

**PEDRO HENRIQUE DE MORAES CELLIA**

**Avaliação de biomarcadores de risco cardiovascular após  
consumo moderado de vinho tinto e cachaça**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Carlos Vicente Serrano Junior

**São Paulo**

**2022**

**PEDRO HENRIQUE DE MORAES CELLIA**

**Avaliação de biomarcadores de risco cardiovascular após  
consumo moderado de vinho tinto e cachaça**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Carlos Vicente Serrano Junior

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cellia, Pedro Henrique de Moraes  
Avaliação de biomarcadores de risco  
cardiovascular após consumo moderado de vinho tinto  
e cachaça / Pedro Henrique de Moraes Celia. -- São  
Paulo, 2022.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: Carlos Vicente Serrano Junior.

Descritores: 1.Aterosclerose 2.Vinho 3.Cachaça  
4.Fatores de risco de doenças cardíacas 5.Inflamação

USP/FM/DBD-233/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

---

---

A Eduardo Gomes Lima, sem o qual nenhuma dessas páginas existiriam, ou, se existissem, não teriam a metade da qualidade. Ele que foi e é professor, mas também amigo. Nos últimos anos de minha formação intelectual ele estimulou, guiou, ensinou, corrigiu, insistiu e educou. Foi peça fundamental para que eu chegasse até aqui. É público seu entusiasmo com a ciência, retidão de caráter, disciplina inabalável, senso crítico aguçado e raciocínio elaborado, mas é seu amor irrestrito pelo ato de ensinar e passar conhecimento que o eterniza no coração de seus alunos. Obrigado, amigo.

## **AGRADECIMENTOS**

---

---

Primeiramente, gostaria de agradecer à unidade de aterosclerose do InCor que me deu suporte, estrutura e conhecimento indispensáveis nesta jornada. Ao professor Dr. Carlos Vicente Serrano Jr., homem de bondade e generosidade únicas, apaixonado pelo conhecimento, que me guiou e proporcionou ótimas oportunidades. A Simone e Monique pelo carinho e prontidão. A Fabio Pitta, Eduardo Lima, Eduardo Bello e demais colegas da unidade que me foram mestres e amigos.

Tive a enorme sorte de nascer brasileiro, capixaba, na família em que nasci. Meus pais foram fonte inesgotável de carinho e educação. Aprendi com meu pai o gosto pelo trabalho, a importância pelo conhecimento, o caminho da alegria e a urgência das mudanças. Com minha mãe aprendi a disciplina de cuidar e a coragem para executar qualquer tarefa. Agradeço a eles, Adão e Isabel, por todas as conquistas de minha vida. A Gabi e Clara, minhas queridas irmãs, meus portos seguros, com as quais sempre contei e sempre contarei.

Por fim, agradeço a Lívia, minha esposa, pelo amor inesgotável e parceria. Ela que é amiga, me deu afeto e estrutura emocional, mas também atuou ativamente nos processos desse estudo, sem a qual o WICAS não teria chegado ao fim.

## NORMATIZAÇÃO

---

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias, elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

---

---

Lista de abreviaturas e siglas .....	viii
Lista de figuras .....	ix
Lista de tabelas .....	x
Resumo .....	xi
Abstract.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Consumo moderado de álcool e marcadores de risco cardiovascular .....	4
1.1.1 Melhorias no perfil lipídico.....	5
1.1.2 Efeito anti-inflamatório .....	6
1.1.3 Efeito antitrombótico .....	6
1.1.4 Resistência à insulina .....	6
1.1.5 Injúria miocárdica .....	7
1.2 Cachaça e sua associação com doença cardiovascular .....	7
2 OBJETIVO .....	10
3 MATERIAIS E MÉTODOS .....	12
3.1 Desenho do estudo.....	13
3.2 Seleção da população de estudo .....	13
3.3 Critérios de inclusão .....	14
3.4 Critérios de exclusão .....	14
3.5 Definições.....	15
3.5.1 Consumo moderado diário de álcool.....	15
3.5.2 Abstinência.....	15
3.5.2 Abuso.....	15
3.6 Protocolos do estudo .....	15
3.6.1 Intervenções.....	15
3.6.2 Seguimento dos indivíduos .....	16
3.7 Biomarcadores e parâmetros antropométricos.....	17
3.7.1 Biomarcadores .....	17
3.7.1.1 Proteína C-reativa ultra sensível .....	17
3.7.1.2 Interleucina-10 .....	18
3.7.1.3 Interleucina-6 .....	18
3.7.1.4 Fator de necrose tumoral alfa .....	18

3.7.1.5 Troponina ultra sensível .....	18
3.7.1.6 Glicemia de jejum.....	19
3.7.1.7 Insulina.....	19
3.7.1.8 Índice HOMA.....	19
3.7.1.9 Colesterol total .....	19
3.7.1.10 HDL-c.....	20
3.7.1.11 LDL-c.....	20
3.7.1.12 Colesterol não-HDL.....	20
3.7.1.13 Triglicerídeos.....	21
3.7.1.14 Apolipoproteína A1.....	21
3.7.1.15 Apolipoproteína B.....	21
3.7.1.16 Teste de agregabilidade plaquetária .....	22
3.7.1.17 Fibrinogênio .....	22
3.7.2 Parâmetros antropométricos .....	22
3.7.2.1 Peso.....	22
3.7.2.2 Pressão arterial .....	22
3.7.2.3 Circunferência abdominal.....	22
3.8 Análise estatística .....	23
3.9 Financiamento .....	24
3.10 Registro.....	24
4 RESULTADOS.....	25
4.1 População em estudo .....	26
4.1.1 Características basais demográficas, antropométricas e laboratoriais da população .....	26
4.2 Aderência ao protocolo .....	29
4.3 Análise dos biomarcadores do perfil inflamatório.....	29
4.4 Análise dos biomarcadores do perfil lipídico .....	33
4.5 Análise dos biomarcadores do perfil glicídico .....	35
4.6 Análise dos biomarcadores do perfil trombótico .....	37
4.7 Análise da troponina .....	40
4.8 Análise das medidas antropométricas .....	41
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÃO .....	54
7 REFERÊNCIAS .....	56



## LISTAS

---

---

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AUDIT</b> -	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>
<b>CA</b> -	Circunferência abdominal
<b>CV</b> -	Cardiovascular
<b>CDMA</b> -	Consumo diário moderado de álcool
<b>DMAC</b> -	<i>Daily moderate alcohol consumption</i>
<b>FMUSP</b> -	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HDL-c</b> -	<i>High density lipoprotein cholesterol</i>
<b>HOMA-IR</b> -	Índice de resistência a insulina
<b>IL-6</b> -	Interleucina-6
<b>IL-10</b> -	Interleucina-10
<b>IL-16</b> -	Interleucina-16
<b>IMC</b> -	Índice de massa corpórea
<b>InCor</b> -	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>IQR</b> -	Intervalo interquartil
<b>LDL-c</b> -	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i>
<b>NO</b> -	Óxido nítrico
<b>PAD</b> -	Pressão arterial diastólica
<b>PAS</b> -	Pressão arterial sistólica
<b>PCR</b> -	Proteína C-reativa
<b>PCRus</b> -	Proteína C-reativa ultrasensível
<b>SARS-Cov-2</b> -	Coronavírus causador da Covid-19
<b>USP</b> -	Universidade de São Paulo

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> -	Relação entre mortalidade cardiovascular e consumo de álcool.....	3
<b>Figura 2</b> -	Principais sítios de ação antiaterogênica do consumo moderado de álcool.....	5
<b>Figura 3</b> -	Desenho do estudo .....	13
<b>Figura 4</b> -	Fluxograma .....	27
<b>Figura 5</b> -	Distribuição dos valores de AUDIT na população .....	28
<b>Figura 6</b> -	Variação da proteína C-reativa antes e após cada intervenção.....	30
<b>Figura 7</b> -	Variação do fator de necrose tumoral-alfa antes e após cada intervenção.....	32
<b>Figura 8</b> -	Variação da interleucina-6 antes e após cada intervenção .....	32
<b>Figura 9</b> -	Variação da interleucina-10 antes e após cada intervenção .....	33
<b>Figura 10</b> -	Variação da agregação plaquetária antes e após cada intervenção.....	39
<b>Figura 11</b> -	Delta da agregação plaquetária para cada intervenção .....	39
<b>Figura 12</b> -	Variação individual do peso antes e após cada intervenção.....	43
<b>Figura 13</b> -	Variação média do peso antes e após cada intervenção .....	43
<b>Figura 14</b> -	Delta do peso em cada intervenção .....	44

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Marcadores de risco cardiovascular e sua relação com o consumo moderado de álcool .....	9
<b>Tabela 2</b> - Características basais da população .....	28
<b>Tabela 3</b> - Comparação dos biomarcadores inflamatórios antes e após cada intervenção .....	31
<b>Tabela 4</b> - Comparação dos biomarcadores de perfil lipídico antes e após cada intervenção .....	34
<b>Tabela 5</b> - Comparação do perfil glicídico antes e após cada intervenção .....	36
<b>Tabela 6</b> - Comparação dos biomarcadores do perfil trombótico antes e após cada intervenção .....	38
<b>Tabela 7</b> - Comparação da variação da troponina antes e após cada intervenção .....	42
<b>Tabela 8</b> - Comparação dos dados antropométricos antes e após cada intervenção.....	42

## RESUMO

---

---

Cellia PHM. *Avaliação de biomarcadores de risco cardiovascular após consumo moderado de vinho tinto e cachaça* [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** É demonstrado, em estudos observacionais, a redução de risco cardiovascular (CV) associado ao consumo diário moderado de álcool (CDMA). Algumas pesquisas têm sugerido que este benefício pode estar não apenas associado ao vinho, mas também a outras bebidas, quando em consumo moderado. Entretanto, ainda não há nenhum ensaio clínico avaliando o possível benefício CV da cachaça, destilado brasileiro, em humanos. **Métodos:** Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, do tipo *crossover* incluindo indivíduos saudáveis inicialmente designados para um CDMA na forma de cachaça ou vinho tinto por um período de 4 semanas. Após um período de abstinência de uma semana o tipo de bebida foi trocado para mais 4 semanas de intervenção. O CDMA para ambas as bebidas foi determinado como uma dose diária equivalente a 28g de etanol ao dia para homens e 14g para mulheres. Análise de biomarcadores de risco CV foram feitas antes e após cada intervenção para avaliação de proteína C-reativa, perfil lipídico, agregação plaquetária e perfil glicêmico. **Resultados:** Dos 42 indivíduos inicialmente randomizados 2 se recusaram a continuar no estudo. A mediana de idade foi 44,3 ± 10,3 anos e 19 (47,5%) eram do gênero masculino. A aderência ao protocolo foi considerada ideal, com 100% de uso regular em ambas intervenções e apenas 3 indivíduos em cada um dos períodos do estudo relataram abuso de álcool. Não houve variação significativa nas medidas antropométricas durante o estudo, com exceção para ganho de peso (0,6kg) no grupo vinho tinto ( $p = 0,005$ ). Concernente aos marcadores laboratoriais houve diferença na agregabilidade plaquetária, sendo 1,2% (IQR -1,1 - 5,3) a mediana do delta para o CDMA de cachaça e -1,6% (-4,5 - 2) a mediana do delta para o CDMA de vinho ( $p=0,02$ ). Os demais biomarcadores não apresentaram diferença. **Conclusão:** O consumo moderado de vinho e de cachaça foi relacionado à variação de marcadores laboratoriais de risco CV relacionados a aterosclerose. Houve significativo ganho de peso durante o período de consumo de vinho e foi observada diferença na agregabilidade plaquetária durante ambas as intervenções dentro de uma faixa de normalidade.

