerose, ocluíndo totalmente a luz do vaso. Esta é a lesão vascular que encontra-se no infarto do miocárdio.

Aterotrombose

Dada a importância clínica e os mecanismos fisiopatológicos decorrentes da relação aterosclerose e trombose, criou-se o termo aterotrombose, propiciando uma vasta linha de estudo e providências terapêuticas para esta importante patologia.
Com o advento de novas informações sobre os mecanismos envolvidos na formação e ruptura da placa alguns conceitos ficaram bem definidos:

1. As síndromes coronarianas agudas, como o infarto do miocárdio e anginas instáveis, são decorrentes de obstrução súbita do vaso, por trombose sobre placas de aterosclerose consideradas instáveis. Assim o conceito de estabilidade ou instabilidade da placa passou a ser um referencial importante na condução da doença aterosclerótica. Da mesma forma os conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na formação do trombo, acrescentaram providências relevantes, seja na prevenção ou na condução da doença instalada;

2. O processo estenótico arterial evolui muitas vezes de forma episódica e não de modo gradual e contínuo, donde a importância da detecção precoce da doença;

3. Tratamentos hipolipemiantes promovem substancial e consistente redução dos eventos coronários, sem modificação substancial no diâmetro da estenose provocada pela placa, evidenciando que a estabilização da placa representa providência importante na prevençào das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis;

Porque a placa aterosclerótica se rompe?

Existem fortes evidências, decorrentes de estudos sobre a microanatomia da placa aterosclerótica, que as placas mais vulneráveis ou propensas à ruptura tem as seguintes características:

1. apresentam um grande conteúdo lipídico;
2. apresentam uma capa fibrosa, que envolve este conteúdo lipídico, muito delgada;
3. apresentam sinais de ativação inflamatória das células da parede arterial e infiltrado de leucócitos;
4. presença abundante de macrófagos e de linfócitos T;
5. presença diminuída de células musculares lisas.

O aumento da tensão intimal decorrente do processo inflamatório, hemorragia intimal e a ação de enzimas proteolíticas que fragilizariam a capa fibrosa circundante do material lipídico, seriam mecanismos desencadentes da rotura da placa. De outro lado, a tensão intra-vascular (estresse circunferencial)

consequente ao espasmo arterial, atividade simpática decorrente do exercicio físico e emoções , hipertensão arterial etc, seriam fatores adjuvantes na rotura da placa.

É possivel prevenir a aterosclerose e a ruptura da placa?

Conhecidos os principais mecanismos envolvidos na formação da placa de aterosclerose e aqueles relacionados a sua instabilização será teoricamente possivel prevenir a formação da placa ou evitar sua instabilidade. Caberá ao médico, em cada caso, caracterizar os fatores predisponentes para a aterosclerose e ainda à detecção precoce da placa, para tomar medidas preventivas necessárias..

Evidências Clínicas

Como comentamos na introdução, a possibilidade de detecção precoce e não invasiva da aterosclerose, vai permitir uma conduta preventiva primária do mais alto significado, no controle da doença. Vamos analisar adiante, as evidências clínicas que demonstram que a redução dos lípides das lesões ateroscleróticas pode estabilizar a placa e prevenir o risco de complicações clínicas cardiovasculares .

Relação nivel de colesterol e aterosclerose

Inúmeros estudos epidemiológicos mostram a relação entre os níveis de colesterol plasmático e mortalidade e morbilidade por doença coronariana (MRFIT), não deixando dúvidas de que há uma relação exponencial entre o nível de colesterol e mortalidade por doença coronária aterosclerótica. Entretanto, alguns outros fatos devem ser considerados nesta afirmação. O Estudo dos sete Países coordenado pelo Dr. Ancel Keys, mostrou que o colesterol é um importante determinante de doença arterial coronária, entretanto havia uma diferença de risco absoluto entre populações com mesmo nível de colesterol. Assim a mortalidade foi cinco veses maior em países do norte da Europa quando comparada com países mediterrâneos, para um nível de colesterol semelhante (valor médio de 200mg/dl). Estes dados sugerem que o colesterol é um importante determinante de aterosclerose, embora outros fatores não devam ser esquecidos, como o tamanho da partícula de LDL, redução do HDL, e outros fatores de risco. O Estudo Framighan mostrou que a medida isolada do colesterol total possui uma sensibilidade de apenas 47% e uma especificidade de 76% em relação à incidência de doença coronária em 10 anos. A consideração de outras frações lipídicas e outros fatores de risco, elevam a sensibilidade para 70% e a especificidade em 82%. A caracteristica genética da parede arterial, em especial o endotélio tambem influe no aparecimento da aterosclerose. Assim, as medidas preventivas, conquanto valorizam sobremaneira o colesterol plasmático devem caracterizar todos os fatores de risco conhecidos, de forma individual, para que se possa alcançar sucesso na prevenção.

Quando se considera o colesterol isoladamente, como determinante de aterosclerose, é importante relatar os resultados de inúmeros Estudos Clínicos, randomizados, prospectivos e multicêntricos, que esclareceram de vez, a influência da redução do colesterol plasmático sobre a morbi-mortalidade da doença aterosclerótica coronária.

O 4S-Estudo Escandinavo de Sobrevida com Sinvastatina-(prevencão secundária), demonstrou que a hipocolesterolemia reduz a mortalidade total em todos os subgrupos de pacientes, incluindo idosos e mulheres que já apresentavam doença coronária. A redução do risco de mortalidade por doença coronária foi de 42%, a redução da mortalidade total foi 30% com diminuição de 37% na necessidade de procedimentos invasivos(*Scandinaviam Simvastatin Study Group- randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994, 344:1383-9*). Outro grande estudo de prevenção secundária mostrou redução significamnte de 31% no risco de infarto do miocárdio, fatal e não fatal, diminuição em 37% de procedimentos invasivos e 22% na mortaliade total (*Shepherd J, Cobbe SM, Ford L e cols. Prevention of coronary heart disease with* pravastatin *in men with hypercholesterolemia N Engl J Med 1995, 333: 1301 – 7).*

O estudo WOSCOPS- (West of Scotland Coronary Prevention Study - (prevenção primária), incluiu 6595 indivíduos com hipercolesterolemia (7.0mmol/l), mas sem histórico prévio de doença arterial coronária e revelou que o tratamento com pravastatina na dose de 40mg/dia reduziu significativamente o risco de morbidade e mortalidade em 31%. O beneficio do tratamento já se evidenciou nos primeiros 6 meses. O estudo CARE (*Sacks FM, Pfeffer MA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infaction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1966,14:1001-9),* demonstrou relação significante entre a redução dos lípides plasmáticos e diminuição dos eventos coronarianos e da mortalidade, em individuos normocolesterolêmicos (até 125 mg/ de colesterol total). O AFCAPS/TEXCAPS (*Domws JR, Clearfield M et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-57*) tambem revelou o efeito de drogas redutoras do colesterol na prevenção primária.

