

A INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL SOBRE O PERFIL LIPÊMICO

REGINALDO GEREMIAS¹
MIRELA TESSELE SOARES²

1. Professor dos Departamentos de Enfermagem, Ciências Biológicas e Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, Criciúma (SC);
2. Farmacêutica.

Autor responsável: M.T. Soares. E-mail: mirelatesselesoares@bol.com.br

INTRODUÇÃO

Atualmente, o consumo crônico e abusivo de álcool vem sendo de grande relevância clínica, visto seu crescente índice de incidência entre a população mundial, o que compreende um dos principais problemas de saúde individual e coletiva.

O consumo de álcool, quer abusivo ou moderado, é responsável por diversas alterações metabólicas, sendo estas capazes de ocasionar quadros patológicos. Dentre as alterações provocadas, encontram-se os distúrbios no perfil lipêmico, com possível surgimento de quadros de dislipidemias e doenças associadas.

Entretanto, tem-se sugerido que o consumo de álcool pode apresentar efeitos benéficos junto à prevenção de doenças cardiovasculares associadas às dislipidemias, o que tem provocado discussões acerca deste paradoxo.

Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a influência do consumo de álcool sobre o perfil lipêmico, como forma de uma melhor elucidação dos efeitos benéficos e maléficos decorrentes deste consumo.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Caracterização das lipoproteínas plasmáticas

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas com um núcleo central de lipídeos apolares (ésteres de colesterol e triacilgliceróis) circundadas por uma monocamada de lipídeos anfipáticos (fosfolipídeos e colesterol), a qual estão associadas moléculas de proteínas (apolipoproteínas). As lipoproteínas têm como função o transporte de lipídeos em nível plasmático, viabilizando a distribuição dos mesmos aos diferentes tecidos (MARZZOCO, 1999).

As lipoproteínas são divididas em classes, quais sejam os quilomicrons, As VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*), IDLs (*Intermediate Density lipoproteins*), as LDLs (*Low Density Lipoproteins*), HDLs (*High Density*

Lipoproteins). Esta classificação está fundamentada nas propriedades físico-químicas de cada grupo, os quais diferem entre si na composição de lipídeos e proteínas. (CHAMPE, 2000).

Os quilomicrons são sintetizados na mucosa intestinal, a partir dos lipídeos da dieta, que, são transportados aos tecidos periféricos na forma de fosfolipídeos e triacilgliceróis, colesterol e ésteres de colesterol. As VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) têm origem hepática e são responsáveis pelo transporte de triacilgliceróis e colesterol para os tecidos extra-hepáticos. Esta classe da origem a outra duas classes de lipoproteínas, as IDLs (*Intermediate Density lipoproteins*) e as LDLs (*Low Density Lipoproteins*), ricas em colesterol, predominantemente na forma de ésteres de colesterol. As LDLs são as principais fontes de colesterol para os tecidos extra-hepáticos, sendo que as HDLs (*High Density Lipoproteins*) atuam na remoção do colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado (MARZZOCO, 1999).

Além dessas classes de lipoproteínas, também são encontradas as lipoproteínas (a) [Lp (a)], as quais são semelhantes à LDL, mas que contém uma glicoproteína adicional, a lipoproteína (a), acoplada à apoB por pontes dissulfeto, sendo que, aparentemente, não apresentam nenhuma função junto ao transporte de lipídeos (MARANHÃO *et al*, 2001).

As apoproteínas são componentes protéicos das lipoproteínas e compreendem uma classe complexa de polipeptídeos que promovem e regulam o transporte de lipídeos no plasma e sua captação pelos tecidos. São divididos em vários grupos, cujos membros mais importantes são: ApoA, ApoB, ApoC, ApoE e Apo(a) (MARANHÃO *et al*, 2001).

Um outro tipo de apolipoproteína, ainda não claramente elucidado, é a Apo(a), a qual é sintetizada no fígado e, posteriormente, une-se a ApoB na membrana dos hepatócitos, é bastante polimórfica, possuindo um elevado conteúdo de carboidratos e uma seqüência de aminoácidos similares ao plasminogênio (MARANHÃO *et al*, 2001).

Algumas enzimas envolvidas no transporte de lipídeos e no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, sendo que as principais seriam: lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), lipase lipoprotéica, lipase hepática, lipase-hormônio sensível e proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) (MARANHÃO *et al*, 2001).

A LCAT é sintetizada no fígado e é responsável pela transferência de grupamento acila da lecitina para o colesterol, formando os ésteres de colesterol. No plasma, essa reação provavelmente ocorre nas HDLs e pode ser estimulada pela ApoA-I. A lipase lipoprotéica encontra-se ligada a superfície endotelial dos capilares sanguíneos em vários tecidos extra-hepáticos e atua na hidrólise dos triacilgliceróis presentes nos quilomícrons e nas VLDLs, formando glicerol e ácidos graxos. Sua atividade encontra-se aumenta após as refeições, parcialmente como resultado da ativação da ApoC-II. A lipase hepática exerce papel semelhante à lipase lipoprotéica hidrolisando triacilgliceróis e fosfolipídeos das LDLs e HDLs. A lipase hormônio-sensível encontra-se nas células do tecido adiposo e tem por função controlar a liberação de ácidos graxos daquele tecido para o plasma. A CETP está envolvida na transferência de ésteres de colesterol das HDLs às VLDLs e quilomícrons remanescentes (MARSBULL, 1995; MONTGOMERY, 1994).

Metabolismo das lipoproteínas plasmáticas

O transporte de lipídeos pelas lipoproteínas plasmáticas se processa de três formas distintas: transporte exógeno (transporte de lipídeos provenientes da dieta), transporte endógeno (transferência de triacilgliceróis e colesterol do fígado para os tecidos extra-hepáticos) e transporte reverso de colesterol (transferência de colesterol dos tecidos extra-hepáticos para o fígado) (ROSKOSKI, 1997).