**Descritores:** Aterosclerose; Vinho; Cachaça; Fatores de risco de doenças cardíacas; Inflamação.

## ABSTRACT

---

---

Cellia PHM. *Evaluation of cardiovascular risk biomarkers after moderate consumption of red wine and cachaça in a randomized crossover trial: the wine and cachaça study (WICAS)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Introduction:** Moderate daily consumption of alcohol (MDCA) is associated with cardiovascular risk (CVR) reduction in observational studies. Some researches have suggested that this benefit may be associated not only with red wine consumption but also with other beverages. However, there are no clinical trials evaluating the possible CVR benefit of cachaça, a Brazilian spirit, in humans. **Methods:** This is a prospective, randomized, crossover study including healthy individuals initially assigned to a MDCA of cachaça or red wine for a period of 4 weeks. After a one-week abstinence period, the type of drink was changed for another 4 weeks of intervention. The MDCA for both beverages was determined as a daily dose equivalent to 28g of ethanol per day for men and 14g for women. CVR biomarkers analyses were performed before and after each intervention to assess the serologic status of C-reactive protein, lipid profile, platelet aggregation and glycemic profile. This study is registered on the ISRCTN platform under number 15978506. **Results:** Of the 42 subjects initially randomized, 2 refused to continue in the study. The median age was  $44.3 \pm 10.3$  years and 19 were male (47.5%). Adherence to the protocol was considered ideal with 100% regular use in both interventions and only 3 individuals in each intervention group reported alcohol abuse. There was no significant variation in anthropometric measurements during the study, except for weight gain (0.6 kg) in the red wine group ( $p=0.005$ ). The median of the delta of platelet aggregation for MDCA of cachaça was 1.2% (IQR -1.1 - 5.3) and the median of the delta to the MDCA of wine was -1.6% (-4.5 - 2) ( $p=0.02$ ). The other biomarkers didn't show any statistically significant variation. **Conclusion:** Moderate consumption of wine and cachaça was related to variation in laboratory biomarkers of CVR related to atherosclerosis. There was significant weight gain during the period of wine consumption and there was observed a difference between platelet aggregation values after both interventions in a normal range.

**Descriptors:** Atherosclerosis; Cachaça; Wine; Heart disease risk factors; Inflammation.

# 1 INTRODUÇÃO

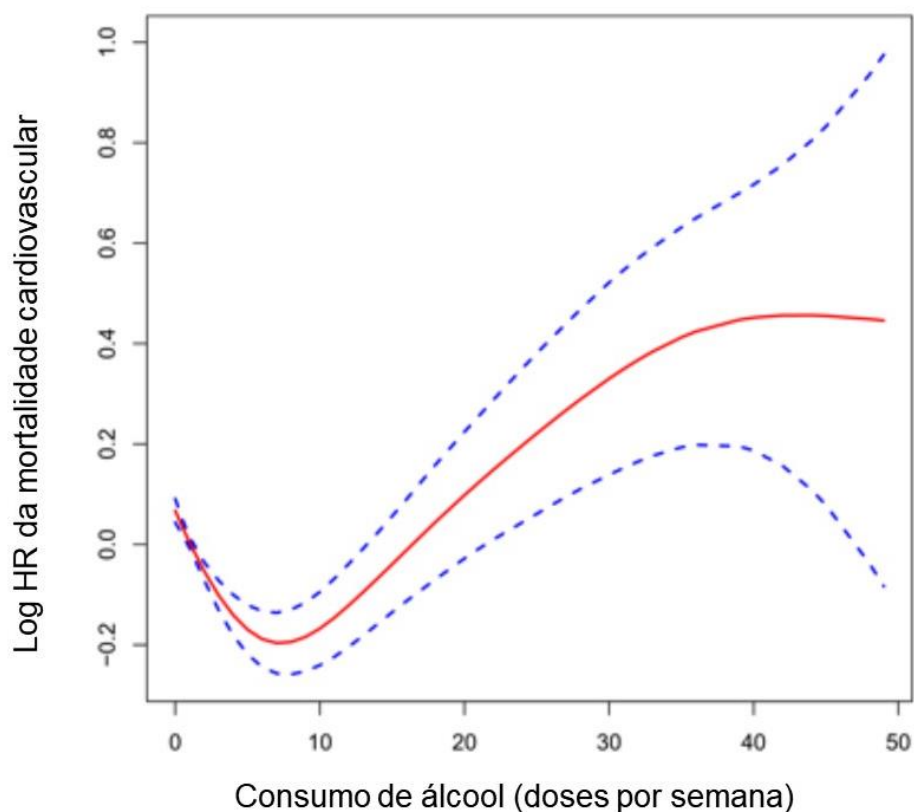


## 1 INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de óbito no Brasil e em países desenvolvidos, dentre as quais a doença aterosclerótica é o principal fator envolvido. Entende-se hoje que a doença aterosclerótica é um processo multifatorial que envolve a associação de fatores genéticos, ambientais e metabólicos que agem sinergicamente causando estresse oxidativo e inflamação vascular. Especificamente, a doença aterosclerótica coronariana pode levar a isquemia e subsequente disfunção miocárdica <sup>1</sup>.

Os baixos índices de morte cardiovascular (CV) e a maior longevidade da população que habita a região mediterrânea levaram pesquisadores a estudar o hábito de consumo moderado de vinho tinto e sua relação com risco cardiovascular (RCV). Em uma publicação clássica na revista *Lancet*, em 1992, Renaud descreveu pela primeira vez o termo "paradoxo francês", na qual se constatou uma baixa incidência de morte cardiovascular a despeito de um consumo maior de gorduras <sup>2</sup>.

As evidências mostram que a relação entre o consumo de álcool e RCV obedece a um padrão não-linear, havendo uma redução do risco associada ao consumo discreto e moderado com subsequente incremento progressivo de mortalidade conforme se aumenta o consumo. Este padrão não-linear típico forma uma curva em "J" no gráfico da relação entre mortalidade CV e consumo de álcool <sup>1, 3-5</sup>. A Figura 1, feita com base em estudos prévios <sup>6</sup>, exemplifica esse padrão de curva em "J".



FONTE: Modificado de estudos prévios <sup>6</sup>.

**Figura 1** - Relação entre mortalidade cardiovascular e consumo de álcool

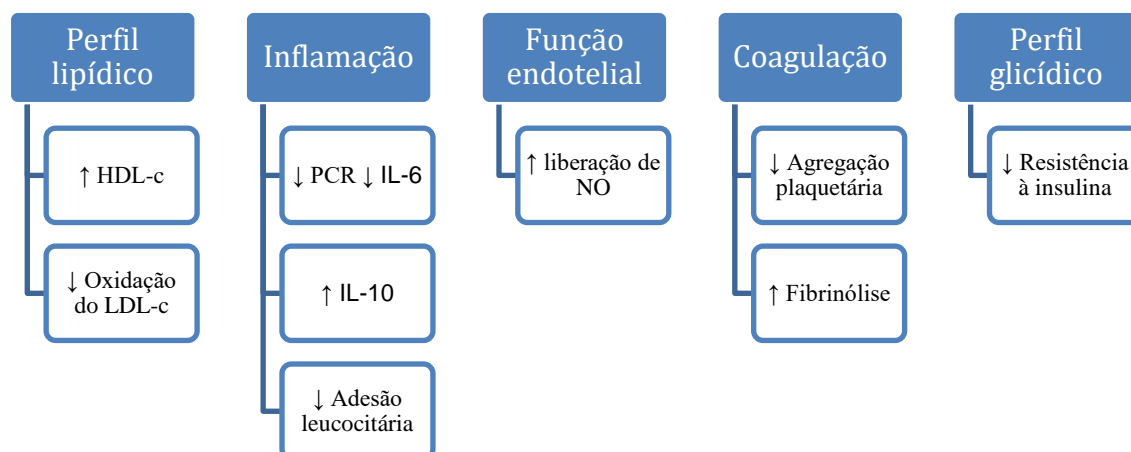
Apesar de muitos estudos não fazerem diferenciação entre o tipo de bebida consumida, a maior parte das pesquisas envolvem vinho tinto. Inclusive há ainda uma coorte dinamarquesa que demonstrou redução de risco apenas associada ao consumo de vinho <sup>7</sup>. Nesse contexto questiona-se se o benefício estaria limitado ao consumo de vinho ou poderia se estender para outras bebidas alcólicas. No vinho, principalmente nos tintos, além da presença de álcool etílico também há dezenas de polifenóis que estão relacionados ao benefício antiaterogênico <sup>3, 4, 8</sup>.



Ensaio clínicos randomizados, analisando marcadores moleculares, conseguiram demonstrar o benefício desses elementos separadamente <sup>3, 9</sup>. Entretanto, muitos outros também observaram a existência de um benefício CV com o consumo de outras bebidas além do vinho. Grandes estudos observacionais demonstraram que o padrão de curva em "J" em relação ao consumo de vinho e a mortalidade também pode ser demonstrado com o consumo de cerveja e destilados <sup>1, 10-15</sup>.

### **1.1 Consumo moderado de álcool e marcadores de risco cardiovascular**

Quando se trata de marcadores para avaliação de risco de evento cardiovascular, em geral, eles se enquadram dentro de algum dos cinco pilares: perfil lipídico, inflamação, função endotelial, coagulação e perfil glicídico <sup>16</sup>. Laboratorialmente existem centenas de biomarcadores empregados neste contexto; alguns com maior, outros com menor relevância clínica. A Figura 2 exemplifica esses pilares da aterogênese onde atua o consumo diário moderado de álcool (CDMA) e possivelmente explica o seu benefício frente à redução de eventos CV apontados nos estudos observacionais <sup>17, 18</sup>.



