



REVISÃO

A CONTROVÉRSIA SOBRE A AÇÃO DAS VITAMINAS ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

THE CONTROVERSY ABOUT THE EFFECT OF ANTIOXIDANT VITAMINS IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Karina Maria Olbrich dos SANTOS¹
Antônio de Azevedo BARROS FILHO²

RESUMO

A hipótese de uma ação das vitaminas antioxidantes na redução do risco de doenças cardiovasculares tem sido investigada extensivamente. Até os primeiros anos da década de 1990, o conjunto de dados derivados de estudos observacionais analíticos reforçava essa hipótese: uma alta ingestão de beta-caroteno e/ou das vitaminas C e E associava-se à menor ocorrência de eventos cardiovasculares. No entanto, os resultados de estudos de intervenção aleatorizados com suplementos dessas vitaminas e de alguns estudos observacionais mais recentes não confirmaram os achados anteriores. A presente revisão reúne dados da literatura publicados entre 1990 e 2003 – restringindo-se a estudos caso-controle, de coorte e de intervenção aleatorizados relativos à prevenção primária – e analisa a situação de controvérsia que se configurou em torno da questão, buscando definir

¹ Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade São Judas Tadeu. Rua Taquari, 546, 03166-000, São Paulo, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: K.M.O. SANTOS. E-mail: kolbrich@uol.com.br

² Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Caixa Postal 6111, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. E-mail: abarros@fcm.unicamp.br

o estado atual do conhecimento sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e doenças cardiovasculares. Ainda não há consenso entre os membros da comunidade científica e aguardam-se os resultados de estudos em andamento, mas a hipótese inicial já não é considerada promissora e a suplementação com vitaminas antioxidantes não é recomendada.

Termos de indexação: vitaminas antioxidantes, suplementação vitamínica, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

The hypothesis that the antioxidant vitamins affect the reduction of risk for cardiovascular diseases has been extensively investigated. Until the beginning of the 1990s, the whole set of data derived from analytical-observational studies reinforced this hypothesis: a large intake of beta-carotene and/or vitamins C and E was associated with a lower prevalence of cardiovascular events. However, the subsequent results of randomized controlled trials with supplements of these vitamins, as well as the results of some observational studies, did not confirm the earlier findings. The present review puts together literature data published from 1990 to 2003, being limited to case-control and cohort studies, and randomized controlled trials concerning primary prevention. It analyzes the controversial situation established around the relationship between antioxidant vitamins and cardiovascular diseases, seeking to define the current state of knowledge on this issue. There is no consensus yet on this issue among the members of the scientific community; but, while the results of ongoing studies are still to be published, the initial hypothesis is no longer considered promising and supplementation with antioxidant vitamins is no longer recommended.

Index terms: antioxidant vitamins, vitamin supplementation, cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, diversos estudos observacionais têm encontrado relação inversa entre o consumo de frutas e vegetais e a incidência ou a mortalidade por doenças cardiovasculares, em diferentes populações^{1,2}. Seus resultados originaram hipóteses sobre a participação de componentes específicos desses alimentos na redução do risco de desenvolvimento dessas doenças.

Paralelamente, evidências derivadas de estudos bioquímicos indicaram que alterações oxidativas nas partículas de LDL-colesterol estão na

origem dos processos inflamatórios crônicos que desencadeiam as doenças cardiovasculares^{3,4,5} e fundamentaram a hipótese de que substâncias com propriedades antioxidantes poderiam preveni-las ou reduzir o risco de sua ocorrência. Como parte da defesa antioxidante não enzimática do organismo, essas substâncias atuam contra a ação oxidativa de espécies reativas de oxigênio e radicais orgânicos livres nas células, tecidos e fluidos corpóreos^{6,7}. O mecanismo de ação dos compostos antioxidantes também foi vinculado à proteção da parede vascular interna contra danos oxidativos, independentemente da inibição da oxidação de LDL^{4,8}.

Nesse contexto, as vitaminas que apresentam propriedades antioxidantes – vitaminas C e E, e o beta-caroteno (precursor da vitamina A) – tornaram-se o foco de numerosos estudos. Estudos observacionais analíticos investigaram a existência de associação entre a ingestão ou o nível plasmático dessas vitaminas e o risco de doenças cardiovasculares. Estudos de intervenção aleatorizados de grande escala foram realizados com o objetivo de esclarecer a questão, avaliando o efeito de doses específicas via suplementação^{9,10}.

Nos primeiros anos da década de 1990, o conjunto de evidências observacionais parecia consistente com a participação das vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares. No entanto, os resultados de estudos de intervenção publicados a partir de 1994, além de não se mostrarem convergentes com os dados observacionais, indicaram a possibilidade de efeitos adversos inesperados associados à ingestão suplementar de beta-caroteno e vitamina E^{1,4}. Os resultados conflitantes geraram uma situação de controvérsia em torno da questão, já que a totalidade das evidências não possibilitava consenso entre a comunidade científica. A conclusão dos trabalhos publicados desde então tem ressaltado a necessidade de novos estudos, de novas análises dos dados disponíveis ou de se aguardar os resultados dos estudos que ainda estão em andamento.

Com o objetivo de compreender o estado atual do conhecimento sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e a prevenção de doenças cardiovasculares e caracterizar a controvérsia gerada em torno dessa questão, o presente trabalho procura acompanhar seu desenvolvimento a partir da década de 1990, com base em revisão da literatura. Foram considerados os estudos publicados entre 1990 e 2003 nos periódicos da área médica e de nutrição indexados na base de dados MEDLINE, incluindo estudos originais, revisões da literatura e trabalhos apresentados nos encontros científicos dedicados especificamente ao tema. O levantamento procurou identificar estudos observacionais de coorte e caso-controle em que foram estimados quantita-

tivamente a ingestão ou o nível sanguíneo de beta caroteno e das vitaminas E e C e os estudos de intervenção aleatorizados de prevenção primária, em que os participantes não apresentam problemas cardiovasculares no início da pesquisa. Os estudos foram selecionados com base no tamanho da população estudada, duração e em sua difusão entre a comunidade científica, avaliada pela inclusão em revisões já publicadas. Foram excluídos os estudos caso-controle com menos de 100 casos, os de coorte com menos de 500 participantes ou com duração inferior a 4 anos e os estudos de intervenção com menos de 1000 participantes ou duração inferior a 4 anos.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS ANALÍTICOS