Na via exógena, os lipídeos provenientes da dieta (colesterol, ésteres de colesterol, triacilgliceróis e fosfolipídeos) são absorvidos nas células intestinais onde se associam a ApoB para formar os quilomícrons nascentes. Estes, por sua vez, são liberados na corrente e a sua estrutura se incorporam ApoE e ApoC-II provenientes das HDLs, dando origem aos quilomícrons. Os quilomícrons sofrem ação das lipases lipoprotéicas ativadas pela ApoC-II, o que provoca a hidrólise dos triacilgliceróis, liberando ácido graxo e glicerol, os quais são captados pelos tecidos, gerando os quilomícrons remanescentes, sendo que os mesmos novamente transferem a ApoC-II às HDLs. Os quilomícrons remanescentes são captados pelas células hepáticas por endocitose mediada por receptores que reconhecem a ApoB-48. A vesícula internalizada funde-se aos lisossomos e as apolipoproteínas, os ésteres de colesterol e os demais componentes dos quilomícrons remanescentes são degradados por hidrólise, liberando aminoácidos, ácidos graxos e colesterol livre (MURRAY *et al*, 2002).

Na via endógena, os triacilgliceróis produzidos no fígado se associam aos ésteres de colesterol e a ApoB-100

para formarem as VLDLs nascentes, as quais são liberadas na corrente sanguínea e em sua estatura são incorporadas ApoE e ApoC-II cedidas pelas HDLs, originando as VLDLs. Estas, por sua vez, sofrem a ação das lipases lipoprotéicas ativadas pela ApoC-II e ApoE que novamente são transferidas para as HDLs. Finalmente, os ésteres de colesterol são transferidos das HDLs para as VLDLs que, por sua vez, transferem os triacilgliceróis e fosfolipídeos para as HDLs sobre a ação das proteínas de transferência de ésteres de colesterol. Após essas modificações, as VLDLs são convertidas em IDLs que podem ser captadas pelo fígado ou darem origem às LDLs, a qual doa ApoC e ApoE às HDLs e retém ApoB-100, juntamente com uma elevada concentração de colesterol e ésteres de colesterol associados às mesmas, além de triacilgliceróis, porém em menor quantidade. As LDLs são capazes de ser captadas pelo fígado mas principalmente pelos demais tecidos mediados por receptores ApoB-100, justificando sua principal função que é o transporte de colesterol circulante aos tecidos extra-hepáticos. Entretanto, parte do seu conteúdo de colesterol também pode ser incorporado às HDLs. Tem-se proposto que as LDLs representariam um fator de risco para aterosclerose, uma vez que as mesmas estariam associadas ao acúmulo de colesterol no endotélio vascular, contribuindo para formar a placa aterosclerótica junto às artérias coronarianas (MURRAY *et al*, 2002).

No transporte reverso do colesterol, as HDLs são produzidas principalmente no fígado e liberadas na circulação sanguínea sob a forma de HDLs nascentes discóides, sendo compostas, predominantemente, de colesterol não esterificado, além de ésteres de colesterol, fosfolipídeos, ApoE, ApoA e ApoC. À medida que recebem colesterol dos tecidos periféricos, as mesmas passam a tomar a forma esférica dando origem às HDL3 e HDL2 que posteriormente sofrem ação da lipase hepática que hidrolisa os fosfolipídeos e os triacilgliceróis, permitindo que esta partícula libere ésteres de colesterol que são transportados para o fígado. Desta forma, as HDLs apresentam como principal função o transporte de colesterol dos tecidos periféricos ao tecido hepático, o que justificaria a sua importância junta a prevenção de doenças cardiovasculares, de forma específica à aterosclerose, por fazer a captação do excesso de colesterol circulante (MURRAY *et al*, 2002).

A influência do consumo de álcool sobre o perfil lipídico

O alcoolismo é considerado um problema de saúde pública de importância social e clínica, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade em nível mundial. Pesquisas revelam que cerca de 90% da população adulta dos países civilizados consome álcool com periodicidade e 10% a 15% são consumidores crônicos, sendo que, aproximadamente, 50% possuem problemas de saúde temporários devido a este consumo (LIMA, 2003).

Atualmente, estima-se que aproximadamente um terço da população adulta brasileira é de abstêmicos de álcool, outro terço é de consumidores moderados, ou "sociais" e o terço restante (cerca de 10 milhões) são de pessoas que consomem intensamente, sendo a grande maioria viciados ou dependentes de álcool (LIMA, 2003).

Estudos demonstram que a prevalência de abuso e dependência de álcool entre pacientes hospitalizados varia entre 15% a 30% e que 25% das pessoas envolvidas em acidentes de trânsito apresentam alcoolemia acima dos valores normais (LIMA, 2003).

O consumo de álcool está associado a diversos quadros clínicos, caracterizados por alterações morfofuncionais em órgãos e tecidos do organismo. Dentre as patologias associadas ao seu consumo estão alterações hepáticas (ex. cirrose, esteatose, insuficiência hepática aguda etc.), alterações no sistema nervoso central (ex. encefalopatia de Wernicke, atrofia e degeneração cerebral), além de outras alterações, tais como, polineuropatia, cardiomiopatia congestiva, doenças coronarianas etc. (GUYTON, 1998).

O consumo de certas quantidades de álcool produz alterações no metabolismo de praticamente todos os nutrientes, apresentando, como conseqüência, possíveis quadros de doenças hepáticas. Uma das causas da má nutrição em adultos está o consumo de quantidades excessivas de álcool, onde estes indivíduos podem apresentar 60% acima das quantidades calóricas diárias necessárias. Embora o álcool seja uma importante fonte calórica, sua utilização com este intuito é quase ineficiente pelo organismo. Experimentos, tanto em animais quanto em humanos, demonstram que o álcool acarreta um aumento na termogênese (corresponde à produção de calor nos seres vivos, o que está relacionado com o fator de agregação plaquetária, coagulação sangüínea e resposta imunológica). A ingestão de quantidades excessivas pode produzir a deficiência de nutrientes específicos aos organismos adquirindo significância clínica. Tem-se sugerido que o mesmo é capaz de provocar deficiência vitamínica, como por exemplo, a de vitaminas do complexo B e vitamina A. A deficiência do complexo B, especialmente a tiamina, pode causar encefalopatia, neuropatia periferica e distúrbios cardíacos; a deficiência de vitamina A pode causar alterações visuais e nas gônadas, o que pode evoluir para alterações imunológicas (BUNOUT, 1999).