FONTE: Luz PL, Coimbra SR. Braz J Med Biol Res 2004;37(9).<sup>18</sup>

Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Circulation. 2017;136:1434-48.<sup>19</sup>

HDL, lipoproteína de alto peso molecular; HOMA-IR, índice de resistência a insulina; IL-6, interleucina 6; IL-10, interleucina 10; LDL, lipoproteína de baixo peso molecular; NO, óxido nítrico; PCR, proteína C reativa.

**Figura 2 -** Principais sítios de ação antiaterogênica do consumo moderado de álcool

### 1.1.1 Melhorias no perfil lipídico

O perfil lipídico é normalmente avaliado pela mensuração dos triglicerídeos, colesterol total e de suas frações. O aumento das partículas mais pesadas (HDL-c) e redução da concentração das partículas leves (LDL-c) estão sabidamente relacionados com melhores desfechos cardiovasculares<sup>19</sup>. Estudos observacionais puderam associar uma maior concentração de HDL-c a pessoas que fazem consumo moderado de bebida alcoólica<sup>20</sup>. Isso foi confirmado por diversos outros estudos experimentais que demonstraram uma elevação do HDL-c com o consumo de 2 a 3 doses de bebida alcoólica ao dia<sup>21, 22</sup>.

### **1.1.2 Efeito anti-inflamatório**

A inflamação possui papel crucial para a formação, desenvolvimento e instabilização da placa de aterosclerose; considerada, portanto, um dos pontos fundamentais no processo aterogênico <sup>16</sup>. Laboratorialmente é possível mensurar a inflamação através de diversos marcadores, muitos dos quais distantes da prática clínica. A quantificação da proteína C-reativa (PCR) é uma estratégia bem estabelecida, segura, prática e rápida nesse intuito. Outra possibilidade, apesar de menos usada na prática clínica, é a quantificação de outras proteínas de fase aguda como fator de necrose tumoral, interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-16 (IL-16) <sup>23</sup>. O consumo moderado de álcool possui efeito anti-inflamatório com redução de PCR e IL-6 <sup>24, 25</sup>, bem como com redução de outros marcadores inflamatórios <sup>2-4, 24-26</sup>.

### **1.1.3 Efeito antitrombótico**

O benefício cardiovascular atribuído ao álcool pode também estar correlacionado com seu efeito antitrombótico, efeito esse que está associado tanto à redução da agregabilidade plaquetária como à ação anticoagulante e trombolítica <sup>27-30</sup>. Para a avaliação do perfil trombótico são disponíveis na prática clínica inúmeros ensaios laboratoriais, com destaque para testes de agregabilidade plaquetária e mensuração de fibrinogênio <sup>4, 27, 28, 31</sup>.

### **1.1.4 Resistência à insulina**

O consumo de quantidades moderadas de álcool está associado a aumento da sensibilidade à insulina em 12 a 24 horas subsequentes à

ingesta<sup>32</sup>. As concentrações de insulina em jejum e pós-prandial são reduzidas com duas doses por dia, sendo este efeito também demonstrado em ensaios clínicos randomizados<sup>32-35</sup>.

### **1.1.5 Injúria miocárdica**

Outras formas de aferir o risco CV de forma indireta é a mensuração de de marcadores de injuria miocárdica (troponina). Nos últimos anos, muito se avançou na melhoria dos métodos de análise laboratorial da troponina, aumentando muito sua sensibilidade e uso na prática clínica. Atualmente as chamadas troponinas ultra sensíveis são empregadas não somente no contexto de síndrome coronariana aguda mas também como marcadores de RCV para doença aterosclerótica coronariana estável<sup>36</sup>.

## **1.2 Cachaça e sua associação com doença cardiovascular**

No Brasil, país em que as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito, existe o hábito de se consumir cachaça. A cachaça é o destilado do mosto fermentado do caldo de cana-de-açúcar, feito no Brasil, com graduação alcoólica de 38 a 48%. É a bebida nacional por decreto federal e, segundo dados oficiais, é hoje a segunda bebida alcoólica mais consumida no país, atrás apenas da cerveja. Gera 600 mil empregos diretos e indiretos e movimentação financeira anual de 7 bilhões de reais. Além disso, em muitos lugares do Brasil existe o hábito de se consumir uma dose de cachaça antes do almoço ou do jantar.

Uma vez que também é atribuída a outros destilados um fator protetor cardiovascular, pondera-se a extensão desse benefício para a cachaça.

Além da presença de álcool etílico, muitas cachaças são envelhecidas em barris de madeiras brasileiras como o jequitibá e a amburana que conferem à bebida alta concentração de fenóis<sup>37</sup>. O efeito do ponto de vista aterogênico destes compostos ainda é desconhecido.

No âmbito de avaliar a sua relação com o RCV apenas um estudo foi encontrado avaliando cachaça e outras bebidas em humanos, no qual observou-se resposta semelhante de secreção de insulina e alcoolemia após dose única comparada com vinho. Sugerindo, portanto, um possível benefício em relação à resistência a insulina<sup>38</sup>. No entanto, ainda há um hiato no conhecimento médico no que concerne a associação de consumo regular de cachaça e a aterogênese em humanos, de forma que seu real efeito na proteção cardiovascular é desconhecido. Desta feita, um estudo em humanos comparando a resposta de marcadores de risco CV após ingestão de cachaça e vinho se faz necessário.

**Tabela 1 - Marcadores de risco cardiovascular e sua relação com o consumo moderado de álcool**

<b>Marcador</b>	<b>Alvo fisiopatológico</b>	<b>Relação com aterosclerose</b>	<b>Relação com consumo moderado de álcool</b>
<b>Proteína C-reativa, Interleucina 10, Interleucina 6, TNF-alfa</b>	Anti-inflamatório	A inflamação possui papel crucial para a formação, desenvolvimento e instabilização da placa de aterosclerose; considerada, portanto, um dos pontos cruciais do processo aterogênico <sup>16, 23</sup> .	Estudos randomizados em humanos utilizando vinho e gin mostrou a habilidade do álcool de reduzir marcadores pró-inflamatórios <sup>3,4</sup> .
<b>Glicemia de jejum</b>	Diabetes / resistência à insulina	Diabetes está relacionado com progressão da doença arterial coronariana <sup>39</sup> .	Aumento da sensibilidade à insulina <sup>32</sup>
<b>Insulina</b>	Diabetes / resistência à insulina	Valores elevados de insulina precedem o surgimento de doença aterosclerótica <sup>40</sup> .	Aumento da sensibilidade à insulina <sup>32</sup> . A insulina de jejum e pós prandial reduzem com o consumo moderado <sup>32, 33,34</sup> .
<b>Fibrinogênio</b>	Antitrombótico	A elevação do fibrinogênio é relacionada a aumento de desfechos cardiovasculares e aterogênese <sup>41</sup>	Os valores de fibrinogênio se reduzem com o consumo moderado de álcool <sup>17, 21</sup>
<b>Agregabilidade plaquetária</b>	Antitrombótico	A agregação plaquetária e formação de trombo estão relacionadas com os desfechos cardiovasculares agudos da instabilidade da placa aterosclerótica	Redução da agregabilidade plaquetária <sup>27, 28, 29, 30</sup>
<b>Colesterol total e frações</b>	Melhoria no perfil lipídico	Valores mais elevados de HDL-c são relacionados com melhores desfechos cardiovasculares <sup>19</sup>	Elevação do HDL-c <sup>20, 21, 22</sup>
<b>Reatividade vascular da artéria braquial</b>	Reatividade vascular	A disfunção endotelial é um passo inicial na aterosclerose e parece ser causada principalmente pela redução de óxido nítrico derivado do endotélio <sup>42</sup>	Aumento da liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular <sup>17</sup>
<b>Troponina ultra sensível</b>	Injúria miocárdica	Bem estabelecida como marcador de risco cardiovascular para doença aterosclerótica estável <sup>36</sup>	A resposta da troponina ao consumo moderado de álcool ainda não foi avaliada em humanos

FONTE: elaborada pelo autor com base em referências indicadas no texto da própria tabela.  
TN, fator de necrose tumoral.

## **2 OBJETIVO**



## **2 OBJETIVO**

Comparar o comportamento de biomarcadores de RCV após o consumo diário de cachaça e vinho tinto por um mês em indivíduos saudáveis.



## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

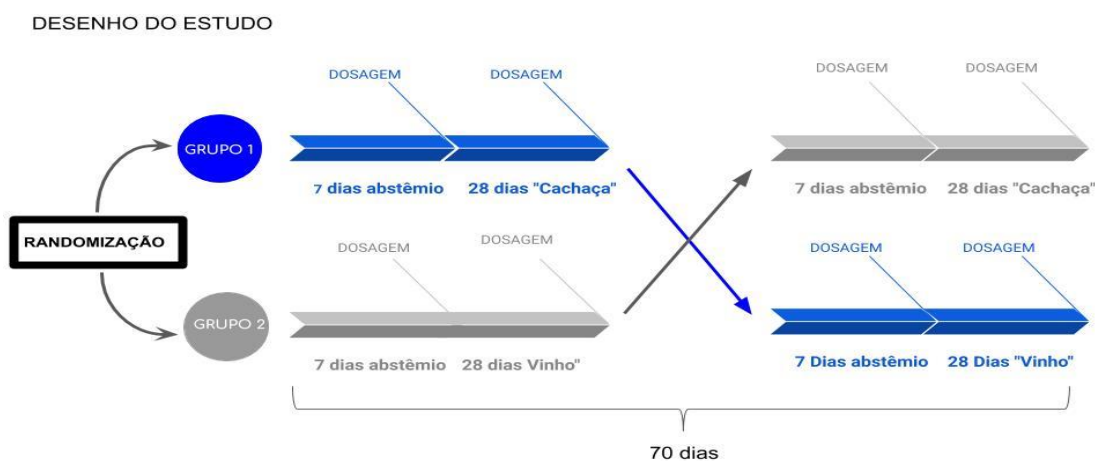
---

---

## 3 MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 Desenho do estudo

Estudo unicêntrico, prospectivo, aberto, intervencionista, controlado, do tipo *crossover*, para avaliação de alteração de marcadores de risco cardiovascular após ingestão de diferentes bebidas alcoólicas (Figura 3).



GRUPO 1, indivíduos randomizados para iniciar com a intervenção de consumo moderado de cachaça seguido de vinho; GRUPO 2, indivíduos randomizados para iniciar com a intervenção de consumo moderado de vinho seguido de cachaça.

