

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CARDIOLOGIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

***VINHO COM O ALMOÇO DIMINUI A PRESSÃO ARTERIAL NO
PERÍODO PÓS-PRANDIAL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM
INDIVÍDUOS OBESOS HIPERTENSOS***

Autor:

MURILO FOPPA

Orientador:

BRUCE B. DUNCAN

Co-Orientador:

FLÁVIO D. FUCHS

1-1261

Porto Alegre, dezembro de 1998



F691v Foppa, Murilo

Vinho com o almoço diminui a pressão arterial no período pós-prandial: Ensaio clínico randomizado em indivíduos obesos hipertensos / Murilo Foppa; orient. Bruce Bartholow Duncan; co-orient. Flávio Danni Fuchs. - Porto Alegre: UFRGS, 1998.

viii, 61 f.:il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia.

1.Hipertensão. 2.Pressão Arterial. 3.Período pós-prandial. 4.Obesidade. 5.Vinho. 6.Álcool.

I. Duncan, Bruce Bartholow. II.Fuchs, Flávio Danni. III.Título.

NLM: WG 340

Catálogo na fonte Biblioteca FAMED/HCPA

- *La ventura va guiando nuestras cosas mejor de lo que acertáramos a desear; porque ves allí, amigo Sancho Panza, donde se descubren treinta, o poco más, desaforados gigantes, con quien penso hacer batalla y quitarles a todos las vidas, con cuyos despojos comenzaremos a enriquecer; que ésta es buena guerra, y es gran servicio de Dios quitar con tan mala simiente de sobre la faz de la Tierra.*

- *¿Qué gigantes?* – dijo Sancho Panza.

- *Aquellos que allí ves* – respondió su amo – (...).

- *Mire vuestra merced* – respondió Sancho – *que aquellos que allí se parecen no son gigantes, sino molinos de viento, (...).*

- *Bien parece* – respondió Don Quijote – *que non estás cursado en esto de las aventuras; ellos son gigantes; y si tienes miedo, quítate de ahí, y ponte en oración en el espacio que yo voy a entrar con ellos en fiera y desigual batalla.*

Miguel de Cervantes de Saavedra

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu pai, Moacyr, e minha mãe, Marlene, que formaram, junto a meus irmãos, uma base familiar sólida, mostrando qual caminho a seguir e como fazê-lo, a partir do esforço próprio, respeito ao próximo e com apoio daqueles que nos amam.

A meu orientador, Prof. Bruce B. Duncan, com quem tenho aprendido ciência e bom senso, e que, independente de compromissos ou distância, esteve sempre disponível, orientando cada passo desta empreitada e estimulando para passos maiores.

Ao Prof. Flávio D. Fuchs, que representa duas pontas, um estímulo inicial, durante a graduação, para o interesse no método científico e agora, nesta fase final, na consolidação da produção do conhecimento.

À Dra. Lisângela Preissler, com certeza, uma pesquisadora voluntariosa e perspicaz e ao Acad. André Andrighetto, colaboradores sempre presentes durante a realização deste trabalho. Uma demonstração da carreira brilhante que iniciam.

À Acad. Andréia Biolo, pelo apoio em todos momentos e um exemplo de que a alma e o coração fazem parte da ciência e medicina.

Ao Dr. Guido A. Rosito e à Prof. Leila B. Moreira, por terem aberto as portas e disponibilizado o contato junto à Unidade de Hipertensão Arterial.

Aos professores, contratados, funcionários e, especialmente, aos amigos e aos colegas do Serviço de Cardiologia e da Pós-Graduação, pelos conselhos, apoio, amizade e compreensão durante a realização desta dupla empreitada.

Às funcionárias da Unidade de Métodos Não-Invasivos, enfermeiras da Cardiologia, Unidades de Internação e de Terapia Intensiva, pela paciência, colaboração e operacionalização, e especialmente, pela punção venosa dos voluntários.

Ao bioquímico Jarbas de Oliveira, do Laboratório de Pesquisa do Hospital de Clínicas, que acreditou no projeto, disponibilizou todo o possível durante a coleta de dados e estimulou a continuidade nos momentos críticos.

A todas nutricionistas e demais funcionárias do Serviço de Nutrição e Dietética, pela colaboração, durante este longo período, na elaboração, produção e fornecimento da dieta do estudo.

E, em especial, a todos os voluntários que dispuseram seu tempo e disposição, por darem uma "não tão pequena quanto imaginam" quota de colaboração ao projeto.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
SUMÁRIO.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
I. JUSTIFICATIVA.....	1
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
A. Hipertensão Arterial Sistêmica.....	3
B. Obesidade	4
C. Álcool etílico	5
D. Álcool e Pressão Arterial.....	10
E. Método Diagnóstico.....	13
III. QUADRO TEÓRICO.....	15
IV. OBJETIVOS.....	17
A. Objetivo Principal.....	17
B. Objetivo Secundário	17
V. HIPÓTESES	18
A. Hipótese Conceitual	18
B. Hipóteses Operacionais	18
VI. MÉTODOS	19
A. Delineamento	19
B. População e Seleção	19
C. Tamanho da Amostra	20
D. Preparação para a Intervenção.....	20
E. Intervenção.....	23
F. Medidas de Desfecho	23
G. Análise Estatística	24
H. Aspectos éticos	24
VII. RESULTADOS.....	26
VIII. DISCUSSÃO	35
A. Amostra	35
B. Delineamento.....	35
C. Aferição dos Desfechos	36
D. Forma de Intervenção	37
E. Resultados.....	39
IX. CONCLUSÕES	43
X. IMPLICAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	44
XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
XII. ANEXOS	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Quadro teórico	16
Figura 2. Médias horárias e erros-padrões da pressão arterial sistólica, média, diastólica e frequência cardíaca durante os períodos vinho e placebo dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre os efeitos do vinho junto ao almoço	28
Figura 3. Diferenças entre as médias horárias da pressão arterial média e os valores do intervalo pré-intervenção no vinho e placebo dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre os efeitos do vinho junto ao almoço	29
Figura 4. Diferenças horárias da pressão arterial média em mmHg dos 13 indivíduos e média (negrito) entre os períodos placebo e vinho no experimento sobre o efeito do vinho junto ao almoço na pressão arterial de 24h.	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Tabela 1. Ordem da randomização e motivos de exclusão de participantes.	26
Tabela 2. Características da amostra do experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.	27
Tabela 3. Pressão arterial sistêmica dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.	31
Tabela 4. Frequência cardíaca dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.	32
Tabela 5. Regressão linear da redução do descenso noturno provocado pelo vinho em um experimento cruzado sobre o efeito do vinho junto ao almoço na pressão arterial de 24h. ...	33

RESUMO**Vinho com o almoço diminui a pressão arterial no período pós-prandial:
Ensaio clínico randomizado em indivíduos obesos hipertensos**

*Autor: Murilo Foppa; Orientador: Bruce B. Duncan; Co-Orientador: Flávio D. Fuchs
Dissertação de Mestrado. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia. UFRGS*

Introdução: Hipertensão arterial sistêmica, obesidade e consumo de álcool são muito prevalentes em nosso meio. Hipertensão arterial sistêmica e obesidade estão associados a uma maior incidência de doença cardiovascular e podem compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns, junto a outros fatores de risco. Consumo moderado de álcool pode reduzir o risco de doença cardiovascular. Esta proteção pode depender do tipo de bebida, padrões de consumo, fatores ambientais, estado prandial e presença de fatores de risco cardiovascular como dislipidemia, obesidade, resistência à insulina e aterosclerose. O álcool consumido isoladamente é capaz de produzir por um curto período de tempo uma redução da pressão arterial, sendo a magnitude desse efeito influenciada pelas características da população estudada e da dose e forma de administração do álcool. A monitorização ambulatorial de pressão arterial permite, de forma não-invasiva e com a possibilidade de medidas frequentes, a avaliação das variações de curta duração que ocorrem na pressão arterial. As variações de curta duração induzidas pelo álcool podem ser particularmente importantes nos indivíduos com risco cardiovascular aumentado, como obesos e hipertensos.

Objetivos: Testar a hipótese que dois cálices de vinho, ingeridos junto com o almoço, causa redução da pressão arterial no intervalo pós-prandial, além de modificar as variações circadianas usuais da pressão arterial.

Métodos: Cinco homens de meia-idade e 8 mulheres pós-menopáusicas - todos hipertensos, obesos, sem o uso de drogas anti-hipertensivas e sem *diabetes mellitus* ou cardiopatia isquêmica - participaram de um experimento cruzado aberto. De forma randomizada, os participantes receberam vinho (250ml, 23g de álcool) ou placebo junto a um almoço padronizado. A pressão arterial foi aferida por monitorização ambulatorial de 24h.

Resultados: O vinho no almoço produziu uma redução de $5,3 \pm 7,7$ mmHg na pressão arterial no intervalo pós-prandial ($P = 0,03$), que permaneceu pelo restante do intervalo diurno. A redução máxima foi de $8,5 \pm 11,8$ mmHg, ocorrendo 3h após a intervenção ($P = 0,02$). As pressões sistólica e diastólica nos intervalos diurno e pós-prandial, mostraram tendências similares de redução. Apesar de a intervenção não modificar diretamente a pressão arterial durante a noite, o descenso noturno da pressão arterial sistólica foi menor durante o consumo de vinho ($5,3 \pm 10,2$ vs. $11,1 \pm 8,0$ mmHg; $P = 0,03$).

Conclusões: A ingestão de 250 ml de vinho com o almoço produz uma redução da pressão arterial no período pós-prandial e restante do período diurno, modificando o comportamento circadiano usual da pressão arterial.

Discussão: Os achados são consistentes com os estudos em outras populações, considerando-se as diferenças nos efeitos e protocolos utilizados. Considerando-se as evidências da literatura, pode-se especular que a redução da pressão arterial pós-prandial provocada pelo álcool pode trazer repercussões agudas e, potencialmente, crônicas, em diversos sistemas do organismo. Além de tudo, traz implicações clínicas, evidenciando a importância da identificação das características do consumo de álcool durante a avaliação clínica de pacientes hipertensos.

ABSTRACT**Wine with the noon meal lowers postprandial blood pressure:
A randomized clinical trial in obese hypertensive individuals**

*Author: Murilo Foppa; Advisor: Bruce B. Duncan; Co-Advisor: Flávio D. Fuchs
M. Sc. Degree Dissertation. Post-Graduate Course in Cardiology.
Federal University of Rio Grande do Sul*

Background: High blood pressure, obesity and alcohol consumption are highly prevalent. High blood pressure and obesity are associated with an increased incidence of cardiovascular disease and may share common pathophysiologic pathways with other cardiovascular risk factors. Moderate ethanol consumption may reduce cardiovascular risk. This protection may be modified by the kind of beverage, consumption patterns, ambient factors, postprandial state, and the presence of other cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, obesity, insulin resistance and atherosclerosis. Isolated ethanol ingestion can induce a short-term reduction in blood pressure, with a magnitude dependent on the characteristics of the studied population and of the dose and route of administration of ethanol. The use of ambulatory blood pressure monitoring allows, non-invasively and frequently sampled, the evaluation of short-term blood pressure variations. Short-term blood pressure variations produced by ethanol with meals maybe especially important in individuals with increased cardiovascular risk, as those with obesity and hypertension.

Objectives: To test the hypothesis that two glasses of wine, taken together with the noon meal, cause postprandial reduction in blood pressure levels, besides modifying usual daily blood pressure variations.

Methods: Five middle-aged men and eight postmenopausal women - all hypertensive, obese, not taking antihypertensive drugs and without diabetes or ischemic heart disease - received, in random order, wine (250 ml; 23 g of ethanol) or a placebo equivalent together with a standardized noon meal. Blood pressure was measured with 24-hour ambulatory monitoring.

Results: Wine with the meal produced a 5.3 ± 7.7 mmHg (mean \pm SD) reduction in postprandial blood pressure ($P=0.03$), which persisted for most of the remaining diurnal interval. The maximal blood pressure reduction was 8.5 ± 11.8 mmHg, occurring 3h after intervention ($P=0.02$). Both systolic and diastolic blood pressures showed similar trends in postprandial and diurnal intervals. Although the intervention did not modify nighttime blood pressure, nocturnal dipping in systolic blood pressure was lessened during the wine period (5.3 ± 10.2 vs. 11.1 ± 8.0 mmHg, $P=0.03$).

Conclusions: The ingestion of 250 ml of wine with the noon meal reduces postprandial and remaining diurnal blood pressure, modifying usual blood pressure circadian rhythm

Discussion: Our findings, consistent with studies in other populations despite the differences in protocol, suggest that acute ethanol ingestion induces postprandial blood pressure reduction. The reduction may have acute and, potentially, chronic repercussion in various body systems. Additionally, it has clinical implications, which emphasize the importance in identifying ethanol consumption patterns during clinical evaluation of hypertensive patients.

I. JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento urbano e a transição demográfica modificaram o perfil epidemiológico no nosso país. Observou-se uma redução da incidência de doenças infecto-contagiosas concomitantemente ao aumento das doenças crônico-degenerativas, representadas principalmente pelas doenças cardiovasculares. Em nosso estado, as doenças cardiovasculares são a causa de mais de um terço das mortes¹⁻³, com taxas elevadas, porém estáveis, em Porto Alegre entre 1979 e 1989⁴.

O objetivo principal de intervir sobre os fatores de risco é reduzir a incidência de desfechos clínicos associados a sua exposição. A intensidade do benefício decorre da relação causal entre o fator e o desfecho, da frequência do fator de risco e da eficácia das intervenções. Além disso, a compreensão da relação fisiopatogênica entre fatores prevalentes ajuda no desenvolvimento de intervenções multifatoriais e sinérgicas.

As intervenções atualmente utilizadas para as doenças cardiovasculares não têm alcançado a redução esperada de desfechos, principalmente as intervenções de prevenção primária⁵⁻⁷. Considerando as taxas presentes, faz-se necessário estudar melhor os fatores de risco modificáveis e suas interações, a fim de planejar intervenções efetivas.

Fatores de risco prevalentes, como hipertensão arterial sistêmica, obesidade central, dislipidemia e *diabetes mellitus* tipo 2 apresentam a tendência de agregar-se em determinados grupos de indivíduos^{8,9}. Diversos outros fatores hormonais e pró-trombóticos somam-se aos anteriores. Sugere-se a existência de mecanismos fisiopatológicos comuns, caracterizando uma síndrome mediada pela resistência aumentada ao metabolismo periférico da insulina, acarretando um maior risco de doença cardiovascular¹⁰⁻¹².

Considerados isoladamente, alguns desses fatores de risco são muito prevalentes em nossa população. A hipertensão arterial sistêmica está presente em aproximadamente um sexto da população adulta^{2,13}. A obesidade tem se tornado um problema de saúde pública nas populações ocidentais^{14,15} e é também prevalente em nosso meio¹⁶. Atitudes sócio-comportamentais associadas à dieta e ao sedentarismo propiciam a presença concomitante desses fatores.

O consumo exagerado de bebidas alcoólicas está também presente, sendo associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Entretanto, o etanol possui um efeito vasodilatador, capaz de reduzir agudamente a pressão arterial e modificar várias rotas metabólicas associadas a fatores de risco para doença cardiovascular.

Desconhece-se as implicações do efeito do uso agudo do álcool em indivíduos com múltiplos fatores de risco. O álcool pode ter um impacto clínico maior nos grupos com maior incidência de desfechos cardiovasculares, além de potencialmente modificar outros fatores cujos mecanismos de controle já estejam alterados.

II. REVISÃO DA LITERATURA

A. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é um dos fatores de risco modificáveis mais prevalentes e estudados para doença cardiovascular.

Hipertensão como doença

Como entidade nosológica, identificam-se vários fatores de risco associados a hipertensão arterial, alguns deles com plausibilidade biológica e experimental sugestivas de causalidade. Dentre esses, evidências epidemiológicas mostram associação com idade, predisposição genética, obesidade, condição sócio-econômica, consumo inadequado de sais minerais e uso exagerado de álcool¹⁷.

Diversos mecanismos têm sido relacionados ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, como: sensibilidade e regulação do sódio corporal, hiperatividade adrenérgica, modificação do sistema renina angiotensina-aldosterona, alterações iônicas celulares (particularmente no mecanismo da entrada e acoplamento do cálcio), aumento da resistência periférica, disfunção do tônus vascular mediado pelo sistema retículo-endotelial e pela atividade periférica da insulina¹⁷. Em até 5% dos casos, a hipertensão é secundária a uma doença ou exposição definida, como aldosteronismo, feocromocitoma, doença vascular ou parenquimatosa renal e exposição a drogas ou hormônios.