Sugere-se que determinadas quantidades de álcool sejam responsáveis pela inibição da lipólise e redução dos níveis de ácidos graxos livres. Paradoxalmente, a inibição da lipólise induzida pelo álcool pode estar associada a um aumento nos níveis pressóricos sangüíneos, o que pode acarretar em doenças cardiovasculares (BUNOUT, 1999).

Estudos também têm demonstrado que o consumo excessivo de álcool é fator primordial nas alterações no metabolismo dos lipídeos. Entretanto, muitos estudos epidemiológicos relatam que o consumo moderado de álco-

ol também estaria associado a uma menor incidência de doença arterial coronariana, uma vez que, o álcool seria capaz de aumentar os níveis séricos de HDL-colesterol, bem como, diminuir os de LDL-colesterol, os quais são considerados como fatores anti-risco para a etiologia deste quadro patológico (DAHER *et al*, 2003).

DAHER e colaboradores (2003) avaliaram a influência do consumo de álcool sobre o perfil lipêmico em ratos, os quais foram submetidos a um tratamento agudo (3 horas) com solução contendo 8% de etanol, bem como a um tratamento crônico (10 semanas) com solução de etanol a 3%. Os resultados obtidos demonstraram que o consumo agudo de álcool foi capaz de diminuir a concentração de triacilgliceróis e colesterol total no período pós-prandial, pela diminuição da secreção de quilomícrons formados a partir dos lipídeos da dieta. No consumo crônico, foi observado um aumento na concentração de HDL-colesterol e uma diminuição de LDL-colesterol.

Ao discutir os resultados obtidos, estes autores propõem que quantidades moderadas de álcool podem reduzir a incidência de doenças cardiovasculares, por exemplo, a aterosclerose, onde diferentes mecanismos de cardioproteção têm sido sugeridos, incluindo efeitos trombogênicos e favoráveis ao sistema fibrinolítico. Cerca de 50% do total dos efeitos protetores do consumo moderado de álcool seriam decorrentes dos seus efeitos sobre o metabolismo lipoproteico. Estes feitos poderiam ser demonstrados por meio de estudos experimentais e epidemiológicos em humanos, que revelam um aumento considerável nos níveis séricos de HDL e suas subfrações (DAHER *et al*, 2003).

Segundo os mesmos autores, a ingestão concomitante de cerveja e bebidas alcoólicas com teor alcoólico mais elevado promovem aumento na quantidade de ácidos graxos, aumento da secreção de ApoB-48 e redução do tamanho dos quilomícrons dentro do ducto mesentérico linfático com redução da relação triacilgliceróis/ApoB. Um atraso no esvaziamento gástrico seria capaz de reduzir o fluxo de triacilgliceróis e aumentar suas concentrações plasmáticas de colesterol e quilomícrons. Condições semelhantes também resultam no aumento total de fosfolipídeos e colesterol concomitante aos quilomícrons, mas não alteram VLDL, indicando uma exacerbada secreção hepática, podendo, no entanto, promover um aumento nas concentrações circulantes de VLDL (DAHER *et al*, 2003).

Entretanto, concluíram os autores, a influência do consumo crônico de álcool sobre as concentrações plasmáticas de triacilgliceróis e colesterol total ainda não estaria bem elucidada, onde dados na literatura sugerem que o consumo de certa quantidade de álcool resulta em complicações por diferentes mecanismos, o que dependeria da função hepática, tipo e quantidade ingerida de álcool, fatores nutricionais, tabagismo, atividade física dentre outros parâmetros (DAHER *et al*, 2003).

Hidiroglou & Madere (1999) avaliaram o efeito crônico do etanol sobre a concentração de triacilgliceróis, fosfolípidos e ácidos graxos hepáticos em cobaias submetidas a 135 dias de tratamento com solução de etanol, inicialmente a 2,5%, com aumento gradual de até 12,5% após 30 dias de tratamento. Os resultados obtidos demonstraram que o consumo de etanol foi capaz de provocar um aumento na concentração sérica de triacilgliceróis, bem como, alteração no conteúdo de ácidos graxos, sendo que a concentração de fosfolípidos não foi alterada. A partir desses resultados, os autores sugerem que este modelo animal poderia ser utilizado para avaliação da influência do consumo de álcool sobre o perfil lipêmico.

Em experimentos realizados em camundongos deficientes de ApoE, objetivando avaliar a influência do consumo de vinho e etanol sobre o desenvolvimento da placa aterosclerótica, foi observado que o consumo de vinho tinto foi capaz de causar um aumento significativo de 12% nas concentrações de HDL-colesterol, enquanto que o consumo de etanol demonstrou uma elevação 9,2%, sendo que em ambos os casos houve um aumento nas concentrações de ApoA-I. Este perfil poderia ser projetado para a espécie humana, mas dever-se-ia ressaltar as características genéticas de cada indivíduo e a sua susceptibilidade de alteração nos níveis lipêmicos, de forma específica, nas HDLs e triacilgliceróis, como é observado em modelos animais (BENTZON *et al*, 2001).

Ao discutir estes resultados obtidos, os mesmos autores propõem que a associação inversa entre o consumo de álcool e o infarto do miocárdio têm sido observados em estudos epidemiológicos, cujo mecanismo envolvido poderia estar relacionado à inibição da aterosclerose, estabilização plaquetária, redução das placas intrínsecas das trombogênese ou redução sistêmica da propensão à trombose. Além disso, estudos epidemiológicos também têm sugerido um efeito protetor de doenças coronárias em decorrência da presença de polifenóis, encontrados no vinho tinto consumido, os quais são capazes de diminuir a oxidação das LDLs, além da inibição da proliferação celular atuando, desta forma, como agente antiaterogênico (BENTZON *et al*, 2001).