**Figura 3** – Desenho do estudo

### 3.2 Seleção da população de estudo

Foram selecionados indivíduos saudáveis, que preenchem os critérios de inclusão e que procuraram voluntariamente a equipe de pesquisa. Esses indivíduos ficaram cientes da existência do estudo por meio de informes feitos

no ambulatório da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor).

Todos os pacientes que foram considerados apropriados para randomização assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O referido termo foi previamente submetido à Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração sob o N°4815/19/034 e à Comissão de Normas Éticas e Regulamentares do Hospital das Clínicas – FMUSP, parecer N°3491738.

### **3.3 Critérios de inclusão**

Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos maiores de 18 anos, aptos ao consumo de bebida alcoólica e a permanecerem abstêmios pelo período estabelecido no estudo (uma semana antes de cada intervenção).

### **3.4 Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão fundamentaram-se em doença cardiovascular estabelecida definida como aterosclerose documentada, evento cardiovascular prévio, revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca documentada; uso crônico de corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, estatinas, antidiabéticos orais, insulinas, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários; incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; história de alcoolismo ou incapacidade de se manter abstêmio pelo período

---

estabelecido no estudo; recusa de ingestão de bebida alcoólica pelo período estabelecido; gestação em curso.

### **3.5 Definições**

#### **3.5.1 Consumo moderado diário de álcool**

A definição de CDMA seguiu a *US National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* que padroniza como até duas doses diárias para homens (o equivalente a 28 g de etanol) e uma dose para mulheres (14 g de etanol) <sup>3</sup> por pelo menos 5 dias na semana.

#### **3.5.2 Abstinência**

Foi definido como abstinência para o estudo o indivíduo que reportar estar a pelo menos 7 dias sem consumir bebida alcoólica.

#### **3.5.3 Abuso**

Foi considerado abuso para o estudo o consumo de dose superior ao orientado pelo estudo.

### **3.6 Protocolos do estudo**

#### **3.6.1 Intervenções**

Cada indivíduo foi submetido a dois períodos de 28 dias de intervenção, cada um desses períodos com um tipo diferente de bebida alcoólica (vinho tinto

ou cachaça) em doses equivalentes de etanol (1 dose ao dia para mulheres e 2 doses ao dia para homens). Por se tratarem de bebidas com concentração alcoólica diferentes, suas doses equivalentes possuíam volumes bem distintos. O vinho tinto fornecido pelo estudo era feito com uvas da variedade *Merlot* e possuía 13,5% de graduação alcoólica. A cachaça fornecida pelo estudo era envelhecida em tonéis de jequitibá e possuía 40% de graduação alcoólica. Portanto foi estabelecido que uma dose padrão de cachaça possuía 45 ml e uma dose de vinho possuía 130 ml.

Para garantir melhor aderência ao protocolo foi fornecido aos participantes taças personalizadas com marcação da dose exata de cada uma das bebidas. Foi permitido aos indivíduos substituir a bebida fornecida pelo estudo por alguma outra de sua preferência, contanto que respeitasse a equivalência do tipo de bebida (substituir vinho tinto fornecido por outro vinho tinto, por exemplo) e mantivessem o mesmo volume de dose diária.

### **3.6.2 Seguimento dos indivíduos**

Após a randomização os indivíduos passavam por um período de 7 dias de abstinência antes de iniciar a primeira intervenção. Após esse período se iniciava a primeira intervenção com duração de 28 dias, que poderia ser CDMA na forma de vinho ou cachaça a depender do grupo para o qual o indivíduo foi randomizado (grupo 1 ou grupo 2). Após a primeira intervenção os participantes passavam por mais 7 dias de abstinência seguidos por mais 28 dias de CDMA diferente do iniciado no primeiro momento. Com isso totalizou-

se 70 dias de seguimento no protocolo para cada indivíduo randomizado (Figura 3).

### **3.7 Biomarcadores e parâmetros antropométricos**

Foram estabelecidos como desfechos a mensuração de biomarcadores de RCV e de medidas antropométricas, os quais foram dosados no dia de se iniciar cada intervenção (porém antes da primeira dose) e no dia seguinte após a última dose de cada intervenção. Totalizou-se, portanto, 4 aferições para cada indivíduo (Figura 3).

#### **3.7.1 Biomarcadores**

O desfecho primário estabelecido foi a variação da PCR ultra sensível. Considerou-se como desfecho secundário as medidas antropométricas e dos demais biomarcadores séricos: troponina ultra sensível, IL-10, IL-6, apolipoproteína A1, apolipoproteína B, glicemia de jejum, insulina, índice HOMA, fibrinogênio, colesterol total, HDL-c, LDL-c, colesterol não-HDL, triglicerídeos e teste de agregabilidade plaquetária.

##### **3.7.1.1 Proteína C-reativa ultra sensível**

A PCR foi quantificada por meio de anticorpos monoclonais, pelo método de imunonefelometria em equipamento automatizado BN II Systems, utilizando o kit CARDIO PHASE hs CRP (Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Alemanha). Foi realizada mensuração sérica tendo como

referência o valor de < 1,0 mg/L para avaliação de risco de doença vascular e < 5,0 mg/L para avaliação de processos inflamatórios/infecciosos.

#### **3.7.1.2 Interleucina-10**

Dosada por método de imunoensaio enzimático, utilizando-se kit Interleucina-10 ELISA. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o valor de:  $\leq 9,1$  pg/mL.

#### **3.7.1.3 Interleucina-6**

Dosada por método de imunoensaio enzimático, utilizando-se kit Interleucina-6 ELISA. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o valor de:  $\leq 7$  pg/mL.

#### **3.7.1.4 Fator de necrose tumoral-alfa**

Dosada por método de imunoensaio enzimático, utilizando-se kit TNF-alpha ELISA. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o intervalo de 3,16 - 1000 pg/ml.

#### **3.7.1.5 Troponina ultra sensível**

A determinação quantitativa de Troponina I foi obtida por meio de um imunoensaio tipo sanduíche. Foi utilizado o kit comercial ADVIA Centaur® - XP; Tni-Ultra (Siemens Healthcare) em equipamento automatizado da mesma marca. Foi realizada mensuração sérica tendo como referência o valor de  $\leq 40$  ng/L.

### 3.7.1.6 Glicemia de jejum

Dosada por método enzimático automatizado, utilizando-se kit específico para o equipamento automatizado Dimension EXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência os seguintes intervalos:

- 70 - 99 mg/dL – Normal
- 100 - 125 mg/dL – Inapropriada
- >125 mg/dL – Elevada

### 3.7.1.7 Insulina

Dosado por método eletroquimioluminométrico. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência os seguintes intervalos, de acordo com o índice de massa corpórea (IMC):

- IMC  $\leq$  25: 2 a 13 mU/L
- IMC entre 25 – 30: 2 a 19 mU/L
- IMC  $\geq$  30: 2 a 23 mU/L

### 3.7.1.8 Índice HOMA

Calculado pela seguinte equação:  $HOMA\ IR = \frac{Insulina\ de\ jejum \times (glicose\ de\ jejum \times 0,05551)}{22,5}$ . Valores de referência  $\leq 3,4$ .

### 3.7.1.9 Colesterol total

Dosado por método colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit Flex® reagente cartridge, equipamento Dimension EXL, Siemens Healthcare



(Newark, USA). Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência os seguintes intervalos:

- < 200 mg/dL – Ótimo
- 200-239 mg/dL – Limítrofe
- $\geq$  240 mg/dL – Alto

#### **3.7.1.10 HDL-c**

Dosado por método Colorimétrico enzimático homogêneo, utilizando-se o kit Flex <sup>®</sup> reagente cartridge, equipamento Dimension EXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência valores  $\geq$  40 mg/dL.

#### **3.7.1.11 LDL-c**

O LDL foi estimado pela equação de Friedewald. Intervalos de referência:

- < 100 mg/dL – Ótimo
- 100-129 mg/dL – Desejável
- 130-159 mg/dL – Limítrofe
- 160-189 mg/dL – Alto
- $\geq$  190 mg/dL – Muito alto

#### **3.7.1.12 Colesterol não-HDL**

O colesterol não-HDL foi estimado subtraindo-se o HDL-c do colesterol total. Intervalos de referência:

- < 130 mg/dL – Ótimo
- 130-159 mg/dL – Desejável
- 160-189 mg/dL – Alto
- $\geq$  190 mg/dL – Muito alto.

#### **3.7.1.13 Triglicerídeos**

Dosado por método colorimétrico enzimático, utilizando-se o kit Flex<sup>®</sup> reagente cartridge, equipamento Dimension EXL, Siemens Healthcare (Newark, USA). Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência os seguintes intervalos:

- $\leq$  150 mg/dL – Desejável
- 150-199 mg/dL – Limítrofe
- 200-499 mg/dL – Alto
- $\geq$  500 mg/dL – Muito alto

#### **3.7.1.14 Apolipoproteína A1**

Dosada por método imunonefelométrico automatizado. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o intervalo de 1,25 - 2,15 g/L.

#### **3.7.1.15 Apolipoproteína B**

Dosada por método imunonefelométrico automatizado. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o intervalo de 0,55 - 1,25 g/L.

#### **3.7.1.16 Teste de agregabilidade plaquetária**

Quantificação por método turbidimétrico de Born e Cross e realizado utilizando-se plasma rico em plaquetas. O intervalo de referência para a amplitude máxima com adrenalina 5  $\mu$ M foi 79 - 97%.

#### **3.7.1.17 Fibrinogênio**

Quantificação do fibrinogênio plasmático segundo o método de Clauss com STA-R®, STA Compact ® e STA Satellite ®. Foi realizada mensuração sérica em jejum tendo como referência o intervalo de 200 - 393 mg/dL.

### **3.7.2 Parâmetros antropométricos**

Os parâmetros antropométricos analisados foram peso, pressão arterial e circunferência abdominal aferidos pela equipe médica do estudo.

#### **3.7.2.1 Peso**

Aferido com paciente em jejum, utilizando-se balança digital.

#### **3.7.2.2 Pressão arterial**

Aferida pelo método indireto auscultatório utilizando-se esfigmomanômetro manual e estetoscópio, com paciente sentado, em repouso por 5 minutos.

#### **3.7.2.3 Circunferência abdominal**

Mensurada na linha umbilical utilizando-se fita métrica.

### 3.8 Análise estatística

As variáveis foram apresentadas de forma descritiva. As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalos interquartis (IQR) conforme apropriado, após análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas. Calculou-se o delta das variáveis subtraindo-se o valor após o período de CDMA pelo valor anterior à mesma intervenção (variação absoluta). Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram feitas usando SPSS 21.0 para Macintosh.