Há assim, comprovação médico-científica inequívoca de que a redução da colesterolemia traz benefícios incontestáveis.

Mesmo assim, levantamento realizado sob os auspícios do National Cholesterol Education Program mostraram que apenas 27% dos pacientes com DAC estão sob regime dietético e 29% sob algum tipo de intervenção farmacológica. Está sendo negligenciada uma conduta terapêutica que alem de reduzir drasticamente os custos da saúde pública , comprovadamente salva vidas.

Recentes conhecimentos sobre a coagulação sanguínea e seus mecanismos permitiram o melhor manuseio de drogas antitrombóticas já conhecidas e a introdução de novos medicamentos que modificaram a expectativa clínica da aterotrombose..

Gravidade das aterosclerose

As complicações cardiovasculares direta ou indiretamente relacionadas à aterosclerose são responsáveis por mais de 640 mil óbitos/ ano, nos Estados Unidos. Os custos do tratamento com enfermidades cardiovasculares, nos Estados Unidos, chegaram a US$ 138 bilhões em 1995, incluindo US$ 80 bilhões para pagamento de hospitais e serviços afins. Um dos fatores associados a este substancial aumento dos custos hospitalares foi representado pela progressiva expansão do emprego de cirurgias de revascularização e angioplastias coronárias. Note-se que estes procedimentos, enquanto indispensáveis, buscam apenas contornar o processo obstrutivo aterosclerótico.

No Brasil as doenças cardiovasculares são responsáveis por aproximadamente 300.000 mortes/ano, ou seja 820 óbitos por dia ou 34 por hora, ou uma morte a cada dois minutos. Os custos representam 16.22% do orçamento da saúde e correspondem a 10.74 milhões de dias de internação (Lotufo P.1996).

Estes dados precisam ser considerados com a maior responsabilidade, seja pela incrível morbi-mortalidade que as doenças cardiovasculares acarretam ou seja pelo custo que impõem à sociedade.

De outro lado, é preciso considerar os reais benefícios dos procedimentos utilizados no tratamento da doença coronária aterosclerótica ou pelo menos a indicação correta de cada proposta. De um modo geral o tratamento da aterosclerose coronária envolve uma conduta clínica, com controle dos fatores de risco, a angioplastia coronária e a cirurgia de revascularização. Cabe destacar que cerca de 60% dos eventos coronarianos agudos ocorrem sem manifestação inicial. Este fato, induz ao raciocínio que a melhor conduta é a detecção precoce da doença , seguida do controle dos fatores de risco. Quando ocorrer manifestação clínica da doença, através da angina de peito ou do infarto do miocárdio, a angioplastia e a cirurgia devem ser colocadas como opção, nas situações em que a conduta clínica não for suficiente. Nesta visão cabe considerar a importância da prevenção, e considerar, ainda, quais exames não invasivos são capazes de fazer o diagnóstico precoce da aterosclerose coronária, propiciando o controle da doença. Sobre este assunto voltaremos a tratar, após introduzir os conhecimentos básicos sobre a aterosclerose.

Programas de Prevenção

Conceito de prevenção primária e prevenção secundária.

De um modo geral as propostas de prevenção referem-se ao controle dos chamados fatores de risco. Entretanto a intensidade das iniciativas dependem se o indivíduo já apresenta ou não sintomas da doença. Por esta razão convencionou-se chamar de *prevenção primária* as iniciativas voltadas para o indivíduo que ainda não apresenta manifestações da doença aterosclerótica e obviamente de *prevenção secundária*, quando já existe evidência clínica da doença.

Um fator complicador

A verificação que a maioria dos casos de infarto acorre em indivíduos com placas razas de aterosclerose e portanto sem manifestação clínica prévia da doença , tem dificultado, na prática médica, o diagnóstico precoce da aterosclerose, ficando-se na expectativa de métodos diagnósticos, não invasivos e de acurácia suficiente para detecção destes casos. No momento estes métodos estão em evolução e ainda não disponíveis no mercado, o que exige do médico perspicácia e sensibilidade clinicas na condução destes pacientes.

Caracterizando o perfil de cada indivíduo Estratificação de risco.

O primeiro passo em um programa de prevenção é a estratificação do risco para a doença, para cada indivíduo. A caracterização dos fatores de risco faz-se pela história clínica, avaliação da carga genética, medida da pressão arterial, exames de laboratório como dosagem de colesterol total LDLc,HDLc,triglicérides, homocisteina e glicemia, massa corpórea etc. Tambem será preciso avaliar o condicionamento físico através de um teste de esforço. Dependendo das características de cada caso está indicado a avaliação não invasíva da função endotelial e o estudo das carótidas e aorta através do Eco-doppler , tomografia ou ressonância magnética Para o indivíduo assintomático está indica a *prevenção primária* com correção dos diversos fatores de risco. Fica a alentadora expectativa de métodos não invasivos que indiquem a presença de placas razas e ainda não sintomáticas.

Quando o indivíduo apresenta sintomas, o estudo da aterosclerose deve ser aprofundado, para se detectar a gravidade da doença. A avaliação de eventual resposta inflamatória aguda na placa pode ser feita pela dosagem da PCR (proteina C reativa de alta sensibilidade) e a peroxidação lipídica pelo MDA (malonodialdeido). Se houver sintomas de angina de peito, não responsiva ao tratamento medicamentoso e às medidas preventivas, deve-se indicar a cinecoronariografia para analizar as artérias coronárias. O método de estudo das artérias coronárias será ampliado por técnicas não invasívas, em um futuro próximo, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

O estudo da aterosclerose cerebral faz- através do eco-doppler de carótidas, da tomografia e ressonância magnética e invasivamente pela angiografia digital.

A aterosclerose periférica é estudada de forma não invasiva pelo eco-dopler e invasivamente pela arteriografia perférica. O mesmo procedimento é utilizado para estudar a aterosclerose de artérias renais e outras. Para estes indivíduos está indicada a prevenção secundária em que as medidas são mais enérgicas, para se evitar a recurrência da doença.

Esta etapa de detecção da aterosclerose é fundamental, pois vai permitir individualizar a conduta terapêutica em cada caso.