Em estudos realizados em hepatócitos humanos exposto à solução de 2% de etanol, onde se avaliou o efeito do álcool sobre o processo de biossíntese e secreção de colesterol, bem como, sobre a concentração de fosfolípidos e de triacilgliceróis. Os resultados obtidos demonstraram que o etanol foi capaz de elevar a síntese e secreção de colesterol, associadas ao aumento de secreção de ApoB. Além disso, houve um aumento na produção de fosfolípidos e aumento na síntese de triacilgliceróis, porém a diminuição de sua secreção hepática, sugerindo, deste modo, o possível mecanismo de acúmulo dos mesmos no fígado. A partir dos resultados obtidos, os autores sugerem que o consumo excessivo de álcool é capaz de

provocar alterações no metabolismo lipídico, incluindo hiperlipemia e hipercolesterolemia, o que poderia aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (VISIOLI *et al*, 1997).

Belleville (2002) traça um paradoxo onde a ingestão excessiva de álcool é capaz de ser acompanhada por um aumento dos índices de triacilgliceróis e, por vezes, dos quilomícrons, ocorrendo variações quanto aos níveis de LDL-colesterol e diminuição de HDL-colesterol devido a danos hepáticos. No entanto, quando consumido em doses moderadas, o álcool é capaz de promover um aumento de HDL-colesterol (50%) e uma redução nos índices de LDL-colesterol (18%). Além disso, o consumo de álcool seria capaz de provocar inibição da agregação plaquetária, um melhoramento da função endotelial, além de exercer ação antioxidante com conseqüente diminuição da formação de oxi-LDL e lipoperoxidação, o que, possivelmente, promoveria certo efeito protetor contra doenças arteriais coronarianas, em associação com aumento da concentração de HDL-colesterol. Porém, em pacientes com hiperlipemia primária, este efeito protetor se mostra menos expressivo.

Groshans & Coz (1999) propõem que a ingestão moderada de vinho poderia trazer benefícios à saúde, uma vez que seria capaz de atuar sobre o metabolismo de lipídeos, aumentando a concentração plasmática de HDL, ApoA-I e reduzindo as concentrações de lipoproteína (a) e LDL, bem como, sua peroxidação. Os autores sugerem que o consumo moderado de álcool (22g a 54g por dia) teria efeitos benéficos por provocar um possível equilíbrio do catabolismo das lipoproteínas, porém o mecanismo profilático e/ou terapêutico deste consumo ainda não está bem elucidado. Entretanto, o consumo excessivo de álcool (mais de 128g diários) estaria associado às distúrbios da pele (erupções e xantomas), em decorrência de distúrbios do metabolismo lipídico ou do armazenamento e acúmulo de lipídeos (lipomatose). Os xantomas podem ser derivados do acúmulo de triacilgliceróis em artérias da derme ou da absorção dos mesmos pelos macrófagos e outros fagócitos, sendo que podem ser sanados espontaneamente, por meio do retorno das concentrações plasmáticas de lipídeos. Ainda, quando em fase aguda, estes pacientes podem desenvolver pancreatites, *diabetes mellitus*, trombose ou ataque isquêmico, sendo também possível haver uma indução da lipemia, a qual alcança níveis elevados de triacilgliceróis (acima de 100g/L) e do colesterol (15 g/L).

Estudos revelam que, aproximadamente, 20% dos consumidores de álcool desenvolvem doenças hepáticas, sendo desconhecidas as razões pelas quais certos indivíduos são mais susceptíveis do que outros. Alguns autores tem postulado que a frequência da doença hepática alcoólica seria proporcional ao total de doses ingeridas durante o tempo de vida de um indivíduo que consome ál-

cool. Em modelos animais, observa-se que as fêmeas que consomem álcool apresentam maior susceptibilidade ao desenvolvimento de doença hepática do que machos nas mesmas condições (GROSHANS & COZ, 1999).

Bunout (1999) propõe, que, possivelmente, os triacilgliceróis plasmáticos tenham os níveis aumentados em consequência do consumo de álcool, mas os mesmos seriam capazes de retornar aos valores normais quando realizada abstinência. As concentrações de HDL também seriam aumentadas pelo consumo moderado de álcool com possível mecanismo cardioprotetor. Contudo, o consumo de álcool está associado com o aumento, *in vitro*, de oxidação de LDL, bem como, a uma elevação do processo de lipoperoxidação lipídica, fenômenos que podem contribuir para a formação da placa aterosclerótica. De acordo com o autor, o consumo de álcool é capaz de alterar o metabolismo de lipídeos, causando inibição da lipólise. Além disso, este consumo aumenta em três vezes a chance de risco de doenças hepáticas em obesos, além de poder provocar quadros de hipoglicemia e doenças associadas.

El-sayed & Al-bayatti (2001) tem pesquisado sobre a grande incidência de doenças cardiovasculares em função de distúrbios no perfil lipêmico, bem como, sobre o efeito da atividade física e do consumo de álcool neste perfil, sendo que estes estudos têm produzido resultados conflitantes. Em pesquisa realizada em 19 voluntários normolipêmicos foi observada ausência da alteração das concentrações de colesterol total e de triacilgliceróis em resposta a exercícios submáximos com posterior consumo de álcool (0,7g/kg de peso corpóreo). Contudo, o estudo do efeito do exercício sobre a concentração de HDL tem apresentado resultados variados, sendo que no exercício intenso há um aumento da concentração, enquanto que em exercícios submáximos este parâmetro permanece inalterado. A grande descoberta neste estudo foi que a ingesta moderada de álcool, após uma série uniforme de exercícios físicos e dieta equilibrada, é capaz de aumentar, marcadamente, a concentração sérica de triacilgliceróis, evoluindo para um quadro de triacilgliceridemia.