O cálculo da amostra foi estimado levando em consideração o decréscimo do valor da PCR em estudos semelhantes nos quais se usou vinho em comparação com placebo. Em um ensaio clínico com esta bebida podemos observar que os valores das medianas com os respectivos intervalos interquartis eram 1,63 (1,55 - 1,72) e 1,25 (1,19 - 1,30) respectivamente no grupo controle e intervenção, uma redução de 23,3%<sup>43</sup>.

É importante notar que o presente estudo é um projeto de vanguarda, não havendo até o momento paralelo na literatura de ensaios clínicos semelhantes com cachaça no grupo intervenção em humanos. Com o conhecimento disso tornou-se imperativo a extrapolação dos resultados encontrados em intervenção com vinho para o destilado de cana.

Foi estimado que 39 pacientes em cada grupo seriam necessários para documentar uma redução de 30% na PCR com poder de 80% e assumindo um alfa de 5%.

### **3.9 Financiamento**

Este estudo teve financiamento da FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (processo 2018/09675-4). A empresa WINE deu suporte ao estudo com o fornecimento das amostras de vinho e a empresa Alambique Princesa Isabel deu suporte ao estudo com o fornecimento das amostras de cachaça.

### **3.10 Registro**

Está registrado na plataforma ISRCTN com o número 15978506 (<http://www.isrctn.com/ISRCTN15978506>).

## **4 RESULTADOS**

---

---

## 4 RESULTADOS

### 4.1 População em estudo

Dos 47 voluntários inicialmente selecionados, 5 foram excluídos, dos quais 2 se recusaram a tomar a dose de bebida alcoólica proposta, 2 faziam uso de estatinas e 1 recusou-se a fazer coletas de sangue. Então, 42 indivíduos foram randomizados entre dezembro de 2019 e outubro de 2020 (Figura 4). Desses indivíduos randomizados, 2 recusaram-se a permanecer no protocolo após a primeira dose de bebida alcoólica: um referiu enxaqueca após uso de vinho e o outro referiu mal estar após ingestão de cachaça. Dos 40 indivíduos que seguiram o protocolo apenas 1 não chegou a terminar a segunda intervenção (cachaça) alegando medo de ir ao hospital devido pandemia pelo SARS-CoV-2.

Vale observar que em março de 2020 foi solicitado aos pesquisadores a interrupção provisória de inclusão de indivíduos a fim de adequação à política de distanciamento social. A randomização de novos pacientes só foi permitida novamente pelas instituições responsáveis em setembro de 2020.

#### 4.1.1 Características basais demográficas, antropométricas e laboratoriais da população

A média de idade da população foi de  $44,3 \pm 10,3$  anos e 19 (47,5%) eram do gênero masculino. Dos indivíduos avaliados, 32 (80%) relataram já fazer uso de bebida alcoólica previamente ao estudo, com maior frequência

para cerveja (57,5%) e vinho (75%). Apenas 13 indivíduos (32,5%) relataram fazer uso regular de destilados (Tabela 2). Na avaliação do escore AUDIT a mediana foi 3 com intervalo interquartílico de 2,5 a 5. Nenhum AUDIT foi maior do que 10 (Figura 5 e Tabela 2).

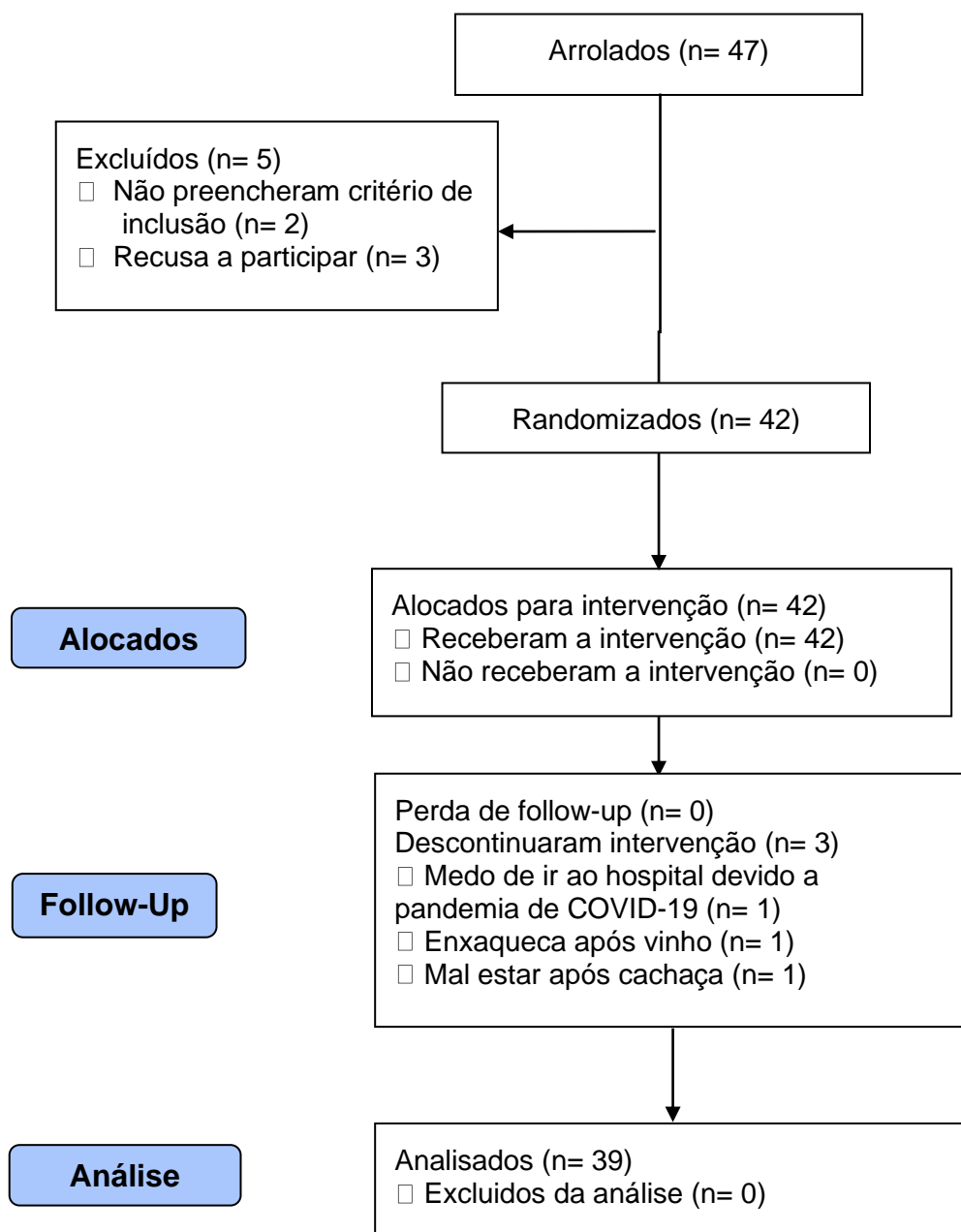


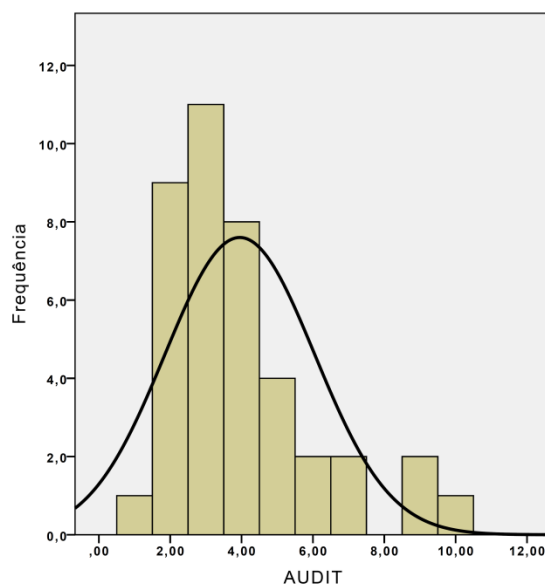
Figura 4 - Fluxograma



**Tabela 2 - Características basais da população**

Características basais (n=40)	População
Idade (anos)	44,3 ± 10,3
Gênero masculino (%)	19 (47,5%)
Peso (kg)	82,4 ± 17,9
Altura (cm)	168,4 ± 10,3
PAS (mmHg)	126,4 ± 19,8
PAD (mmHg)	84,4 ± 15
Circunferência abdominal (cm)	98,5 ± 13,7
AUDIT	3 (2,5 - 5)
Uso habitual de álcool prévio ao estudo (%)	32 (80%)
• Vinho (%)	30 (75%)
• Cerveja (%)	23 (57,5%)
• Destilados (%)	13 (32,5%)

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartis). AUDIT, teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.



AUDIT, teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool

**Figura 5 - Distribuição dos valores de AUDIT na população**

## 4.2 Aderência ao protocolo

A totalidade dos indivíduos do estudo relataram aderência de pelo menos 5 dias na semana em ambas as intervenções; foi observada frequência semelhante de relato de abuso (mais do que a dose recomendada diária) nas duas intervenções, sendo 3 indivíduos na fase cachaça e 3 indivíduos na fase vinho tinto. A totalidade dos indivíduos relatou que não fez uso de bebida alcoólica na fase programada para abstinência.

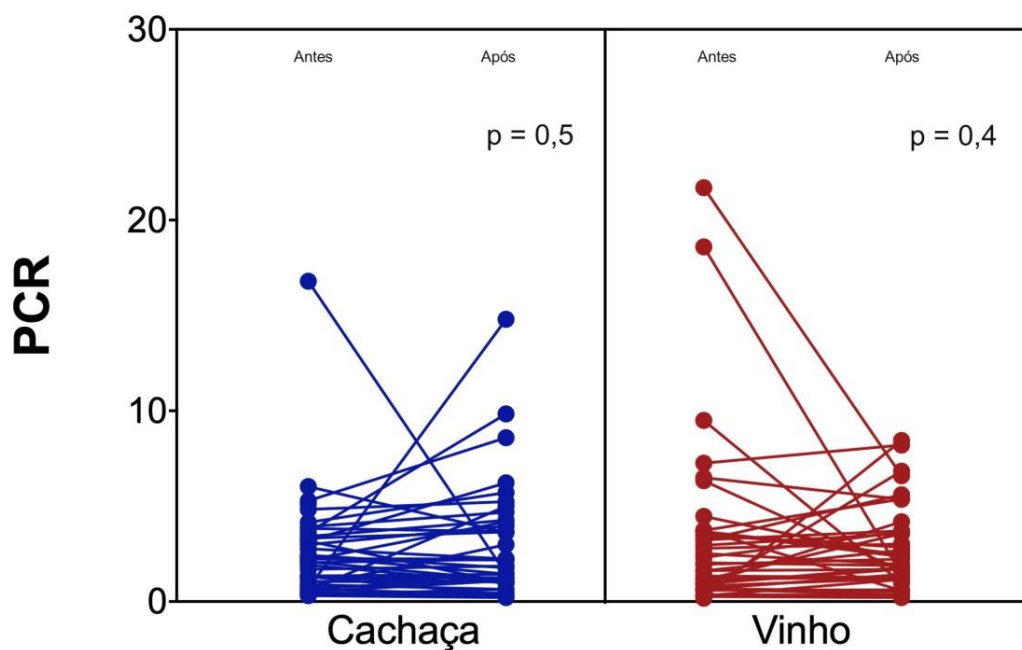
Não foi relatado pelos participantes nenhum evento grave relacionado ao consumo de álcool. Um indivíduo relatou enxaqueca após consumo de vinho e outro relatou mal estar após consumo de cachaça. Ambos se recusaram a prosseguir no estudo.