Diversos estudos observacionais analíticos avaliaram a relação entre vitaminas antioxidantes e doenças cardiovasculares ao longo da década de 1990. No entanto, estudos observacionais não possibilitam estabelecer relação inequívoca de causalidade entre fatores dietários e doenças crônicas, devido a limitações metodológicas. Esses estudos freqüentemente não atendem aos critérios para demonstração de associação causal estabelecidos por Bradford Hill na década de 60 e considerados “clássicos”^{1,11}. A magnitude das associações geralmente encontradas é considerada moderada ou fraca, e está sempre presente a possibilidade de que fatores de confusão não identificados, ou incontroláveis, origem erros de magnitude similar ao efeito sob investigação, não havendo como certificar-se que o resultado observado é devido à substância focalizada¹⁰. O critério de especificidade também dificilmente é atendido nos estudos observacionais que envolvem medidas da dieta: sempre existe a possibilidade de que a ingestão de um nutriente específico (ou sua dosagem no soro sanguíneo) seja apenas um “marcador” para a ingestão de outra substância associada – que pode ser a verdadeira responsável pelo efeito constatado¹². Também não permitem descartar a possibilidade de que a prática dietética

observada esteja associada a outro comportamento relacionado ao estilo de vida, este responsável pela redução no risco da doença estudada¹³. Por isso, estabelecer ligação entre a ingestão de um nutriente em particular e determinado benefício à saúde requer diversos estudos independentes. Os estudos de coorte, por seu caráter prospectivo, apresentam vantagens em relação aos estudos do tipo caso-controle: como o estado de exposição é estabelecido antes do diagnóstico da doença, a seqüência temporal dos eventos é clara e os problemas potenciais de viés na seleção de controles são reduzidos, além de possibilitar a coleta de dados mais confiáveis.

Beta-caroteno

Estudos bioquímicos têm revelado que o beta-caroteno age como um eficiente eliminador de radicais livres, participando da defesa antioxidante das partículas de LDL-colesterol e desse modo podendo contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares⁴.

No período considerado, cinco estudos caso-controle, com número de casos igual ou superior a 100, avaliaram o efeito da ingestão de beta-caroteno ou de sua concentração sérica e no tecido adiposo sobre a incidência de eventos cardiovasculares (Quadro 1). Os resultados não são convergentes. O *European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer* (EURAMIC)¹⁴ detectou associação inversa entre a concentração de beta-caroteno no tecido adiposo de homens e o risco de infarto do miocárdio, restrita a fumantes. Os estudos de Street *et al.*¹⁵ e Kim *et al.*¹⁶ encontraram associação inversa entre o nível sérico de beta-caroteno e, respectivamente, a incidência de infarto do miocárdio (também restrita a fumantes) e de doença cardiovascular. O estudo de Tavani *et al.*¹⁷ também constatou efeito protetor da ingestão desse carotenóide para a ocorrência de infarto agudo do miocárdio não fatal, entre mulheres. Diferentemente, o estudo de Riemersmaa *et al.*¹⁸ não encontrou associação

significante entre o nível plasmático desse carotenóide e o risco de angina.

Dez estudos de coorte com duração entre 4 e 14 anos e com mais de 700 participantes avaliaram o risco de doença cardiovascular em função da ingestão ou nível plasmático de beta-caroteno ou carotenóides totais. Dois estudos de grande porte publicados na primeira metade da década de 1990 detectaram menor risco de doença cardiovascular associado à maior ingestão ou nível plasmático de beta-caroteno: o *Health Professionals' Follow-Up Study* (HPS)¹⁹ e o *Basel Prospective Study*²⁰.

Outros estudos de coorte publicados a partir de 1994, entretanto, não confirmaram os resultados anteriores. De seis trabalhos que consideraram a ingestão de beta-caroteno, cinco não encontraram associação significativa com a incidência ou mortalidade por eventos cardiovasculares (Quadro 2), inclusive um trabalho baseado em dados do acompanhamento da coorte do HPS²¹, que avaliou a incidência de derrame. Apenas o *Rotterdam Study*²², encontrou associação inversa significativa entre a ingestão de beta-caroteno e infarto agudo do miocárdio.

Assim, embora inicialmente os dados observacionais sugerissem uma ação preventiva do beta-caroteno, no decorrer dos anos 90s o conjunto de evidências passou a reforçar a inexistência de associação com o risco de doenças cardiovasculares. Os estudos mais recentes têm procurado identificar o efeito de diferentes carotenóides com propriedades antioxidantes sobre a incidência de doenças crônicas²¹, já que o beta-caroteno pode ser apenas um indicador da ingestão de outros carotenóides.

Vitamina C

A vitamina C é um importante agente redutor biológico e é considerada como a primeira linha de defesa antioxidante em compartimentos hidrossolúveis do organismo. De acordo com estudos bioquímicos, essa vitamina inibe a ação oxidativa de diversos agentes promotores de oxidação, como o oxigênio singlete, radical superóxido e radicais hidroperóxidos, doando-lhes elétrons^{4,23}. Atua

também na regeneração do alfa-tocoferol, restituindo sua ação antioxidante. Essas ações poderiam contribuir para a redução no risco de doenças cardiovasculares.

No período considerado, dois estudos caso-controle (com mais de 100 casos) verificaram a relação entre vitamina C e doenças cardiovasculares, mas nenhum deles encontrou associação

estatisticamente significativa (Quadro 1). O de Riemersmaa *et al.*¹⁸ avaliou o nível plasmático de vitamina C e a ocorrência de *angina pectoris* e o de Tzonou *et al.*²⁴, relacionou a ingestão dessa vitamina e a ocorrência de infarto do miocárdio.

O efeito da ingestão de vitamina C sobre a incidência ou a mortalidade por doenças cardiovasculares também foi examinado em 11

Quadro 1. Estudos caso-controle sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e o risco de doenças cardiovasculares.