A seguir os critérios correntemente utilizados para estratificação de risco e as recomendações relativas ao perfil lipídico:

Baixo risco (I), corresponde ao risco absoluto que um indivíduo tem de desenvolver eventos em 10 anos, menor que 10%. São indivíduos com 1 fator

de risco , a exceção do diabetes, e com colesterol LDL > 160 mg/dl. A meta recomendada é LDL < 160 mg/dl, CT< 200mg/dl, HDL >40, TG< 150mg/dl.
Médio risco (II), corresponde a um risco absoluto para eventos coronários maior que 10 e menor que 20% em 10 anos. Este grupo corresponde a individuos com 2 fatores de risco , a exceção de diabetes, com LDL> 160mg/dl. O perfil lipídico desejado para este grupo é LDL<130 mg/dl, CT<200mg/dl, HDL>40mg/dl e TG<150mg/dl.
Alto risco (III), corresponde a um risco de eventos >20% em 10 anos. São indivíduos com mais que 2 fatores de risco, alem do colesterol LDL >160mg/dl. Nesta categoria incluem-se homens com idade maior que 55 anos, diabéticos e portadores de doença coronária aterosclerótica.. A recomendação é a de LDL<100mg/dl . CT<200mg/dl, HDL>45mg/dl, T<150mg/dl.
A estratificação de risco de eventos clínicos coronarianos pode ser feita tambem através do uso dos escores de Framinghan.

Princípios da prevenção- o controle do colesterol
O principio geral de prevenção ou controle da aterosclerose baseia-se principalmente no controle dos fatores de risco, em uma atividade física programada, em uma dieta personalizada buscando-se um peso ideal e na introdução de medicamentos redutores do colesterol plasmático, quando houver indicação. São as mudanças do estilo de vida. Ganha cada vez mais importância na prevenção da aterosclerose, o reconhecimento das chamada síndrome plurimetabólica, representada pela obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, hipertensão, resistência à insulina , baixos níveis de HDL e a partícula densa da LDL. Alem do fator genético que na atualidade ainda não é controlavel, um dos fatores de risco de grande importância continua sendo a elevação colesterol no sangue.

Metabolismo do colesterol

Como já foi referido o colesterol desempenha importantes funções no organismo, participando da estrutura das membranas celulares, de hormônios, vitamina D e ácidos biliares. Tambem já foram relatadas as evidências científicas de que o colesterol participa do processo de aterosclerose, principal causa de morte após os 40 anos de idade. Diversos estudos permitiram caracterizar os níveis ideais de colesterol no sangue, para prevenir as doenças cardiovasculares (ver tabela abaixo). Os indivíduos que apresentam colesterol acima dos níveis preconizados, devem fazer uma dieta restritiva de gorduras como já referido anteriormente, corrigirem os fatores de risco como hipertensão, diabetes, obesidade etc e se for o caso utilizarem medicamentos redutores do colesterol plasmático. Para melhor compreensão vamos sintetizar as diversas rotas de provisão de colesterol , tambem chamadas de metabolismo do colesterol.
De um modo geral o colesterol provem da dieta alimentar- colesterol exógeno e da síntese pelo fígado - colesterol endógeno.

Colesterol exógeno :
A primeira etapa da digestão das gorduras consiste no desdobramento dos glóbulos de gordura em partículas de pequeno tamanho, de modo que as enzimas hidrossoluveis possam atuar sobre a superficie dos glóbulos. Este processo, chamado de emulsificação é dependente da ação da bile. A bile contem os sais biliares e o fosfolipídeos lecitina. Estas substâncias tem a propensão de formarem micelas (pequenos glóbulos cilíndricos ou esféricos que contem um núcleo esterol, portanto lipossoluvel e um polo hidrossoluvel) . O núcleo lipossoluvel engloba as partículas de gorduras, tornado a micela soluvel nos líquidos digestivos, facilitando sua absorção pelas células epiteliais intestinais. O colesterol proveniente da dieta, encontra-se esterificado com ácidos graxos. A enzima *éster de colesterol-hidrolase* hidrolisa o éster formando ácidos graxos e colesterol livre. O colesterol livre incorpora-se as micelas de sais biliares para ser absorvido pelas células intestinais. Após penetrarem no enterócito as gorduras são captadas pelo retículo endoplasmático liso e no aparelho de Golgi, onde são recombinados e excretados nos vasos linfáticos sob a forma de *quilimicrons.*

É oportuno lembrar que bile é constituída de sais biliares cujo precursor é o colesterol. O colesterol é convertido em ácido cólico ou quenodesoxicólico, que combinam-se com a glicina e a taurina para formarem os sais biliares .
Circulação êntero - hepática - Cerca de 94% dos sais biliares são reabsorvidos pelo intestino delgado , passam pelo fígado e retornam à bile, formando o que se chama de circulação êntero- hepática. Como o colesterol participa da formaçào dos sais biliares, as drogas que interferem no ciclo êntero-hepático podem reduzir o colesterol plasmático. As dietas para reduzir o colesterol estão referidas no capítulo sobre nutrição.
Medicamentos redutores do colesterol plasmático que atuam no ciclo êntero-hepático.- Resinas de troca:
As resinas de troca são representadas pelos medicamentos colestiramina e colestipol. São substâncias não absorvíveis pelo intestino e que ligam-se às micelas, diminuindo a absorção dos sais biliares e consequentemente do colesterol e aumentando a excreção fecal destas substâncias. Como consequência o fígado aumenta a síntese do colesterol endógeno captando mais partículas de LDL circulantes, através da expressão de receptores B-E, reduzindo o colesterol plasmático. Com ajuste metabólico há maior síntese hepática de VLDL, com eventual hipertrigliceridemia, assim como discreto aumento da apoA1 e HDL.
Estas drogas apresentam efeitos colaterais, como obstipação intestinal, náuseas etc. Pode ocorrer diminuição na absorção de vitaminas lipossoluveis devendo haver suplementação das mesmas. O estudo Lipid Research Clinics verificou que a colestiramina nas doses de 16 a 24g/dia reduz o LDL-colesterol em 15 a 30%. A colestiramina é apresentada em envelopes de 4g , sob a forma de grânulos e pode ser dissolvida em sucos de frutas. É droga de escolha para hipercolesterolemia em crianças e pode ser administrado como adjuvante das estatinas.

Colesterol endógeno : O fígado sintetiza o colesterol a partir da acetil CoA via ácido mevalônico, participando da cadeia de reações uma enzima denominada HMGCoA reductase. O colesterol sintetizado, junta-se aos triglicérides e é transportado aos tecidos em partículas chamadas de lipoproteinas. São partículas globosas, revestidas por uma dupla membrana, contendo moléculas de fosfolipides, com o polo hidrofilico externo e o polo lipofilico interno, englobando o colesterol esterificado e os triglicérides. Entremeada na camada de fosfolipideos encontram-se moléculas de colesterol livre e alfa-tocoferol. Moléculas de proteinas- apoproteinas, estão encravadas nesta dupla membrana e representam estruturas que se ligam a receptores celulares específicos, permitindo a ligação da lipoproteina com as células dos diversos orgãos e tecidos. Como já foi descrito, o colesterol e triglicérides provenientes da alimentação são envolvidos em partículas chamadas de *quilomicrons,* com alto conteúdo de triglicérides. Os quilomicrons são liberados na linfa passando através das veias à circulação arterial e aos capilares nos tecidos. Nos capilares sofrem a ação de uma enzima- *lipase das lipoproteinas,* que quebra os triglicérides em ácidos graxos e glicerol, liberando-os aos tecidos para produção de energia ou armazenamento nos adipócitos. As pártículas, agora com menor conteúdo de triglicérides chamam-se *quilomicrons remanescentes* e recebem a apo E das HDL. A apoE liga-se ao receptor hepático e é internalizado na célula do fígado. Sob a ação da *lipase hepática* os componentes da partícula , principalmente os triglicérides e fosfolipideos são hidrolizados. Após a captação dos *quilomicrons remanescentes* pelas células hepáticas ocorre o catabolismo intracelular da lipoproteina, com liberação de ácidos graxos, glicerol, aminoácidos e colesterol.

