

Da Berinjela às Estatinas: Uma Viagem Entre Ficção e Realidade

editorial

AAMPLA DIFUSÃO DE INFORMAÇÃO ao público do uso de ervas, “substâncias naturais”, ou aditivos alimentares em diversas patologias justifica, plenamente, a dedicação a este assunto por parte de pesquisadores conhecidos em nosso meio acadêmico (1-4).

As publicações na área têm rápida penetração publicitária: basta abrir um destes “sites” eletrônicos para encontrarmos uma infinidade de informações sobre estes produtos disponíveis nos balcões de farmácias da rede distribuidora de medicamentos “oficiais”, de manipulação e no comércio de produtos alimentares. Engano pensar que isto é nossa característica: observa-se que a grande fonte destes produtos é a indústria do primeiro mundo, notadamente norte-americano.

Ao lado delas, vêm surgindo publicações nas revistas científicas lidas assiduamente pelos profissionais em ciências naturais, como médicos, bioquímicos, nutricionistas, etc. Aqui temos nos deparado com obviedades, mas também com surpresas.

O cientista e o profissional habituados à leitura crítica encaram com desconfiança a “sabedoria” popular e se tranqüilizam quando esta é desmistificada após submeter-se ao crivo de experiências bem conduzidas, ou seja, duplamente cega, com uso de placebo adequado e outros diversos critérios indispensáveis à boa investigação, essência do abismo entre a credulidade e o acreditar pela racionalidade. Por outro lado, o preconceito dos pesquisadores pode igualmente cerrar os olhos para a realidade à nossa volta e isto nos faz, simplesmente, maus cientistas. Há situações em que as lendas, que em geral traduzem experiências não escritas, transmitidas oralmente ao longo de anos e mesmo séculos, se transformam em realidade quando submetidas à análise com ferramentas técnicas adequadas. Curare, atropina, quinino e ácido salicílico são exemplos clássicos de lendas, “sabedorias populares”, tradição de povos primitivos ou exóticos, transformados em fármacos. Não obstante, foi indispensável o crivo experimental adequado para a comprovação da utilidade do produto.

Há produtos até exóticos por provirem de locais periféricos ao mundo civilizado e as informações sobre os mesmos serem veiculadas em folhetins, jornais e outros meios de comunicação de massa: arbustos do gênero *Cupressus* empregado na Albânia para uma variedade de doenças, extrato de noqueira de Iguape (*Aleurites moluccana*), oleoresinas de pimenta do gênero *Capsicum*, etc. Porém, a vasta maioria nos chega também por revistas científicas, indexadas ou não, além, obviamente, do mundo eletrônico e de outros meios de divulgação. Nesta longa lista se incluem diversas formas de oferta de alho e seus derivados, extratos de alcachofra e berinjela, casca de limão, folhas ou flores de certos arbustos europeus, como do gênero *Crataegus monogina* (“hawthorn”), fenogrego, cogumelos, ginseng, levedura de arroz vermelho, etc., como também produtos químicos extraídos dos materiais biológicos, total ou parcialmente purificados, como ácidos graxos ômega-3, fitoesteróis, flavonóides, vitamina E e seus análogos (tocoferóis) e polifenóis (5).

Eder C.R. Quintão

*Professor Emérito de
Endocrinologia,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, SP*

Alho, tanto na redução dos lípides quanto como antiaterogênico, não se mostrou eficaz e os revisores concluem pela necessidade de mais investigações pelo fato dos efeitos em humanos serem modestos e de robustez muito debatida (6). Alcachofra também teve destino semelhante (7).

Há produtos que são eficientes em animais de laboratório, mas investigados em quantidades que seriam impraticáveis (8-10), ou até inconvenientes, quando administrados em humanos. Outros produtos apresentaram toxicidade que não havia sido notada inicialmente, exatamente pela intromissão indevida de uma indústria paralela que lança o material ao público sem o mesmo crivo ético praticado pela indústria farmacêutica tradicional. É o caso do ácido linoléico conjugado (CLA) que provoca fígado gorduroso em ratos (11,12). No mínimo deve-se temer que haja muitos outros exemplos. Neste sentido, embora seja hábito comum a suplementação com vitamina E, existem algumas evidências de efeitos indesejáveis desta quando administrada em doses farmacológicas e, certamente, de sua inutilidade na prevenção da doença cardiovascular. GISSI foi um estudo típico de prevenção cardiovascular secundária realizado na Itália no qual se compararam os efeitos de ingestão diária de cápsulas de ômega-3, vitamina E ou ambos, demonstrando que apenas o primeiro conferiu proteção cardiovascular conseguida, aliás, sem alterar os lípides no plasma e em tempo relativamente curto (13,14).

