

EFEITO INIBIDOR DE SUBSTÂNCIAS ANTIOXIDANTES EXISTENTES NO VINHO TINTO, NA ATEROGÊNESE EXPERIMENTAL NO COELHO

DAOIZ MENDOZA AMARAL*
MARCELO C. MOREIRA**
MARCOS ANTONIO O. LOBATO**
SILVIA MACHADO ABREU**

RESUMO

Estudos epidemiológicos realizados sobre a incidência da coronariopatia isquêmica, em diversas populações européias ocidentais, têm demonstrado que a população francesa apresenta uma sensível diferença na incidência dessa doença, quando comparada com as outras populações.

Essa menor freqüência das coronariopatias na população francesa não deve ser atribuída a uma menor ingestão de lipídios ou de álcool, já que os franceses ingerem dietas ricas em alimentos gordurosos em forma semelhante a outras populações européias ocidentais e, com respeito ao álcool, que, segundo certas teorias, teria um efeito benéfico, os ingleses consomem uma maior quantidade que os franceses.

Esse "paradoxo francês" (aparente compatibilidade de uma dieta com alta ingestão de gordura e com uma baixa incidência de coronariopatia aterosclerótica) tem sido atribuído à presença de compostos fenólicos no vinho tinto, com propriedades antioxidantes que vão inibir a oxidação das LDLs, evitando indiretamente os infiltrados de lipídios na íntima das artérias.

Baseados nas propriedades antioxidantes de compostos existentes no vinho tinto, os autores realizaram experiências em coelhos alimentados com uma dieta aterogênica, metade dos quais consumiram vinho tinto sem álcool, em substituição à água. No estudo *post-mortem* dos animais achou-se uma eminente diferença nos resultados entre ambos os grupos de coelhos. No grupo B, que tinha bebido vinho tinto, a maioria das aortas não apresentava lesões de infiltrações lipídicas, sendo também suas colesterolemias bem inferiores (até 50%) às dos coelhos que foram alimentados com a mesma dieta e água (grupo A), embora esta última diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

* Professor aposentado do Dep. de Patologia - FURG.

** Bolsistas do CNPq.

Nossas observações parecem demonstrar que o vinho tinto sem álcool tem componentes antioxidantes que impedem ou diminuem sensivelmente a formação de infiltrados de lipídios na íntima das aortas.

PALAVRAS-CHAVES: Aterosclerose, substâncias antioxidantes, vinho tinto, compostos fenólicos.

ABSTRACT

Epidemiologic studies carried out in occidental european populations, about the incidence of ischemic coronariopathy, have shown that the French population has significant differences if compared with other populations. This reduced incidence cannot be explained by a low diet of lipids and alcohol, because the French people has a diet rich in fats as other occidental european populations, and drinks for example a lesser amount of alcohol than the British population. This "French paradox" (a high fatty diet vs. a low atherosclerotic coronariopathy's incidence) has been explained by the presence in the red wine of phenolic compounds with anti-oxidant properties that inhibit the LDL oxidation, and so reduce the lipid infiltration in the artery's wall. The authors, based on the anti-oxidant properties of the red wine, studied the effects of the red wine without alcohol in rabbits fed with a rich diet in cholesterol, compared with another group fed with the same diet, but drinking water.

In the post-mortem studies an important difference was found between both groups. The animals of group B (with red wine) showed that most of the aortas were free of lipid infiltrations and the animals presented a lower seric cholesterol (a reduction of near 50%) than the group A (without red wine), although this was not significant. These observations can mean that the red wine (without alcohol) has anti-oxidant compounds that inhibit or reduce the formation of lipids infiltrations in the aorta's intima.

KEY WORDS: Atherosclerosis, anti-oxidant substances, red wine, phenolic compounds.

1 - INTRODUÇÃO

Os estudos realizados por diversos pesquisadores têm comprovado que a mortalidade produzida pelas coronariopatias isquêmicas é significativamente menor na população francesa que em outros países industrializados, tais como Estados Unidos, Inglaterra e Alemanha, embora a ingesta de lipídios e as colesterolemias sejam semelhantes a esses países. Tem-se comprovado que os outros fatores de risco (hipertensão arterial, fumo, álcool) não são mais baixos na França que nas populações dessas nações (Ducimetière, 1979; Jost et al., 1990; WHO, 1989).

A diferença mais evidente que se tem achado nos hábitos alimentares da França, comparada a outros países, radica

fundamentalmente na maior ingestão de vinho tinto na população francesa (Frankel et al., 1993; Renaud et al., 1992; St. Lager et al., 1979). Novos conhecimentos aportados sobre esse problema têm tentado explicar o chamado "paradoxo francês" (a aparente compatibilidade de altas ingestões de lipídios com uma baixa incidência de coronariopatias isquêmicas).