Hipertensão como fator de risco

A hipertensão arterial sistêmica é fator de risco maior para infarto do miocárdio e doença cerebro-vascular, sendo repetidamente identificada como tal em estudos epidemiológicos^{18,19}. Além disso, valores pressóricos sustentadamente elevados associam-se com maior incidência de insuficiência renal²⁰, insuficiência cardíaca^{19,21}, doença vascular periférica¹⁹ e são causa de cardiopatia hipertensiva.

Os níveis pressóricos associam-se de forma exponencial com o risco de acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio. Estima-se que, nos intervalos em que se encontra a maior parte da população, um aumento de 5 mmHg na pressão arterial diastólica aumenta em 34% o risco de acidente vascular encefálico e em 21% o risco de doença coronariana¹⁸.

A magnitude do benefício de intervenções preventivas é proporcional ao aumento do risco absoluto individual ou populacional. Considerando-se os valores diagnósticos preconizados, estimou-se que, em 1977, 9,4% da população adulta no Rio Grande do Sul apresentava valores diastólicos maiores que 95 mmHg ou sistólicos maiores que 160 mmHg²². Em Porto Alegre as estimativas atuais variam entre 12% e 15%^{2,3,13}. Apesar de prevalente, estima-se que somente a metade dos hipertensos estão diagnosticados³ e a metade desses está efetivamente tratada^{3,13}.

B. Obesidade

Obesidade representa um problema progressivo nas sociedades ocidentais, devido às suas implicações na saúde. A obesidade está presente em um terço da população americana¹⁴. No Rio Grande do Sul, apresenta-se em taxas progressivas com a idade, atingindo aproximadamente 20% da população de meia idade^{2,3}.

De forma simplificada, a obesidade decorre de um aporte calórico maior que o consumo, levando a um acúmulo energético sob a forma de gordura. A homeostase dessa reserva energética depende do controle da fome/saciedade, metabolismo basal, termogênese e gastos energéticos com atividades físicas, onde atividade neural central e autonômica, insulina, leptina e metabolismo periférico dos lipídios e carboidratos desempenham papéis importantes.

Existem várias formas de definir e quantificar a obesidade. De uma forma geral classifica-se como obesidade valores a partir dos quais há um aumento de incidência de desfechos clínicos, estando este valor geralmente acima de 10% do peso normal da população. A grande prevalência de obesidade desvia a média populacional para valores mais elevados, portanto, definições utilizando o índice de massa corporal [IMC= peso(Kg)/altura²(m)] vêm sendo utilizadas. Resoluções do *National Institutes of Health*¹⁴, nos Estados Unidos, sugeriam como pontos de corte 27,8 Kg/m² para os homens e 27,3 Kg/m²

para as mulheres. Resoluções mais recentes da Organização Mundial da Saúde²³ e do *National Institutes of Health*²⁴ discriminam obesidade em diversos níveis de índice de massa corporal (<18,5/25/30/35/>40), a fim de facilitar a avaliação e a decisão sobre os tipos de intervenção.

A obesidade é associada com aumento de morbimortalidade oncológica²⁵⁻²⁷, cardiovascular²⁸⁻³⁰ e total^{27,31-33}.

As variações na apresentação clínica de obesidade pode implicar em mecanismos diversos³⁴. A distribuição central da gordura corporal está consistentemente implicada em aumento das doenças cardiovasculares^{28,29,33,35-37} e representa um dos principais componentes da síndrome metabólica^{38,39}. A gordura visceral é metabolicamente mais ativa, respondendo mais prontamente às modificações no equilíbrio dos hormônios anabólicos e catabólicos⁴⁰.

A gordura visceral é geralmente aferida em estudos populacionais como a relação entre as circunferências da cintura e do quadril^{28,29,32,35,36} ou a comparação de pregas cutâneas^{35,37}. O risco de doença aumenta quando a relação cintura-quadril for maior que 1,00-1,05 nos homens e 0,80-0,95 nas mulheres. Apesar de ser clinicamente relevante, o uso destas medidas antropométricas não representa estritamente o componente de obesidade visceral^{41,42}. Diferentes métodos radioisotópicos e tomográficos conseguem distinguir com maior exatidão a distribuição corporal da gordura^{43,44}. Entretanto, estudos populacionais necessitam o uso de medidas antropométricas de fácil obtenção para identificar indivíduos de risco. O uso isolado de uma circunferência abdominal maior que 100cm⁴⁵ ou do diâmetro sagital abdominal maior que 25cm^{46,47} parecem discernir grupos de maior risco para a intervenção sobre a obesidade.

Além da forma de distribuição da gordura corporal, a flutuação do peso durante a vida adulta também representa um aumento do risco. O aumento de peso após a idade adulta aumenta o risco de acidentes vasculares encefálicos³⁰, doença coronariana²⁸ e mortalidade⁴⁸, enquanto a perda intencional de peso associa-se a um redução de mortalidade em mulheres obesas não fumantes³³.

C. *Álcool etílico*

O hábito de consumir bebidas alcoólicas é amplamente difundido e aceito na maioria dos países. O álcool etílico é disponível em diversas formas e seu padrão de consumo é

bastante variado nos grupos populacionais. Apesar das dificuldades metodológicas para quantificação e classificação, estima-se que 10% da população abuse do uso do álcool⁴⁹, sendo que a taxa de abusadores é proporcional ao consumo total da população⁵⁰. Além disso, Leon *et al*⁵¹ evidenciaram modificações temporais da mortalidade associadas a mudanças no consumo de álcool na Rússia. Cabe ressaltar que três quartos da população constitui-se de abstêmios ou "consumidores sociais". Neste último grupo, o estudo das inter-relações entre consumo de álcool e demais aspectos de saúde e doença pode trazer maior impacto epidemiológico.

A análise de vários estudos populacionais sugere que o consumo moderado de álcool protege contra doença coronariana e cardiovascular⁵²⁻⁵⁴.

Apesar do benefício cardiovascular, as seqüelas do uso de álcool estão entre as 20 maiores causas de perda de anos de vida ajustada para invalidez⁵⁵, além de aumentar a mortalidade por doenças neoplásicas, do aparelho digestivo, causas externas^{56,57} e, possivelmente, acidente vascular encefálico hemorrágico⁵⁸. Apesar disso, nas populações de maior risco cardiovascular, a mortalidade total ainda é menor naqueles com consumo moderado de álcool⁵⁷.

A superposição das evidências sugere a existência de uma associação entre o consumo de etanol e incidência de eventos cardiovasculares sob a forma de uma curva "J". O consumo de 1-2 doses diárias de álcool propiciaria uma redução de 20-40% de eventos cardiovasculares em relação aos indivíduos abstêmios^{52,56-65}, enquanto observa-se um aumento progressivo das doenças atribuídas ao consumo de álcool com doses maiores.

A magnitude deste efeito protetor do álcool apresenta variações entre as populações estudadas. Diversos fatores têm sido identificados como potenciais mecanismos protetores ou modificadores do efeito protetor do álcool. Entre os mais descritos estão o tipo de bebida alcoólica, padrões de consumo, fatores ambientais associados a estas populações e modificação de outros fatores de risco.

Tipo de bebida

Alguns estudos sugerem que a maior redução de doença cardiovascular é observada entre os consumidores de vinho⁶⁶⁻⁶⁸, assim como uma menor incidência de internações hospitalares por doença coronariana nos bebedores de vinho e cerveja, mas não de

destilados⁶⁸. O consumo moderado de vinho parece não aumentar o risco de câncer do trato digestivo superior, o que ocorre com cerveja e destilados⁶⁹.

A hipótese do efeito protetor adicional do vinho embasa-se principalmente em dois tipos de evidências. Estudos ecológicos^{66,70,71}, onde observa-se uma taxa de eventos coronarianos reduzida nas populações com consumo relativamente alto de gordura saturada concomitantemente ao uso elevado de álcool, principalmente nas populações que o fazem na forma de vinho, fenômeno conhecido como "Paradoxo Francês". Este tipo de evidência, apesar dos resultados consistentes nos estudos citados, apresenta limitações próprias, como a incapacidade de auferir os fatores em estudo individualmente àqueles que apresentam ou não o desfecho, conhecida como falácia ecológica. Além disso, evidências experimentais têm demonstrado efeitos biológicos de componentes do vinho, como flavonóides e polifenóis⁷², principalmente no vinho tinto⁷³, com efeito antioxidante e redutor da agregação plaquetária⁷⁴⁻⁷⁶, mecanismos supostamente responsáveis pela diminuição de eventos tromboembólicos⁷⁷.

Padrões de Consumo

Apesar de as evidências experimentais embasarem o efeito protetor do vinho, outros achados sugerem que não o tipo de bebida alcoólica, e sim sua forma de consumo que modifica o risco cardiovascular. Estudos sugerem que o consumo de bebidas alcoólicas na forma de consumo exagerado esporádico associa-se a arritmias cardíacas⁷⁸ e a uma maior incidência de eventos coronarianos agudos⁶³, o que não se confirma em outro estudo⁶². Entretanto, na maior parte dos estudos, o consumo de álcool é medido através de perguntas sobre o consumo médio, reduzindo o conhecimento sobre doses regulares e doença cardiovascular. Cabe ainda identificar se o tipo de bebida alcoólica, como destilados e fermentados, associa-se com padrões de consumo diferentes.

Outro aspecto relevante em relação ao padrão de consumo é que o consumo usual em estudos europeus é substancialmente maior que, por exemplo, em estudos americanos. Poder-se-ia especular que a mesma dose média pode corresponder a um padrão de consumo considerado moderado/regular nos estudos com consumo maior, mas pode corresponder a um padrão de consumo ocasional isolado em grandes quantidades naqueles com consumo médio menor.

Fatores Ambientais

Rimm *et al*⁵⁴, revisando os estudos de caso-controle e coorte existentes, além dos ecológicos, identificaram que não somente o vinho, mas cerveja e destilados também podem apresentar um efeito protetor maior em determinadas populações. Considera-se que estes efeitos associam-se com o tipo de bebida usualmente mais consumido nessas regiões. Assim, não propriamente o tipo de bebida, mas outros fatores sociodemográficos, culturais, ou mesmo alimentares⁷⁹, associados ao consumo de álcool, estariam implicados no seu efeito protetor.

Pode-se também considerar que parte do aumento de risco nos abstêmios corresponda a indivíduos que pararam de beber por estarem doentes. Esta questão foi avaliada em vários estudos^{52,57,58,60,64,80-83} não modificando de forma importante as estimativas. Entretanto a redução de consumo exagerado para consumo regular moderado, potencialmente associado a um padrão de vida mais saudável, é de mais difícil quantificação.

Modificação de fatores de risco cardiovascular

Lipoproteínas

A modificação das lipoproteínas é o mecanismo mais descrito como mediador da proteção cardiovascular associada ao consumo de álcool. Evidências populacionais demonstram maiores níveis de HDL-C naqueles que consomem bebidas alcoólicas⁸⁴⁻⁸⁷. Entretanto, um estudo não mostrou associação entre álcool e HDL-C em mulheres obesas, sugerindo que outros fatores de risco presentes nesse grupo diminuem os potenciais efeitos do álcool sobre o colesterol⁸⁸. O benefício com o consumo de álcool na incidência de infarto do miocárdio parece ser particularmente importante nos indivíduos com níveis elevados de LDL-C⁶¹. Estima-se que aproximadamente 50% do efeito protetor do álcool pode ser explicado pela alteração do HDL-C e mais 18% pela modificação do LDL-C⁶⁴.

O álcool atua em diversos passos do complexo mecanismo das lipoproteínas, particularmente no período pós-prandial. No período pós-prandial, a grande oferta de quilomicrons e triglicerídeos aumenta a agregação desses às lipoproteínas, através de um equilíbrio dinâmico através da esterificação de colesterol nas lipoproteínas (pela enzima LCAT -lecitina:colesterol acetiltransferase), troca de colesterol por triglicerídeos (pela CETP – *cholesteryl-ester transfer protein*) e metabolização hepática⁸⁹. O resultado final é um

aumento das lipoproteínas ligadas aos triglicerídeos e um aumento de remanescentes intermediários ricos tanto em triglicerídeos como em ésteres de colesterol.

Ressalte-se que, em indivíduos com doença coronariana, a hipertrigliceridemia pós-prandial é maior e mais prolongada⁹⁰ e que a hipertrigliceridemia e/ou ácidos graxos livres está associada a uma redução da vasodilatação endotelial em indivíduos normais⁹¹ e insulino-resistentes⁹².

O álcool modifica este mecanismo em diversas fases. O consumo regular pode estar associado a um aumento da síntese de lipoproteínas⁹³, diminuição da degradação do HDL-C e maior metabolização hepática de LDL-C⁸⁶. No período pós-prandial, o álcool é responsável por um aumento adicional da trigliceridemia, com inibição da oxidação de ácidos graxos livres⁹⁴. Também é responsável por modificar a dinâmica e o metabolismo das lipoproteínas do HDL-C⁸⁶. O maior número de lipídios agregados às lipoproteínas com o consumo de álcool no período pós-prandial pode aumentar a remoção tecidual através do aumento da mobilização dos ésteres de colesterol e triglicerídeos presentes^{93,95}.

Obesidade

O consumo moderado regular de álcool está associado a igual ou menor incidência de obesidade^{80,96,97}, podendo haver um efeito específico sobre a obesidade central nos indivíduos obesos consumidores de vinho⁹⁸.

Em mulheres obesas hipertensas, a redução da obesidade visceral associou-se a uma redução dos níveis pressóricos⁹⁹, sugerindo mecanismos fisiopatogênicos comuns.

Em um experimento cruzado, o consumo moderado de vinho (270 ml/dia) não modificou o peso ou o substrato metabólico dos indivíduos¹⁰⁰. Outro estudo¹⁰¹, utilizando calorimetria indireta, demonstrou um gasto de aproximadamente 20% da energia presente no álcool em termogênese induzada pelo álcool, somando-se às evidências de que o componente calórico do álcool não é utilizado na manutenção do peso corporal^{102,103}.

Diabetes mellitus e resistência à insulina

O consumo moderado de álcool está associado, em alguns estudos, a uma menor incidência de *diabetes mellitus*^{104,105}, insulinemia^{87,106} e resistência à insulina^{107,108}. É

possível que a vasodilatação provocada pelo álcool propicie um aumento da captação periférica de glicose nesses estados de redução da homeostase periférica de glicose e insulina.

Um único estudo mostrou piora no controle metabólico de diabéticos, equalizada num curto período de abstinência, mas esses indivíduos consumiam em média 4 doses de álcool por dia¹⁰⁹. Entretanto, doses moderadas agudas não mostram piora clinicamente significativa do controle metabólico^{110,111}.

Aterogênese

Mesmo considerando o efeito individual sobre os fatores de risco, observou-se em uma população com consumo elevado de álcool¹¹², associação entre o consumo de álcool e o grau de espessamento carotídeo, apresentando uma associação em “J” similar ao risco de doença cardiovascular. Considerando que os resultados foram controlados em modelo multivariado para peso, atividade social, pressão arterial, triglicerídeos, fibrinogênio, glicemia, LDL-C e HDL-C, sugere-se que o álcool possa ter um efeito direto no desenvolvimento da doença aterosclerótica, com efeito protetor máximo quando o consumo encontra-se entre 1-50 g/dia de álcool e aumentando o risco com consumo médio maior que 200 g/dia.

D. Álcool e Pressão Arterial

Em 1915, Lian¹¹³ identificou a relação entre consumo exagerado de álcool e hipertensão arterial. Estudos de delineamento transversal posteriores^{82,83,114-116} evidenciaram essa mesma associação. Quando avaliada de forma prospectiva por estudos populacionais^{64,80,81,117-119}, a associação entre álcool e níveis pressóricos mostra um aumento da pressão arterial nos indivíduos com consumo maior que moderado e naqueles que aumentaram a ingestão durante o seguimento do estudo.

De uma forma geral, o consumo de 1-2 doses diárias nos homens e a metade disso nas mulheres não se associa a aumento dos níveis tensionais^{82,83,115,119,120} com alguns estudos até mostrando valores tensionais menores nesses indivíduos^{80,83,114,117,121,122}. Observa-se uma associação do consumo de álcool com os níveis pressóricos paralela àquela do álcool com a mortalidade cardiovascular.