Kato e colaboradores (2002), em trabalho realizado com 2103 japoneses de ambos os sexos, não diabéticos, com idade de 40 a 79 anos, observaram que, muito embora o consumo de álcool fosse capaz de aumentar a concentração de HDL-colesterol (10%) e de diminuir a de LDL-colesterol (2%), há um aumento nas concentrações de triacilgliceróis, o que poderia provocar uma diminuição da ação das lipases lipoprotéicas sobre as VLDLs em tecidos adiposos, além de promover distúrbios no metabolismo de ácidos graxos livres. Foi observado que 36% dos homens apresentaram uma diminuição nas concentrações de triacilgliceróis quando a ingesta moderada de álcool, o que seria mediado pelo decréscimo dos índices de insulina. A concentração de HDL-colesterol apresentou

uma elevação quando em virtude do consumo crônico de álcool em função de uma redução na atividade da lipase hepática, a qual está envolvida na remoção de HDL da circulação sanguínea.

De acordo com os mesmos autores, muitos estudos epidemiológicos relatam que o consumo moderado de álcool estaria associado a um decréscimo na incidência de doença arterial coronariana, uma vez que, o mesmo seria capaz de apresentar efeitos benéficos nos níveis de lipídeos séricos pelo aumento de HDL-colesterol, como também produziria uma redução na concentração de LDL-colesterol. Pacientes com quadros de resistência à insulina e hiperinsulina compensatória também podem apresentar um aumento no risco de doença arterial coronariana em decorrência do decréscimo de HDL-colesterol, aumento de triacilgliceróis, hipertensão, obesidade e intolerância à glicose. Tem-se observado que há uma relação inversa com o consumo de álcool e os níveis de insulina, tendo como consequência a diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares (KATO *et al*, 2002).

Estudos realizados em gestantes, após o consumo de álcool (> 30 ml diários), demonstrou uma elevação nos níveis de ácidos graxos circulantes, bem como, uma alteração generalizada no perfil lipêmico, tais como, diminuição de fosfolipídeos, aumento do catabolismo de ácidos graxos e, principalmente, elevação nas concentrações de ésteres de colesterol (54%), além de um aumento de 55% nos níveis de ácido araquidônico e demais ácidos graxos. O consumo de álcool, principalmente abusivo, durante o período gestacional, pode promover desordens fetais manifestando-se na forma de alterações cognitivas e comportamentais, caracterizadas como síndrome de álcool fetal, a qual pode provocar retardo mental e anormalidade morfológicas, além de disfunções metabólicas (DENKIS *et al*, 2000).

De acordo com Taskinen e colaboradores (1985), as alterações nas concentrações das lipoproteínas plasmáticas em decorrência do consumo de álcool ainda não estão bem elucidadas. Estudos experimentais em voluntários saudáveis submetidos à ingesta diária de álcool (5,5 g/kg de peso corpóreo) por um período de 21 dias apresentaram valores elevados e progressivos de VLDL, triacilgliceróis e fosfolipídeos quando os indivíduos são expostos ao consumo de álcool em período de jejum. Em contrapartida, a concentração de colesterol das VLDLs permaneceu inalterada em períodos matinais, apresentando elevação com o decorrer do tempo, sendo que semelhantes resultados foram observados com triacilgliceróis e fosfolipídeos da mesma lipoproteína. As alterações na concentração de fosfolipídeos das HDLs foram observadas como resposta à indução pelo álcool, tendo um aumento de 76 para 99 mg/dL, sendo que também a aumento nas concentrações de HDL2 de 124 para 158 mg/dL, muito embora não sejam observadas alterações na concentração da subfração

HDL3. Este perfil não seria devido à taxa de colesterol, mas ao aumento das concentrações de triacilgliceróis, fosfolipídeos, ApoA-I e II.

Em trabalho realizado por Hendriks e colaboradores (2001), foi avaliado o efeito do consumo moderado de álcool (53 g/dia) sobre o metabolismo das lipoproteínas no período pós-prandial em homens saudáveis, com diferente perfil lipêmico de colesterol total, triacilgliceróis e índice de massa corpórea. Os resultados obtidos demonstram que o consumo moderado de álcool foi capaz de alterar as concentrações plasmáticas de lipídeos, tais como, o colesterol total, triacilgliceróis e a composição de HDL em período pós-prandial.

Estudos experimentais realizados em 12 homens submetidos ao consumo diário de álcool (0,5 g/Kg de peso corpóreo) durante quatro semanas revelaram um aumento significativo de triacilgliceróis, HDL-colesterol, ApoA-I e II. Nestas condições também é observado uma significativa elevação das frações de HDL3, bem como, HDL2. Além disso, após a ingestão de álcool, observou-se uma elevação da atividade da enzima lipase lipoprotéica, enquanto que a CETP, lipase hepática e LCAT não sofrem alteração significativa, o que justificaria a elevação de HDL provocada pelo consumo de álcool (NISHWAKII *et al.*, 1994).

Em outro trabalho realizado por Mishara e colaboradores (1990), foi avaliado o efeito agudo da administração intravenosa de etanol (0,6 g/kg de peso corpóreo) sobre a concentração das lipoproteínas plasmáticas em 6 indivíduos saudáveis. Os resultados demonstraram que houve uma elevação na concentração sérica de triacilgliceróis, alterando as concentrações de HDL-colesterol, LDL-colesterol ou apolipoproteínas. A partir dos resultados obtidos, os autores sugerem que a elevação de triacilgliceróis sem o aumento de HDL-colesterol poderia contribuir para um maior risco de incidência de doença cardiovascular.

Ao discutir os efeitos benéficos e maléficos do consumo de álcool, Vogel e colaboradores (2002) apontam que, historicamente, o consumo de bebidas alcoólicas tem sido hábito presente em muitas sociedades, estando este relacionado com a cultura e religião das mesmas. Muito embora o efeito do álcool esteja associado à redução nos riscos de doenças cardiovasculares, o mesmo é capaz de atuar na etiologia de diversos quadros patológicos em nível cardíaco, na pressão sanguínea, na função ventricular e incidência de fibrilação arterial. Além disso, muitas outras condições podem ser citadas como causas de mortalidade em função do consumo de álcool, tais como, acidentes, violência, doenças hepáticas, neurais, além de pancreatite e câncer.