## 4.3 Análise dos biomarcadores do perfil inflamatório

Na avaliação do desfecho primário (PCR) não se observou variação significativa deste marcador. Os valores das médias do PCR antes e após o período de CDMA na forma de cachaça foram respectivamente  $2,5 \pm 2,8$  mg/L e  $2,9 \pm 3$  mg/L ( $p=0,5$ ); já os valores das médias do PCR antes e após o período de CDMA na forma de vinho foram respectivamente  $3,3 \pm 4,5$  mg/L e  $2,7 \pm 2,2$  mg/L ( $p=0,4$ ) (Figura 6 e Tabela 3). Também não foi observada diferença na comparação das médias dos valores de PCR após ambas as intervenções ( $p=0,32$ ), bem como não foi observada diferença na comparação das medianas de seus deltas ( $p=0,83$ ) (Figura 6 e Tabela 3). Calculou-se o

delta das variáveis subtraindo-se o valor após o período de CDMA pelo valor anterior à mesma intervenção (variação absoluta).

Ainda na Tabela 3 é possível observar que para nenhum dos demais marcadores inflamatórios analisados (IL-6, IL-10, TNF-alfa) foi constatada qualquer diferença estatisticamente significativa, seja na avaliação de sua variação, seja na comparação de seus valores finais ou deltas (Figuras 7, 8, 9 e Tabela 3).



PCR, proteína-C reativa.

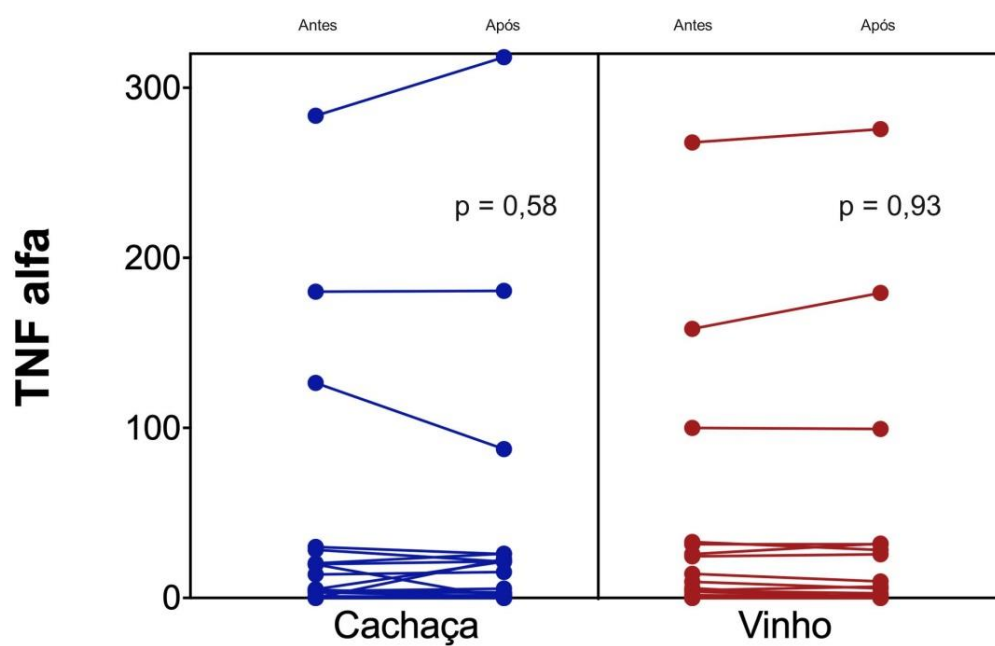
**Figura 6** – Variação da proteína C-reativa antes e após cada intervenção

**Tabela 3** - Comparação dos biomarcadores inflamatórios antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção	Delta		
	Antes	Após	p	Antes	Após	p		p	Cachaça	Vinho
<b>PCR (mg/L)</b>	2,5 ± 2,8	2,9 ± 3	0,5	3,3 ± 4,5	2,7 ± 2,2	0,4	0,32	0 (-0,3 a 0,8)	0 (-0,6 a 0,9)	0,83
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	0,9 (0,5 a 1,4)	0,8 (0,4 a 1,6)	0,85	0,9 (0,4 a 1,9)	0,8 (0,5 a 2,4)	0,7	0,34	0 (-0,5 a 0,5)	0 (-0,4 a 0,5)	0,56
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	1,3 (0,2 a 3,3)	0,9 (0,2 a 3,2)	0,16	1 (0,2 a 3,5)	1 (0,3 a 3,4)	0,64	0,8	0 (-0,6 a 0,2)	0 (-2,1 a 0,5)	0,38
<b>TNF-alfa (pg/mL)</b>	0 (0 a 5,2)	0,4 (0 a 15,3)	0,58	0 (0 a 5,7)	0 (0 a 5,7)	0,93	0,32	0 (0 a 1,4)	0 (-0,7 a 0,5)	0,87

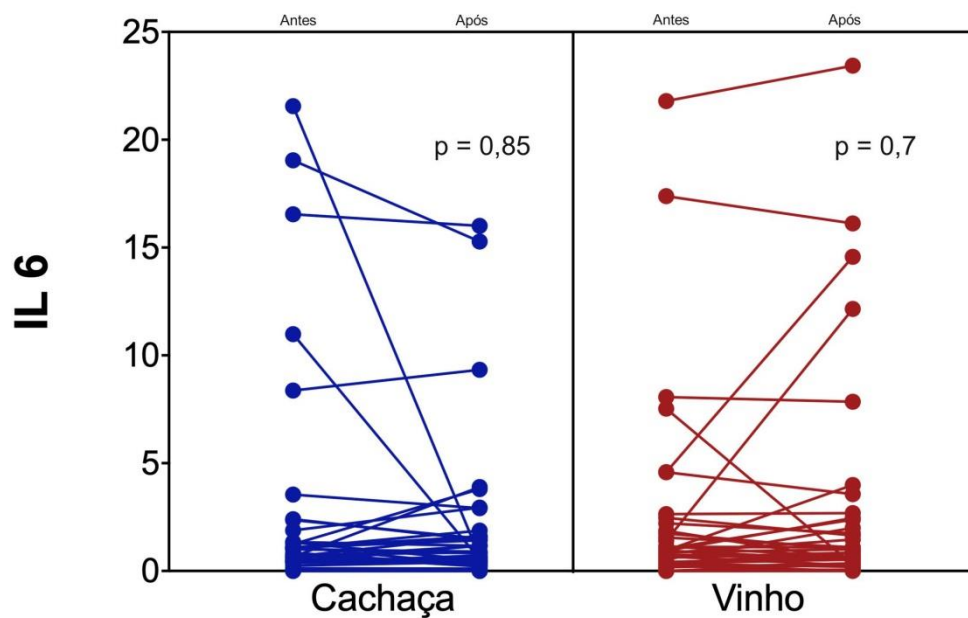
Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

PCR, proteína-C reativa; IL-6, interleucina-6; IL-10, interleucina-10; TNF-alfa, fator de necrose tumoral alfa.



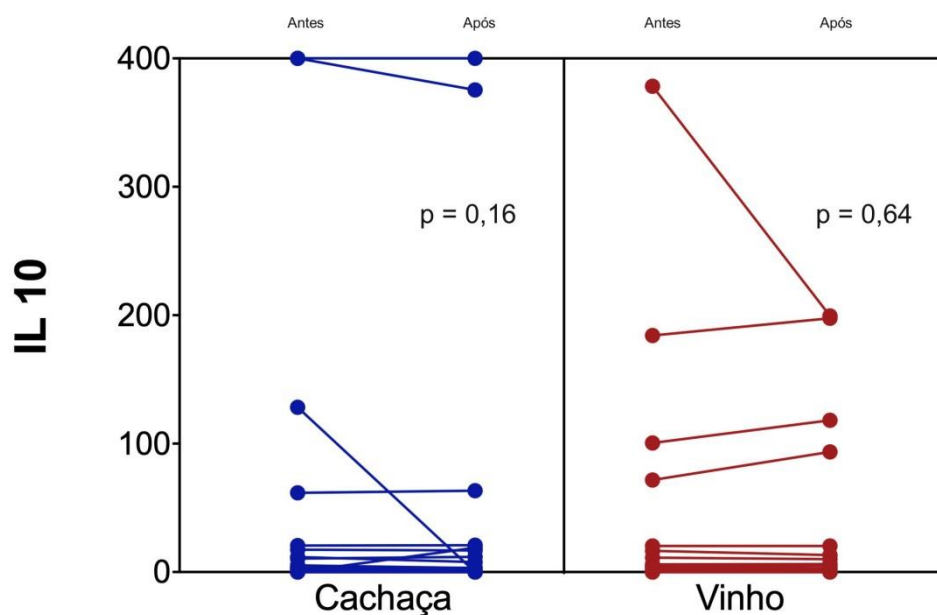
TNF-alfa, fator de necrose tumoral alfa.

**Figura 7** – Variação do fator de necrose tumoral-alfa antes e após cada intervenção



IL-6, interleucina-6.

**Figura 8** – Variação da interleucina-6 antes e após cada intervenção



IL-10, interleucina-10.

**Figura 9** – Variação da interleucina-10 antes e após cada intervenção

#### 4.4 Análise dos biomarcadores do perfil lipídico

Como demonstrado na Tabela 4 nenhum dos componentes do perfil lipídico apresentou variação estatisticamente significativa durante o estudo. Dentre eles observa-se que a média dos triglicerídeos antes e após o período de CDMA na forma de cachaça foi  $105,9 \pm 54,1$  mg/dL e  $119,2 \pm 71,2$  mg/dL ( $p=0,08$ ), respectivamente; já a média dos triglicerídeos antes e após o período de CDMA na forma de vinho foi  $104,8 \pm 48,6$  mg/dL e  $137,8 \pm 125,6$  mg/dL ( $p=0,07$ ), respectivamente. Na comparação das médias dos triglicerídeos após cada intervenção não foi observada diferença estatisticamente significativa, com  $p=0,25$ , assim como a comparação de seus deltas, com  $p=0,26$  (Tabela 4).