Os mecanismos propostos para este efeito hipertensor de doses elevadas de álcool baseiam-se nos efeitos moduladores do tônus simpático, aumento do cortisol, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e alterações iônicas e de membrana¹²³⁻¹²⁵. O possível efeito do tipo de bebida sugere que o vinho⁸³, ou seu consumo junto às refeições¹¹⁵, esteja menos implicado na elevação da pressão arterial associada ao álcool. Um estudo comparou a interação entre quantidade e frequência de consumo e encontrou um efeito hipertensor mais relacionado com a frequência de consumo do que com a quantidade ou com a interação desses fatores¹²⁶.

Em relação aos efeitos agudos do consumo de álcool, resultados diversos têm sido descritos na literatura nos últimos 30 anos. Tal inconsistência poderia ser explicada em parte por diferenças nos métodos de mensuração e tempo de observação da pressão arterial, tempo desde a última ingestão, população estudada, intervenções associadas no estudo, formas de administração de álcool e ingestão calórica associada.

O estudo dos efeitos de curto prazo do álcool durante década de 80 foi aparentemente motivado pela hipertensão associada aos indivíduos abusadores de álcool. Estudos observacionais de retirada^{127,128}, redução de ingestão - consumo médio de álcool reduzido de 45 para 7 doses por semana^{124,129} e experimentos cruzados de retirada¹³⁰ mostraram uma diminuição dos níveis pressóricos em alcoolistas. Juntamente a isso, observou-se que a força da associação entre álcool e hipertensão depende do tempo desde a última ingestão de álcool^{81,131,132}, sendo, entretanto, o consumo usual mais importante que o tempo desde a última ingestão nas populações com consumo elevado de álcool¹³³. Essas alterações poderiam corresponder a um efeito subagudo hipertensor durante a retirada do álcool, havendo aumento do tônus adrenérgico e um reajuste dos sistemas de vasodilatação ativados com a ingestão de álcool. Isto poderia implicar outro mecanismo de origem de hipertensão, baseado na alternância de intoxicação-abstinência em bebedores crônicos. Talvez este seja o mecanismo para o aumento rebote da pressão arterial nos experimentos agudos^{132,134}

Um dos primeiros estudos, em 1969¹³⁵, dirigido a avaliação dos efeitos agudos de uma dose alta de álcool sobre a pressão arterial, mostrou uma redução da resistência arterial sistêmica em indivíduos normais. O efeito redutor da pressão arterial com o uso agudo de álcool foi reproduzido em diversos outros estudos¹³⁶⁻¹³⁹. Estes estudos mediram a pressão por poucas horas ou de forma não contínua por períodos maiores, impedindo a avaliação do comportamento circadiano da pressão arterial.

A magnitude da redução aguda da pressão arterial depende da população estudada. Em orientais observa-se uma redução ao redor de 20 mmHg com o uso de uma dose de

álcool, aproximadamente 6-10 vezes maior do que a resposta de ocidentais¹³⁷. Este aumento é provavelmente devido ao acúmulo de acetaldeído associado à deficiência de aldeído desidrogenase freqüentemente presente em orientais¹⁴⁰.

A evolução dos métodos de aferição da pressão arterial permitiu avaliar de forma contínua os efeitos agudos do álcool. Estudos em ocidentais normotensos^{65,134,141} mostraram uma pequena redução da pressão arterial após a ingestão de doses moderadas de álcool, persistindo por um período de aproximadamente 8h. Em orientais hipertensos^{139,142} observa-se uma redução maior da pressão arterial associada ao consumo de álcool mas com duração similar do efeito.

Estudou-se potenciais mecanismos para os efeitos do álcool. Em ocidentais, onde o efeito sobre a pressão arterial é menor, encontra-se pequenas modificações nos eixos hormonais simpatoadrenal e renal^{65,143} e aumento de catecolaminas¹³⁸, sendo maior nos estudos de retirada¹³⁶. Em orientais, entretanto, observou-se um aumento consistente da atividade da renina plasmática e das catecolaminas^{139,142}. Iwase *et al*¹⁴⁴ avaliou simultaneamente a atividade nervosa simpática muscular com medidas hemodinâmicas não-invasivas e observou um aumento da atividade simpática inicial (na primeira hora) seguida por uma redução da pressão arterial associada a uma vasodilatação periférica. Este aumento inicial aparece de forma inespecífica em vários estudos^{65,136-138,142,143} e parece ser independente dos efeitos do álcool, aparecendo também nos controles.

O efeito hemodinâmico do álcool é provavelmente relacionado aos efeitos sobre os capilares periféricos. Entretanto há evidências de efeitos seletivos em leitos circulatórios. Em coronárias epicárdicas de humanos, uma dose moderada de álcool (5ml/kg), não provocou aumento do consumo de oxigênio e evidenciou-se uma dilatação proximal dos vasos¹⁴⁵. Modelos experimentais em arteríolas cerebrais de ratos mostra uma diminuição da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico em doses elevadas, não sendo afetada em doses moderadas¹⁴⁶. Em outro modelo, analisando preparados de vasos mesentéricos de ratos, observou-se uma maior vasodilatação com doses moderadas e vasoconstrição com doses elevadas de etanol¹⁴⁷. Não é possível afirmar se os efeitos diversos dependem do modelo utilizado ou de respostas fisiológicas diversas.

Em resumo, em orientais e ocidentais normotensos, o curso temporal das alterações pressóricas associadas ao consumo do álcool é aparentemente trifásico, com mecanismos diversos implicados em cada fase. Após um aumento inespecífico de curto prazo, há uma redução da pressão arterial por vasodilatação seguida de um rebote mediado por mecanismos

simpáticos. É provável que este efeito persista por poucos dias após o consumo de álcool. Os efeitos em indivíduos ocidentais, obesos e hipertensos ainda não foi estudado.

E. Método Diagnóstico

Monitorização da Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial é limitada pela grande variabilidade entre medidas no mesmo indivíduo. Pode-se classificar essa variabilidade quando utilizam-se métodos não-invasivos em dois grupos distintos: fatores inerentes ao método utilizado e sua operacionalização e outro grupo onde incluiriam-se as variações aleatórias de curto prazo entre as medidas da pressão arterial e as variações cíclicas circadianas da pressão arterial.

Em relação ao primeiro grupo de causas de variabilidade, a divulgação de normas e diretrizes de uniformização por grupos formadores de opinião^{148,149} pode reduzir erros relacionados ao processo de aferição. Essas medidas tornam-se indispensáveis quando métodos de utilidade clínica e populacional são utilizados para definir diagnóstico e intervenções individuais, além de aferir uniformidade entre diferentes grupos e populações.

O segundo grupo de variabilidade tem sido mais estudado recentemente. O uso de tecnologias que aumentam o tempo de monitorização e a redução de intervenções associadas ao processo de mensuração deram um grande impulso na compreensão das variações na medida da pressão arterial. As variações de curto prazo são explicadas em parte pela variabilidade do método e pela regressão à média¹⁵⁰. A forma recomendada para minimização desse efeito é a utilização de medições repetidas da pressão arterial¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

O aumento pressórico no momento da obtenção da medida, principalmente quando realizada por médicos, conhecido como efeito do avental branco¹⁵¹, pode falsamente identificar indivíduos como hipertensos. A magnitude clínica deste efeito permite classificá-la em um grupo como hipertensão do avental branco¹⁵², havendo ainda dúvidas sobre sua importância prognóstica¹⁵³.

A monitorização prolongada também permitiu a identificação de padrões de variação circadiana da pressão arterial. Identificou-se modificações pressóricas sistemáticas dependentes do grau de atividade física e psicológica, acarretando níveis pressóricos maiores durante os períodos diurnos de maior atividade e reduzidos durante a noite¹⁵⁴. Identificou-se

que, em indivíduos normais, usualmente há uma redução maior que 10% da pressão arterial sistólica durante o período de repouso noturno¹⁵⁵, chamada de descenso noturno.

A redução do descenso noturno da pressão arterial vem sendo associada a hipertrofia ventricular esquerda¹⁵⁶, progressão de insuficiência renal¹⁵⁷ e pior prognóstico cardiovascular em mulheres¹⁵⁵, mas não em homens. Um estudo em orientais, por sua vez, mostrou um aumento de infartos cerebrais lacunares medidos por ressonância magnética nos indivíduos com descenso noturno maior que 20%¹⁵⁸.

Apesar da identificação destes diferentes padrões, a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ainda tem algumas indefinições metodológicas. A qualidade do equipamento¹⁵⁹ e o método de mensuração ainda são discutidos, apesar de sua ampla utilização na prática clínica atual.

Valores de referência utilizando monitorização ambulatorial em populações normais são menores que os obtidos em medidas domiciliares e em consultório¹⁶⁰ sugerindo aceitar valores entre 140/90 e 135/85 mmHg como limites da normalidade, próximo ao percentil 95 dos pacientes normotensos por métodos diagnósticos usuais¹⁶¹ representando um ponto de corte para a identificação de microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda¹⁵⁹. Tem-se levado em conta as variações circadianas na definição de valores normais para a MAPA. Também tem-se utilizado índices que apresentem uma idéia global dos valores, como a carga pressórica, que representa a proporção de medidas acima do normal, na tentativa de poder estratificar melhor o risco dos pacientes. No entanto, é ainda controverso o valor adicional do uso da MAPA e de seus resultados na predição de desfechos clínicos em relação aos métodos usualmente empregados.

Considerando as diretrizes vigentes^{148,149}, o uso da MAPA é ainda reservado no diagnóstico e tratamento de apresentações clínicas inesperadas ou inapropriadas de hipertensão arterial.

III. QUADRO TEÓRICO

Grande parte da população está simultaneamente exposta a vários fatores de risco.

Obesidade e hipertensão aumentam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. O consumo de álcool, hábito freqüente na população adulta, representa modificações próprias no risco cardiovascular e individualmente em cada fator de risco.

Os efeitos hemodinâmicos do álcool ainda não são completamente compreendidos. Aparentemente, há uma dissociação entre seu efeito hemodinâmico crônico hipertensivo, quando usado em altas doses, e o efeito redutor da pressão arterial associado ao uso de doses moderadas isoladamente.

O álcool produz agudamente uma vasodilatação periférica. Vários mecanismos estão potencialmente implicados neste efeito. Observa-se mecanismos vasodilatadores diretos do álcool e de seus metabólitos, particularmente o acetaldeído, na circulação periférica. Citam-se, também, alterações nas rotas metabólicas hepáticas, modificando a homeostase da glicose e insulina e seus efeitos periféricos, modificação do fluxo iônico celular, particularmente cálcio e potássio, reajuste do sistema regulatório hemodinâmico simpático e efeitos diretos no sistema nervoso central como potenciais mecanismos implicados.

A importância de cada um desses fatores e a persistência de seu efeito depende das modificações diurnas usualmente presentes no metabolismo e na pressão arterial. O uso de álcool na forma de vinho durante uma refeição seria capaz de produzir vasodilatação com redistribuição circulatória, priorizando tecidos periféricos ricos em capilares e metabolicamente mais ativos, modificando o metabolismo pós-prandial usual.

O resultado clínico deste efeito seria uma redução dos níveis pressóricos no período pós-prandial associado ao consumo de álcool, influenciando a variação usual do nível pressórico durante as 24h seguintes.

A duração e a magnitude clínica desse efeito podem depender do momento e da forma de administração do álcool. Com isso altera-se as variações circadianas da pressão arterial, mesmo após o período pós-prandial. Em indivíduos obesos e hipertensos, onde observa-se alterações dos mecanismos de controle, a reprodutibilidade desses efeitos pode representar um novo campo de atuação nas intervenções multifatoriais na redução de morbidade cardiovascular.

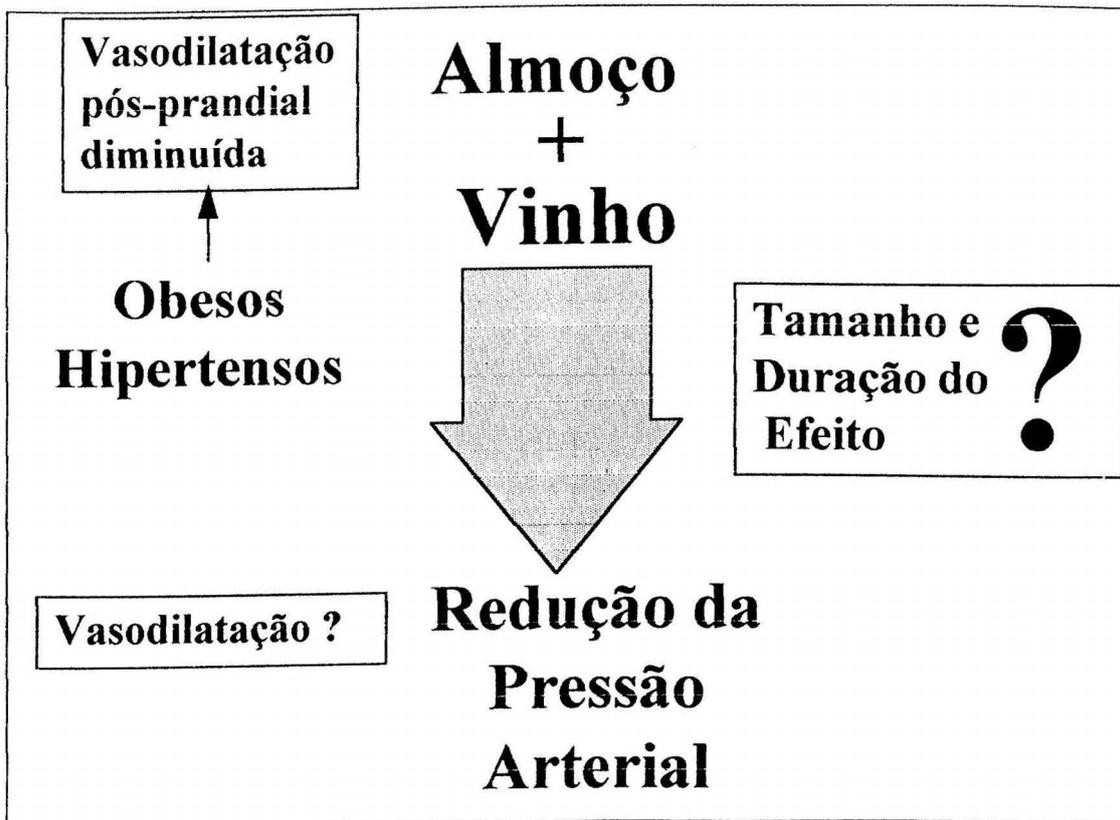


Figura 1. Quadro teórico

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo Principal

Medir os efeitos de 2 copos de vinho tinto (250ml - 23 g de etanol) sobre a pressão arterial no período pós-prandial junto com um almoço padrão em indivíduos obesos e hipertensos.

B. Objetivo Secundário

Quantificar as modificações na pressão arterial diurna e noturna provocadas pelo consumo de vinho associado a um almoço padronizado.

V. HIPÓTESES

A. Hipótese Conceitual

O consumo de uma dose moderada de vinho com uma refeição em indivíduos hipertensos obesos produz um efeito redutor da pressão arterial no período pós-prandial, modificando o comportamento dos níveis pressóricos por um período de vinte e quatro horas.

B. Hipóteses Operacionais

Hipótese Principal

Em indivíduos obesos hipertensos, a administração de vinho tinto (250 ml), de forma randomizada cruzada, junto a um almoço padronizado (650Kcal), não se associa a alterações da pressão arterial média no período pós-prandial.

Hipótese Secundária

Em indivíduos obesos hipertensos, administração de vinho tinto (250 ml) junto a um almoço padronizado (650Kcal), não se associa a alterações nos padrões da pressão arterial média e frequência cardíaca diurna, noturna e total.

VI. MÉTODOS

A. Delineamento

O estudo foi delineado como um experimento cruzado aberto.