Os autores definem o consumo moderado de álcool como sendo 1 a 3 doses por dia, o que comparado aos abstêmicos, estaria envolvido na redução de risco de doenças cardíacas em 30% a 60%. Muitos dos efeitos benéficos do consumo de álcool são atribuídos ao aumento da concen-

tração de HDL (10% a 15%) quando ingeridas duas doses diárias, mas, entretanto, faz-se necessário considerar a variação as resposta individual. O álcool é capaz de aumentar a concentração sérica da subfração HDL3 e elevar também HDL2, o que contribui para proteção de cardiopatias. Este aumento de HDL é capaz de promover uma elevação na produção de ApoA-I e II, os precursores de HDL, justificando o aumento desta fração de lipoproteínas. O álcool também pode elevar as concentrações de triacilgliceróis, o que deve ser considerado em certos pacientes como indicador de dislipidemia. Quando em presença de função hepática normal, o consumo de álcool pode provocar uma redução de LDL-colesterol, sendo que em quadros de hepatite alcoólica, este perfil pode se mostrar diferente (VOGEL, 2002).

Cambo (2002) também trabalha esta temática, propondo que dados epidemiológicos demonstram uma relação entre a quantidade de álcool consumida e a mortalidade por doenças cardíacas. O consumo de álcool levaria a duas discussões, quais sejam uma direcionada para seus efeitos negativos, como agravante à saúde e a outra a seus efeitos benéficos e preventivos. Em indivíduos não consumidores existe um aumento nos riscos destas doenças, sendo que o consumo moderado de álcool está associado com uma redução de aproximadamente 30% dos riscos, os quais são observados em um consumo diário de 5 g/dL a 40 g/dL, em homens e 5g/dL a 20 g/dL em mulheres. Todavia, além de inúmeros fatores, deve-se considerar o tipo de bebida alcoólica consumida, sendo que a mesma deve apresenta qualidade para que possa apresentar os seus efeitos benéficos, caso contrário poderia levar à dependência e doenças decorrentes. Quando há a instalação da dependência alcoólica, as variáveis risco *versus* benefício têm que ser avaliadas. Os efeitos benéficos do álcool estariam relacionados à elevação da HDL, a diminuição da agregação plaquetária, bem como, ação antioxidante sobre as LDLs, além de outros fatores.

Nagaya e colaboradores (1999) também trabalham esta questão ao sugerir que os limites de consumo de álcool diários variam entre países, podendo variar de 26 a 40 g para homens e 13 a 24 g para mulheres. O hábito de consumir bebidas alcoólicas, assim como as manifestações de efeitos adversos à saúde decorrentes do mesmo, são mais freqüentes em homens. Estudos indicam que o consumo de álcool pode induzir disfunções hepáticas, gastrointestinais, psicológicas e, além disso, tem-se sugerido que uma dose-resposta pode estar relacionada com a mortalidade por doenças cardiovasculares, que é o principal fator de morte na maioria dos países desenvolvidos. Entretanto, estes estudos têm revelado que o consumo de álcool seria favorável, dependendo da quantidade ingerida. Para se avaliar os efeitos benéficos e os adversos são realizadas análises séricas de lipídeos totais, a atividade de enzimas específicas, a glicemia e a uricemia.

Estudos epidemiológicos na população japonesa apontam para uma maior incidência de risco de doenças cardiovasculares pela presença de concentrações elevadas de LDL-colesterol e de colesterol total. Entretanto, em determinados grupos populacionais japoneses que consomem álcool de forma moderada, foi observado um aumento nas frações de HDL, diminuição da LCAT e triacilgliceróis, o que podem apresentar um efeito protetor contra cardiopatias. Contrariamente, o consumo de aproximadamente 75 g diários de álcool é capaz de aumentar significativamente as concentrações séricas de colesterol total e triacilgliceróis. Estes resultados indicam que a influência sobre o metabolismo dos lipídeos é incerta quando o consumo de álcool for quantidade acima de 50 a 60 g diárias, sendo que quantidades de 25 a 30 g diárias podem não alterar o perfil lipêmico e aparentemente, não manifestar danos a células hepáticas. Também é observado que os níveis de HDL-colesterol apresentam uma maior alteração. Estes resultados demonstram existir uma diminuição na mortalidade entre os indivíduos que consomem quantidades diárias entre 10 a 20g de álcool (NAGAYA *et al*, 1999).

Minna e colaboradores (2002), em extensa pesquisa sobre o efeito do consumo de álcool sobre o perfil lipêmico, revelam que este consumo é capaz de induzir uma elevação nas concentrações plasmáticas de triacilgliceróis no estado de jejum em indivíduos normolipêmicos. O efeito do etanol parece estar relacionado com a secreção aumentada de partículas de VLDL, em decorrência da atividade aumentada da lipase hepática. A concentração de triacilgliceróis tem uma elevação de 0,064 mols/L por 30 g de álcool consumido diariamente. A concentração de colesterol nas VLDLs pode ser reduzida ou inalterada em virtude do consumo de quantidades excessivas ou moderadas de álcool. Foi observado que quantidades excessivas de álcool são capazes de reduzir as concentrações de LDL-colesterol, fosfolipídeos e proteínas, enquanto que o consumo moderado de álcool não alteraria os níveis de LDL-colesterol. O consumo de álcool também está relacionado com a redução das taxas de Apo (a), sendo que os mecanismos que explicam tal fenômeno ainda não estão elucidados.

Em uma análise de 25 estudos experimentais observou-se que quantidades moderadas de álcool (30 g/dia) são capazes de elevar a concentração de HDL em torno de 0,1 mols/L. o consumo de quantidades moderadas de álcool pode provocar um aumento na subfração HDL3, sendo menos proeminente na HDL2, ApoA-I e ApoA-II. Além do aumento da HDL, o consumo de álcool também é capaz de elevar a concentração de fosfolipídeos nas partículas de HDL, mas não alteraria a de triacilgliceróis. A concentração das apoproteínas da HDL2 é aumentada com o consumo abusivo de álcool, ocorrendo efeito semelhante com a HDL3. Esta composição protéica alterada está associada com um aumento na densidade das partículas de

HDL em sujeitos alcoolistas. Durante a abstinência de álcool, a concentração de colesterol e fosfolipídeos da HDL são reduzidas, sem que haja uma maior redução nas HDL2 e menor na HDL3 (MINNA *et al*, 2002).