Estes exemplos de “produtos naturais” se mostraram eficazes em humanos e pertencem à classificação de micronutrientes, ou seja, com menor expressão em termos de calorias totais. O óleo rico em ácidos graxos ômega-3, extraído de algumas amêndoas ou do fígado de animais marinhos da região ártica, é obtido por destilação para descartar o alto conteúdo em colesterol e vitamina D (15-17). Ômega-3 é comercializado em cápsulas e atua na prevenção da aterosclerose, em parte pela redução da trigliceridemia, mais por diminuir a atividade das plaquetas, melhorar a dilatação vascular endotélio-dependente e arritmia cardíaca (13,14,18,19). O primeiro estudo de prevenção cardiovascular secundária com ômega-3 foi o DART que mostrou diminuição significativa na reincidência de infarto do miocárdio (20).

Por outro lado, o estudo prospectivo de Lyon (França), também secundário, utilizou modificações diversas nos hábitos alimentares, presentes na chamada dieta mediterrânea, consistindo em aumento simultâneo da ingestão de ácido linoléico (ômega-3) e fibras, com diminuição de outras gorduras, inclusive saturadas, e colesterol. Ocorreu diminuição na incidência

de complicações cardiovasculares, também sem alterar a concentração dos lípides no plasma (19), porém, nesta investigação não foi possível imputar apenas aos ômega-3 o benefício atingido.

Cautela também é exigida do outro lado da questão dos aditivos alimentares. É milenar o uso na Índia do extrato da resina guggulu lá registrado em 1987 como produto hipocolesteremiante. Recentemente, seu princípio ativo isolado, Z-guggulsterona, uma estrutura de pregnandieno, mostrou-se eficiente na redução da colesterolemia em animais via estímulo à síntese hepática de ácidos biliares por processo bioquimicamente identificado. Os trabalhos, apresentados por um sólido grupo de pesquisadores, até na revista *Science* (21,22), é um bom exemplo da necessidade da ciência estabelecida estar atenta aos costumes dos povos, mesmo que estes nos pareçam pouco racionais ou perdidos na história.

Neste sentido, ao longo dos últimos 20 anos vem sendo publicado em revistas cubanas que álcoois de cadeia longa, policosanóis, extraídos de resina de cana de açúcar, têm efeito redutor da colesterolemia em animais e humanos, além de outras atividades potencialmente antiaterogênicas, como diminuição da reatividade vascular e das plaquetas. É provável que estas experiências permanecessem no terreno exótico não fossem publicações recentes de autores cubanos em revistas mais conceituadas, e inclusive revisão no *American Heart Journal* (23) e outras (24-29). A estes policosanóis, além de reduzirem a colesterolemia e a suscetibilidade à oxidação de LDL e VLDL, são também atribuídos outros benefícios, como a elevação do HDL-C, e o fato de atuarem na hipercolesterolemia familiar do diabete melito e da pós-menopausa. Possivelmente, bloqueiam a enzima chave da síntese de colesterol (HMG-CoA redutase) no intestino. Melhorariam também a atividade cardíaca, a circulação periférica (claudicação intermitente) e reduziriam a pressão arterial. São eficazes em dose de até 20 mg/dia, comparável às estatinas menos potentes, e como estas, com mínimos efeitos colaterais. A despeito destas informações surpreende a declaração da Harvard Health Publications (24) de não existir sólida evidência para recomendação de uso de policosanól (como também de coenzima Q). Por que as multinacionais farmacêuticas ignoram os policosanóis, enquanto estes são bem sucedidos comercialmente como aditivos alimentares, é um mistério que escapa à nossa percepção.

O caso dos policosanóis nos remete a meio século, quando era indefinido o papel de macronutrientes, como os óleos poliinsaturados na redução da

colesterolemia, e à evolução mais recente do emprego do ácido graxo ômega-3 na redução da lipidemia (trigliceridemia) e na prevenção da doença coronariana.

Os conhecimentos sobre as potencialidades terapêuticas dos produtos naturais podem até ter nascido de intuição ou tradição popular. Porém, a utilidade dos mesmos para o homem somente é possível por experiências rigidamente bem controladas como a presente-mente publicada nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, mostrando a ineficiência de uma preparação comercial de extrato de berinjela na redução da colesterolemia em humanos (1). Não obstante, alguns reparos são pertinentes. O produto usado foi adquirido de uma só empresa e não são fornecidos detalhes técnicos sobre seu método de preparação. Aliás, este é um dos grandes óbices na comercialização dos produtos naturais. Tendo em vista não se tratar de uma só substância química, sempre restará a possibilidade da industrialização do material ter sido insatisfatória levando à inativação de eventuais princípios ativos existentes. O trabalho não informa qual exatamente a avaliação fitoquímica utilizada: as análises cromatográficas em camada delgada dos extratos metanólicos das amostras são apenas uma forma preliminar de separação e identificação de produtos e não de sua exata identificação química. A cromatografia não exclui a possibilidade de inativação de algum princípio ativo porventura existente. A despeito destes reparos, mais uma vez, um produto comercializado tem sua utilidade descartada somando-se às outras publicações do gênero mostrando a ineficiência do extrato de berinjela na redução da colesterolemia (4,5). Resta saber se nossas autoridades do Ministério da Saúde coibirão a comercialização deste produto farmacêutico inútil.