B. População e Seleção

A população a partir da qual selecionou-se a amostra consistia de indivíduos de meia-idade com risco aumentado para doença cardiovascular. Foram selecionados nos ambulatórios de Cardiologia, Medicina Interna e na Unidade de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos aqueles que aceitaram participar do estudo após informados, com as seguintes características concomitantes:

-homens entre 35 e 64 anos de idade e mulheres pós-menopausa (última menstruação há mais de um ano), com menos de 64 anos e ;

-hipertensão arterial sistêmica: definida como pressão maior que 140/90 mmHg conforme critérios diagnósticos correntes no período de estudo¹⁴⁹, ou o uso de drogas anti-hipertensivas, e;

-obesos de ambos os sexos com índice de massa corporal (IMC) maior que 30 Kg/m^2 , ou então, mulheres com IMC maior que $27,3 \text{ Kg/m}^2$ e relação cintura-quadril (RCQ) maior que 0,95 e homens com IMC maior que $27,8 \text{ Kg/m}^2$ e RCQ maior que 1,05^{14,162}.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo aqueles que:

-bebiam 3 ou mais doses diárias de álcool (aproximadamente 30 g/dia de álcool). Considerou-se 18,5 g de álcool por garrafa de cerveja (600 ml), 11g por copo de vinho (120mL) e 8g por dose de bebida destilada (25mL)¹⁶³;

-faziam uso de hipoglicemiantes orais ou insulina, sabidamente diabéticos, ou com teste oral de tolerância a 75g de glicose com critérios diagnósticos para *diabetes mellitus* ou intolerância à glicose;

-apresentavam sintomas clínicos de cardiopatia isquêmica;

-eram portadores de doenças graves que os impedia de participar do estudo ou faziam uso de fármacos com potencial efeito no controle glicêmico, exceto anti-hipertensivos;

-apresentavam rede venosa periférica inadequada à punção;

-faziam parte de outro estudo cujo delineamento afetasse a realização deste.

C. Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi calculado a partir de uma análise do efeito do álcool nos níveis de glicose e insulina pós-prandiais, correspondente à hipótese de um projeto delineado com a mesma população-alvo avaliando os efeitos metabólicos do álcool. Utilizou-se estudos experimentais encontrados na literatura^{139,164,165} para obter-se uma estimativa do tamanho do efeito. Considerou-se clinicamente relevante uma redução de 15% nos níveis de glicose na primeira hora, valor aproximado a um desvio-padrão da média. Estimou-se ser necessário uma amostra de 12 indivíduos assumindo-se uma margem de 5% para o erro aleatório e uma capacidade de 80% de encontrar uma diferença realmente existente entre os grupos¹⁶⁶. Para compensar perdas selecionou-se um total de 15 indivíduos.

D. Preparação para a Intervenção

Avaliação Inicial

Os indivíduos que apresentavam as características da população-alvo foram encaminhados aos pesquisadores para uma avaliação inicial. Nesta, após serem fornecidas as informações pertinentes e obtido o consentimento informado (Anexo), definiu-se a

elegibilidade do indivíduo a partir de um questionário padronizado com os critérios de inclusão e de exclusão e das seguintes variáveis antropométricas obtidas pelos pesquisadores:

-peso e altura, em uma balança aferida periodicamente (peso em intervalos de 100g e altura em 0,5cm);

-circunferências ao nível da cintura (cicatriz umbilical) e quadril (maior protrusão do quadril visto lateralmente), com uma fita métrica milimetrada;

-diâmetro abdominal sagital, medido com um paquímetro ao nível da cicatriz umbilical com o indivíduo em decúbito dorsal;

-circunferência na altura média do braço;

-pressão arterial sistólica (Korotkoff I) e diastólica (Korotkoff V), utilizando-se a média de duas medidas com o paciente sentado.

Também nessa avaliação inicial, os indivíduos foram orientados a manter uma dieta regular e abstinência alcoólica nas 36 horas precedentes ao estudo.

Preparo

Após a avaliação programaram-se as datas do experimento com um intervalo entre 1 e 4 semanas entre os dois dias do experimento cruzado. Foram fornecidas, de forma oral e escrita, as orientações relativas ao preparo dos participantes, a ser realizado previamente aos dois períodos de estudo, que consistiram em:

Dieta: manter a dieta regular, evitando mudanças no tipo de comida e no número de refeições nos 3 dias anteriores ao estudo;

Bebidas alcoólicas: evitar a ingestão de bebidas alcoólicas nas 36 horas anteriores ao estudo;

Fumo: Aos fumantes foi orientado a manutenção do consumo usual;

Atividades físicas e diárias: Manter atividades usuais;

Sono: Dormir no horário habitual nos dias precedentes e tentar dormir próximo às 22h no dia do estudo;

Medicação: Seguir orientação dos pesquisadores quanto à suspensão das medicações, suspendendo as drogas com efeito anti-hipertensivo 3 dias antes de cada período do estudo, continuando as drogas de uso permitidas pelos pesquisadores. Evitar o uso de fármacos sem prescrição médica durante todo o período do estudo;

Jejum: Não ingerir alimentos, exceto água e medicação, à partir das 20 horas do dia anterior ao estudo.

Durante o dia do estudo os pacientes deviam abster-se do consumo de bebidas alcoólicas, manter as mesmas rotinas do preparo e preencher um diário descrevendo as atividades realizadas.

Dia do Estudo

O estudo foi realizado durante os finais de semana em um ambiente calmo e climatizado na Unidade de Métodos Não-Invasivos do Serviço de Cardiologia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os participantes iniciaram o estudo no dia previamente marcado, chegando ao local de estudo entre às 7h30min e 8h. Aí foi definida a ordem entre intervenção e controle, através da abertura de um envelope individual lacrado, na ordem previamente sorteada, com a seqüência da intervenção.

Inicialmente foi observada a realização do preparo e aferidos peso e pressão arterial. Os participantes foram submetidos a punção venosa em membro superior, mantendo um escalpe heparinizado após a coleta de uma amostra de sangue.

Após a coleta, todos receberam um desjejum com composição e quantidades padronizadas e tiveram os monitores ambulatoriais de pressão arterial instalados.

Às 12h os participantes receberam a bebida da intervenção ou placebo, juntamente com uma refeição padronizada, sendo orientados a ingeri-los num período de 15 minutos. O almoço constituía-se essencialmente de carboidratos (macarrão, molho de tomate e goiabada) perfazendo 650 Kcal.

Solicitou-se que os participantes ficassem sentados no local de estudo até às 15h, quando recebiam o diário para preenchimento, sendo liberados para seus domicílios.

Retornaram ao local de estudo no dia seguinte para a retirada dos monitores de pressão arterial e entrega dos diários.

E. Intervenção

A intervenção consistiu-se na administração de uma dose de 250 ml de vinho tinto (23 g/álcool - vinho 11,5%/vol.), todo de mesma origem, juntamente ao almoço padronizado.

A bebida controle constituiu-se de água (200 ml) e suco de uva (50 ml), correspondente ao mesmo volume da intervenção e com uma complementação calórica que substitui o componente glicídico (45Kcal) mas não o alcoólico do vinho^{102,103,163}.

F. Medidas de Desfecho

Os monitores ambulatoriais de pressão arterial (MAPA; Modelo 90207; SpaceLabs Medical, Inc. USA) foram programados para medir automaticamente a pressão arterial a cada 15 minutos durante o dia (08h às 22h) e a cada 20 minutos durante a noite (22h às 08h). No período pós-prandial de 3h, durante o qual os pacientes permaneceram no local de estudo, as medidas foram obtidas a cada 10 minutos. Foi utilizado o mesmo aparelho, manguito e braço durante os dois períodos de estudo em cada participante.

Foi utilizado o resultado das médias horárias gerados pelo programa de análise do próprio sistema das variáveis pressão sistólica, diastólica, frequência cardíaca e pressão arterial média, esta última derivada de cálculos do programa.

A medida de desfecho principal foi a pressão arterial média pós-prandial, definida como a média horária das 3 primeiras horas após a intervenção da pressão arterial média calculada pelo MAPA.

Avaliou-se como hipóteses secundárias a pressão arterial e frequência cardíaca nos seguintes intervalos: diurno (12h - 22h), noturno (22h - 7h) e total (12h - 7h). Os valores horários médios de pressão arterial sistólica, diastólica e da frequência cardíaca foram analisados para todos os períodos de tempo estudados.

Calculou-se o descenso noturno absoluto da pressão arterial, ou seja, a diferença entre a pressão arterial sistólica diurna e noturna, e o descenso noturno relativo, que corresponde à

razão entre essa diferença e a pressão sistólica média diurna. Foram considerados *dippers* os indivíduos que tinham um descenso noturno relativo maior que 10%¹⁵⁵.

O intervalo de tempo em que os indivíduos ficaram monitorizados antes da intervenção (das 8h às 12h) foi utilizado como linha de base para calcular as diferenças de pressão arterial entre os dois dias do experimento.

G. Análise Estatística

Foi usado o teste *t* de Student para amostras pareadas para comparar a pressão arterial entre os dias de intervenção e placebo.

Todos os períodos de estudo definidos foram comparados através da diferença computada entre a linha de base (8h - 12h) e o intervalo de interesse.

Tentou-se identificar o possível efeito das características individuais da amostra e dos níveis estimados da concentração sanguínea máxima de etanol, através da equação de Widmark¹⁶⁷,

$$C_0 = D / \text{Peso} \cdot V_d$$

Onde:

C_0 = Concentração máxima sanguínea de etanol (mg/dl);

D = Dose de etanol ingerida (g/Kg)

Peso = (Kg)

V_d = Volume de distribuição (l/Kg), sendo o $V_d = 0,68$ nos homens e $V_d = 0,55$ nas mulheres.

no tamanho de efeito do desfecho principal. Essas características foram testadas através do coeficiente de correlação de Pearson. A partir desta estratégia selecionaram-se os potenciais confundidores de efeito analisados através de regressão linear múltipla.

Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças maiores que 5% entre as comparações.

II. Aspectos éticos

O presente projeto trata de fatores de risco responsáveis por uma grande parte da morbimortalidade da população ocidental. Poucas intervenções têm-se demonstrado efetivas

em ensaios clínicos randomizados na redução do risco cardiovascular em pacientes não portadores de doença cardiovascular quando consideradas as causas multifatoriais. Portanto, o esclarecimento de possíveis efeitos protetores de um hábito de consumo corrente, sobre os fatores de risco cardiovascular, justifica a realização deste estudo.

Em relação ao protocolo utilizado, o uso de uma dose isolada, enfatizando-se o aspecto científico da intervenção aos indivíduos, não parece apresentar riscos de adição ao consumo de álcool. Além do que, a quantidade empregada no experimento não atinge níveis considerados ilegais para conduzir veículos automotores^{168,169}. Entretanto, como segurança, os indivíduos foram aconselhados a não realizar atividades de possível risco individual ou coletivo durante o efeito do álcool.

Os indivíduos foram informados sobre os objetivos, potenciais riscos e estrutura de apoio disponível, após o que assinaram um termo de consentimento concordando em participar do estudo.

O protocolo deste estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, considerado-o como estudo de risco mínimo.

O estudo foi financiado parcialmente pelo FIPE, através do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA e por verbas de pesquisa dos orientadores.

VII. RESULTADOS

Entre setembro de 1996 a agosto de 1997 treze indivíduos completaram o estudo, sendo oito mulheres e cinco homens. Outros dez participantes foram excluídos antes de instalarem o equipamento de monitorização ambulatorial de pressão arterial. Nestes indivíduos, o envelope com a ordem de randomização foi mantido lacrado. Um participante foi excluído por falha de registro do equipamento de monitorização.

De acordo com a randomização, seis pacientes receberam vinho no primeiro período, enquanto sete receberam vinho no segundo período. A ordem da randomização e os indivíduos excluídos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Ordem da randomização e motivos de exclusão de participantes.

Indivíduo	Ordem Estudo	Crítério Exclusão
01	Vinho - Placebo	Incluído
02	Lacrado*	Rede venosa periférica inadequada à punção
03	Lacrado*	Pressão arterial maior que 180/110 no dia do estudo
04	Placebo - Vinho	Incluído
05	Placebo - Vinho	Incluído
06	Lacrado*	Rede venosa periférica inadequada à punção
07	Vinho - Placebo	Incluído
08	Placebo - Vinho	Incluído
09	Vinho - Placebo	Incluído
10	Lacrado*	Consumo excessivo de álcool
11	Lacrado*	Normotenso (PA < 130/85)
12	Lacrado*	Não compareceu
13	Placebo - Vinho	Incluído
14	Placebo - Vinho	Incluído
15	Vinho - Placebo	Falha no registro do MAPA
16	Lacrado*	Normotenso (PA < 130/85)
17	Vinho - Placebo	Incluído
18	Vinho - Placebo	Incluído
19	Vinho - Placebo	Incluído
20	Lacrado*	Rede venosa periférica inadequada à punção
21	Lacrado*	Rede venosa periférica inadequada à punção
22	Placebo - Vinho	Incluído
23	Lacrado*	Não compareceu
24	Lacrado*	Não compareceu
26	Placebo - Vinho	Incluído

Os indivíduos em negrito completaram o estudo.

* Os envelopes com a ordem de randomização foram mantidos lacrados naqueles que não participaram do estudo.

As características dos treze indivíduos que participaram do estudo estão na Tabela 2. A média das concentrações sanguíneas máximas de etanol, estimadas pela Equação de Widmark, foi 55.2 (8.8)mg/dl nas mulheres e 33.7 (4.9)mg/dl nos homens.

Tabela 2. Características da amostra do experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.

Caraterística (n=13)	Valores*
Idade (anos)	55 (43-65)
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	33,3 (28,1- 39,6)
Relação cintura: Quadril	0,97 (0,90 - 1,04)
Diâmetro Sagital Abdominal(cm)	26,3 (21,8 - 31,0)
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)**	152 (129 - 175)
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)**	98 (77 - 120)
Duração da Hipertensão (>5 anos)	9
Medicação Anti-hipertensiva	11
Fumantes	2
Consumo usual de álcool (g/semana)	74,6 (0 - 361)
Abstêmios	5

*Valores notados como mediana (percentil 10 - percentil 90) ou número de indivíduos.

**Pressão arterial no consultório

A Figura 2 apresenta os valores médios horários de pressão arterial sistólica, diastólica e média, além da frequência cardíaca durante todo o intervalo de 24 horas analisado. Observa-se na Figura 2 que, durante o consumo de vinho, houve uma aparente redução da pressão arterial por várias horas no intervalo diurno, aproximando-se dos valores encontrados no estudo com placebo durante a noite.

Quando corrigida pelas diferenças de linha de base, através do intervalo de pré-intervenção, a análise das curvas de pressão arterial média, na Figura 3, mostram que a redução associada ao consumo de vinho apareceu após a primeira hora e permaneceu por várias horas, apesar de estatisticamente significativa somente entre a segunda e quarta hora após a intervenção. A maior diferença na pressão arterial média entre placebo e vinho foi de 8,5 (11,8) mmHg, $p = 0,02$, ocorrendo 3 horas após a intervenção.