O consumo moderado de álcool pode alterar a composição química das partículas de HDL durante a fase pós-prandial por meio de um aumento de HDL, fosfolipídeos, ApoA-I e triacilgliceróis. Estas alterações são observadas no consumo crônico, sendo que, excepcionalmente, os triacilgliceróis das HDLs, permanecem inalterados. O aumento plasmático da ApoA-I está associado com o aumento de sua síntese hepática, o que pode ser observado pela indução alcoólica de enzimas microssomais hepáticas, sendo que tais observações, muitas vezes, se apresentam contraditórias. A taxa de transporte de ApoA-I tem se mantido inalterada ou elevada e o índice da fração catabólica da ApoA-I também segue este perfil, mas a sua síntese se mostra elevada. A indução alcoólica aumenta as concentrações circulantes de ApoA-II, em virtude da redução na liberação plasmática de ApoA-I. quantidades moderadas de álcool elevam as concentrações plasmáticas de ApoC-II e II, componentes em HDLs e VLDLs, sendo que em partículas de HDL3 a porcentagem de ApoC-I é reduzida pelo consumo de álcool (MINNA *et al*, 2002).

O consumo crônico de álcool tem provocado uma redução na concentração plasmática de ApoE, podendo também encontrar-se aumentada ou inalterada, o que leva os resultados contraditórios. As apolipoproteínas de partículas de LDL, ApoB-100, sofrem decréscimo pela ingestão de quantidades moderadas de álcool, assim como em abstêmicos. Quantidades pequenas a moderadas de álcool podem promover efeitos benéficos no transporte reverso do colesterol, mas o consumo elevado e crônico pode inibir este transporte reverso. O álcool reduz a quantidade de CTP em nível plasmático através da redução das concentrações das mesmas. A indução alcoólica eleva as concentrações de HDL reduzindo os níveis de ésteres de colesterol e as quantidades transferidas ao HDL contendo ApoB ou no direcionamento reverso dos mesmos. No consumo abusivo de álcool ocorre o direcionamento dos ésteres de colesterol das VLDLs às HDLs. Estudos realizados têm demonstrado que o consumo abusivo de álcool pode provocar um aumento na atividade da CETP e nas concentrações de HDL, sendo que na abstinência a atividade da CETP é aumentada e a HDL decresce não sendo observado este perfil no consumo moderado. Sabe-se que a atividade da lipase lipoprotéica resulta no aumento da hidrólise e retirada de triacilgliceróis e fosfolipídeos da VLDL, o que pode ser estimulado pelo álcool. Conseqüentemente, a transferência de componentes da VLDL à HDL é aumentada que, por sua vez, é refletido em um aumento de HDL. A lipase hepática tem sua atividade inalterada, ou reduzida pelo consumo de álcool e este decréscimo pode ser em virtude de um aumento da HDL2. Entretanto, a atividade

da lipase hepática é aumentada no consumo crônico de álcool e pode contrapor o efeito da atividade da lipase lipoprotéica no HDL (MINNA *et al*, 2002).

Quinhão & Nakandakare (1998), ao discutir o efeito do consumo de álcool sobre o perfil lipêmico, propõem que algumas investigações epidemiológicas mostram e outras negam a correlação inversa entre o consumo de álcool e doenças cardiovasculares. Da mesma forma, há trabalhos no qual este efeito do álcool decorreria da elevação da concentração de HDL-colesterol. Não obstante, o benefício quanto à causa cardiovascular seria superado pelo malefício de maior incidência de hepatopatia, certos tipos de câncer, distúrbios gastrointestinais e ações sobre o feto.

A elevação de HDL-colesterol poderia decorrer da combinação de estímulos à produção hepática de ApoA-I, aumento da enzima lipase protéica periférica e, na dependência da dose, diminuição da atividade da enzima lipase hepática que é crítica no metabolismo das HDLs. Por outro lado há estímulo à produção de VLDL como causa muito freqüente de hipertrigliceridemia, sendo que a presença desta pode até anular a ação do álcool no aumento da concentração de HDL-colesterol. O aparecimento de hiperlipemia no alcoolismo poderia estar associada a defeito subjacente, ou seja, hiperlipidemia herdada, em forma latente, que pioraria com o alcoolismo (QUINHÃO & NAKANDAKARE, 1998).

Também tem se proposto que existiria a possibilidade do efeito antiteratogênico do álcool, o que dependeria dos compostos antioxidantes presentes em certas bebidas, como também do aumento das atividades do ativador tissular de plasminogênio, o qual é responsável pela diminuição do fibrinogênio plasmático e conseqüente diminuição da formação da placa aterosclerótica (QUINHÃO & NAKANDAKARE, 1998).

Como pode ser observado, o consumo de álcool é capaz de provocar alteração no perfil lipêmico, com conseqüentes quadros de dislipidemias e doenças associadas.

Entretanto, foi sugerido que o consumo de álcool também pode apresentar efeito benéfico junto à proteção de doenças cardiovasculares associadas às dislipidemias, o que tem despertado interesse pela discussão deste paradoxo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A influência do consumo de álcool na saúde permanece uma questão complexa que envolve múltiplos fatores, onde o risco *versus* o benefício somente será avaliado após anos de consumo, baseados em depoimentos, hábitos de vida e exames clínicos.

Descartados os problemas metodológicos, fazem-se necessários maiores estudos clínicos e epidemiológicos

que demonstrem que o consumo de álcool estaria relacionado a uma elevação ou diminuição dos riscos cardiovasculares, cuja temática tem sido objetivo de intensa discussão.