Estudo / referência	Número de participantes	Eventos considerados	Tipo e fonte do nutriente antioxidante RR (95% IC) ou OR (95% IC)
Riemersmaa <i>et al.</i> ¹⁸ , RU	110 casos 394 controles (homens)	<i>Angina pectoris</i>	Nível plasmático ^{a,b} : Caroteno: associação não significativa Vitamina C: associação não significativa Vitamina E: OR 2,68 (1,07-6,70)
Eichholzer <i>et al.</i> ²⁰ , Suíça	132 casos 132 controles	Morte por DCV	Nível plasmático de vitamina E: diferença não significativa
Tzonou <i>et al.</i> ²⁴ , Grécia	329 casos 570 controles	Infarto do miocárdio	Ingestão de vitamina C ^a : não houve associação
Street <i>et al.</i> ¹⁵ , EUA	123 casos 246 controles	Infarto do miocárdio	Nível sérico ^{a,b,d} : Beta-caroteno: OR 2,23 (1,11-4,48), restrito a fumantes: OR 3,60 (1,87-6,93) Vitamina E: não houve associação
Kim <i>et al.</i> ¹⁸ , Coreia do Sul	100 casos 100 controles	DCV	Nível sérico ^c : Beta-caroteno: menor nos casos ($p < 0,05$) Vitamina E: nível menor nos casos ($p < 0,05$)
Kostner <i>et al.</i> ³⁷ , Áustria	100 casos 100 controles	<i>Angina pectoris</i>	Nível plasmático: Vitamina E: não houve associação Vitamina E / LDL: menor nos casos ($p < 0,01$)
Tavani <i>et al.</i> ¹⁷ , Itália	433 casos 869 controles (mulheres)	Infarto do miocárdio não fatal	Ingestão de beta-caroteno: OR 0,4 (nível alto x baixo)
MRFIT Evans <i>et al.</i> ³⁶ , EUA	245 casos 489 controles	Morte por DCV	Nível sérico de vitamina E ^a : associação não significativa
EURAMIC Study Kardinaal <i>et al.</i> ¹⁴ , 10 países	683 casos 727 controles (homens)	IAM	Concentração no tecido adiposo ^{a,c} : Beta-caroteno: OR 1,78 (1,17-2,71), restrito a fumantes: OR 2,39 (1,35-4,25) Vitamina E: associação não significativa

DCV = doenças cardiovasculares; IAM = infarto agudo do miocárdio.

(^a) Comparação entre os sujeitos do quartil ou quintil de maior ingestão ou concentração e os do menor quartil ou quintil; (^b) Pareado para sexo e idade;

(^c) Ajuste para diversos fatores de risco; (^d) Ajuste para pressão sanguínea e nível de colesterol.

estudos de coorte publicados entre 1990 e 2003 (Quadro 2). Três estudos encontraram associação inversa significativa: o *Nutritional Status Survey*²⁵ e o estudo de Gale *et al.*²⁶, ambos com idosos, e o *First National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1)²⁷, realizado com uma amostra da população adulta norte-americana. Neste último, a redução no risco foi atribuída ao uso de suplementos, pois a associação com a ingestão dietética ficou no limite mínimo de significância estatística.

Entretanto, os resultados do *Rotterdam Study*²², de um estudo realizado em Shangai²⁸, do *Western Electric Study*²⁹, do *Iowa Women's Health Study*³⁰, do *Established Population for Epidemiological Studies of the Elderly* (EPESE)³¹, do *Finish Mobile Clinical Study*³², do *Caerphilly Prospective Ischaemic Heart Disease Study*³³ e do HPS¹⁹, não evidenciaram associação entre a ingestão de vitamina C via alimentos e/ou suplementos e a incidência de doenças cardiovasculares. O acompanhamento da coorte do HPS²¹, também indicou que o nível de ingestão dessa vitamina não está associado à redução do risco de derrame em homens sem histórico de doenças cardiovasculares.

No mesmo período, cinco estudos de coorte investigaram a relação entre o nível plasmático de ácido ascórbico e a mortalidade ou a incidência de eventos cardiovasculares. Os resultados divergiram: o *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC- Norfolk)³⁴ e o *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*³⁵ constataram um efeito protetor contra a mortalidade por doenças cardiovasculares; por outro lado, os já citados *Nutritional Status Survey*²⁵ e o estudo de Gale *et al.*²⁶, assim como o *Basel Prospective Study*³⁶ não encontraram associação.

Em resumo, não houve convergência entre os dados observacionais sobre a relação entre vitamina C e doenças cardiovasculares publicados no período considerado, e a maior parte deles não detecta a existência de efeito protetor.

Vitamina E

A vitamina E, representada principalmente pelo alfa-tocoferol, é considerada o principal

antioxidante lipossolúvel presente no plasma e tecidos corpóreos, capaz de interromper a cadeia de reações característica da oxidação de lipídios. Age principalmente doando átomos de hidrogênio a radicais peróxidos, convertendo-os em hidroperóxidos, menos reativos²³. Constitui a primeira linha de defesa antioxidante das partículas LDL, protegendo-as de modificações oxidativas que desencadeiam o processo aterosclerótico e, portanto, sua atuação pode estar associada a uma redução do risco de doenças cardiovasculares^{4,12}.

Sete estudos caso-controle com 100 ou mais casos publicados entre 1990 e 2002 (Quadro 1) investigaram a relação entre vitamina E e doenças cardiovasculares. Quatro deles não encontraram associação estatisticamente significativa entre a ingestão de alfa-tocoferol ou os níveis séricos, plasmáticos ou no tecido adiposo dessa vitamina e a ocorrência ou mortalidade por eventos cardiovasculares^{14,15,37,38}. Dois outros detectaram redução do risco de angina pectoris associada a um maior nível plasmático de alfa-tocoferol: o de Riemersma *et al.*¹⁸ e o de Kostner *et al.*³⁸ – este para o nível alfa-tocoferol/LDL colesterol, menor entre os casos. O de Kim *et al.*¹⁶ constatou menor nível sérico dessa vitamina entre os casos de angina e infarto do miocárdio.

Oito estudos de coorte, com duração entre 4 e 15 anos e mais de 700 participantes, foram publicados no período (Quadro 2). No início da década de 1990, o *Nurses' Health Study* (NHS)³⁹ e o HPS¹⁹ destacaram-se pelo tamanho da população e pelo cuidado com que foram conduzidos, e trouxeram fortes evidências de um efeito da vitamina E na redução da incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares. O NHS constatou redução do risco de eventos cardiovasculares (infarto não fatal do miocárdio e morte por doença coronariana) – em grande parte devido ao uso de suplementos. O HPS evidenciou menor risco de doenças cardiovasculares, significativa apenas para os que usaram suplementos diariamente. Dois outros estudos de coorte encontraram associação inversa significativa entre a ingestão de vitamina E e a mortalidade por problemas cardiovasculares: o EPESE³¹, para o uso de suplementos e o *Iowa Women's Health Study*³⁰ para a ingestão alimentar dessa vitamina.

Quadro 2. Estudos de coorte sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e o risco de doenças cardiovasculares.