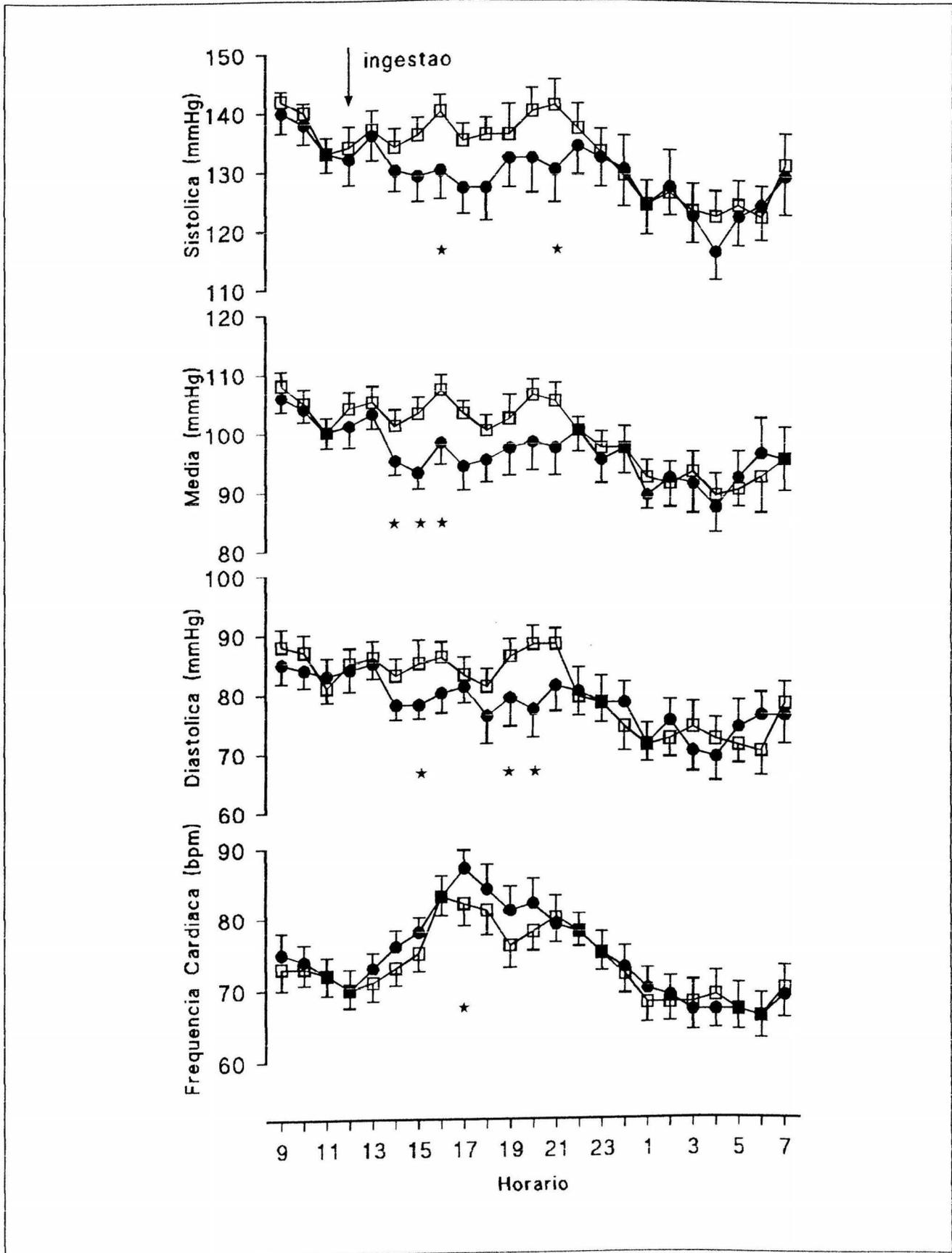


Figura 2. Médias horárias e erros-padrões da pressão arterial sistólica, média, diastólica e frequência cardíaca durante os períodos vinho e placebo dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre os efeitos do vinho junto ao almoço (Caixa aberta: placebo; Círculo cheio: vinho; * = $P < 0,05$)

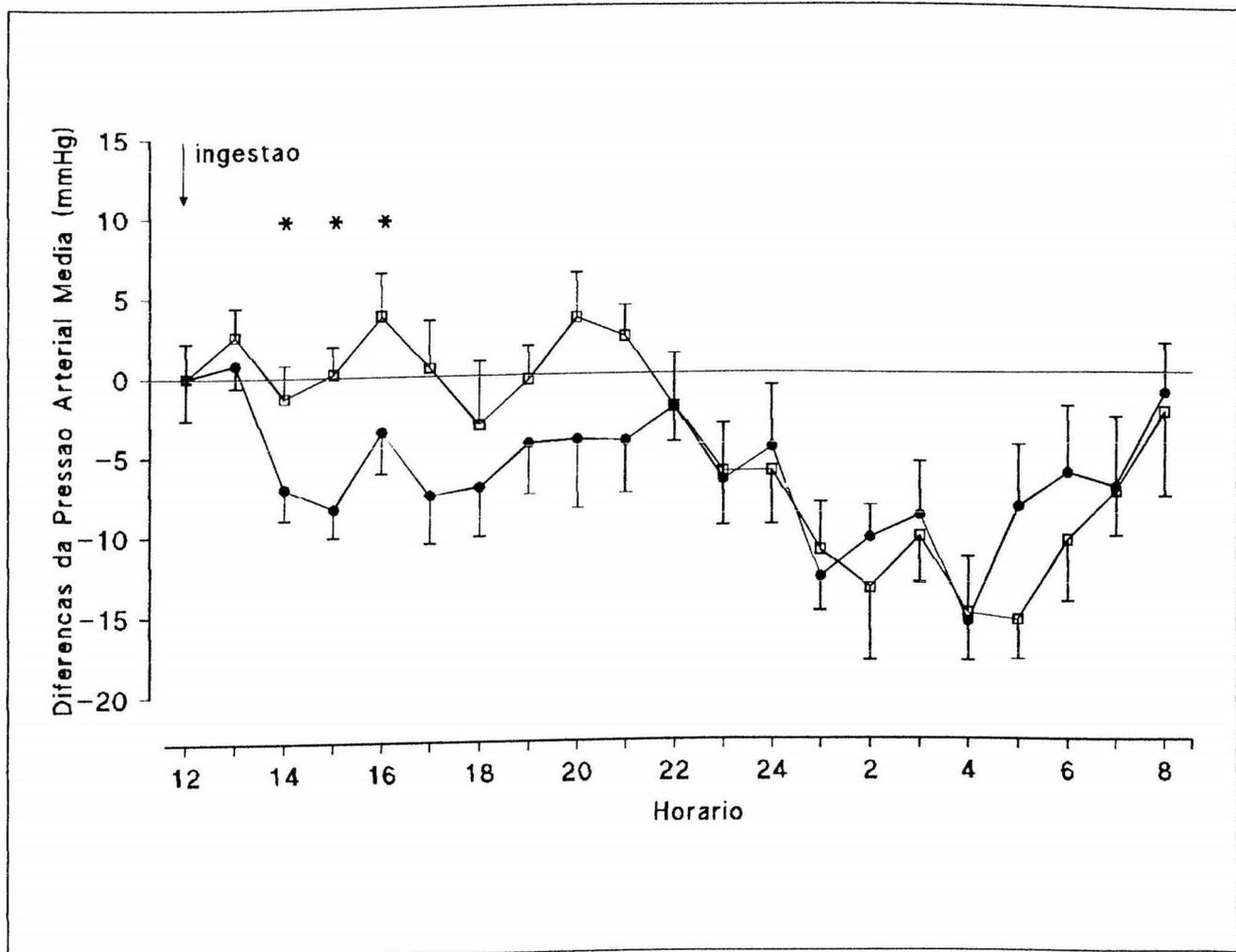


Figura 3. Diferenças entre as médias horárias da pressão arterial média e os valores do intervalo pré-intervenção no vinho e placebo dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre os efeitos do vinho junto ao almoço (Caixa aberta: placebo; Círculo cheio: vinho; $*=P<0,05$)

A análise do efeito do vinho nos intervalos definidos *a priori* está demonstrada na Tabela 2. As médias de pressão arterial sistólica, diastólica e média das dezenove horas avaliadas foram similares entre os dois períodos de estudo. Após a ingestão do vinho, a pressão arterial média correspondente ao intervalo pós-prandial de 3h foi estatisticamente significante menor. Um efeito menor e estatisticamente limítrofe foi observado na pressão arterial média diurna (12h - 22h). As pressões arteriais sistólica e diastólica no intervalo pós-prandial e diurno apresentaram as mesmas tendências.

Não houve efeitos evidentes da ingestão de vinho com o almoço sobre a pressão arterial noturna.

Durante a ingestão de vinho observou-se uma tendência ao aumento da frequência cardíaca no intervalo pós-prandial de 3 horas, concomitantemente à redução da pressão arterial sistêmica (Tabela 4). Entretanto, este aumento foi estatisticamente significativo somente na quinta hora após a intervenção [3,2 (5,2)bpm; p=0,04].

Tabela 3. Pressão arterial sistêmica dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.

	Placebo	Vinho	Diferença Pré- Intervenção Placebo	Diferença Pré- Intervenção Vinho	Diferença entre os Períodos	p
Pressão Sistólica						
Pré-Intervenção	135,7 (8,8)	134,7 (12,1)				
Pós-Prandial 3h	135,7 (10,3)	131,9 (13,8)	0,0 (5,8)	-2,9 (6,7)	2,8 (9,4)	N.S.
Diurno (12h-22h)	137,2 (10,5)	130,5 (15,5)	1,5 (7,5)	-4,2 (9,4)	5,7 (12,8)	N.S.
Noturno (22h-7h)	126,1 (14,7)	125,2 (17,1)	-9,6 (12,2)	-9,6 (10,7)	-0,1 (13,5)	N.S.
Total (12h-07h)	135,7 (12,0)	128,0 (15,5)	-3,8 (9,2)	-6,8 (8,6)	3,0 (12,8)	N.S.
Pressão Média						
Pré-Intervenção	102,8 (7,8)	101,8 (9,4)				
Pós-Prandial 3h	103,3 (8,6)	97,0 (8,6)	0,5 (4,6)	-4,8 (5,4)	5,3 (7,7)	0,03
Diurno (12h-22h)	103,5 (7,4)	96,8 (11,3)	0,6 (5,7)	-5,0 (6,6)	5,7 (9,6)	0,05
Noturno (22h-7h)	92,8 (10,8)	92,6 (12,8)	-10,0 (9,8)	-9,2 (6,8)	-0,8 (8,9)	N.S.
Total (12h-07h)	98,4 (8,7)	94,8 (11,3)	-4,4 (7,3)	-7,0 (5,2)	2,6 (8,8)	N.S.
Pressão Diastólica						
Pré-Intervenção	84,3 (8,1)	83,8 (10,9)				
Pós-Prandial 3h	84,3 (9,4)	80,1 (8,2)	0,0 (4,7)	-3,7 (9,2)	3,7 (9,2)	N.S.
Diurno (12h-22h)	84,5 (8,5)	79,3 (11,3)	0,2 (7,1)	-4,5 (6,0)	4,7 (10,2)	N.S.
Noturno (22h-7h)	73,4 (10,3)	74,2 (11,5)	-10,9 (9,6)	-9,5 (5,5)	-1,3 (8,6)	N.S.
Total (12h-07h)	79,3 (8,9)	76,9 (10,8)	-5,0 (8,9)	-6,9 (4,5)	1,8 (8,6)	N.S.

Valores notados como média (desvio-padrão); N.S. = não significante.

Tabela 4. Frequência cardíaca dos 13 participantes de um experimento cruzado sobre o efeito do vinho com uma refeição na pressão arterial de 24h.

	Placebo	Vinho	Diferença Pré-Intervenção Placebo	Diferença Pré-Intervenção Vinho	Diferença entre os Períodos	p
Frequência Cardíaca						
Pré-Intervenção	72,0 (9,0)	72,2 (8,4)				
Pós-Prandial 3h	72,8 (8,7)	75,8 (7,4)	0,8 (2,5)	3,6 (4,2)	-2,8 (4,7)	0,05
Diurno (12h-22h)	77,6 (8,7)	80,1 (7,4)	5,7 (4,4)	7,9 (6,5)	-2,2 (5,7)	N.S.
Noturno (22h-7h)	69,2 (10,3)	69,2 (9,3)	-2,7 (7,0)	-3,0 (4,5)	-0,3 (6,1)	N.S.
Total (12h-07h)	73,6 (9,0)	75,0 (7,8)	1,7 (4,8)	2,7 (4,7)	-1,0 (5,1)	N.S.

Valores notados como média (desvio-padrão); N.S. = não significante.

Similarmente à resposta encontrada em indivíduos normais, a pressão arterial dos indivíduos estudados reduziu-se durante a noite. Durante o consumo de vinho a redução noturna da pressão arterial sistólica foi de 5.3 (10.2)mmHg, estatisticamente menor que a redução observada durante o placebo, que foi de 11.1 (8.0)mmHg ($p=0.03$). No período placebo, 5 participantes apresentaram um descenso noturno da pressão arterial sistólica maior que 10%, caracterizando-os como *dippers*, enquanto somente 2 participantes tiveram a mesma proporção de redução durante o consumo de vinho.

Os efeitos do vinho na pressão arterial média pós-prandial não foi modificado pela ordem de randomização, sexo, peso, distribuição da gordura corporal, pressão arterial antes da randomização, nível sanguíneo máximo estimado de etanol ou hábitos de consumo de álcool. Já a diminuição do descenso noturno provocada pelo álcool foi diretamente correlacionada com o nível sanguíneo máximo estimado de etanol ($r=0,55$; $p=0,05$) e inversamente com o peso ($r= -0,59$; $p=0,03$). Na regressão linear múltipla, somente o peso esteve independentemente relacionado com a redução do descenso noturno provocada pelo álcool (Tabela 5), sugerindo que, mesmo com as limitações do tamanho da amostra para tais comparações, o efeito do vinho sobre o descenso noturno foi menor nos mais obesos.

Tabela 5. Regressão linear da redução do descenso noturno provocado pelo vinho em um experimento cruzado sobre o efeito do vinho junto ao almoço na pressão arterial de 24h.

Variáveis do Modelo	β	p
Peso (kg)	-0,29	0,03
Variáveis Fora do Modelo		
Consumo de álcool (g/sem)		0,88
Sexo (homem /mulher)		0,81
Alcoolemia estimada (mg/dl)		0,79
Diâmetro sagital (cm)		0,77
Ordem de randomização		0,53
Pressão arterial sistólica (mmHg)		0,40
Idade (anos)		0,11

Na Figura 4 estão demonstradas a diferença média de pressão arterial entre os dois momentos do estudo e as respostas individuais dos 13 participantes. Nela observamos que 3 participantes tiveram uma resposta inversa ao esperado, demonstrando um aumento da pressão arterial no intervalo pós-prandial. Avaliando separadamente estes três indivíduos, suas características demográficas não eram estatisticamente diferentes dos demais indivíduos quando comparadas de forma não-paramétrica através do teste de Mann-Whitney.

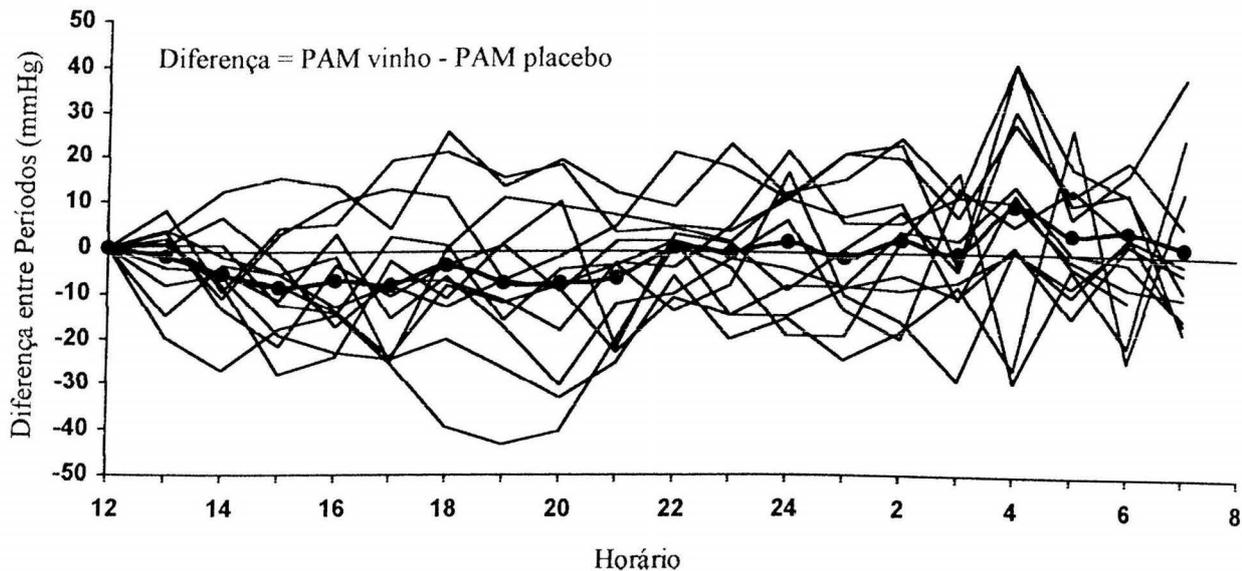


Figura 4. Diferenças horárias da pressão arterial média em mmHg dos 13 indivíduos e média (negrito) entre os períodos placebo e vinho no experimento sobre o efeito do vinho junto ao almoço na pressão arterial de 24h.

Apesar de observar-se significância estatística no desfecho principal do estudo, as demais comparações podem não ter atingido significância estatística pelo tamanho da amostra. Considerando o tamanho do efeito encontrado na pressão arterial média, com um poder de 80%, estimou-se ser necessário amostras de aproximadamente 17 indivíduos para o intervalo pós-prandial, 23 para o diurno e 90 para o intervalo total, a fim de encontrar diferenças estatisticamente significativas para um $p=0,05$, caso as diferenças encontradas em nosso estudo representem o tamanho real deste efeito na população.

VIII. DISCUSSÃO

Neste grupo de pacientes obesos hipertensos, demonstramos que a ingestão de uma dose moderada de álcool produz uma redução de, pelo menos, 5 mmHg na pressão arterial média no intervalo pós-prandial, persistindo em menor intensidade durante o restante do dia. A ingestão de vinho no almoço diminuiu, ou talvez antecipou, a redução noturna usual da pressão arterial, modificando o ritmo circadiano da pressão arterial. A tendência ao aumento da frequência cardíaca, simultaneamente à redução da pressão arterial, durante o consumo de vinho, sugere que a redução da pressão arterial ocorra através de um mecanismo de vasodilatação sistêmica.