**Tabela 4** - Comparação dos biomarcadores de perfil lipídico antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção		Delta	
	Antes	Após	p	Antes	Após	P	p	Cachaça	Vinho	p
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	206,9 ± 38,2	207,1 ± 35,2	0,81	202,8 ± 35	208,3 ± 36,1	0,13	0,89	0,9 ± 23,3	5,5 ± 22,1	0,45
<b>HDL-c (mg/dL)</b>	53,7 ± 14	53,5 ± 14,7	0,89	53,5 ± 14,9	54,3 ± 15	0,3	0,38	-0,2 ± 7	0,9 ± 5,5	0,48
<b>LDL-c (mg/dL)</b>	132 ± 35,9	129,9 ± 31,3	0,71	128,4 ± 32,5	130,6 ± 32,7	0,46	0,93	-1,3 ± 20,7	2,3 ± 19,4	0,51
<b>Não-HDL-c (mg/dL)</b>	153,2 ± 38,9	153,5 ± 35	0,75	149,5 ± 36	154,1 ± 36	0,15	0,93	1 ± 20,2	-0,3 ± 20	0,82
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	105,9 ± 54,1	119,2 ± 71,2	0,08	104,8 ± 48,6	137,8 ± 125,6	0,07	0,25	12,6 ± 44,2	33 ± 113,4	0,26
<b>Apo A1 (g/L)</b>	1,5 (1,4 a 1,7)	1,5 (1,3 a 1,7)	0,64	1,5 (1,3 a 1,7)	1,5 (1,4 a 1,8)	0,76	0,35	0 (-0,1 a 0,2)	0 (-0,1 a 0,1)	0,75
<b>Apo B (g/L)</b>	1 (0,9 a 1,2)	1 (0,9 a 1,1)	0,34	1 (0,9 a 1,2)	1 (0,9 a 1,2)	0,88	0,63	0 (-0,2 a 0,1)	0 (-0,1 a 0,1)	0,31

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). HDL-c, lipoproteína de alta densidade colesterol; LDL, lipoproteína de baixa densidade colesterol; Apo A1, apolipoproteína A1; Apo B, apolipoproteína.

#### 4.5 Análise dos biomarcadores do perfil glicídico

Foram avaliados quanto ao perfil glicídico a glicemia de jejum, insulina em jejum e índice HOMA. Nenhuma dessas variáveis apresentou diferença estatisticamente significativa durante os dois períodos de CDMA, sendo que a média da glicemia antes e após o período de CDMA na forma de cachaça foi  $98,4 \pm 12,5$  mg/dL e  $98,7 \pm 13,2$  mg/dL ( $p=0,75$ ), respectivamente; já a média da glicemia antes e após o período de CDMA na forma de vinho foi  $96,8 \pm 13,8$  mg/dL e  $102,3 \pm 24,2$  mg/dL ( $p=0,055$ ), respectivamente. Na comparação das médias das glicemias de jejum após cada intervenção não foi observada diferença estatisticamente significativa, com  $p=0,30$ ; assim como a comparação de seus deltas, com  $p=0,10$  (Tabela 5).

A mediana do índice HOMA-IR antes e após o período de CDMA na forma de cachaça foi 3,1 (1,7 a 4,2) e 2,9 (2,2 a 4,2) ( $p=0,35$ ), respectivamente; já a mediana do índice HOMA-IR antes e após o período de CDMA na forma de vinho foi 2,3 (1,7 a 3,5) e 2,6 (1,9 a 3,7) ( $p=0,08$ ), respectivamente. Na comparação das médias das glicemias de jejum após cada intervenção não foi observada diferença estatisticamente significativa, com  $p=0,57$ ; assim como a comparação de seus deltas, com  $p=0,14$  (Tabela 5).



**Tabela 5** - Comparação do perfil glicídico antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção	Delta		
	Antes	Após	p	Antes	Após	p		p	Cachaça	Vinho
<b>Glicemia de jejum (mg/dL)</b>	98,4 ± 12,5	98,7 ± 13,2	0,75	96,8 ± 13,8	102,3 ± 24,2	0,055	0,30	0,5 ± 9,8	5,4 ± 17,9	0,10
<b>Insulina (mU/L)</b>	12,5 (8 a 16,8)	12 (10 a 16)	0,26	10 (8 a 13,8)	11 (8 a 15)	0,13	0,57	0 (-2 a 4)	2 (-1 a 3)	0,23
<b>HOMA-IR</b>	3,1 (1,7 a 4,2)	2,9 (2,2 a 4,2)	0,35	2,3 (1,7 a 3,5)	2,6 (1,9 a 3,7)	0,08	0,57	0,1 (-0,6 a 1,1)	0,5 (-0,4 a 1)	0,14

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).  
HOMA-IR, índice de resistência à insulina.

#### 4.6 Análise dos biomarcadores do perfil trombótico

Com relação ao perfil trombótico foram dosados fibrinogênio e agregação plaquetária, tendo como referência a amplitude máxima com adrenalina a 5 µg. Quando avaliado o comportamento da agregação plaquetária durante a fase de CDMA na forma de cachaça foi observada média antes da intervenção de  $82,1 \pm 17\%$  e após a intervenção de  $87,8 \pm 6\%$  ( $p=0,04$ ). Já quando foi avaliado o comportamento da agregação plaquetária durante a fase de CDMA na forma de vinho foi observada média antes da intervenção de  $85,6 \pm 8,6\%$  e após a intervenção de  $80,9 \pm 18,9\%$  ( $p=0,045$ ) (Figura 10 e Tabela 6). Também foi observada diferença estatisticamente significativa nos valores das médias da agregação plaquetária após as intervenções ( $p=0,02$ ) (Tabela 6).

No tocante à comparação das medianas dos deltas da agregação plaquetária após os dois períodos de CDMA observou-se uma diferença entre eles, sendo  $1,2\%$  (-1,1 a 5,3) a mediana do delta para o CDMA de cachaça e  $-1,6\%$  (-4,5 a 2) a mediana do delta para o CDMA de vinho ( $p=0,02$ ) (Tabela 6 e Figura 11).

Para ambas as intervenções, em todas as avaliações feitas, o fibrinogênio não apresentou diferença estatisticamente significativa entre elas (Tabela 6).

**Tabela 6** - Comparação dos biomarcadores do perfil trombótico antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção p	Delta		
	Antes	Após	p	Antes	Após	p		Cachaça	Vinho	p
<b>Agregação plaquetária (%)*</b>	82,1 ± 17	87,8 ± 6	0,04	85,6 ± 8,6	80,9 ± 18,9	0,045	0,02	1,2 (-1,1 a 5,3)	-1,6 (-4,5 a 2)	0,02
<b>Fibrinogênio (mg/dL)</b>	317,1 ± 82,5	325,5 ± 63,1	0,37	304 ± 74,7	316,2 ± 65,5	0,27	0,31	0 (-10 a 0)	0 (-10 a 0)	0,8

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

\* Amplitude máxima com adrenalina (5 µM).

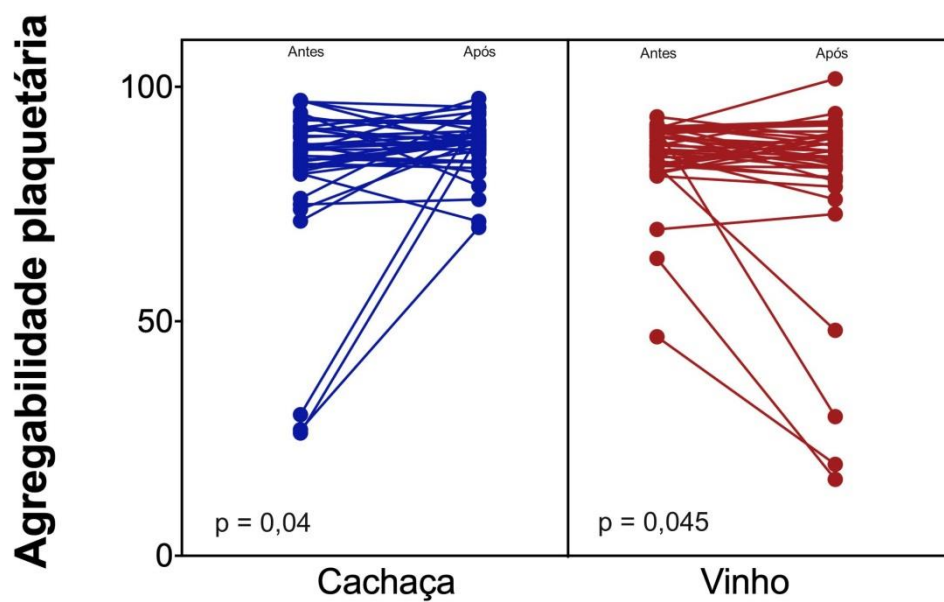


Figura 10 - Variação da agregação plaquetária antes e após cada intervenção

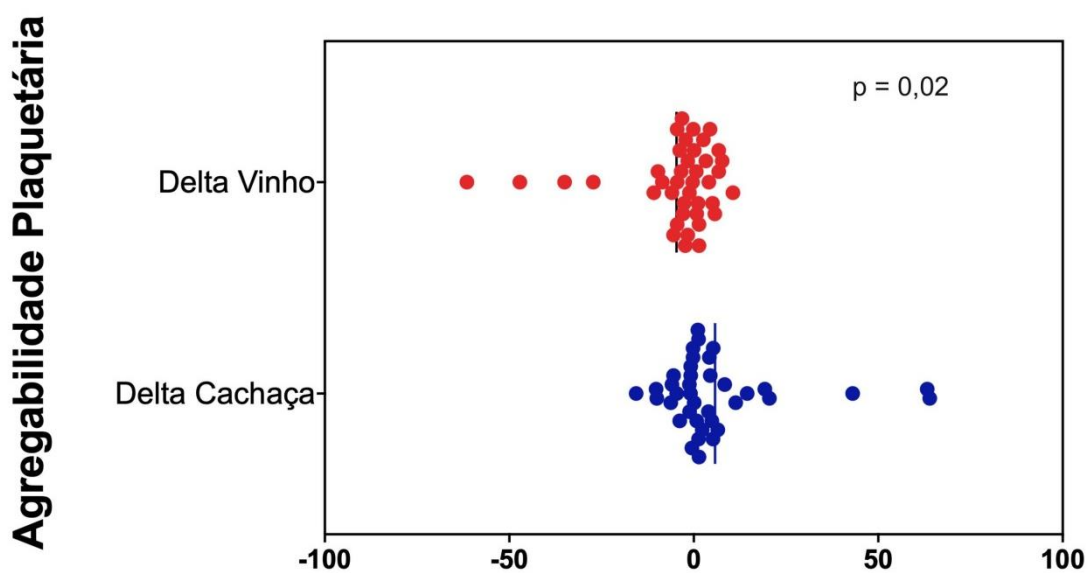


Figura 11 - Delta da agregação plaquetária para cada intervenção

#### 4.7 Análise da troponina

Para ambas as intervenções não houve variação estatisticamente significativa da troponina (Tabela 7). Quando levamos em consideração apenas os valores absolutos da média desses marcadores após as intervenções, mantém-se a ausência de significância estatística, sendo  $11 \pm 50,9\text{ng/L}$  a média após CDMA na forma de cachaça e  $12,3 \pm 55,7\text{ng/L}$  na forma de vinho ( $p = 0,08$ ) (Tabela 7). O mesmo padrão de ausência de diferença foi observado quando se comparou a média dos deltas da troponina para as duas intervenções ( $p=0,89$ ) (Tabela 7).