Estudo / referência	Coorte estudada (período)	Eventos considerados	Tipo e fonte do nutriente antioxidante RR (95% IC) ou OR (95% IC)
EPIC - <i>Norfolk</i> , Europa Khaw <i>et al.</i> ³⁴	19 496 adultos (4 anos)	Morte por DCV	Nível plasmático de vitamina C ^a : Homens: RR 0,29 (0,15-0,59) Mulheres: RR 0,41 (0,20-1,0)
HPS, EUA Ascherio <i>et al.</i> ²¹	43 738 homens, (8 anos)	Derrame (total)	Ingestão total ^{c,d} : Beta-caroteno: 0,77 (n.s.) Vitamina E: RR 1,25 (n.s.) Vitamina C: RR 0,95 (n.s.)
<i>Rotterdam Study</i> , Holanda Klipstein-Grobush <i>et al.</i> ²²	4 802 idosos, (4 anos)	IAM	Ingestão total ^e : Beta-caroteno: RR 0,57 (0,36-0,91) Vitamina C: RR 0,88 (n.s.) Vitamina E: RR 1,07 (n.s.)
<i>Kuopio IHD Risk Factor Study</i> , Finlândia Nyysönen <i>et al.</i> ³⁵	1 605 homens (5 anos - média)	IAM	Nível plasmático de vitamina C ^b : RR 2,5 (1,3-5,2)
<i>Western Electric Study</i> , EUA Davignus <i>et al.</i> ²⁹	1 843 homens (30 anos)	Derrame (total)	Ingestão ^{c,d} : Beta-caroteno: RR 0,84 (n.s.) Vitamina C: RR 0,71 (n.s.)
Ross <i>et al.</i> ²⁸ , China	18 244 homens (5,8 anos - média)	Derrame fatal	Ingestão ^{c,e} : Beta-caroteno: RR 1,0 (n.s.) Vitamina C: RR 1,1 (n.s.)
<i>Iowa Women's Health Study</i> , EUA Kushi <i>et al.</i> ³²	34 486 mulheres (7 anos - média)	Morte por DCV	Ingestão dietética ^{c,d} : Vitamina E: RR 0,38 (0,18-0,80) Vitamina C: RR 1,43 (n.s.)
<i>Nutrition Status Survey</i> , EUA Sahyoun <i>et al.</i> ²⁵	747 idosos (9-12 anos)	Morte por problemas cardíacos	Ingestão total ^{a,d} : Vitamina C: RR 0,38 (0,19-0,75) Vitamina E: RR 0,75 (n.s.) Nível plasmático ^{a,d} : Vitamina C: RR 0,53 (n.s.) Vitamina E: OR 1,51 (n.s.)
EPESE, EUA Losonczy <i>et al.</i> ³¹	11 178 idosos (8-9 anos)	Morte por doença do coração	Suplementação ^{c,f} : Vitamina C: RR 0,99 (n.s.) Vitamina E: RR 0,69 (n.s.) Vitamina C e E: RR 0,52 (0,28-0,97)
Gale <i>et al.</i> ²⁶ , RU	730 idosos (20 anos)	Morte por DCV	Ingestão de vitamina C ^{a,e} : RR 0,8 (n.s.) Nível plasmático de vitamina C ^{a,e} : RR 0,9 (n.s.)
<i>Finnish Mobile Clinical Study</i> , Finlândia Knekt <i>et al.</i> ³²	5 133 homens (14 anos)	Morte por DCV	Ingestão dietária ^{c,e} : Vitamina C: RR 1,0 (n.s.) Vitamina E: RR 0,68 (n.s.)
Caerphilly Study, RU Fehily <i>et al.</i> ³³	2 423 homens (5 anos)	Doença isquêmica do coração	Ingestão ^d de vitamina C: <i>Relative Odds</i> 1,66 (n.s.)
<i>Nurses' Health Study</i> , EUA Stampfer <i>et al.</i> ³⁸	87 245 mulheres (8 anos)	Infarto não fatal + DCV fatal	Ingestão total de vitamina E ^{b,d} : RR 0,66 (0,50-0,87) Ingestão dietética de vitamina E ^{b,d} : RR 0,95 (n.s.) Suplementação com vitamina E ^{b,f} : RR 0,63 (0,45-0,81)
HPS, EUA Rimm <i>et al.</i> ¹⁹	39 910 homens (4 anos)	Casos de doença coronariana	Ingestão total ^{c,d} : Caroteno: RR 0,71 (0,53-0,96) Vitamina E: RR 0,64 (0,49-0,83) Vitamina C: RR 0,89 (n.s.) Ingestão dietética de vitamina E ^{c,d} : RR 0,79 (n.s.) Suplementação com vitamina E ^{c,d} : RR 0,70 (0,55-0,89)
<i>Basel Prospective Study</i> , Suíça Gey <i>et al.</i> ²⁰	2 924 homens (12 anos)	Morte por IAM e/ou derrame	Nível plasmático: Beta-caroteno ^g : OR 0,27 (0,19-0,38) ^g Vitamina C ^g : OR 0,73 (n.s.)
NHANES 1, EUA Enstrom <i>et al.</i> ²⁷	11 348 adultos (10 anos - média)	Mortes por DCV	Ingestão total de vitamina C: 0,66 (0,53 - 0,83)

DCV = doenças cardiovasculares; IAM = infarto agudo do miocárdio; n.s. = não significante.

^(a) Ajustado para idade e sexo; ^(b) Ajustado para idade e tabagismo; ^(c) Ajustado para idade, sexo e fatores de risco para DCV; ^(d) Comparação entre os sujeitos do quartil ou quintil de maior ingestão ou nível plasmático e os do quartil ou quintil de menor ingestão ou nível plasmático, cujo RR foi definido como 1,0;

^(e) Comparação entre os sujeitos do maior e menor tercil de ingestão ou nível plasmático; ^(f) Comparação entre os que usam e os que não usam suplementos;

^(g) Comparação entre nível plasmático/sérico alto e baixo; ^(h) Comparação entre sujeitos com e sem deficiência de vitamina C.

Por outro lado, quatro estudos de coorte não encontraram relação entre a ingestão de vitamina E (total ou via suplementos) e a incidência ou a morte por doenças cardiovasculares: o *Finish Mobile Clinical Study*³², o *Nutritional Status Survey*²⁵, o estudo realizado em Shanghai²⁸ e em Rotterdam²². Novos resultados referentes ao acompanhamento da coorte do HPS²¹, também indicaram que o nível de ingestão de vitamina E não está associado à redução do risco de derrame.

O conjunto de dados observacionais do período considerado não possibilita estabelecer se a vitamina E exerce ou não efeito protetor contra doenças cardiovasculares. Até meados da década de 1990, as evidências derivadas de estudos de coorte indicavam um efeito protetor, apesar de alguns deles não encontrarem associação significativa. No entanto, os últimos trabalhos publicados não confirmaram a existência desse tipo de efeito^{21,22}.