Vários aspectos envolvidos nas diversas fases do estudo podem relacionar-se aos resultados encontrados.

A. Amostra

Durante o período de um ano, foram rastreados aproximadamente 50 pacientes. Aproximadamente a metade deles tinha critérios para participação e 13 deles completaram o estudo.

A proporção de participantes não compromete os resultados devido ao enfoque experimental fisiopatogênico do estudo. Os critérios rígidos de seleção permitiram uma homogeneização dos indivíduos selecionados, sem apresentar critérios de restrição que os diferenciem da população usual de indivíduos obesos hipertensos.

B. Delineamento

Optou-se pelo delineamento cruzado devido ao aspecto multifatorial potencialmente envolvido, tanto na fisiopatogenia das alterações na população em estudo, como dos efeitos da intervenção. Em consequência, obteve-se o pareamento das variáveis não mensuradas. Essa estratégia também reduz o número de indivíduos necessários para o estudo, por eles serem os seus próprios controles, além de diminuir as variações inespecíficas à intervenção, que teriam como consequência a diminuição do tamanho do efeito. Estes fatores positivos

do delineamento cruzado contrapõem-se a suas limitações intrínsecas, como a oscilação temporal da pressão arterial e a possibilidade teórica de haver interação com a intervenção prévia (independente de sua atividade biológica).

A randomização da ordem da intervenção permitiu controlar para os efeitos cumulativos de adaptação dos indivíduos ao estudo, efeitos residuais da intervenção anterior e aqueles atribuídos aos participantes na tentativa de colaboração com a pesquisa (Efeito Hawthorne).

Foi realizado um estudo aberto pelas limitações técnicas de mascaramento da intervenção (aparência, sabor e efeitos psicotrópicos). Entretanto, o objetivo maior do mascaramento é evitar erros sistemáticos na associação entre o fator em estudo (vinho) e o desfecho (pressão arterial). Aspectos culturais arraigados, presentes na amostra estudada, da contra-indicação ao consumo de álcool na presença de drogas e doenças cardiovasculares, além da ênfase do protocolo em relação ao desconhecimento da direcionalidade dos efeitos de curto prazo do consumo de álcool, ajudaram a minimizar esta potencial limitação. Em relação à medição dos desfechos, foi utilizado um método automatizado independente do observador. A informação sobre a ordem da intervenção somente foi aberta durante a análise final. Com isso reduziu-se potenciais vieses decorrentes da ausência de mascaramento.

C. Aferição dos Desfechos

O uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial permitiu a avaliação prolongada da pressão arterial com a menor interferência possível às atividades protocolares e usuais dos participantes.

Os intervalos entre as medidas foram iguais ou menores que os utilizados geralmente em condições clínicas e grande parte dos estudos. Com isso obteve-se maior homogeneidade entre as medidas, às custas de um potencial aumento na interrupção dos padrões de sono/vigília. Cabe aqui ressaltar que o delineamento escolhido restringiu a possível influência disso sobre os resultados.

A determinação *a priori* de intervalos para a análise traz à tona a discussão indefinida na literatura entre a utilização de horários fixos para definir sono/vigília ou o uso dos horários definidos a partir do diário de atividades do paciente. Esta questão é mais relevante quando se realiza um exame único com objetivo diagnóstico ou terapêutico. Optamos por utilizar intervalos fixos para reduzir os recursos estatísticos necessários caso fossem

comparados intervalos de tempo variados. Os participantes do estudo foram orientados a reproduzir os padrões de sono/vigília nos dois momentos do estudo, com o objetivo de reduzir co-intervenções associadas atividade física e sono.

O intervalo pós-prandial foi definido a partir de variáveis bioquímicas cujo pico aproximado ocorre em duas horas^{139,164,165}. Simultaneamente à análise dos intervalos, analisou-se as médias horárias, auxiliando na identificação de discrepâncias entre os intervalos definidos e o comportamento circadiano da intervenção.

A utilização da pressão arterial média, calculada automaticamente pelo equipamento, como medida de desfecho principal teve como objetivo reduzir a variabilidade das medidas. Optou-se por utilizar a pressão arterial média tendo-se em conta a ausência de consistência da literatura de efeitos diferentes do álcool sobre as pressões arteriais sistólica e diastólica. Nossos resultados mostram a mesma direcionalidade da pressão sistólica e diastólica em todos intervalos analisados. Isto sugere que o uso da pressão arterial média é capaz de representar o comportamento pressórico usual. Na análise do descenso noturno da pressão arterial utilizamos a pressão arterial sistólica, critério utilizado em estudos que avaliaram repercussões clínicas das alterações do descenso noturno^{155,156}.

D. Forma de Intervenção

A análise do estudo dos efeitos do álcool sobre o organismo depende de seu comportamento farmacocinético nas diversas fases envolvidas^{169,170}. O álcool é absorvido no estômago, intestino e cólon quando ingerido por via oral. Grande parte é absorvida no estômago e a absorção é quase absoluta no intestino. Com isso, o conteúdo e a velocidade do esvaziamento gástrico influem na velocidade com que o etanol atinge o pico plasmático máximo (geralmente 30-90 min). Consequentemente há uma redução no pico de etanol quando este é consumido junto às refeições. Após a absorção, com sua lipossolubilidade, ele é rápida e amplamente distribuído por todos tecidos e fluidos do organismo. Portanto, experimentos com infusões intravenosas de álcool produzem um pico plasmático de álcool maior e mais rápido, perdendo o comportamento usual que ocorre quando ingerido junto às refeições.

O uso concomitante de suplementação dietética em alguns trabalhos^{65,136,139,142,143} parece ter produzido um efeito hipotensor mais consistentemente durante a ingestão de álcool, diferentemente daqueles que utilizaram somente álcool, onde observou-se tanto redução¹³⁵ como aumento¹³⁸ da pressão arterial

pós-prandial. Em nosso estudo optamos pela administração oral a fim de reproduzir a cinética esperada do consumo de álcool junto às refeições. Outra razão do uso de dose e tipo de bebida usuais é o fato de que assim reproduz-se as condições observadas nos estudos populacionais que evidenciam os potenciais benefícios do consumo regular de álcool.

A ingestão calórica concomitante ao consumo de álcool influi na sua absorção. Entretanto, mesmo sendo o álcool um componente energético de mais rápida absorção¹⁶³, não contribui para a produção de reservas energéticas^{102,103,169}. Dos experimentos analisados não há consenso na forma de compensar nos grupos placebo as calorias existentes no álcool. Alguns utilizaram placebos isocalóricos ao álcool^{165,132,139,141,143} e outros isovolumétricos¹³⁶ não identificando-se tendências sistemáticas nos resultados dependentes dessa variável. Assim mesmo, optamos por realizar o estudo utilizando um placebo isovolumétrico, diminuindo as alterações farmacocinéticas na absorção do álcool e com complementação calórica para o componente glicídico, mas não para o alcoólico do vinho, já que este não contribui de forma efetiva no conjunto energético utilizado.

O álcool é metabolizado por três mecanismos distintos. A maior rota de metabolismo do álcool ocorre através de uma enzima citosólica, a desidrogenase alcoólica (ADH). Essa enzima promove a oxidação do etanol, principalmente pela redução de NAD para NADH, produzindo acetaldeído, além de modificar o estado de oxí-redução intracelular favorecendo a produção de lactato a partir de piruvato. O acetaldeído produzido tem sido implicado como um componente extremamente reativo, sendo associado aos efeitos metabólicos e hemodinâmicos do álcool. A oxidação do acetaldeído depende da enzima aldeído desidrogenase. Essa enzima apresenta um expressão fenotípica variada entre indivíduos e populações, sendo particularmente deficiente em parte da população oriental. Essa deficiência pode explicar a maior magnitude dos efeitos hemodinâmicos associados ao álcool em orientais^{132,139,142}, onde observa-se uma associação entre o acúmulo de acetaldeído e a intensidade do efeito^{137,140}.

O segundo mecanismo é através do sistema microsomal do retículo endoplasmático liso, conhecido como sistema microsomal de oxidação do etanol. Este sistema é induzível pelo álcool e por outras drogas que atuam sobre o citocromo P-450, sendo o principal mecanismo de adaptação de metabolização no consumo crônico elevado de álcool.

O terceiro e de menor importância é dependente de catalases inespecíficas presentes nos peroxissomos. Mesmo com a interação desses mecanismos, a eliminação do álcool obedece essencialmente a uma cinética de ordem zero, eliminando quantidades constantes de álcool com o tempo, independente dos níveis plasmáticos.

Apesar de sua cinética de ordem zero nas doses de consumo usuais, seus efeitos sobre o sistema cardiovascular podem apresentar uma variação do efeito dependente da dose. Poucos estudos fizeram comparações diretas da dose-efeito, tornando limitada a implicação das doses nas diferenças, já que outros aspectos metodológicos variam simultaneamente entre os estudos. A maior parte deles utilizou doses ponderadas para o peso, variando entre 0,5 g/kg a 1,3 g/kg de etanol, não se identificando claramente variações dos efeitos hemodinâmicos neste gradiente. O trabalho de Rosito *et al*¹³⁴ mostra que uma dose fixa de 30g de álcool produzia um maior efeito redutor da pressão arterial no período pós-prandial do que uma dose de 60g, esta última ainda implicada em um aumento rebote no período noturno. Outro estudo¹⁶⁴ avaliou dose-resposta em variáveis metabólicas, onde observou-se menores concentrações de glicose e insulina com uma dose de 0,5g/kg de etanol do que placebo e 1g/kg de etanol. Estes achados podem sugerir que os efeitos agudos potencialmente benéficos do álcool ocorram com a quantidade de álcool presente em 2-3 doses de álcool, diminuindo com doses maiores. Nosso estudo utilizou uma dose fixa de álcool correspondente a aproximadamente duas doses de álcool (23g de etanol), produzindo-se com isso doses de álcool entre 0,2 e 0,37g/kg, substancialmente menores que os outros estudos, porém, ainda capaz de produzir efeitos hemodinâmicos significativos

Além da resposta hemodinâmica diferenciada associada à metabolização variada do álcool, outras características populacionais ainda não foram estudadas. Experimentos de curto prazo em hipertensos só foram realizados em indivíduos de origem oriental. Em não-orientais, existem evidências a partir de estudos de retirada em indivíduos com consumo exagerado, fora do escopo do presente estudo. Outra questão relevante é a obesidade, não avaliada especificamente nos estudos descritos e que pode ter influência nos efeitos do álcool, considerando-se os aspectos multifatoriais já ressaltados.

E. Resultados

Pressão Arterial Pós-prandial

Quando diretamente comparada com outros estudos, a redução de curto prazo da pressão arterial associada ao uso de álcool encontrada em nosso estudo é similar e consistente.

Riff *et al*¹³⁵ ministraram 81g de whisky a 17 homens normais, analisando os efeitos hemodinâmicos de forma invasiva por 90 minutos. Encontraram uma redução de aproximadamente 8 mmHg no pico plasmático de álcool quando submetidos a exercício

físico. Os demais parâmetros hemodinâmicos sugerem que o efeito ocorreu através de uma diminuição da resistência periférica.

Kupari *et al*¹³⁶ encontrou resultados semelhantes ministrando 0,5g/kg de vodka e seguindo os efeitos por 3 horas, utilizando medidas ecocardiográficas para inferir a diminuição da resistência periférica. O mesmo grupo realizou outro estudo¹³⁷ comparando os resultados de europeus e chineses, observando uma redução marcada da pressão arterial naqueles que acumulavam acetaldeído.

Kawano *et al*¹³⁹, administrando 1 ml/kg de álcool com a janta para 12 homens japoneses entre 43 e 69 anos com hipertensão arterial essencial leve, observaram uma redução maior, de aproximadamente 20 mmHg. Especulou-se que, em parte, esses últimos achados devessem ao acúmulo de acetaldeído, uma vez que orientais têm a função/expressão de aldeído desidrogenase alterada. Outro estudo deste grupo¹⁴², em 13 japoneses entre 22 e 70 anos submetidos ao mesmo protocolo, mostrou resultados semelhantes.

Stott *et al*¹⁴³, estudando 10 indivíduos normotensos, encontraram uma redução não significativa de aproximadamente 5 mmHg por algumas horas após a administração de uma dose de álcool de 1,3 g/kg junto com um 1 litro de suco de laranja e um lanche leve.

Em um estudo para avaliar a circulação coronariana, realizado por Pirwitz *et al*¹⁴⁵, utilizando a infusão endovenosa de etanol (0,5 ml/kg), observou-se uma redução de aproximadamente 6 mmHg associado a um aumento da frequência cardíaca.

Outros estudos, entretanto, apresentaram resultados diversos. Howes *et al*¹⁴¹ não observaram modificação da pressão arterial de 24h após quatro dias de consumo de 1g/kg de álcool pela noite, enquanto Ireland *et al*¹³⁸ encontraram um aumento de aproximadamente 8 mmHg da pressão arterial após a ingestão de 0,5ml/kg de etanol, não sendo possível especular um motivo para este achado em seu protocolo de pesquisa.

Iwase *et al*¹⁴⁴, estudando japoneses por um curto período de tempo (90min), também encontraram um aumento de 8mmHg na pressão arterial logo após a ingestão de 0,6g/kg de etanol, porém observou-se um aumento do fluxo sanguíneo periférico após este aumento inicial, sugerindo um efeito vasodilatador após o pico inicial.

Duração do Efeito

O'Callaghan, Howes *et al*, em dois estudos^{65,141} mostraram em ocidentais normotensos, apenas uma pequena tendência de redução da pressão arterial após a ingestão de doses moderadas de álcool. Essa redução persistiu, entretanto, por um período de aproximadamente 8h. Kawano *et al*^{139,142} observaram em orientais hipertensos que, apesar da maior redução da pressão arterial, a duração desse efeito foi também de aproximadamente oito horas. Nos estudos de Howes *et al*¹⁴¹ e Stott *et al*¹⁴³ não é possível determinar a duração do efeito, provavelmente pela pequena redução obtida.

Rosito *et al*¹³⁴ observaram um efeito hemodinâmico de início mais tardio e dependente da dose, incluindo a redução da pressão entre a sexta e oitava hora nos indivíduos que utilizaram 30g de álcool e entre a segunda e quinta hora naqueles que ingeriram 60g de álcool.

Descenso Noturno e Rebote

O limiar entre os efeitos hemodinâmicos agudos, que duram aproximadamente oito horas após uma dose de álcool, e o aumento da pressão arterial associado ao consumo crônico elevado de álcool, é de difícil definição.

Os estudos de retirada em indivíduos hipertensos com consumo elevado de álcool^{81,127,130} sugerem a ativação de um possível mecanismo autonômico¹³⁶ responsável por um aumento reflexo da pressão arterial. Porém, é difícil inferir os mesmos mecanismos para os efeitos de curto prazo, uma vez que os indivíduos ainda não foram submetidos à exposição crônica ao álcool.

Nos estudos em que avaliou-se de forma prolongada o efeito do álcool, observou-se que o efeito redutor da pressão arterial provocado pelo álcool reduz-se de forma importante após uma semana de uso regular¹³². Com doses isoladas, Rosito *et al*¹³⁴ demonstraram um aumento da pressão arterial no período noturno no grupo que ingeriu 60g de álcool com o almoço. Uma leve tendência ao aumento da pressão arterial também foi observada no primeiro dia do estudo de Abe *et al*¹³². Em nosso estudo, a variabilidade da diferença entre os períodos de vinho e placebo observada no fim do intervalo noturno não nos permitiu identificar este rebote, apesar de que alguns indivíduos apresentaram níveis pressóricos maiores nesse intervalo durante o consumo de vinho.

Deve-se ter cautela nas interpretações relacionadas ao descenso noturno e rebote. A interação entre o momento em que o álcool é ingerido e as variações circadianas usuais da pressão arterial tornam difícil a identificação desses fenômenos, particularmente quando comparados protocolos de pesquisa diferentes.

A relação entre pressão arterial e padrões de consumo foi indiretamente aferida em dois estudos populacionais. Russel *et al*¹²⁶ encontraram um efeito hipertensor mais relacionado com a frequência de consumo do que com a quantidade ou com a interação desses fatores¹²⁶. Moreira *et al*¹³¹ mediu especificamente o tempo entre a medida da pressão arterial e o último consumo de álcool e encontrou um risco aumentado de medidas pressóricas elevadas naqueles que ingeriram álcool entre 13 e 24h antes da medida da pressão arterial, sugerindo a existência de um aumento rebote em condições da vida diária.