REFERÊNCIAS

- 1 Silva GEC, Takahashi MH, Eik-Filho W, Albino CC, Tasim GE, Serri LAF, et al. Ausência de efeito hipolipemiante da *Solanum melongena* L. (Berinjela) em pacientes hiperlipidêmicos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:368-373.
- 2 Silva RR, Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Albino LF, Almeida MR, et al. Hypocholesterolemic effect of naringin and rutin flavonoids. **Arch Latinoam Nutr** 2001;51:258-64.
- 3 Pedrosa RC, Meyre-Silva C, Cechinel-Filho V, Benassi JC, Oliveira LF, Zancanaro V, et al. Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*. **Phytother Res** 2002;16:765-768.
- 4 Guimarães PR, Galvão AM, Batista CM, Azevedo GS, Oliveira RD, Lamounier RP, et al. Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. **Braz J Med Biol Res** 2000;33:1027-36.
- 5 Coon JST, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: A systematic review. **J Family Practice** 2003;52:1-6.
- 6 Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. **Ann Intern Med** 2000;133:420-9.
- 7 Pittler MH, Thompson CO, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. **Cochrane Database Syst Rev** 2002;3:CD003335.
- 8 Keogh GF, Cooper GJ, Mulvey TB, McArdle BH, Coles GD, Monro JA, et al. Randomized controlled crossover study of the effect of a highly beta-glucan-enriched barley on cardiovascular disease risk factors in mildly hypercholesterolemic men. **Am J Clin Nutr** 2003;78:711-8.
- 9 Kerckhoffs DA, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of beta-glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when beta-glucan is incorporated into bread and cookies. **Am J Clin Nutr** 2003;78:221-7.
- 10 Kerckhoffs DAJM, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. **J Nutr** 2002;132:2494-505.
- 11 Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. **J Lipid Res** 2003;44:2234-41.
- 12 Terpstra AH. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans: an overview of the literature. **Am J Clin Nutr** 2004;79:352-61.
- 13 Marchioli R, Valagussa F. The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. **Eur Heart J** 2000;21:949-52.
- 14 Marchioli R, Bazi F, Bomba H, Cheffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acid after myocardial infarction. **Circulation** 2002;105:1897-903.
- 15 Garg ML, Blake RJ, Wills RB. Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. **J Nutr** 2003; 133:1060-3.
- 16 Morgan JM, Horton K, Reese D, Carey C, Walker K, Capuzzi DM. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. **Int J Vitam Nutr Res** 2002;72:341-7.
- 17 Sabate J, Haddad E, Tanzman JS, Jambazian P, Rajaram S. Serum lipid response to the graduated enrichment of a Step I diet with almonds: a randomized feeding trial. **Am J Clin Nutr** 2003;77:1379-84.
- 18 Bhatnagar D, Durrington PN. Omega-3 fatty acids: their role in the prevention and treatment of atherosclerosis related risk factors and complications. **Int J Clin Pract** 2003;57:305-14.
- 19 de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. **Circulation** 1999;99:779-85.

- 20 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). **Lancet** **1989**;2:757-61.
- 21 Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, et al. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. **Science** **2002**;31:1703-6.
- 22 Urizar NL, Moore DD. Gugulipid: a natural cholesterol-lowering agent. **Annu Rev Nutr** **2003**;23:303-13.
- 23 Gouni-Berthold I, Berthold HK. Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. **Am Heart J** **2002**;143:356-65.
- 24 Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia-current therapies and future agents. **Expert Opin Pharmacother** **2003**;4:1901-38.
- 25 Castano G, Mas Ferreiro R, Fernandez L, Gamez R, Illnait J, Fernandez C. A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication. **Angiology** **2001**;52:115-25.
- 26 Castano G, Mas R, Fernandez JC, Fernandez L, Illnait J, Lopez E. Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolaemia. **Drugs** **2002**;3:159-72.
- 27 Castano G, Mas R, Fernandez L, Illnait J, Gamez R, Alvarez E. Effects of policosanol 20 versus 40 mg/day in the treatment of patients with type II hypercholesterolemia: a 6-month double-blind study. **Int J Clin Pharmacol Res** **2001**;21:43-57.
- 28 Pepping J. Policosanol. **Am J Health-Syst Pharm** **2003**;60:1112-4.
- 29 Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. **Nutr Res** **2003**;61:376-83.

Endereço para correspondência:

Eder C.R. Quintão
Laboratório de Lípidos, Hospital das Clínicas (LIM 10)
Faculdade de Medicina da USP
Av. Dr. Arnaldo 455 - s/ 3317
01246-903 São Paulo, SP
e.mail: lipidea@usp.br