ENSAIOS DE INTERVENÇÃO ALEATORIZADOS

O ensaio clínico conduzido como um experimento aleatorizado e duplo-cego é considerado a mais rigorosa forma de avaliação de hipóteses que envolvem inferência de causalidade, pois os fatores de confusão potenciais distribuem-se ao acaso entre os grupos de tratamento e controle, minimizando sua possível influência sobre o efeito encontrado^{9,10}. No período considerado, foram publicados quatro estudos de intervenção aleatorizados de grande escala e um de média escala avaliando o efeito da suplementação com vitaminas antioxidantes na prevenção primária de doenças cardiovasculares (Quadro 3). Três deles, entretanto, foram delineados para avaliar o efeito sobre o risco de determinados tipos de câncer e por isso só levaram em conta a mortalidade por doenças cardiovasculares, não considerando a ocorrência de eventos não fatais.

O *Alpha-Tocoferol/Beta-Carotene Cancer Prevention Study*⁴⁰, avaliou por cerca de 6 anos o efeito da suplementação diária com beta-caroteno e/ou alfa-tocoferol em homens sob risco de câncer de pulmão – fumantes ou trabalhadores expostos ao amianto. Em oposição ao que era esperado, a incidência desse tipo de câncer foi maior no grupo que usou suplementos de beta-caroteno. Também inesperadamente, a mortalidade por doença isquêmica do coração foi maior nesse grupo e a suplementação com vitamina E foi associada a um maior risco de morte por derrame hemorrágico. A continuação desse ensaio⁴¹ detectou menor incidência de eventos coronários não fatais (infarto do miocárdio) e fatais entre os que receberam suplementos de vitamina E. O beta-caroteno não teve influência sobre esses eventos.

O *Beta-Caroteno and Retinol Efficacy Trial* (CARET) testou a suplementação diária combinada de beta-caroteno e vitamina A em fumantes e trabalhadores expostos ao amianto⁴². O estudo foi interrompido após 4 anos, pois detectou-se um aumento na mortalidade total, nos casos de câncer de pulmão e nas mortes por doenças cardiovasculares no grupo de tratamento em comparação com o controle.

O *Physicians' Health Study* (PHS) examinou em médicos o efeito da suplementação com beta-caroteno em dias alternados⁴³. Foi desenhado especificamente para verificar a relação entre esse carotenóide e doenças cardiovasculares. Após 12 anos de acompanhamento não foi constatada redução ou aumento do risco de infarto do miocárdio e derrame, nem da mortalidade por doenças cardiovasculares. Também não houve efeito sobre a incidência de neoplasmas malignos e a mortalidade total.

O *Primary Prevention Project* (PPP)⁴⁴, por sua vez, avaliou o efeito do alfa-tocoferol (sozinho ou em combinação com aspirina) por cerca de 3 anos e meio e não constatou efeito da vitamina sobre o risco de morte por problemas cardiovasculares nem sobre a incidência de infarto do miocárdio e derrame

não fatal. O estudo foi interrompido precocemente por razões éticas, já que resultados de outros estudos apontavam benefício do uso de aspirina em baixas doses na prevenção primária das doenças focalizadas.

Embora restritos às doses suplementares e condições estudadas, os resultados dos estudos de intervenção já publicados não dão suporte à ação das vitaminas antioxidantes na prevenção primária de doenças cardiovasculares.

Quadro 3. Principais ensaios clínicos aleatorizados de prevenção primária sobre as vitaminas antioxidantes.

Estudo e referência original	População estudada (duração da intervenção)	Intervenção	Principais resultados referentes a doenças cardiovasculares
<i>Alpha-Tocoferol / Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC)</i> ATBC Group (1994) ⁴⁰ , Finlândia Virtamo <i>et al.</i> ⁴¹	29 133 homens, 50-69 anos, fumantes ou trabalhadores expostos ao amianto (6 anos em média)	Suplementação diária: Beta-caroteno (20mg) e/ou Alfa-tocoferol (50mg)	Mortalidade total 8% maior entre os que receberam beta-caroteno (RR 1,08 IC 95% 1,01-1,16); Incidência de derrame hemorrágico 50% maior no grupo que recebeu alfa-tocoferol e 16% maior no que recebeu beta-caroteno; Incidência de derrame hemorrágico 20% menor no grupo que recebeu alfa-tocoferol e 19% maior no que recebeu beta-caroteno
<i>Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)</i> , EUA Omenn <i>et al.</i> ⁴²	18 314 adultos, 45-74 anos, fumantes ou trabalhadores expostos ao amianto (4 anos em média)	Suplementação diária combinada: Beta-caroteno (30mg) e Retinol (25.000 UI)	Mortalidade total 17% maior entre os que receberam suplementação (RR 1,17; IC 95% 1,03-1,33) Mortalidade por DCV 26% maior entre os que receberam suplementação (RR 1,26; IC 95% 0,99-1,61)
<i>Physicians' Health Study (PHS)</i> , EUA Hennekens <i>et al.</i> ⁴³	22 071 médicos homens, 40-84 anos (12 anos em média)	Suplementação em dias alternados: Beta-caroteno (50mg)	Suplementação não teve efeito sobre a incidência de infarto do miocárdio (RR 0,96; IC 95% 0,84-1,09) e derrame (RR 0,96; IC 95% 0,83-1,11); Suplementação não teve efeito sobre a mortalidade por DCV (RR 1,09; IC 95% 0,93-1,27)
<i>Primary Prevention Project (PPP)</i> , Itália <i>Collaborative Group of the Primary Prevention Project</i> ⁴⁴	4 495 adultos, 64,4 anos em média (3,6 anos em média)	Suplementação diária: Alfa-tocoferol (300mg) e/ou aspirina (100mg/dia)	Suplementação com vitamina E não teve efeito sobre a mortalidade por DCV, infarto do miocárdio não fatal e derrame não fatal

DCV = Doenças cardiovasculares.