Com isso, os achados dos efeitos agudos do nosso trabalho são superponíveis àqueles das populações com características diversas da estudada por nós. Os efeitos pós-prandiais apresentaram uma magnitude semelhante aos estudos que utilizaram doses maiores de álcool. Nosso estudo pode não ter encontrado significância estatística em todos os desfechos estudados pelo limitado tamanho da amostra. Entretanto, a consistência dos achados com os referidos em outros estudos sugere que as diferenças encontradas realmente existam.

IX. CONCLUSÕES

Utilizando um protocolo que reproduz um padrão de consumo usual de álcool, observamos que a administração de dois copos de vinho junto ao almoço, em indivíduos hipertensos com obesidade central, produziu uma redução na pressão arterial pós-prandial detectável por monitorização ambulatorial da pressão arterial e clinicamente representativa.

A dose de vinho administrada é potencialmente capaz de manter as alterações produzidas por todo o intervalo diurno, de aproximadamente oito horas.

A modificação da pressão arterial pós-prandial e diurna reflete-se na diminuição da amplitude da variação circadiana da pressão arterial, representada pela diminuição da redução noturna fisiológica da pressão arterial.

X. IMPLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

A redução da pressão arterial induzida pelo álcool pode decorrer de vasodilatação periférica no intervalo pós-prandial - momento de grande atividade metabólica - podendo a partir daí influenciar favoravelmente o comportamento de rotas fisiológicas associadas a fatores de risco cardiovascular. Essas alterações podem ser particularmente importantes nos tecidos músculo-esquelético e lipídico, onde a metabolismo de glicose e gorduras é afetado pelo fluxo sangüíneo a estes tecidos.

A modificação do ritmo circadiano da pressão arterial pode ter duas implicações, ou seja, o aumento do risco cardiovascular pela diminuição do descenso noturno, ou, de forma inversa, um efeito benéfico decorrente da diminuição da carga pressórica provocada pelo álcool no intervalo diurno.

Cabe ressaltar que o estudo se ateu aos efeitos hemodinâmicos precoces do etanol contido em vinho tinto, não devendo ser interpretado como uma justificativa para a indicação de álcool para indivíduos hipertensos. Além disso, parece que os efeitos hemodinâmicos produzidos com o consumo agudo de álcool diminuem em um curto período de tempo.

Esse experimento evidencia uma implicação clínica direta. Durante a avaliação de pacientes hipertensos, tanto com medidas de consultório como em monitorização ambulatorial, é mister identificar o consumo de álcool por estes indivíduos, mesmo entre aqueles considerados "bebedores sociais", já que, mesmo neste grupo de indivíduos, há influência nos níveis pressóricos. A inobservância deste cuidado pode repercutir tanto na estratificação de risco como no planejamento terapêutico.

Algumas lacunas a serem preenchidas no conhecimento da influência do consumo de álcool nas doenças cardiovasculares, apesar de não testadas, tornam-se evidentes a partir dos dados expostos. Grande parte da redução de risco de doenças cardiovasculares associados ao consumo de álcool ainda não está explicada. O comportamento dos efeitos de curto prazo do álcool pode variar de acordo com o risco cardiovascular e características metabólicas das populações estudadas. Os efeitos de curto prazo, apesar de clinicamente relevantes, podem estar dissociados dos efeitos de longo prazo associados ao consumo de álcool. Diversos mecanismos podem estar implicados nos efeitos crônicos do álcool, não se excluindo a possibilidade que fatores hemodinâmicos, metabólicos e comportamentais atuem de forma conjunta.

A continuidade desta linha de investigação pode se dar por um experimento clínico de seguimento prolongado dirigido a avaliação do efeito do consumo regular de doses moderadas de álcool. Como desfechos poderiam ser avaliadas as modificações nos fatores de risco como, pressão arterial, peso e distribuição da gordura corporal, medidas intermediárias do comportamento metabólico, como sensibilidade insulínica, perfil lipídico, atividade coagulante, função endotelial e autonômica, atividade hormonal e eletrólitos. Além disso, com um tamanho de amostra adequado, talvez seja possível inferir alterações comportamentais utilizando-se doses e momentos variados de administração de álcool. Contudo, as implicações éticas de oferecer uma intervenção com potencial ambivalência entre efeitos benéficos e riscos associados são motivos de discussão. Talvez, as evidências atualmente existentes sirvam de subsídio a outras intervenções farmacológicas que mimetizem os efeitos hemodinâmicos do álcool.

XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SSMA-RS: Indicadores de Saúde, in Secretaria da Saúde e Meio Ambiente - RS (ed): Porto Alegre, RS, 1993:22
2. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, et al. Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em área metropolitana da região sul do Brasil. Prevalência e simultaneidade. *Rev Saúde Pública* 1993;27:43-48.
3. Achutti A, Achutti VR: Fatores de risco para aterosclerose. Elementos para descrição da situação no Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:427-431.
4. Lotufo PA: Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996;5:541-547.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
6. Swales JD: Hypertension octet: Pharmacological treatment of hypertension. *Lancet* 1994;344:380-385.
7. Davey Smith G, Song F, Sheldon TA: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *Br Med J* 1993;306:1367-1373.
8. Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
9. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al: Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996;45:699-706.
10. Després JP, Mallette A: Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:274-289.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
12. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
13. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC: Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. Estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:473-479.
14. National Institutes of Health Consensus on Development Conference Statement: Health implications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:1073-1077.
15. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM: Obesity. Impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-1476.
16. Gus M, Moreira LB, Pimentel M, Gleisner AL, Moraes RS, Fuchs FD: Associação entre diferentes indicadores de obesidade e hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1998;70:111-114.
17. Kaplan NM: Primary hypertension: Pathogenesis, in Kaplan NM (ed) *Clinical Hypertension* Baltimore, Williams & Wilkins; 1998:41-100.

18. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilutional bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
19. Kannel WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
20. Whelton PK, He J, Perneger TV, Klag MJ: Kidney damage in 'benign' essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:177-183.
21. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al... Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997;278:212-216.
22. Costa EA: Hipertensão arterial como problema de massa no Brasil: caracteres epidemiológicos e fatores de risco. *Ciência e Cultura* 1983;35:1642-1649.
23. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. in Anonymous Geneva, Switzerland, World Health Organization; 1998:
24. NIH: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report, in Anonymous Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Heart, Lung and Blood Institute; 1998:
25. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen JH: Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30:344-350.
26. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarret AR, Kumar NB, Aziz NM: Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994;74:632-639.
27. Giovannucci EL, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-334.
28. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al: Body size fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141:1117-1127.
29. Terry RB, Page WF, Haskell WL: Waist/hip ratio, body mass index and premature cardiovascular disease mortality in US Army veterans during a twenty-three year follow-up study. *Int J Obes* 1995;16:417-423.
30. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, et al: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. *JAMA* 1997;277:1539-1545.
31. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-685.
32. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al: Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269:483-487.
33. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C: Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-1141.
34. Björntorp P: The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Clin Sci* 1995;723:121-134.
35. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-1404.

36. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Ryb E, Sjöström L: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-1261.
37. Birmingham B, Dyer AR, Shekelle RB, Stamler J: Subscapular and triceps skinfold thickness body mass index and cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged employed men. *J Clin Epidemiol* 1993;46:289-302.
38. Hargreaves AD, Logan RL, Elton RA, Buchanan KD, Oliver MF, Riemersma RA: Glucose tolerance, plasma insulin, HDL-cholesterol and obesity: 12-years follow-up and development of coronary heart disease in Edimburgh men. *Atherosclerosis* 1992;94:61-69.
39. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharret AR, Brancatti FL, Heiss G: A metabolic syndrome in whites and african-americans: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1996;19:414-418.
40. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C: Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991;40:1323-1326.
41. Després JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C: Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54:471-477.
42. Ferland M, Després JP, Tremblay A, et al: Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *British J Nutr* 1988;61:139-148.
43. Sjöström L: Methods for measurement of the total and visceral adipose tissue volume and relationships between visceral fat and disease in 1006 severely obese subjects, in Oomura Y (ed): *Progress in Obesity Research*. John Libbey & Company Ltd. 1990:847-852.
44. Sjöström L, Kvist H, Cederblad A, Tylén U: Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, K and tritium. *Am J Physiol* 1986;250:736-745.
45. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE: Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br Med J* 1995;311:158-161.
46. Kvist H, Chowdhury B, Grangard U, Tylén U, Sjöström L: Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1351-1361.
47. Sjöström L, Kvist H: Regional body fat measurements with CT-scan and evaluation of anthropometric predictions. *Clin Sci* 1995;723:169-177.
48. Iribarren C, Sharp DS, Burchfiel CM, Petrovitch H: Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among japanese american men. *N Engl J Med* 1995;333:686-692.
49. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, et al. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996;57:253-259.
50. Rose G, Day S: The population mean predicts the number of deviant individuals. *Br Med J* 1990;301:1031-1034.
51. Leon DA, Chenet L, Shkolnikov VM, et al: Huge variation in mortality rates 1984-94. artefact, alcohol, or what? *Lancet* 1997;350:383-388.
52. Marmot M, Brunner E: Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *Br Med J* 1991;303:565-568.

53. McClure M: Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Review* 1993;15:328-351.
54. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee DG, Stampfer MJ: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine, or spirits? *Br Med J* 1996;312:731-736.
55. Murray CJL, Lopez AD: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
56. Gordon T, Doyle JT: Drinking and mortality. The Albany Study. *Am J Epidemiol* 1987;125:263-270.
57. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705-1714.
58. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988;319:267-273.
59. Friedman LA, Kinball AW: Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol* 1986;124:481-489.
60. Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC, et al: Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991;338:464-468.
61. Ole Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F: Alcohol consumption, serum low density lipoprotein cholesterol concentration, and risk of ischaemic heart disease: six year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Br Med J* 1996;312:736-741.
62. Hammar N, Romelsjö A, Alfredsson L: Alcohol consumption, drinking pattern and acute myocardial infarction. A case referent study based on the Swedish Twin Register. *J Intern Med* 1997;241:125-131.
63. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT: Beer binging and mortality: results from the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study, a prospective population based study. *Br Med J* 1997;315:846-851.
64. Langer RD, Criqui MH, Reed DM: Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:910-915.
65. O'Callaghan JC, Phillips PD, Krum H, Howes LG: The effects of short-term alcohol intake on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive "social" drinkers. *Am J Hypertens* 1995;8:572-577.
66. Nanji AA: Alcohol and ischemic hearth disease: wine, beer or both? *Int J Cardiol* 1985;8:487-489.
67. Klatsky AL, Armstrong MA: Alcoholic beverages choice and risk of coronary artery disease mortality: Do red wine drinkers fare best? *Am J Cardiol* 1993;71:467-469.
68. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD: Red wine, white wine, liquor, beer, and the risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997;80:416-420.
69. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tonnesen H, Jensen G, Sorensen TIA: Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. *Br Med J* 1998;317:844-847.
70. Renaud S, Legeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-1526.
71. Criqui MH, Ringel BL: Does diet or alcohol explain The French Paradox? *Lancet* 1994;344:1719-1723.
72. Frankel EN, Kanner J, German GB: Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993;341:454

73. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN: Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoprotein oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998;68:258-265.
74. Seigneur M, Bonnet J, Dorian B, et al: Effect of the consumption of alcohol, white wine, and red wine on platelet function and serum lipids. *J Appl Cardiol* 1990;5:215-222.
75. Renaud S, Morazain R, Godsey E: Nutrients, platelet functions and composition in nine groups of French and British farmers. *Atherosclerosis* 1986;60:37-48.
76. Renaud S, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC: Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1012-1017.
77. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-1011.
78. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C: Arrhythmias and the holiday heart: Alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-562.
79. Evans AE, Ruidavets J, McCrum EE, et al: Autres pays, autres coeurs? Dietary patterns, risk factors and ischaemic heart disease in Belfast and Toulouse. *Q J Med* 1995;88:469-477.
80. Gordon T, Doyle JT: Alcohol consumption and its relationship to smoking, weight, blood pressure, and blood lipids. The Albany study. *Arch Intern Med* 1986;146:262-265.
81. Wallace RB, Lynch CF, Pomrehn PR, Criqui MH, Heiss G: Alcohol and hypertension: Epidemiologic and experimental considerations. The Lipids Research Clinics Program. *Circulation* 1981;64:III-41-III-47.
82. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelau MS, Gérard MJ: Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination Data. *N Engl J Med* 1977;296:1194-1200.
83. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA: The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanent Study. *Circulation* 1973;4:628-636.
84. Gordon T, Ernst N, Fisher M, Rifkind BM: Alcohol and high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 1981;64:III-63-III-67.
85. Mänttari M, Tenkanen L, Alikoski T, Manninen V: Alcohol and coronary heart disease: the roles of HDL-cholesterol and smoking. *J Intern Med* 1997;241:157-163.
86. Savolainen MJ, Kesäniemi YA: Effects of alcohol on lipoproteins in relation to coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:243-250.
87. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP, Jr., Friedman GD, Selby JV: Alcohol consumption and insulin concentrations. Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation* 1993;88:2190-2197.
88. Fricker J, Fumeron F, Chabchoub S, Apfelbaum M, Girard-Globa A: Lack of association between dietary alcohol and HDL-cholesterol concentrations in obese women. *Atherosclerosis* 1990;81:119-125.
89. Ebenbichler CF, Kirchmair R, Egger C, Patsch JR: Postprandial state and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:286-290.
90. Patsch JR, Miesenböck G, Hopperwieser T, et al: Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscl Thromb* 1992;12:1336-1345.

91. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-354.
92. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, et al: Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997;100:1230-1239.
93. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, et al: Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin:cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein elevation. *Atherosclerosis* 1994;111:99-109.
94. Brewster AC, Lankford HG, Schwartz MG, Sullivan JF: Ethanol and alimentary lipemia. *Am J Clin Nutr* 1966;19:255-259.
95. Franceschini G, Moreno Y, Apebe L, et al: Alterations in high-density lipoprotein subfractions during postprandial lipidaemia induced by fat with and without ethanol. *Clin Sci* 1988;75:135-142.
96. Istvan J, Murray R, Voelker H: The relationship between patterns of alcohol consumption and body weight. *Int J Epidemiol* 1995;24:543-546.
97. Liu S, Serdula MK, Williamson DF, Mokdad AH, Byers T: A prospective study of alcohol intake and change in body weight among US adults. *Am J Epidemiol* 1994;140:912-920.
98. Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, et al: Association of the waist-to-hip ratio is different with wine than with beer or hard liquor consumption. *Am J Epidemiol* 1995;142:1-6.
99. Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y: Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996;27:125-129.
100. Cordain L, Bryan ED, Melby CL, Smith MJ: Influence of moderate daily wine consumption on body weight regulation and metabolism in healthy free-living males. *J Am Coll Nutr* 1997;16:134-139.
101. Suter PM, Jequier E, Schutz Y: Effect of ethanol on energy expenditure. *Am J Physiol* 1994;266:R1204-12.
102. Clevidence BA, Taylor PR, Campbell WS, Judd JT: Lean and heavy women may not use energy from alcohol with equal efficiency. *J Nutr* 1995;125:2536-2540.
103. Lands WEM: Alcohol and energy intake. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1101 S-1106 S.
104. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al: A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1988;128:549-558.
105. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Lancet* 1995;310:555-559.
106. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, et al: Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, protective, cross sectional population study (Bruneck study). *Br Med J* 1996;313:1040-1044.
107. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST: Alcohol intake and insulin levels. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:909-916.
108. Facchini F, Ida Chen Y, Reaven GM: Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1994;17:115-119.
109. Ben G, Gnudi L, Maran A, et al: Effects of chronic alcohol intake on carbohydrate and lipid metabolism in subjects with type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Am J Med* 1996;90:70-76.