Aqui foram expostos alguns trabalhos que versam sobre essa questão e que, possivelmente, poderiam contribuir para um melhor entendimento deste tema tão controverso e merecedor de um maior aprofundamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLEVILLE, JACQUES (2002). The French Paradox: Possible Involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular disease. *Nutrition*, 18: 173-177.
- Bentzon, Jacob F.; Skovenbeorg, Erik; HANSEN, Cristen; Moller, Jan; Gaulejac, Nathalie Saint-Cricq de; Proch, Jonh; Falk, Erling (2001). Red wine not reduce mature atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, march 27, p. 1681-1685.
- Bunout, Daniel (1999). Nutritional and metabolic effects of alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease. *Nutrition*, v. 15, 7/8, p. 583-589.
- Cambo, J.P (2002). Difficultés et intérêt du dépistage d'une consommation excessive d'alcool en cardiologie: dix réponses à la pratique à partir de l'évaluation de l'excessive alcool drinking. *Annales de cardiologie et médicales*, p. 321-325.
- Champe, Pamela C.; Harvey, Richard (2000). *Bioquímica ilustrada*. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Daher, Constantine F.; Berberi, Rania N.; Baroody, George M (2003). Effect of acute and chronic moderate alcohol consumption on fasted and postprandial lipemia in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 41.
- Denkis, Yvonne M.; Woods, James; Whitty, Janice E.; Hannigan, John H.; Martier, Sue S.; SOKOL, Robert J.; Salem, Norma Jr (2000). effects of gestational alcohol exposure on the fatty acid composition of umbilical cord serum in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: 300-65.
- El-sayed, M.S., Al-bayattI, M.F (2001). Effect of alcohol ingestion following exercise on postprandial lipemia. *Alcohol*, 23, 15-21.
- Groshans, Eduard M.; Coz, Cristopher J. Le (1999). Alcohol intake, lipid metabolism, and the skin. *Clinics in dermatology*, 17: 413-416.
- Guyton, Arthur C (1998). *Tratado de fisiologia médica*. São Paulo: Guanabara Koogan.
- Hendriks, H.F.; Canharen, M.R.; Leener, R.; Schafasma G.(2001). Moderate alcohol consumption and postprandial plasma lipids in men with different risks for coronary heart disease. *Alcohol Clin. Res*: Apr 25(4): 563-70.
- Hidirolou, Nick; Madere, Rene (1999). Effect of chronic ethanol dosing on hepatic triglyceride and phospholipid profile and fatty acids in guinea pig. *Alcohol*, v. 9, n.3, p. 129-233.

- Kato, Isao; Kiyohara, Yutaka; Kubo, Michiaki; Tanizaki, Yumihiro; Ari-
ma, Hisatomi; Iwamoto, Hiromitsu; Shinohara, Noriyasu; Nakaya-
ma, Keizo; Fujishima, Masatoshi (2002). Insulin-mediated effects
of alcohol intake on serum lipid levels in a general population. The
Hisayama Study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56, 196-204.
- Lima, Darci Roberto (2002/2003). *Manual de farmacologia clinica te-
rapêutica e toxicológica*. Vol. 1, Rio de Janeiro: Médica Científica.
- Maranhão, Raul C.; Luz, Probst Lemos da ; Lima, José Carlos; Sal-
gado, Wilson; Ducan, Bruce; Avezum, Álvaro; Vale, Andréia A.
Lourdes; Santos, Jose Ernesto dos; Bertolami, Marcelo C.; Faludi,
André A.; Fonseca, Francisco H (2001). *III Diretrizes brasileiras
sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do de-
partamento de aterosclerose da sociedade brasileira de cardiologia*.
Arquivo de Cardiologia.
- Marsbull, William (1995). Clinical Biochemistry metabolic and clinical
aspects. *Levistone*. p. 621-640.
- Marzzoco, Anita (1999). *Bioquímica básica*. Rio de Janeiro: Guanabara
Koogan.
- Minna, L. Hannuksela; Lisantri, Marja K.; Savolainen, Markin J
(2002). Effect of alcohol on lipids and lipoproteins in relation
to atherosclerosis. *Clinical Reviews in clinical laboratore science*,
p. 225-265.
- Mishara, B.L. (1990). Alcohol effects in old age: an experimental in-
vestigation. *Soc.Sci.Med.*; 9 (10): 535-47.
- Montgomery, Rex; Coneay, Thomas W.; Spector, Arthur A (1994). *Bio-
química: uma abordagem dirigida por casos*. 5 ed. Porto Alegre:
artes médicas.
- Murray, Robert K.; Granner, Daryl K.; Mayes, Peter A.; Rodwell, Victor
W (2002). *Harper : bioquímica*, 9ed. São Paulo: Atheneu.
- Nagaya, Teruo; Yoshida, Hiedeyo; Hidekatsu, Takahashi; Matsuda,
Yoshihio; Kawai, Makoto (1999). Dose-response relationship be-
tween drinking and serum test in Japanese men aged 40-59 ye-
ars. *Alcohol*, v. 17, n.2 p.133-138.
- Nishiwaki, M.; Ishikawa, T.; ITO, T.; Shige, H.; Tomiyasu, K.; Nakaji-
ma, K.; Kondo, K.; Hashimoto, H.; Saitoh, K.; Manabe, M (1994).
Effect of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl
ester transfer protein, and lecitin L cholesterol acyltransferase
in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis*,
Nov .111 (1): 99-109.
- Quinhão, Eder & Nakandakare, Edna R (1998). *Manual de Referência
em Dislipidemias*. São Paulo: Norvartis Biociência AS.
- Roskoski, Robert Jr. (1997). *Bioquímica*. São Paulo: Guanabara
Koogan.
- Taskinen, M.R.; Valimaki, M.; Nikikila, E.A.; Kuusi, T.; Ylikahri, R.
(1985). Sequence of alcohol-induced initial changes in plasma
lipoproteins (VLDL and HDL) and lipolytic enzymes in humans.
Metabolism. Feb., 34 (2): 112-9.
- Visioli, Francesco; Monti, Stefano; Colombo, Claudio; Galli,
Cláudio (1998). Ethanol enhances cholesterol synthesis and
secretion in human hepatoma cells. *Alcohol*. Vol.15, n.4,
p. 229-303.
- Vogel, Robert A. (2002). Alcohol, heart disease and mortality: a re-
view. *Reviews in cardiovascular medicine*. Vol.3, n.1.