A CONTROVÉRSIA SOBRE O EFEITO DAS VITAMINAS ANTIOXIDANTES NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Com base na literatura, é possível identificar três períodos distintos no desenvolvimento das pesquisas sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e doenças cardiovasculares. Um primeiro período, que inclui os anos 1970 e 1980, caracteriza-se pelo fortalecimento progressivo da hipótese de uma ação protetora das vitaminas, por meio do acúmulo de evidências epidemiológicas e bioquímicas (estudos *in vitro* e *in vivo*). Outro período delinea-se ao final da década 1980 e estende-se até meados dos anos 90s, marcado pela discussão e avaliação do conjunto de dados disponível em diversos encontros científicos e revisões da literatura e pela expectativa de que a questão se resolveria em breve e a favor do efeito benéfico das vitaminas antioxidantes. Supunha-se que os estudos de intervenção aleatorizados em andamento forneceriam “resultado definitivamente positivo ou negativo” que ajudaria a embasar políticas públicas ou “resultado nulo verdadeiramente informativo” que permitiria o redirecionamento de recursos de pesquisa⁴⁵. Na verdade, os dados dos estudos de intervenção só teriam sido decisivos se confirmassem as evidências observacionais então disponíveis, ampliando a possibilidade de consenso – o que não aconteceu.

Entre 1989 e 1993 ocorreram três encontros dedicados especificamente ao tema, com relatos publicados em importantes periódicos das áreas de medicina e nutrição. Em 1989 foi realizada a “*First International Conference on Antioxidant Vitamins and b-Carotene in Disease Prevention*”, em Londres. No mesmo ano, nos EUA, o *National Heart, Lung, and Blood Institute* organizou um *workshop* intitulado “*Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis*”. Em 1993, a *Food and Drug Administration* (FDA), promoveu a “*FDA Conference on Antioxidant Vitamins in Cancer and Cardiovascular Disease*”, realizada em Washington. De modo geral,

nesses encontros os pesquisadores constataram a convergência dos dados observacionais, indicando um efeito preventivo desses nutrientes, mas atentaram para as limitações dos estudos observacionais, que impossibilitam estabelecer relação inequívoca de causalidade entre fatores dietéticos e as doenças em questão^{13,46-48}.

A publicação dos resultados do ATBC, em 1994, engendra a transição para uma situação de controvérsia. Ao divergir das evidências anteriores de um efeito preventivo e ao sugerir que a ingestão de suplementos de beta-caroteno poderia acarretar efeitos adversos à saúde, os resultados desse estudo surpreenderam os pesquisadores e foram recebidos com prudência e ceticismo nos encontros científicos que ocorreram logo após sua publicação⁴⁹. No entanto, se por um lado a dificuldade de consenso gerou desconforto, por outro alimentou a discussão sobre o desenho dos estudos envolvendo a relação entre nutrição e saúde e o valor relativo de cada tipo de dado. Configurou-se um novo período na investigação da relação vitaminas-doenças cardiovasculares, em que o debate e a crítica metodológica se intensificaram e a expectativa de uma solução próxima ficou reduzida.

Para Byers¹¹, o “fracasso” do ATBC em fornecer evidências decisivas lembrou aos pesquisadores as limitações da epidemiologia nutricional em traçar inferências sobre os efeitos específicos de nutrientes particulares a partir de dados sobre o consumo de alimentos e sua composição química. Mas as críticas direcionaram-se também à valorização dos estudos de intervenção aleatorizados, considerados como o “padrão ouro” das pesquisas, único capaz de fundamentar inferências de causa-e-efeito. Na “*Second International Conference on Antioxidant Vitamins and Beta Carotene in Disease Prevention*”, realizada em Berlim em 1994, as limitações desse tipo de estudo foram destacadas: raramente possibilitam testar mais de uma dose de um ou dois nutrientes e a baixa incidência das doenças estudadas torna necessário trabalhar com uma amostra enorme, o que gera problemas operacionais e de custo e determina a escolha de

população sujeita a alto risco de contrair a doença⁴⁹. Além disso, a substância testada é administrada em períodos limitados, em geral na idade adulta. A conclusão foi que seria necessário esperar os resultados dos estudos em andamento. No simpósio " *Health Promotion and Disease Prevention: The Role of Antioxidant Vitamins* ", realizado nos EUA em 1994, ressaltou-se que os dados de estudos de intervenção eram ainda limitados e conflitantes, não sendo possível conclusões definitivas⁴⁵.

A publicação dos resultados do CARET⁴² e do PHS⁴³, em 1996, reforçou a divergência dos dados derivados de estudos de intervenção. Logo surgiram artigos avaliando conjuntamente os 3 estudos experimentais. O desenho do ATBC e do CARET foi criticado: como os sujeitos estavam expostos a alto risco, os danos já causados poderiam ter excedido a capacidade protetora do beta-caroteno. Além disso, o CARET usou beta-caroteno e retinol em regime combinado, impossibilitando particularizar os efeitos observados¹. Quanto à duração dos ensaios, Gaziano⁴⁵ ressalta que apenas um deles foi superior a 10 anos – justamente o PHS, que não constatou efeito significativo – e conclui que os dados não eram suficientes para avaliar a relação custo-benefício dos antioxidantes. Para ele esses três estudos de intervenção levantaram a possibilidade dos benefícios evidenciados nos estudos observacionais terem sido superestimados e de haver algum efeito adverso relacionado à suplementação vitamínica, ao menos para determinados segmentos populacionais. Omenn *et al.*⁴² são mais incisivos: concluem que os resultados claramente não dão suporte à conclusão amplamente aceita, à época, de que o beta-caroteno é um dos agentes principais na redução do risco de câncer e doenças cardiovasculares associada à ingestão de frutas e hortaliças.

Paralelamente, a própria busca de isolamento de componentes específicos da dieta responsáveis por um efeito protetor contra doenças crônicas foi criticada. Alguns pesquisadores enfatizaram a importância do balanço bioquímico entre os numerosos constituintes dos alimentos e as possíveis interações, antagônicas ou sinérgicas, entre eles,

ponderando que a menor incidência de doenças em populações cuja dieta é rica em frutas e hortaliças deve ser atribuída ao conjunto da dieta e não ao aporte elevado de um componente específico^{46,50}. Além disso, a ingestão de doses excessivas de um ou mais nutrientes (com relação às doses nutricionalmente necessárias) via suplementos pode alterar esse balanço, com conseqüências que podem ser adversas à saúde. A ingestão de doses elevadas de um único carotenóide, por exemplo, pode inibir a absorção intestinal de outros carotenóides, como observou Olson⁵¹ no simpósio " *Prooxidant Effects of Antioxidant Vitamins* ", realizado em Atlanta em 1995. Ele ressaltou que o interesse no efeito protetor potencial dos nutrientes antioxidantes estava gerando um " novo mito nutricional ", de que os oxidantes são sempre ruins e os antioxidantes sempre bons. Mais recentemente, um estudo bioquímico evidenciou efeitos pró-oxidantes, ao nível celular, de um excesso de vitamina C⁵².