Estudos realizados nestes últimos anos têm atribuído esse fenômeno, como foi referido, à maior ingestão daquela bebida pelos franceses. Aceita-se atualmente que os componentes não-alcoólicos do vinho tinto (compostos flavonóides, fenólicos, taninos) apresentam propriedades antioxidantes, que adiarão ou diminuirão a formação das lesões ateroscleróticas. Essa função seria realizada através da redução dos processos de oxidação que sofrem os lipídios insaturados das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (De Whalley et al., 1990).

Baseados na hipótese de que os componentes antioxidantes do vinho tinto exercem uma eficaz função de impedir a oxidação do LDL, e portanto, agindo indiretamente como substâncias protetoras da parede arterial, evitam a formação de lesões ateroscleróticas, os autores consideram de interesse, como novo aporte nos conhecimentos sobre a etiopatogênese da aterogênese, realizar algumas experiências em coelhos para comprovar a capacidade inibidora dos componentes antioxidantes existentes no vinho tinto.

2 - MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 12 coelhos machos, da raça Nova Zelândia, de 8 meses de idade, com peso variando de 3000 a 4500g, os quais foram divididos em dois grupos, A e B. Os animais do grupo A foram alimentados diariamente com uma dieta aterogênica constituída por 160g de ração balanceada, 350mg de colesterol, 10g de banha de porco e água *ad libitum*. Os animais do grupo B receberam a mesma dieta que os animais do grupo anterior, mas a água foi substituída por 150ml de vinho tinto, do qual foi extraído o álcool mediante processo de destilação.

Durante a evolução da experiência, realizaram-se a cada 15 dias as seguintes medições: controle de peso, colesterolemia, HDL. No transcurso da experiência faleceu um animal de cada grupo. Aos 60 dias os animais foram sacrificados com uma sobredose de Nembutal E.V. As aortas foram removidas e abertas longitudinalmente, sendo logo fixadas em formol a 10%. Em continuação, foram coradas com Sudan IV, para melhor visualização dos infiltrados lipídicos depositados na íntima da parede aórtica. Posteriormente realizou-se o estudo da área afetada mediante a planimetria, e estudos histopatológicos mediante o uso da HE e outras técnicas para a

pesquisa de lipídios e fibras elásticas. Para o estudo estatístico das médias de colesterol e HDL foi utilizado o teste de Student para amostras independentes.

3 - RESULTADOS

No estudo comparativo das aortas, ficou evidente que aqueles vasos arteriais pertencentes ao grupo que ingeriu vinho sem álcool não apresentava infiltrados de lipídios na íntima, com exceção da aorta de um dos animais. No grupo que não ingeriu vinho, todas as aortas dos animais apresentavam lesões (Figuras 1 e 2).