O fígado sintetiza uma lipoproteina, denominada de VLDL(Very Low Density lipoprotein), que contem no seu núcleo principalmente triglicérides e colesterol esterificado e a apoB100. Ao circularem pelos capilares sofrem a ação da *lipase das lipoproteinas* com hidrólise dos triglicérides. Agora com menor concentração de triglicérides e maior de colesterol, as partículas retornam ao fígado com o nome de IDL e são internalizadas.

O figado produz uma lipoproteina denominada de LDL que contem a apoproteina B100. A LDL é a principal carreadora de colesterol aos tecidos e liga-se a receptores específicos para a ApoB100 nas células periféricas.

Quando reduz-se a concentração de colesterol nas células hepáticas, estas aumentam o número de receptores para apoB100, aumentando a captação das LDL e reduzindo sua concentração no sangue e consequentemente sua oferta aos tecidos. De modo geral as gorduras saturadas reduzem os receptores para apoB100 e aumentam a concentração de colesterol nas partículas, sendo portanto alimentos indesejaveis ao controle do colesterol .

(Quintão E. Colesterol e aterosclerose. Quality editora Ltda. 1992).

Medicamentos redutores do colesterol plasmático que atuam no colesterol endógeno

As estatinas são inibidoras da enzima que sintetiza o colesterol - a HMGCoA redutase - e consequentemente reduzem as LDL plasmáticas. Existem diversos

produtos comerciais, com diferenças no seu mecanismo de ação. A redução média de LDL varia entre 18 a 55%, ocorrendo ainda elevação das HDL entre 5 a 15% e diminuição dos triglicérides ao redor de 7 a 30% (Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Avaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001: 285: 2486- 2497.

Medicamentos indicados para reduzir os triglicérides
Os fibratos são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia endógena. Existem dúvidas sobre seu mecanismo de ação, mas admite-se que reduzem a síntese das VLDL hepáticas; ativam a *enzima lipase das lipoproteinas* e acentuam a excreção do colesterol pelas vias biliares. São substâncias derivadas do ácido fíbrico e os produtos disponíveis no mercado com suas respectivas doses são : clofibrato 1 a 2 g/dia; genfibrosila 600 a 1200mg/dia, benzafibrato 200 a 600 mg/dia e 400mg/dia para a formula de liberação prolongada; etofibrato 500mg/dia; fenofibrato 200 mg/dia ; ciprofibrato 100 mg/dia .
Estudos bem conduzidos mostram que os fibratos, com as doses recomendadas reduzem os triglicérides em torno de 30%, aumentam as HDL em média de 10% e reduzem as LDL.
O estudo de Helsinque com a genfibrosila revelou redução de eventos cardiovasculares em 19%, o estudo VA-HIT, em que 25% dos pacientes estudados eram diabéticos, mostrou 22% de redução de risco de eventos coronarianos em pacientes com LDL <140 mg/dl; HDL <40 mg/dl e T < 300mg/dl. Os fibratos são metabolizados via citocromo P450 (CYP)3 A 4 e devem ser administrados com cuidado quando são usadas concomitantemente a medicamentos que utilizam a mesma via de excreção.
(Tikkanen MJ. Fibric acids derivatives. Curr Opin Lipidol 1992, 3: 29-33)

O Alcool : O efeito benéfico do alcool seria atribuído a sua influência em elevar o HDL-colesterol e inibindo a agregação plaquetária. Há indicação na literatura de redução do risco na doença cardiovascular em homens que consomem 5ml a 30ml de alcool dia , o correspondente à 350 ml de cerveja, 30ml de bebidas destiladas e 100 ml de vinho. A ingestão indevida de alcool eleva os triglicérides e a pressão arterial alem de produzir doenças como a cirrose hepática e a pancreatite. (*Pearson TA. Alcohol and heart disease. Circulation 1996; 94: 3023-3025).*

Valores laboratoriais:

A dosagem dos lípides no sangue deve ser precedida de jejum de 12 horas, principalmente por causa dos níveis de triglicérides que interferem na metodologia. Deve-se manter a alimentação habitual, evitar ingestão de bebidas alcoolicas na véspera , não praticar exercício físico imediatamente antes da coleta e permanecer sentado por cinco minutos antes da punção venosa.

Valores de referência desejaveis em adultos (>20 anos de idade):

PREVENÇÃO PRIMÁRIA
Colesterol total - < 200 mg/dl
LDL c - < 160 mg/dl na ausência de fatores de risco. (>220mg/dl)
LDLc - < 130 mg/dl na presença de dois fatores de risco (> 160)
HDLc - > 45 mg/dl
Triglicérides - < 200 mg/dl

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA e DIABETES
LDLc - <100 mg/dl

Valores de referência desejaveis entre 12 a 19 anos de idade

Colesterol total - < 170 mg/dl
LDLc - < 110 mg/dl
HDLc - > 45 mg/dl
Triglicérides - < 130 mg/dl

Estes são valores desejaveis na prevenção primária.

Critérios gerais para avaliação clínica:

1. Avaliação do componente genético-Antecedente familiar:

   1.Paes ou irmãos que tiveram cardiopatia isquêmica, compreendendo angina ou infarto em idade menor que 50 anos;

2. Avaliação de cardiopatia isquêmica atual:

   1. Dor precordial indicativa de isquemia;
   2. Alteração ao ECG de repouso indicativa de isquemia;
   3. Teste ergométrico positivo;
   4. Dependendo da impressão diagnóstica:
      EcoBiDoppler;
      Eco de Stress;
      Holter;

Cintilografia miocárdica;
Tomografia de alta resolução;
Ressonância magnética;
Cateterismo cardíaco.

3. Detecção precoce da aterosclerose e da função endotelial:

    1. Estudo não invasivo da função endotelial
    2. Estudo da carótida e aorta - Doppler, tomografia ou ressonância magnética.

4. Avaliação do estado Oxidativo:

    1. MDA
    2. Glutationa
    3. HLB

5. Avaliação da inflamação na placa:

    1. PCR

6. Caracterização dos fatores de risco:

    1. Dislipidemia: antecedente familiar;
    2. Hipertensão arterial;
    3. Hábito de fumar;
    4. Estresse;
    5. Diabetes- resistência à insulina;
    6. Vida sedentária;
    7. Obesidade;
    8. Idade.