Estudos observacionais publicados a partir da segunda metade dos anos 1990 não confirmaram as evidências epidemiológicas anteriores, o que ampliou a preocupação com a definição clara de critérios para avaliação e ponderação da relevância científica dos dados disponíveis. Essa preocupação aparece nas revisões mais recentes e, em particular, nos relatos do *workshop* sobre os fundamentos das recomendações nutricionais, realizado em Washington em 1997 – " *The role of epidemiology in determining when evidence is sufficient to support nutrition recommendations* ". A revisão de KUSHI¹⁰ sobre vitamina E e doenças cardiovasculares, por exemplo, usou 2 conjuntos de critérios para avaliar as evidências: o do *Committee on Diet and Health* do *National Research Council* – basicamente uma seleção dos critérios de Hill – e o da *US Preventive Services Task Force*, definido em 1989, com base no desenho dos estudos. Este último considera que os estudos de intervenção aleatorizados fornecem a melhor evidência de causalidade e que, na sua ausência, os estudos observacionais analíticos são a melhor fonte de informação, sendo os dados de estudos de coorte considerados de melhor qualidade que os caso-controle.

As críticas aos estudos de intervenção já publicados também são destacadas em diversas revisões recentes sobre a relação entre vitaminas antioxidantes e doenças cardiovasculares^{4,53-55}. A maioria deles não foi desenhada especificamente para testar o efeito sobre essas doenças e a avaliação se restringe à mortalidade, não considerando os eventos não fatais. As vitaminas têm sido utilizadas isoladamente ou em combinação de duas, sendo que, teoricamente, uma combinação de diversos nutrientes antioxidantes pode ser vantajosa. Além disso, a prática de exercícios físicos e dietas ricas em lipídios polinsaturados, comumente recomendadas a pessoas com maior risco de doenças cardiovasculares, pode intensificar processos oxidativos e demandar um maior aporte de nutrientes antioxidantes. Como nenhum dos estudos de intervenção avaliou o estado de estresse oxidativo dos participantes da pesquisa, as doses utilizadas podem ter sido inadequadas. Morris e Carson⁵⁵ ressaltam a importância de se compreender as razões da diferença entre resultados de estudos observacionais e experimentais para o planejamento adequado de novos estudos de intervenção de longa duração.

A controvérsia que configura o terceiro período da investigação sobre o efeito das vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares, definida pela divergência de resultados e a busca de critérios para uma avaliação segura das evidências, ainda permanece. De modo geral, artigos de pesquisa e revisões recentes continuam ressaltando a necessidade de novos estudos ou de se aguardar os resultados de estudos clínicos aleatorizados em andamento – como o SU.VI.M.AX⁵³, na França, e o PHS II, nos EUA⁵⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de dados disponíveis na literatura sobre o efeito das vitaminas antioxidantes na redução do risco de doenças cardiovasculares ainda não possibilita consenso. No caso da vitamina E, embora os resultados de alguns estudos observacionais sejam

promissores, os dados de estudos de intervenção aleatorizados de prevenção primária são escassos e inconclusivos. Para a vitamina C, os dados observacionais e experimentais são inconsistentes e insuficientes. No caso do beta-caroteno, é mais provável que seja um marcador para outra (ou outras) substância presente nos alimentos responsável pela redução do risco de doenças crônicas. Estudos de intervenção aleatorizados indicam ausência de efeito protetor e aumento do risco associado ao consumo de suplementos desse carotenóide por fumantes¹².

A controvérsia sobre a ação das vitaminas antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares aparece sempre associada à discussão sobre a adequação ou a suficiência dos dados para fundamentar decisões relativas a recomendações nutricionais e de suplementação e à regulamentação de apelos promocionais veiculados nos rótulos e publicidade de alimentos e suplementos nutricionais. É parte do debate mais amplo, difuso e complexo sobre a relação dieta/doenças crônicas, com implicações diretas para a saúde pública. Uma das questões subjacentes a esse debate refere-se à segurança do uso prolongado de doses farmacológicas de vitaminas por pessoas saudáveis preocupadas com a prevenção de doenças. Também não foi avaliada a possibilidade de que outros compostos com atividade antioxidante, como os flavonóides – fornecidos pelos alimentos e não incluídos nos suplementos usados nos estudos de intervenção – sejam os responsáveis pelo efeito preventivo constatado em estudos observacionais.

No entanto, pesquisadores como Pryor²³ consideram que o estado atual do conhecimento permite que se recomende a suplementação com vitamina E para a população em geral, ponderando o baixo risco de efeito adverso envolvido nessa prática e as evidências de efeito protetor contra doenças cardiovasculares. Ele argumenta que “a comunidade científica deve reconhecer que a ciência nunca estará completa” e que “em algum ponto o peso das evidências deve ser julgado adequado”. Willett e Stampfer⁵⁷ também acreditam ser recomendável a suplementação com vitamina E a partir da

meia-idade, com base na probabilidade muito baixa de efeito nocivo, embora reconheçam que as evidências de eficácia na prevenção de doenças cardiovasculares são ainda bastante incompletas. A visão de Tribble⁵ e Meagher⁵⁴ é diferente: consideram prematuro recomendar o uso profilático de suplementos antioxidantes, dada a natureza conflitante dos dados e as diversas questões ainda não resolvidas. Vivekananthan *et al.*⁵⁸, consideram que essa prática deve ser desencorajada devido ao aumento, “pequeno mas significativo”, na mortalidade observada em estudos de intervenção. As recomendações da *American Heart Association* para a prevenção de doenças cardiovasculares e derrame, publicada em 2002, também não inclui o uso de suplementos vitamínicos⁵⁹.

As dificuldades envolvidas no estudo de relações tão complexas como as existentes entre a ingestão de substâncias específicas – não apenas as vitaminas – e o desenvolvimento de doenças multifatoriais e de longo período de latência são evidentes. Em geral, recomenda-se o consumo de uma dieta rica em frutas e hortaliças, consistentemente associado à redução no risco de doenças cardiovasculares em estudos observacionais. Mas não está claro quais substâncias presentes nesses alimentos são responsáveis pelo efeito protetor, nem está descartada a possibilidade da combinação complexa de substâncias ser responsável pela proteção. O fato de um determinado nutriente estar envolvido bioquimicamente no mecanismo de uma doença e estar presente em alimentos cuja ingestão esteja associada a um menor risco dessa doença não implica que um maior aporte desse nutriente resulte em prevenção.