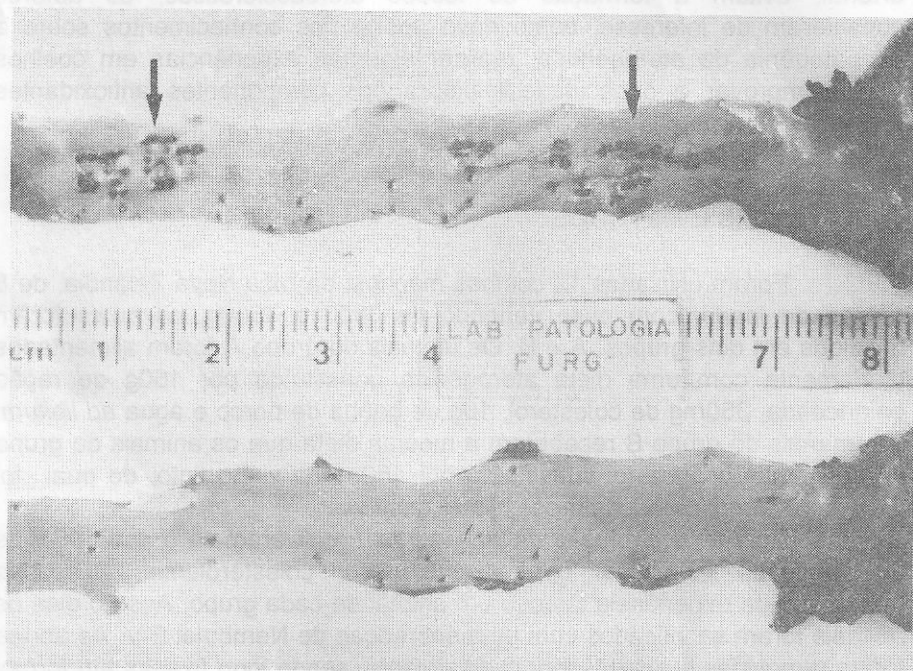


FIGURA 1

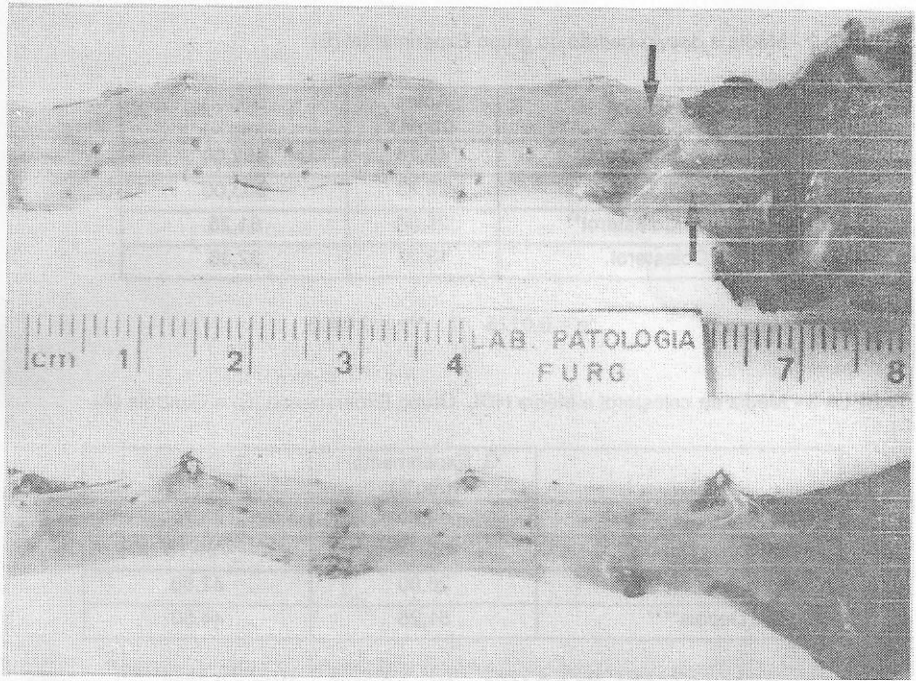


FIGURA 2

No que se refere às colesterolemias (Tabela 3, Gráfico 1), a média de colesterol no grupo B foi menor que a média do grupo A (492mg vs. 799,75) mas essa diferença não foi significativa para um alfa de 0,05. O mesmo aconteceu com a média de HDL, onde o grupo B apresentou uma média de 51,25mg e o grupo A de 44,50mg, mas essa diferença também não se mostrou significativa (Tabela 3, Gráfico 2).

TABELA 1 - Média e desvio-padrão do grupo Controle (A)

	Antes (mg%)	Depois (mg%)
Média colesterol Total*	63,75	799,75
DP colesterol Total*	10,15	450,26
Média HDL Colesterol**	42,50	44,50
DP HDL Colesterol	11,12	13,58

*p = 0,0085

**p = 0,4130

TABELA 2 - Média e desvio-padrão do grupo Experimental (B)

	Antes (mg%)	Depois (mg%)
Média colesterol Total*	40,25	492,00
DP colesterol Total	22,23	303,00
Média HDL Colesterol**	26,00	51,25
DP HDL Colesterol	13,27	32,36

*p = 0,0125 **p = 0,0993

TABELA 3 - Média de colesterol e Média HDL. Grupo Experimental (B) e Controle (A)

	G. Experimental (mg%)	G. Controle (mg%)
Média colesterol Antes*	40,25	63,75
DP colesterol Depois**	492,00	799,75
Média HDL Antes***	26,00	42,50
DP HDL Depois****	51,25	44,50

*p = 0,0514 **p = 0,1501 ***p = 0,0526 ****p = 0,3668

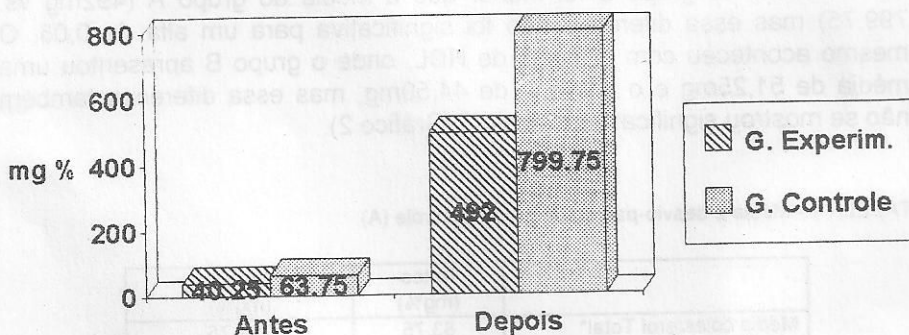


GRÁFICO 1 - Média de Colesterol. Grupo Experimental e Grupo Controle.