7.Avaliação do peso corpóreo:

    1. Massa corpórea
    2. Relação músculo/gordura
    3. Relação cintura /quadril
    4. Ultra-som abdominal
    5. Deficiências de vitaminas e sais minerais

8.Dieta para redução do colesterol

9.Programa de atividade física

10.Exames Laboratoriais:

    1. Colesterol Total;

2. LDLc (partícula densa);
3. HDLc;
4. Triglicérides;

5. Glicemia:
   5.1Glicemia/pós-prandial (2 horas após refeição ou sobrecarga)
   5.2 Hemoglobina glicosilada
   5.3 Avaliar complicações : hipertensão, dislipidemia, massa corpórea, retinopatia, nefropatia, aterosclerose (coronária, cerebral e periférica), neuropatia.

6. Urina tipo 1.
   1.microalbuminúria

Valores da glicemia:

Normal	glicemia jejum	teste após duas horas
	<110 mg/dl	< 140 mg/dl
	HBA <6%	tratar quando acima de 8%.
Diabetes OMS	>140 mg/dl	>200mg/dl
Criterios americanos	>126mg/dl	>200mg/dl
	Valores aleatórios acima de 200mg/dl	

6. Homocisteína;

7. Ácido úrico;

Referências Bibliográficas

1. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F,Macaya C, Rutsch W, Heindricks G et al. A comparison of balloon-expandable implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group.
   New Engl J Med 1994;331:489-495)(
2. Serruys PW, vanHout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C et al. Randomised comparison of implantation of heparin coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease. (Benestent II).
   Lancet 1998; 352:673-681).
3. Lablanche JM, Danchin N, Grollier F. Factors predictive of reestenosis after stent implantation managed by ticlopidine and aspirin (abstract*)*
   Circulation 1996; 94:256A.
4. Savage MP, Fischman DI, Rake R, Leon MB, Pen I. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries.
   J Am Coll Cardiol 1998; 31: 307-311.

5. Ribeiro Jorge PA , Neyra L C. Improvement in the endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic rabbits trated with vitamin E.
   Atherosclerosis 140: 333-339 1998.

6. Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease: a complex relation .
   N Engl J Med 15:1081-1083,1994.
7. Jang J, Lincoff AM, Plow EF. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. J Am coll cardiol 24:1591-1601,1994.
8. Luscinkas FW, Kansas GF, Ding H. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4 activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, B1 integrins and b2 integrins. J Cell Biol 125;1417-11427,1994.

9. Wight T N . The vascular extracelular matrix in Fuster V, Ross R, topol EJ, Atherosclerosis and coronary artery disease Lippincott-Raven vol 1 1996).
10. Champe P C, Harvey R A . Bioquímica . 2ª edição, Artes Médicas , 1996

11. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation.
    Circ Res 1991;68:106-113.

12.Jawien A, Bowen-Pope DF,Lindner V, Schawartz SM, Clowes AW. Platelet- derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. J Clin Invest 1992;89:507-511).

13.Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical implications of transforming growth factor-b .
Am J Physiol 1993;264:G179-G186.

.

14. Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW, Galardy RE, Reidy MA. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat.
Circ Res 1994;75:539-545).

15. Clowes AW, Clowes M, Kirkman T, Jackson T, Au Y, Kenagy R. Heparin Inhibits the expression of tissue-type plasminogen activator by smooth muscle cells in injured rat carotid artery. Circ res 1992;70:1128-1136).

16. Lam JYT, Chesebro JH, Steele PM, Heras M, Webster MWI, Badimon L, Fuster V. Antithrombotic therapy for deep arterial injury by angioplasty:efficacy of common platelet inhibition compared with thrombin inhibition in pigs.
Circulation 1991;84:814-820.

17. Bell I, Madri JA. Influence of the angiotensin system on endothelial and smooth cell migration. Am J Pathol 1990;137;7-12).

18. Guyton & Hall. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Guanabara Koogan, 1997..

Capitulo IV. Programa de saúde ósteo-articular e muscular: a atrofia muscular e a perda da vitalidade. A Osteoporose, artrites e artroses e defeitos da coluna vertebral.

Este é um assunto específico da reumatologia. As considerações aqui expressas referem-se a visão do clínico geral.

As afecções que comprometem o sistema ósteo-articular e muscular representam um dos problemas mais graves do indivíduo idoso, pois limitam a atividade física, a deambulação e frequentemente provocam dor, persistentes ou intermitentes e de forte intensidade.

A atrofia muscular é decorrente da falta de uso constante, como acontecia na idade jovem, deficiência de alguns hormônios específicos e nutrição inadequada. O resultado é que a massa muscular perde consistência levando a impressão do velho frágil, com o caminhar inseguro e lento. Certamente que a função cerebral, se deprimida, agrava o quadro.

O programa visa:

1.1 Manter a trofía e o tonus muscular - Inicialmente será preciso detectar eventuais causas que possam determinar a atrofia muscular, como doenças degenerativas musculares e do sistema nervoso. Caracterizada a atrofia muscular como decorrente da idade as seguintes providências devem ser tomadas:

1. Programa de alongamento muscular, com vistas tambem a propiciar maior flexibilidade das articulações, desde que o organismo funciona como um todo;
2. Revisão da nutrição, propiciando maior aporte de proteinas, vitaminas e outros micronutrientes;
3. Programa progressivo de alongamento e musculação, dirigida principalmente aos músculos de tração;

4. Reposição hormonal.

A administração do hormônio do crescimento é controversa e em casos especiais pode ser considerada, sob estrita supervisão médica. O trans d Tropin é um estimulador da hipófise, que induz à produção do hormônio do crescimento, tem efeito transdermico e pode ser usado 3x ao dia.

A artrite reumatóide é a inflamação das membranas que envolvem as articulações, comprometendo, mais frequentemente as juntas dos dedos. A doença tem um forte componente hereditário e está relacionada a um processo imunológico, sistêmico, mas com incidência nas articulações dos dedos das mãos. A manifestação mais precoce é a dor articular, com dificuldade à flexão dos dedos, principalmente pela manhã. Nesta fase a doença deve ser detectada pelo médico e as providências terapêuticas tomadas, no sentido de controlar a doença. Na evolução mais longa ocorre deformidade das juntas com limitação da movimentação.

As artrose são doenças degenerativas, que acometem a cartilagem articular. Diferentemente da artrite reumatóide atingem as grandes articulações, como o joelho, articulação femural e a coluna vertebral. O desgaste articular, leva a forte dor local, com deformidade e limitação do movimento. A sobrecarga, pelo trabalho ou obesidade agravam a doença.

- Exames:
  Fator nuclear. Fator reumatoíde, VSH.