REFERÊNCIAS

1. Buring JE, Hennekens CH. Antioxidants vitamins and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1997; 55(1):S53-S60.
2. Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, Buring J. Antioxidant vitamin – cardiovascular disease hypothesis is still promising, but still unproven: the need for randomized trials. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 Suppl:S1377-S80.
3. Eichholzer M, Lüthy J, Gutzwiller F, Stähelin HB. The role of folate, antioxidant vitamins and other constituents in fruit and vegetables in prevention of cardiovascular disease: the epidemiological evidence. *Int J Vitam Nutr Res* 2001; 71(1):5-17.
4. Marchioli R. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res* 1999; 40(3):227-38.
5. Tribble DL. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and β -Carotene. *Circulation* 1999; 99:591-5.
6. Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev* 1997; 55(1): S44-52.
7. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 97 Suppl 3A:S5-S13.
8. Willett W. Diet and coronary heart disease. *In: Willett W. Nutritional epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.414-66.
9. Willett W. Overview of nutritional epidemiology. *In: Willett W. Nutritional epidemiology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p.3-17.
10. Kushi LH. Vitamin E and heart disease: a case study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 suppl:1322S-9S.
11. Byers T. The role of epidemiology in developing nutritional recommendations: past, present, and future. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 Suppl:S1304-S8.
12. Maxwell SRJ. Antioxidant vitamin supplements – update of their potential benefits and possible risks. *Drug Safety* 1999; 21(4):253-66.
13. Stampfer MJ, Rimm EB. Epidemiologic evidence for vitamin E in prevention of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 Suppl: S1365-S9.
14. Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aravena J, Mazaev VP, Kohmeier L, *et al.* Antioxidants in

- adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. *Lancet* 1993; 342(8884): 1379-84.
15. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Shüep W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994; 90:1154-61.
 16. Kim SY, Lee-Kim YC, Kim MK, *et al.* Serum levels of antioxidant vitamins in relation to coronary artery disease: a case control study of Koreans. *Biomed Environ Sci* 1996; 9(2-3):229-35.
 17. Tavani A, Negri ED, Avanzo B, La Vecchia C. Beta-carotene intake and risk of nonfatal acute myocardial infarction in women. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:631-7.
 18. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CC, Elton RA, Gey KF, Oliver MF. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C and E and carotene. *Lancet* 1991; 337(8732):1-5.
 19. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, *et al.* Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328(20):1451-6.
 20. Gey KF, Stähelin HB, Eichholzer M. Poor plasma status of carotene and vitamin C is associated with high mortality from ischemic heart disease and stroke: Basel Prospective Study. *Clin Invest* 1993; 71:3-6.
 21. Ascherio A, Rimm EB, Hernán MA, *et al.* Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130(12): 963-70.
 22. Klipstein-Grobush K, Geleijnse JM, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JCM. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:261-6.
 23. Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biol Med* 2000; 28(1):141-64.
 24. Tzonou A, Kalandi A, Trichopoulou A, *et al.* Diet and coronary heart disease: a case-control study in Athens, Greece. *Epidemiology* 1993; 4:511-6.
 25. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1996; 144(5): 501-11.
 26. Gale CR, Martyn CN, Winter PD, Cooper C. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people. *BMJ* 1995; 310(5994):1563-6.
 27. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States Population. *Epidemiology* 1992; 3:194-202.
 28. Ross RK, Yuan JM, Henderson BE, Park J, GaoYT, Yu MC. Prospective Evaluation of Dietary and Other Predictors of Fatal Stroke in Shanghai, China. *Circulation* 1997; 96:50-5.
 29. Daviglus ML, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Morris DK, Persky V, *et al.* Dietary vitamin C, beta-carotene and 30-year risk of stroke: results from the Western Electric Study. *Neuroepidemiology* 1997; 16(2):69-77.
 30. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, *et al.* Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1996; 334:1156-62.
 31. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(2):190-6.
 32. Knekt P, Reunanen A, Järvinen R, Seppänen R, Heliövaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 1390:1180-9.
 33. Fehily AM, Yarnell JWG, Seewtnam PM, Elwood PC. Diet and incident ischaemic heart disease: the Caerphilly study. *Br J Nutr* 1993; 69:303-14.

34. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, Wareham N, Oakes S, Day N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective Study: a prospective population study. *Lancet* 2001; 357(927): 657-63.
35. Nyssönen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland. *BMJ* 1997; 314:634-8.
36. Eichholzer M, Stähelin HB, Gey KF. Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease, and stroke respectively: 12-years follow-up of the Prospective Basel Study. *In: Emerit I, Chance B, editores. Free radicals and aging. Basel: Birkhäuser; 1992. p.398-410.*
37. Evans RW, Shaten BJ, Day BW, Kuller LH. Prospective association between lipid soluble antioxidants and coronary heart disease in men. *Am J Epidemiol* 1998; 147:180-6.
38. Kostner K, Hornykewycz S, Yang P, *et al.* Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovasc Res* 1997; 63:330-6.
39. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, *et al.* Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328(20):1444-9.
40. Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1029-35.
41. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, *et al.* Randomised trial of alfa-tocopherol and beta-carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary. *Arch Intern Med* 1998; 158:668-75.
42. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1151-5.
43. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1145-9.
44. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:1145-9.
45. Gaziano JM. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. *Nutr Rev* 1996; 54(6):175-84.
46. Mertz W. A balanced approach to nutrition for health: the need for biologically essential minerals and vitamins. *J Am Diet Assoc* 1994; 94(11): 1259-62.
47. Byers T. Vitamin E supplements and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1993; 51(11):333-45.
48. Hennekens CH, Gaziano JM. Antioxidants and heart disease: epidemiology and clinical evidence. *Clin Cardiol* 1993; 16 Suppl I:S110-S5.
49. Block G. Are clinical trials really the answer? *Am J Clin Nutr* 1995; 62 Suppl:S1517-S20.
50. Herbert V. Introduction. *J Nutr* 1996; 126: 1197-200.
51. Olson JA. Benefits and liabilities of vitamin A and carotenoids. *J Nutr* 1996; 126:S1208-S12.
52. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, *et al.* Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392:559.
53. Asplund K. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *J Intern Med* 2002; 251:372-92.
54. Meagher EA. Treatment of atherosclerosis in the new millennium: is there a role for vitamin E? *Cardiol* 2003; 6(2):85-90.
55. Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the US

- Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 139(1):56-70.
56. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physician's Health Study II – a randomized trial of beta-carotene, vitamin E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10(2):125-34.
57. Willett W, Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor? *N Engl J Med* 2001; 345(25):1819-23.
58. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hou A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361(9374):2017-23.
59. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, *et al.* AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002; 106:388-91.

Recebido para publicação em 22 de janeiro e aceito em 3 de junho de 2004.