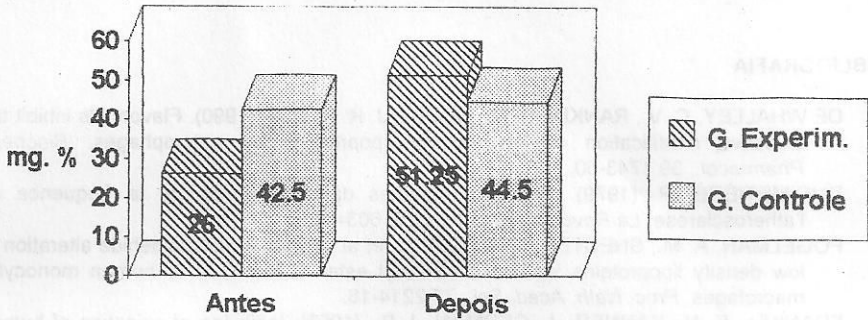


GRÁFICO 2 - Médias de HDL. Grupo Experimental e Controle.

4 - DISCUSSÃO

A "hipótese da oxidação" na patogênese da aterosclerose (Witztum, 1994) estabelece que as modificações do LDL por processos oxidativos é um mecanismo obrigatório da patogênese das lesões ateroscleróticas. Partindo dessa afirmação é lógico supor que a inibição da oxidação do LDL por agentes antioxidantes determinaria a diminuição da síntese dessas lipoproteínas e atuaria com um agente preventivo da aterosclerose. Experiências realizadas por Steinberg (1993), Steinberg et al. (1989) e as efetuadas por Witztum (1994) têm enfatizado o importante papel da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade na patogênese da aterosclerose. Os trabalhos feitos *in vitro* por Folgeman et al. (1980) parecem apoiar a hipótese de que os LDLs devem ser modificados em sua estrutura química por ação dos oxidantes, antes de ser acumulados na forma de éster de colesterol no interior dos macrófagos. Esse processo é de enorme relevância para a compreensão da origem das estrias lipídicas que, como é bem sabido, constituem a primeira manifestação do início das lesões ateroscleróticas na íntima das artérias. Estudos *in vitro* realizados por De Whalley et al. (1990) com substâncias fenólicas presentes no vinho tinto na presença de LDL humano normal mostram que essas substâncias inibem a função catalisadora do cobre na oxidação do LDL, apresentando uma maior potência antioxidante que o alfa-tocoferol. De acordo com os resultados apresentados neste trabalho, pode-se afirmar que as substâncias antioxidantes no vinho tinto (compostos flavonóides, fenólicos, etc.) agiram ao nível do organismo do coelho, produzindo uma redução nos infiltrados de

lipídios na íntima. A queda na hipercolesterolemia observada no grupo que usou o vinho tinto não foi significativa.

BIBLIOGRAFIA

- 1 DE WHALLEY, C. V., RANKIN, S. M., HOULT, J. R. S. et al. (1990). Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 39:1743-50.
- 2 DUCIMETIÈRE, P. (1979). Études comparées dans le monde de la fréquence de l'athérosclérose. *La Revue du Praticien*, 29: 603-14.
- 3 FOGELMAN, A. M., SHECTER, I. SEAGER, J. et al. (1980). Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins lead to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77:2214-18.
- 4 FRANKEL, E. N., KANNER, J., GERMAN, J. B., (1993). Inhibition of oxidation of human low density lipoproteins by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341: 454-57.
- 5 JOST, J. P., SIMON, C. et al. (1990). Comparison of dietary patterns between population samples in the three French MONICA nutritional surveys. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, 38: 517-23.
- 6 RENAUD, S., DE LORGEVIL, M. (1992). Wine, alcohol, platelets and the French paradox" for coronary heart disease. *Lancet*, 339:1523-26.
- 7 STEINBERG, D. (1993). Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 328:1587-89.
- 8 STEINBERG, D., PARTHASARATY, S., CAREW, T. E. et al. (1989). Beyond cholesterol: modifications of low density lipoproteins that increase atherogenicity. *N. Engl. J. Med.*, 320:915-24.
- 9 ST. LAGER, A. S., COCHRANE, A. L., MOORE F. (1979). Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1:1017-20.
- 10 WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World health statistics annual*. Genève: WHO, 1989.
- 11 WITZTUM, J. L. (1994). The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 344:793-95.