A coluna vertebral é sede de diversas afecções e a importância reside nas dores que comprometem a qualidade de vida e limitam a movimentação. A par das afecções inflamatórias e degenerativas, os defeitos de postura e sobrecarga, são as causas que devem ser detectadas precocemente e corrigidas.

A osteoporose: O osso é constituido por uma matrix rica em fibras colágenas sob a qual se deposita o cálcio, sob a forma de fosfato. Alguns ossos contem na sua medula, elementos formadores das células sanguíneas.
De modo geral no osso encontram-se células chamadas – osteoblastos e osteoclástos - em um continuo processo de formação e destruição osséa.
Os osteoblastos , células formadoras do osso, são estimulados pelo hormonio de crescimento, paratohormonio e o cálcio. Os corticoídes bloqueiam a ação destas células.
Os osteoclastos, células que destroem o osso, são estimulados pela inflamação e seus mediadores, como a Interleucina 1 e o Fator de Necrose Tumoral. A Calcitonina bloqueia a ação destas células.
A absorção do cálcio é influenciada pelo paratohormônio, a vitamina D e o calcitriol. O alcool , café e o fumo limitam a absorção do cálcio. Os

estrogenios aumentam a reabsorção do cálcio. O cálcio urinário está em torno de 100 mg/dia. Aumento deste valor significa perda .

Causas da Osteoporose
Idade - com a idade ocorre perda da massa óssea;
Menopausa - A diminuição do estrógeno favorece a reabsorção do osso;
Dieta pobre em cálcio;
Antecedentes hereditários;
Imobilização prolongada;

Drogas que agravam a osteoporose - corticóide, hormônios tireoidianos; anticonvulsivantes. Fumo e ingestão exagerada de alcool e café

Grupos de risco
Mulheres na Menopausa;
Pessoas claras ou asiáticas, magras, baixas com antecedente familiar;
Pessoas que fazem uso excessivo de alccool, café e fumam;
Dietas pobre em cálcio
Pessoas em uso prolongado e medicamentos;
Pessoas imobilizadas na cama ou cadeira de rodas, por mais de 2 meses.

Como Detectar
Densitometria óssea em mulheres após os 45 anos e homens após os 55 anos

Como Prevenir
Atividade física
Exposição aos raios solares pela manhã
Alimentação rica em cálcio
Evitar o fumo, alcool ou café exageradamente;
Reposição hormonal na menopausa;
.

Capitulo V - **Programa para atividade física**.

A atividade física é reconhecidamente uma importante providência para a preservação da saúde. Cabe discutir sobre a intensidade da atividade física, para determinado indivíduo, em cada faixa etária e com possíveis doenças associadas. É fácil entender que um indivíduo de 60 anos deve ter uma programação física diferente de outro de 20 anos. Se o paciente apresentar hipertensão arterial ou tiver sido operado do coração deverá ter um plano de atividade física apropriado para o seu caso. Desta forma a programação da atividade física passa pela avaliação do estado cárdiocirculatório do indivíduo e pela verificação de doenças associadas.

Avaliação da capacidade cardiocirculatória:

A avaliação do estado cardiocirculatório pode ser mais ou menos complexo, na dependência do objetivo proposto. O propósito deste programa, é o de caracterizar um plano de atividade física, saudável, com vistas à prevenção de doenças e não para propiciar treinamento para atletas ou aumento da massa muscular. Dentro desta visão o programa estabelece propostas como a de andar ou trotar, hidroginástica ou equivalentes, mas sem excessos que forcem as articulações, distendam músculos e tendões mas propiciem uma dinâmica que busque integrar todas as ações do organismo, em uma sintonia harmoniosa e salutar. Certamente que os programas de atividade física para pacientes com doença instalada ou após cirurgias, deve ter orientação e supervisão mais próximas.

A principal pergunta que se faz é qual o limite de exercicio que determinada pessoa poderá fazer sem risco de um mal súbito, como por exemplo um infarto do miocárdio. Esta questão é procedente, pois o indivíduo portador de doença coronariana estavel para atividades físicas rotineiras, poderá através de um exercicio mais intenso e nãp habitual, desestabilizar uma placa de aterosclerose e ocasionar o infarto do miocárdio. Em outras palavras, qual a margem de segurança para o exercício físico.

Um procedimento bastante utilizado na previsão e avaliação da isquemia miocárdica, durante o exercicio físico é o teste ergométrico. O principio básico é testar o indivíduo com cargas de atividade física progressivamente mais intensas, enquanto paralelamente de registra o eletrocardiograma durante o esforço e se mede a pressão arterial. O exercicio físico é realizado em uma bicicleta ou esteira rolante, com intensidade variavel e controlada. Quando ocorrerem alterações ao eletrocardiograma indicativas de isquemia à determinada carga, será possivel orientar mais adequadamente o paciente em um programa de atividade física. Tambem o comportamento da pressão arterial ao esforço, aparecimento de arritmias etc, darão a rota a ser seguida no planejamento da atividade física. Os critérios serão diferentes para uma pessoa previamente sadia ou para aquelas já tratadas, que no caso entrarão em um programa de reabilitação. Tambem a partir da carga desenvolvida será possivel estabelecer exercicios compativeis e, reajustados periodicamente, após um período de treinamento e nova avaliação pelo teste de esforço.

Capitulo VI - Programa para a saúde mental

Este programa visa basicamente avaliar a saúde mental e propiciar meios para dinamizar a função cerebral, establizar as emoções, reavaliar valores de vida e objetivar a alegria, o entusiasmo de viver, resvalando no plano espiritual com vistas a paz interior, a situação do ser humano no universo, suas relações com a naturesa , seu significado e importância.

As afecções que mais frequentemente comprometem a função cerebral referem-se a doenças degenerativas, observadas no indivíduo idoso, como o Mal de Alhzeimer e outros de fundo emocional, como a depressão, a ansiedade, a perda da auto estima etc.

Este programa objetiva dar um suporte emocional, que integrado às providências de ordem física, propiciem melhor qualidade de vida. As iniciativas vão atuar sobre as doenças ósteo-articulares e musculares, melhor condicionamento físico, orientação nutricional, reposição de nutrientes e hormonal, que por sí só resgatam a auto estima, pelo vigor físico, desaparecimento de dores etc. O apoio emocional, através de palestras que focalizem a beleza da vida de forma otimista devem reforçar o comportamento individual em busca de melhor qualidade de vida. Os casos limites devem ter orientação especial.