110. Singh SP, Kumar Y, Snyder AK, Ellyin FE, Gilden JL: Effect of alcohol on glucose tolerance in normal and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Alcoholism* 1988;12:727-730.
111. Koivisto VA, Tulokas S, Toivonem M, Haapa E, Pelkonen R: Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1612-1614.
112. Kiechl S, Willeit J, Egger G, Oberhollenzer M, Aichner F: Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: Evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. Results from the Bruneck Study. *Stroke* 1994;25:1593-1598.
113. Lian C: L'alcoolisme, cause d'hypertension artérielle. *Bull Acad Med* 1915;74:525-528.
114. Harburg E, Ozgoren F, Hawthorne VM, Schork MA: Community norms of alcohol usage and blood pressure: Tecumseh, Michigan. *Am J Public Health* 1980;70:813-820.
115. Trevisan M, Krogh, V, Farinero E, Panico S, Mancini M: Alcohol consumption, drinking pattern and blood pressure: Analysis of data from the Italian National Research Council Study. *Int J Epidemiol* 1987;16:520-527.
116. Strogatz DS, James SA, Haines PS, et al: Alcohol consumption and blood pressure in black adults: The Pitt County Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:442-450.
117. Gordon T, Kannel WB: Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1983;143:1366-1374.
118. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. *Circulation* 1992;86:1475-1484.
119. Wittman JC, Willet WC, Stampfer MJ, et al: Relation to moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol* 1990;65:633-637.
120. Dyer AR, Cutter GR, Armstrong MA, et al: Alcohol intake and blood pressure in young adults: The Cardia Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1-13.
121. Jackson R, Stewart A, Beaglehole R, Scragg R: Alcohol consumption and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1985;122:1037-1044.
122. Gillman MW, Cook NR, Evans DA, Rosner B, Hennekens CH: Relationship of alcohol intake with blood pressure in young adults. *Hypertension* 1995;25:1106-1110.
123. Kaysen G, Noth RH: The effects of alcohol on blood pressure and electrolytes. *Med Clin North Am* 1984;68:221-246.
124. Hsieh S, Saito K, Miyajima T, Lin C, Yokoyama M: Effects of alcohol moderation on blood pressure and intracellular cations in mild essential hypertension. *J Hyperten* 1995;8:696-703.
125. Howes LG, Reid JL: The effects of alcohol on local, neural and humoral cardiovascular regulation. *Clin Sci* 1986;71:9-15.
126. Russell M, Cooper L, Frone MR, Welte JW: Alcohol drinking patterns and blood pressure. *Am J Public Health* 1991;81:452-457.
127. Saunders JB, Beevers DG, Paton A: Alcohol-induced hypertension. *Lancet* 1981;2:653-656.
128. Maheswaran R, Gill JS, Davies P, Beevers DG: High blood pressure due to alcohol. A rapidly reversible effect. *Hypertension* 1991;17:787-792.

129. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R: Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet* 1987;1:647-657.
130. Potter JF, Beevers DG: Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984;1:119-122.
131. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB: Alcohol intake and blood pressure: The importance of the time elapsed since the last drink. *J Hyperten* 1998;16:175-180.
132. Abe H, Kawano Y, Kojima S, et al: Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994;89:2626-2633.
133. Puddey IB, Jenner DA, Beilin LJ, Vandongen R: An appraisal of the effects of usual vs. recent alcohol intake on blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1987;15:261-264.
134. Rosito GA, Fuchs FD, Duncan BB: Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24 hour blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1998;(In Press)
135. Riff DP, Jain AC, Doyle JT: Acute hemodynamic effects of ethanol on normal human volunteers. *Am Heart J* 1969;78:592-597.
136. Kupari M: Acute cardiovascular effects of ethanol. A controlled non-invasive study. *Br Heart J* 1983;49:174-182.
137. Kupari M, Eriksoon CJP, Heikillä J, Ylikahri R: Alcohol and the heart: Intense hemodynamic changes with alcohol flush in orientals. *Acta Med Scand* 1983;213:91-98.
138. Ireland MA, Vandongen R, Davidson L, Beilin LJ, Rouse IL: Acute effects of moderate alcohol consumption on blood pressure and plasma catecholamines. *Clin Sci* 1984;66:643-648.
139. Kawano Y, Abe H, Imanishi M, et al: Pressor and depressor hormones during alcohol-induced blood pressure reduction in hypertensive patients. *J Hum Hypert* 1996;10:595-599.
140. Harada S, Agarwal DP, Goedde HW: Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese. *Lancet* 1981;2:982
141. Howes LG, Krum H, O'Callaghan CJ, Phillips PA: Twenty-four hour ambulatory blood pressure following regular alcohol consumption. *Am J Hypertens* 1992;5:771-774.
142. Kawano Y, Abe H, Kojima S, et al: Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1992;20:219-226.
143. Stott DJ, Ball SG, Inglis GC, et al: Effects of a single dose of alcohol on blood pressure, heart rate and associated metabolic and endocrine changes. *Clin Sci* 1987;73:411-416.
144. Iwase S, Matsukawa T, Ishihara S, et al: Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *J Auton Nerv Syst* 1995;54:206-214.
145. Pirwitz MJ, Lange RA, Willard JE, et al: Effects of intravenous ethanol on diameter of epicardial coronary arteries. *Am J Cardiol* 1995;75:77-79.
146. Mayhan WG, Didion SP: Acute effects of ethanol on responses of cerebral arterioles. *Stroke* 1995;26:2097-2102.
147. Criscione L, Powell JR, Burdet R, Engesser S, Schlager F, Schoepfer A: Alcohol suppresses endothelium-dependent relaxation in rat mesenteric vascular beds. *Hypertension* 1989;13:964-967.

148. Brasil: Normas técnicas para o Programa Nacional de de Educaç×o e Controle da Hipertens×o Arterial (PNECHA), in Anonymous Brasília, Ministério da Saúde; 1988:
149. The fifth report of Joint National Comitee on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
150. Fuchs FD, Lubianca Neto J, Moraes RS: The behaviour of blood pressure during repeated measurements in a cohort of patients evaluated for hypertension. *High Blood Press* 1995;4:28-33.
151. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by phisician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-215.
152. Pickering TG: Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 1988;11:II96-II100.
153. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension. *Lancet* 1996;348:1443-1445.
154. Clark LA, Denby L, Pregibom D, et al. A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chronic Dis* 1987;40:671-679.
155. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al: Ambulatory Blood Pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Circulation* 1994;24:793-801.
156. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
157. Timio M, Venanzi S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E: "Non-dipper"hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-387.
158. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-135.
159. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, Nielsen JW: White coat hypertension and target organ involvement: the impact of different cut-off levels on albuminuria and left-ventricular geometry. *J Hum Hypert* 1998;12:433-439.
160. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hyperten* 1995;13:1377-1390.
161. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Fagard R: What is normal blood pressure on ambulatory monitoring? *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:24-45.
162. Duncan BB, Schmidt MI, Szklo M, Folsom AR, Carpenter MA, Crouse JR: Correlates of fat distribution - Variation across categories of race, sex and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 1995;5:192-200.
163. Wright J, Marks V: Alcohol, in Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM, Denman AM (eds): *The metabolic and molecular basis of acquired disease*. London, England, Bailliere Tindall; 1990:602-633.
164. Knip M, Ekman A-C, Ekman M, Leppäluoto J, Vakkuri O: Ethanol induces a paradoxical simultaneous increase in circulating concentrations of insulin-like growth factor binding protein-1 and insulin. *Metabolism* 1995;44:1356-1359.
165. De Feo P, Volpi E, Lucidi P, et al: Ethanol impairs post-prandial hepatic protein metabolism. *J Clin Invest* 1995;95:1472-1479.

166. Lowanga SK, Lemeshow S: Determinacion del tamaño de las muestras en los estudios sanitarios. Manual Práctico. OMS 1991;
167. Jaffe JH: Pharmacokinetics of alcohol, in Jaffe JH (ed): *Encyclopedia of drugs and alcohol*. New York, Macmillan Library Reference; 1995:803-808.
168. Eisendrath SJ, Brophy JJ: Psychiatric disorders, in Tierney JL, McPhee SJ, Papadakis MA (eds): *Current Medical Diagnosis & Treatment*. East Norwalk, Connecticut, USA, Appleton & Lange; 1995:927-930.
169. Rall TW: Hypnotics and sedatives; ethanol, in Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds): *Goodman & Gillman's: The pharmacological basis of therapeutics*. Pergamon Press; 1990:375-376.
170. Lieber CS: Metabolism and metabolic effects of alcohol. *Med Clin North Am* 1984;68:3-31.

XII. ANEXOS**Consentimento Informado****ÁLCOOL E SÍNDROME METABÓLICA:**

*EXPERIMENTO AGUDO SOBRE OS EFEITOS DE UMA DOSE DE VINHO NO
CONTROLE METABÓLICO E NA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
GPPG 96185*

TERMO DE CONSENTIMENTO APÓS INFORMAÇÃO

Nome: _____ AG: _____
 Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ Pront: _____
 Endereço: _____ Fone: _____

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital-escola. Assim sendo, além de atender bem à sua saúde, nele trabalham profissionais como eu, cujo objetivo é gerar novos conhecimentos que possam ajudar à saúde de todos. Por isso, gostaríamos de oferecer-lhe a oportunidade de participar de uma pesquisa que pode trazer benefícios para pacientes com condições de saúde parecidas com as suas.

Estamos selecionando pessoas que, de forma livre e espontânea, queiram participar de um estudo para esclarecer as alterações agudas provocadas pelo álcool no controle do açúcar no sangue e da pressão arterial nas pessoas com risco aumentado para doenças do aparelho circulatório.

Você terá que dispor de dois finais de semana e vir ao hospital por dois dias seguidos. Aí realizaremos coleta de sangue para determinar os níveis de glicose, insulina e colesterol no sangue, em jejum e após a ingestão de uma refeição padrão. Ao mesmo tempo, será instalado um gravador da pressão arterial que fará medidas a intervalos regulares por um período de 24h, quando então deverá entregar o aparelho.

Em um dos dias você receberá junto com a refeição um copo de vinho (250 ml) e nós compararemos os resultados dos seus exames com e sem vinho.

Com este estudo você terá uma avaliação dos fatores de risco para doenças circulatórias e poderá, a qualquer momento, dispor das suas informações. Você tem, também, a liberdade de solicitar aos pesquisadores para retirar-se do estudo a qualquer momento.

Os pesquisadores propõem-se a: ficar à sua disposição para esclarecer as dúvidas que surjam, manter sigilo sobre as informações obtidas, fornecer os resultados dos estudos e arcar com custos adicionais decorrentes do estudo.

Considerando o que está escrito acima, eu, _____
 aceito participar deste estudo de forma livre e espontânea.

Porto Alegre, ___/___/___ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Endereço para contato com os pesquisadores:

Dr. Murilo Foppa

Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350 Fone: 316-8342.

Questionário de Elegibilidade (AGQ1.QES)

EXPERIMENTO AGUDO DO ALCOOL NA GLICOSE/INSULINA/PRESSÃO
GPPPG 96185 (AGQ1.QES)

DATA DIA A <dd/mm/yy>

INDIVIDUO ### REGISTRO ##### DATA PREENCHIMENTO <dd/mm/yy>

NOME _____

ENDERECO RESIDENCIAL _____ FONER ### #####

BAIRRO _____ CIDADE _____ CEP #####-###

ENDERECO PROF. OU CONTATO _____ FONEC ### #####

BAIRRO _____ CIDADE _____ CEP #####-###

NASCIMENTO<dd/mm/yy> IDADE ## anos

SEXO (1.masc 2.fem)

COR (1.branco 2.negro 3.misto 4.outros)

ESTADO CIVIL (1.solteiro 2.casado 3.separado 4.viuvo)

NOS ULTIMOS 6 MESES, NOTOU ALGUMA DIFERENCA NO SEU PESO?#

QUANTOS QUILOS ? + - ## (Kg)

ALGUM MEDICO DISSE A VOCE QUE TEM PRESSAO ALTA ?#

(1.sim 0.nao)

HA QUANTO DISSERAM-LHE PELA PRIMEIRA VEZ QUE TINHA PRESSAO ALTA?#

(1. <1 ano 2. 1-5 anos 3. 5-10 anos 4. > 10 anos)

VOCE FUMA # (1.sim 2.nao)SE RESPOSTA=2, VA PARA O PROXIMO PARAGRAFO

QUANTOS CIGARROS POR DIA? ## COM QUE IDADE INICIOU #

SE RESPOSTA = 2 NA PERGUNTA ACIMA: VOCE JA FUMOU ALGUMA VEZ?

COM QUE IDADE INICIOU? ## COM QUE IDADE PAROU? ##

QUANTOS CIGARROS FUMAVA POR DIA NESSA EPOCA? ##

SE FOR MULHER, RESPONDA:

QUANDO FOI SUA ULTIMA MENSTRUACAO # (SE 3: HÁ QUANTOS ANOS?##anos

(1.ainda menstrua 2.ha menos de 12 meses 3.ha mais de 12 meses)

FEZ ALGUMA CIRURGIA GINECOLOGICA? # QUAL? _____

RETIROU OS OVARIOS # OU O UTERO # NESSA CIRURGIA

VOCE JA FOI AO MEDICO, OU LHE DISSERAM, QUE DEVERIA CUIDAR-SE OU TOMAR REMEDIO PARA ALGUMA DOENCA, SINTOMA OU ALTERACAO DE EXAME? # (1.sim 2. não) QUAIS?:

DOENCA1 _____
 DOENCA2 _____
 DOENCA3 _____
 DOENCA4 _____

TOMA ALGUM REMEDIO PARA PRESSAO ALTA? # (1.sim 0.nao)

SE FOR MULHER, TOMA ALGUM TIPO DE HORMONIO? # (1.sim 0.nao)

QUAIS OS REMEDIOS QUE VOCE ESTA TOMANDO NO MOMENTO

1 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
2 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
3 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
4 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
5 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
6 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
7 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###
8 _____	DOSE ###	INTERVALO ##	COD ###

COM QUE FREQUENCIA TOMA QUALQUER TIPO DE BEBIDA ALCOOLICA? #
 (se 5, pule)

1.diariamente 2. 3-4 x semana 3.1-2 x semana 4.1-2 x mes 5.menos 1xmes

Em media, quantas garrafas de CERVEJA voce toma e quando?

(uma lata é 1/2garrafa)

garrrafas por # (1.dia 2.semana 3.mes 4.ano 5.nunca)

quando # (1.refeicoes 2.fora das refeicoes 3.junto e fora)

Em media, quantas copos de VINHO voce toma e quando?

(copo de aprox. 140ml - 1 garrafa=5 copos)

copos por # (1.dia 2.semana 3.mes 4.ano 5.nunca)

quando # (1.refeicoes 2.fora das refeicoes 3.junto e fora)

Em media, quantas doses de DESTILADOS voce toma e quando?

(cachaca, vodka, licor, whisky, batidas,...)

1 garrafa 20 doses; 1 dose 50ml 1 martelinho)

doses por # (1.dia 2.semana 3.mes 4.ano 5.nunca)

quando # (1.refeicoes 2.fora das refeicoes 3.junto e fora)

DADOS ANTROPOMETRICOS

PESO	##.#	
ALTURA	##.#	IMC ##.##
PRESSAO ARTERIAL	###/###	###/###
FREQÜENCIA CARDIACA	###	
CIRCUNFERENCIA CINTURA	###.#	
CIRCUNFERENCIA QUADRIL	###.#	RCQ #.###
CIRCUNFERENCIA DO BRACO	###	
DIAMETRO SAGITAL	##.#	

Questionário Pré-Intervenção (AGQ2.QES)EXPERIMENTO AGUDO DO ALCOOL NA GLICOSE/INSULINA/PRESSÃO
GPPPG 96185 (AGQ2.QES)

DIA DE ESTUDO A B DATA <dd/mm/yy>

INDIVIDUO ### REGISTRO #####

NOME _____

ENDERECO RESIDENCIAL _____ FONER ### #####

BAIRRO _____ CIDADE _____ CEP #####-###

VOCE ESTA EM JEJUM DESDE QUE HORAS? _____

COMO FOI SUA DIETA NOS ULTIMOS 3 DIAS? #

(1.igual a qualquer dia 2.comi mais 3.comi menos 9.ns/nr)

QUAIS OS REMEDIOS QUE VOCE TOMOU HOJE?

1 _____ DOSE ###

2 _____ DOSE ###

3 _____ DOSE ###

4 _____ DOSE ###

5 _____ DOSE ###

QUAIS REMEDIOS VOCE PAROU E QUANDO?

1 _____ PAROU DIA _____ TEMPO ##

2 _____ PAROU DIA _____ TEMPO ##

3 _____ PAROU DIA _____ TEMPO ##

4 _____ PAROU DIA _____ TEMPO ##

QUANTO E QUAIS BEBIDAS DE ALCOOL BEBEU NESTES 3 DIAS?

CERVEJA QUANTAS GARRAFAS? ## QUANDO? ##

VINHO QUANTOS COPOS? ## QUANDO? ##

DESTILADOS QUANTAS DOSES? ## QUANDO? ##

DADOS ANTROPOMETRICOS

PESO ##.#

PRESSAO ARTERIAL ###/### ##/###

CIRCUNFERENCIA CINTURA ##.#

CIRCUNFERENCIA QUADRIL ##.# RCQ #.###

CIRCUNFERENCIA DO BRACO ##.#

DIAMETRO SAGITAL ##.#

INTERVENCAO VINHO # SUCO #

OBSERVACOES