Capitulo VII - A medicina ortomolecular e a biologia molecular

In 1969 Linus Pauling criou o temo "Orthomolecular" para indicar o uso de substâncias naturais, particularmante nutrientes, para tratar doenças ou promover a saúde. Esta proposta ocorreu em um momento em que buscavam-se alternativas para a medicina tradicional, levando em conta os métodos diagnósticos invasivos, os efeitos adversos dos medicamentos e seu uso incontrolado, os procedimentos cirúrgicos, considerando que estas práticas violentam a estrutura do organismo humano, causam dependência e deixam sequelas. A Medicina Ortomolecular foi introduzida como a busca de uma medicina não tóxica, não invasiva, que utilize métodos naturais, principalmente a alimentação natural.
É a utopia de substituição da cirurgia, irradiação e drogas, pela nutrição, exercicio e meditação.
Um conceito que relaciona-se a medicina ortomolecular é o de Medicina Holística, que salienta a importância da visão do indivíduo como um todo. Progressivamente cunhou-se o termo de Medicina Alternativa, que inclui a nutrição, biofeedback, quiropraccia, acunpuntura, herbalismo, homeopatia, massagem, hipnose, iridologia, kinestesiologia, astrologia, etc

Como acontece na avaliação de toda nova proposta, a medicina ortomolecular, foi tambem criticada, taxada de difundir indiscriminadamente o uso de megavitaminas e administrar nutrientes já largamente distribuídos na alimentação correta e sem indicação laboratorial de deficiência nutritiva.

A Medicina ortomolecular considera que o indivíduo é fruto de sua expressão genética, que estabelece suas caraterísticas físicas, mais que isto, define peculiaridades de suas moléculas, reações bioquímicas, enzimáticas etc e cabe a adequada reposição de seus nutrientes, de forma a mais natural possivel, específica para cada pessoa. Entretanto, o campo da Medicina Ortomolecular que inclue as vitaminas, minerais, amino-ácidos, ácidos graxos essenciais, fibras, enzimas etc, alonga-se para propostas como a quelacão, dialise, plasmaferese, hidroterapia, fototerapia, eletroterapia, terapia solar, acunpuntura, massagem, exercicios, biofeedback, hipnoseterapia e outras psicoterapias. Outro aspecto da Medicina ortomolecular é a titulação dos medicamentos, considerando que os testes de laboratório não refletem os níveis de nutrientes nos orgãos e tecidos.
Os defensores da medicina Ortomolecular referem algumas diferenças da chamada Medicina Clássica as quais consideram fundamentais para identificar o espírito desta proposta. :

O que se pode depreender é que a Medicina Ortomolecular valoriza os métodos naturais para o diagnóstico e tratamento do indivíduo, destacando práticas de reposição de nutrientes e instando o indivíduo a compartilhar as atividades naturais. Destaca a importância da individualização do tratamento e o significado da integração mais intensa com a natureza. Propõe o uso

terapêutico de substâncias de forma mais ou menos empírica, na impossibilidade de dosar com segurança o nivel dos nutrientes.
As propostas contidas na Medicina ortomolecular, se encaixam tambem com a medicina chamada clássica , quando esta se localiza na prevenção de doenças e promoção da saúde utilizando como armas o estilo de vida, propondo cuidados nutricionais, a atividade física e a disposição mental.
Aparentemente o que compromete a medicina ortomolecular é a sua ação empírica, pois propõe a reposição de vitaminas e outros nutrientes, sem a possibilidade de detectar na prática, por métodos confiáveis a eventual deficiência destas substâncias. Os procedimentos da medicina clássica contidos na Medicina preventiva propõe evitar a doença através de hábitos de vida saudáveis e promover a saúde. Somente quando por diversas razões a doença ocorre , recorre-se á terapêuticas mais agressiva, como a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia etc.
A grande pergunta que se impõe no exercício da medicina, como ciência que visa o bem estar do homem, no seu contexto biológico, psicológico, social e na sua relação com a natureza e até mesmo espiritual, é o limite do que é ciência comprovada, através de evidências clínicas e o que se propõe como panacéia, que faz iludir sem proporcionar o alívio. Entretanto, quando se amplia a visão do homem no contexto do Universo é preciso ter humildade de juízo , de propostas que muitas veses transcendem nosso conhecimento, mesmo porque a doença tem tamanho componente psicológico e a espiritualidade depende mais da fé do que de evidências humanas, que qualquer providência que dê alguma forma traga alivio ao sofrimento humano, é bem vinda É preciso, entretanto, que o senso de ética, dependente da consciência individual, saiba resguardar o limite do que se propõe honestamente como inicativa voltada exclusivamente ao bem do indivíduo, desprovida de interesses outros, principalmente o comercial e não deixar por convicção radical, de utilizar todos as alternativas que no seu devído contorno, se apresentem como benéficas ao ser humano. Neste contexto pode-se lembrar outras formas de atividade humana, como danças exóticas, rituais e bençãos, taxadas por alguns como charlatanismo mas com eventuais efeitos benéficos, dependentes do sintoma em questão e da magnitude da fé, pois *há mais entre o céu e a terra do que faz supor nossa vã filosofia.*
A Medicina Clássica , na sua proposta de prevenção, principalmente, se encaixa em quase todos os princípios da medicina ortomolecular, exceto no método de administração dos nutrientes, considerando que a reposição destes se faz através de uma alimentação balanceada, exceto para casos bem definidos de deficiências determinadas clinicamente.

A biologia molecular é a ciência que busca compreender em profundidade os mecanismos envolvidos na interação das moléculas e reações bioquímicas, para o conhecimento científico e propostas de tratamento. Utiliza recursos da alta tecnologia e representa uma ciência séria e que tem trazido inestimavel

contribuição ao esclarecimento dos mecanismos de doenças e a melhor forma de tratamento.

A avaliação do stress oxidativo de um determinado indivíduo incluem diversos métodos, alguns aceitos pela literatura e outros em discussão:

1. Susceptibilidade da LDL à oxidação, quando exposta ao Cu++ ;
2. F2 isoprostanos urinários;
3. Teste HLB ;
4. Mineralograma - fio de cabelo ;
5. Perfil vitamínico ;
6. Enzimas antioxidantes eritrocitárias ;
7. Dosagem da glutationa, ferritina, transferina e cerulosplamina ;
8. Excreção de metais pesados na urina ;

8.Capítulo VIII - **Terapias complementares**

Quem leu o livro *Profecias Celestinas*..... certamente ficou impressionado com a descrição de trocas energéticas entre os homens, as arvores etc. Aos iniciados, era permitido observar uma aura energética, circundando outro homem ou as folhas das arvores e verificar a troca de energia que reduzia ou ampliava este campo magnético. Este livro traz à reflexão que não estamos isolados no planeta , mas representamos somente uma unidade, a humana, nesta vasta variedade de exemplares que constitue a natureza. Se erguermos os olhos em uma noite limpa, vamos nos deter com os astros e estrelas e perguntar qual o nosso significado, no contexto do universo e da natureza que nos cerca, assim como, o que preside esta inter-relação. Que ondas ou campos magnéticos interferem conosco. Se nos detivermos na contemplação do universo ou em abaixando os olhos observarmos o microcosmos que nos cerca, com humildade, teremos que reconhecer a existência de a um Deus, que criou e organiza a nossa existência, a natureza e o universo que nos cerca. As civilizações mais antigas na sua sabedoria, reverenciam cada gesto da natureza, vegetal, animal ou mineral, observando mensagens e buscando melhor entender e se relacionar com ela, na busca de uma plena integração, da qual corrente, representamos somente um elo.
Em acordo com estas reflexões ,tem-se verificado mais recentemente, a busca do ser humano, para sua origem e significado, no campo das religiões e doutrinas milenares, em direção à compreensão do seu destino e vida futura, em contemplação e tomadas de atitudes de vida, cuja amplitude não pode deixar de ser considerada.

Questionário - Sua Saúde

** As informações contidas neste questionário são sigilosas*

Nome:_____

Endereço:_____

Bairro:_____**CEP:**_____

Cidade:_____**Telefone:**_____**Email:**_____

Empresa:_____ **Sexo:** ☐ **Masc.** ☐ **Fem.**

Data Nasc: _____/_____/_____

QUESTIONÁRIO SOBRE NUTRIÇÃO

1. **Manhã**_____
   _____
2. **Almoço:**_____
   _____
3. **Jantar:**_____
   _____

4.Outras_____
_____

5 . Você usa bebida alcóolica em excesso?

Sim ☐ **Não** ☐

6. Toma Café em excesso ? Sim ☐ **, Número de xícaras/dia**

Não ☐

QUESTIONÁRIO SOBRE ATEROSCLEROSE

1 - Alguém na sua família já teve infarto antes dos 50 anos?

☐ Sim ☐ Não

2 - Você já teve doença do coração?

☐ Sim ☐ Não

3 - Ponte de Safena?

☐ Sim ☐ Não

4 - Você tem pressão alta?

☐ Sim ☐ Não ☐ Não Sei

5 - Você fuma?

☐ Sim ☐ Não

6 - Faz atividade física regular (3 vezes por semana)?

☐ Sim ☐ Não

7 – Assinale os valores dos exames abaixo relacionados se realizados há menos de 01 ano.

7.1 - Colesterol Total : ☐ ----------

7.2 – Glicemia: ☐ ----------

7.3 - Triglicérides : ☐ ----------

8 - Pressão Arterial : ☐ ----------

9 – Peso : ☐ _____

Altura: ☐ _____

MC:

QUESTÕES SOBRE DOENÇAS ÓSTEO-ARTICULARES

1 – Você tem dor nas juntas ?

☐ Sim ☐ Não

2 – As suas juntas incham ?

☐ Sim ☐ Não

3 – Você tem dor no pescoço ou na coluna com frequência ?

☐ Sim ☐ Não

4 – Você tem dores musculares generalizadas e frequentes*?*

☐ Sim ☐ Não

5- Você tem alguma deformidade articular ou de coluna vertebral ?

- **PERGUNTA APÓS MENOPAUSA**

6 – Faz reposição hormonal?

☐ Sim , medicamento: _____

☐ Não

QUESTÕES SOBRE PREVENÇÃO DO CÂNCER GINECOLÓGICO E DE MAMA

1- Há quanto tempo você fez o papanicolau ?

☐ Há 1 ano ☐ Mais de 1 ano ☐ Nunca fez

Informe o resultado se realizado há menos de 01 ano: ☐ Normal ☐ Alterado ☐ Não sei

- ***PERGUNTAS SOMENTE PARA MULHERES ACIMA DOS 40 ANOS:***

2- Há quanto tempo você fez sua última mamografia ?

☐ **Há 1 ano** ☐ **Há 3 anos** ☐ **Não sei**

Informe o resultado se realizado há menos de 01 ano : ☐ **Normal** ☐ **Alterado** ☐ **Não sei**

QUESTÕES SOBRE SAÚDE PROSTÁTICA

➢ *PERGUNTAS SOMENTE PARA HOMENS*:

1- Tem dificuldade para urinar?

Sim ☐ **Não** ☐

2- Tem dificuldade em segurar a urina?

Sim ☐ **Não** ☐

3- Acorda para urinar mais de 3 vezes?

Sim ☐ **Não** ☐

4- Você perde urina quando faz esforço?

Sim ☐ **Não** ☐

➢ ***PERGUNTAS PARA HOMENS ACIMA DE 40 ANOS*:**

5- Você tem algum familiar próximo com câncer de próstata?

Sim ☐ Não ☐ Não Sei ☐

➢ ***PERGUNTAS PARA HOMENS ACIMA DE 50 ANOS*:**

6- Você já fez exame de próstata no último ano?

Toque Retal: ☐ Sim - ☐ Não

Pelo Sangue(PSA): ☐ Sim **-** ☐ Não

Informe o resultado se realizado há menos de 01 ano.

Toque Retal: ☐ Normal **-** ☐ Alterado _____ **-** ☐ Não Sei

Pelo Sangue (PSA): Valor _____ **-** ☐ Não Sei

QUESTÕES SOBRE SAÚDE OCUPACIONAL

1-Em sua atividade de trabalho você fica exposto a:

☐ **Ruído excessivo? Não** ☐ **Sim** ☐

☐ **Usa protetor auricular? Não** ☐ **Sim** ☐

☐ **Agentes Químicos? Quais?**

_____

☐ **Temperaturas elevadas?(exemplo: forno, estamparias, etc.)**

☐ **Temperaturas baixas? (exemplo: câmaras frigoríficas, etc.)**

ASPECTOS ERGONÔMICOS **:**

2- Seu posto de trabalho, compromete sua postura ? Não □ Sim □

3- No seu trabalho têm desempenhado algum exercício físico repetitivo? (ex: linha de montagem)

□ **Não** □ **Sim**

Qual?_____
___

QUESTÕES SOBRE SAÚDE MENTAL

1- Você se sente uma pessoa feliz?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

2- Você se sente satisfeito(a) com sua vida pessoal?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

5- Você está satisfeito(a) com a sua qualidade de vida no trabalho?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

6- Você têm bom relacionamento em casa, com os familiares ?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

7- Você está satisfeito(a) com sua vida espiritual?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

8- Você têm bons relacionamentos de amizade?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

10- Você desenvolve atividades der lazer ou controle do "Stress" ?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

11- Você se considera uma pessoa tensa e ansiosa?
Freqüentemente □ **às vezes** □ **raramente** □ **nunca** □

QUESTIONÁRIO SOBRE PREVENÇÃO VISUAL

1 – Você fez exame de vista neste último ano?

Sim □ **Não** □

2 – Usa óculos ?

Sim □ **Não** □

QUESTIONÁRIO SOBRE PELE E PELOS

1. **Observa alguma pinta, mancha ou ferida sobre a pele ?**
   _____
2. **Queda de pelos ou rarefação ?**
   _____
3. **Hábito de tomar sol ? Horário**
   _____