#### 4.8 Análise das medidas antropométricas

Comparando-se a média dos deltas do peso após CDMA na forma de vinho observou-se aumento de  $0,6 \pm 1,4$ kg, sendo as médias antes e após o período com CDMA de cachaça e período de CDMA de vinho, respectivamente,  $82,1 \pm 18$  kg e  $82,8 \pm 18,4$  kg ( $p=0,005$ ) (Figuras 12 e 13); já a variação do peso durante a intervenção com CDMA na forma de cachaça não teve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,69$ ). As demais medidas antropométricas não demonstraram variação estatisticamente significativa durante as duas intervenções (Tabela 8). Quando se faz a comparação dos valores absolutos das médias após ambas as intervenções não foi observada diferença estatisticamente significativa no que diz respeito às medidas antropométricas, inclusive para o peso, a qual apresentou  $p=0,79$  (Tabela 8).

**Tabela 7** - Comparação da variação da troponina antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção	Delta		
	Antes	Após	p	Antes	Após	p	p	Cachaça	Vinho	p
<b>Troponina</b>	10,2 ± 43,1	11 ± 50,9	0,70	12,3 ± 55,7	12,6 ± 51	0,33	0,08	0,6 ± 8,9	0,3 ± 7,3	0,89

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

**Tabela 8** - Comparação dos dados antropométricos antes e após cada intervenção

	Cachaça			Vinho			Comparação entre valores após cada intervenção	Delta		
	Antes	Após	p	Antes	Após	p	p	Cachaça	Vinho	p
<b>PAS (mmHg)</b>	124,6 ± 14	122,2 ± 17	0,17	126,9 ± 20,2	122,2 ± 19,8	0,12	1,00	0 (-10 a 0)	-5,5 (-10 a 0)	0,40
<b>PAD (mmHg)</b>	84,6 ± 12,8	82,1 ± 11,7	0,08	84,6 ± 14,4	82,4 ± 11,6	0,21	0,91	0 (-10 a 0)	0 (-10 a 0)	0,80
<b>Peso (Kg)</b>	83,1 ± 18,2	83,2 ± 18,4	0,69	82,1 ± 18	82,8 ± 18,4	0,005	0,76	0,1 ± 1,8	0,6 ± 1,4	0,14
<b>Circ. Abdominal (cm)</b>	98,4 ± 13,7	98,4 ± 13,4	0,98	98,4 ± 13,7	98 ± 14,4	0,38	0,35	0 (-1 a -2)	0 (-2 a 1)	0,26

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

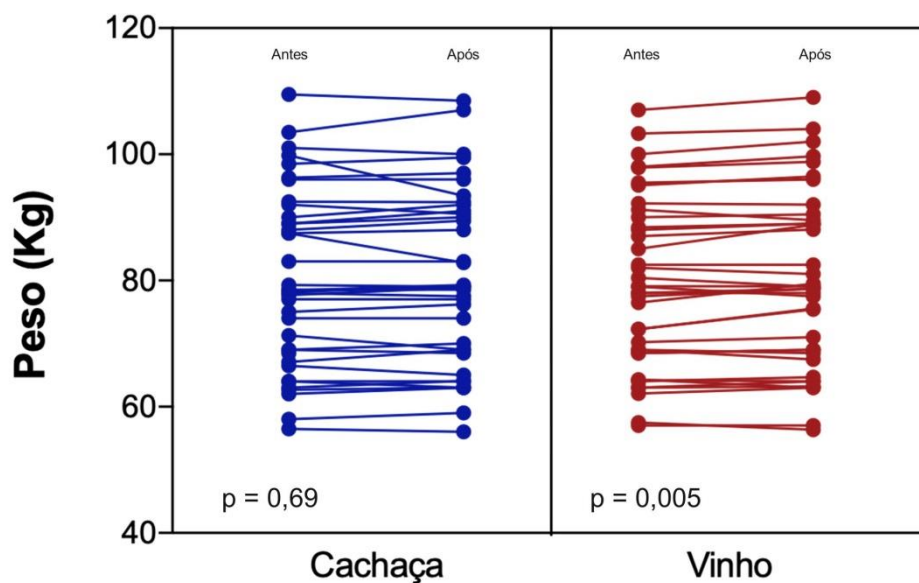


Figura 12 - Variação individual do peso antes e após cada intervenção

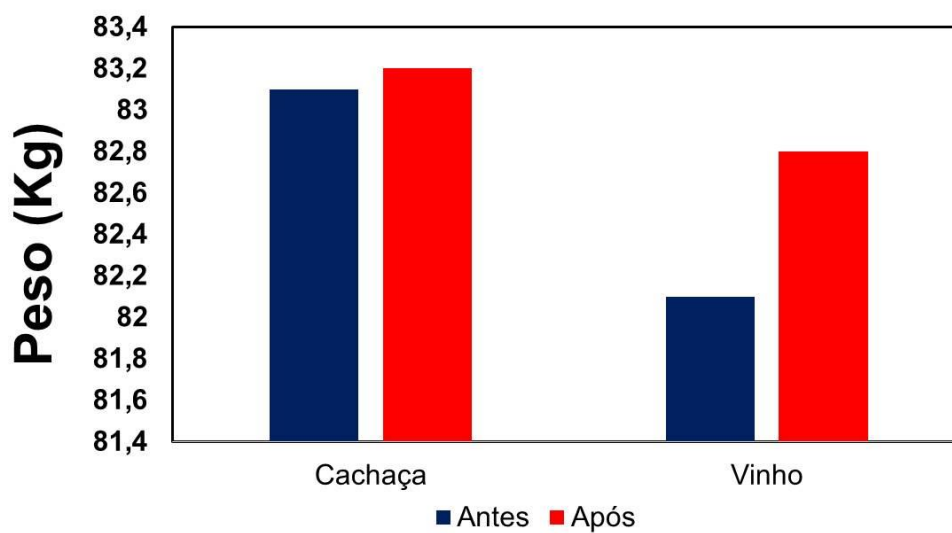
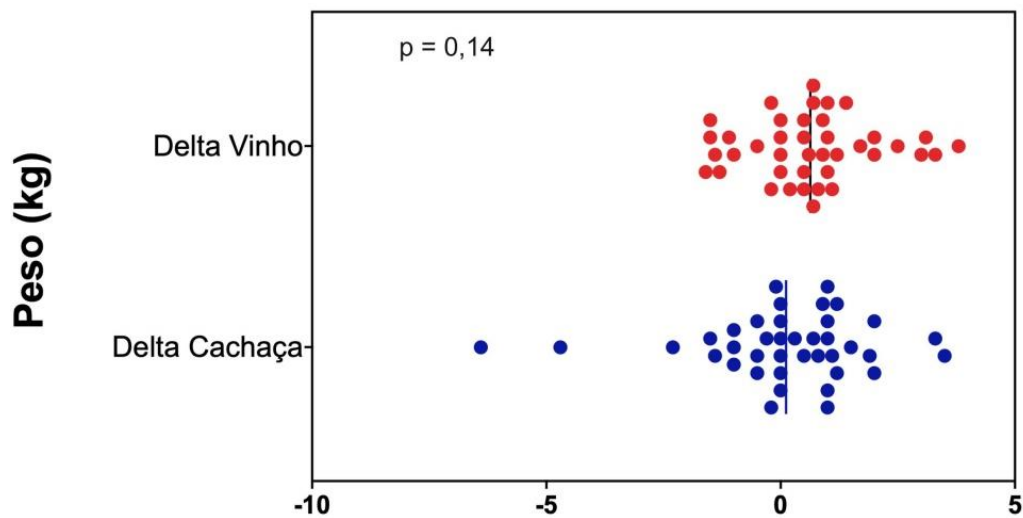


Figura 13 - Variação média do peso antes e após cada intervenção



A comparação dos deltas das medidas antropométricas não evidenciou variação estatisticamente significativa, inclusive em relação à variável peso (Figura 14), na qual observa-se média dos deltas de  $0,1 \pm 1,8\text{kg}$  e  $0,6 \pm 1,4\text{kg}$ , para cachaça e vinho respectivamente ( $p = 0,14$ ) (Tabela 8).



**Figura 13** – Delta do peso em cada intervenção

## **5 DISCUSSÃO**

---

---

## 5 DISCUSSÃO

Este pioneiro ensaio clínico randomizado foi o primeiro estudo com o intuito de avaliar os efeitos cardiovasculares do consumo moderado de cachaça em comparação ao vinho tinto. É reconhecida a consistência do corpo de evidências para a associação entre este consumo moderado de bebidas alcoólicas e benefício em biomarcadores de risco cardiovascular, porém, assim como os estudos observacionais do tema, a imensa maioria das pesquisas clínicas é focada no uso de vinho tinto como intervenção<sup>3, 11, 18</sup>. No WICAS fez-se a avaliação de biomarcadores associados a aterosclerose após um mês de consumo de vinho e cachaça, observando-se resultados distintos para alguns dos desfechos avaliados.

Durante o período de CDMA na forma de cachaça houve um aumento no valor da agregabilidade plaquetária (média antes da intervenção de  $82,1 \pm 17\%$  e após a intervenção  $87,8 \pm 6\%$ ,  $p=0,04$ ) ao passo que durante o período de CDMA na forma de vinho houve uma redução no valor da agregação plaquetária (antes da intervenção de  $85,6 \pm 8,6\%$  e após a intervenção  $80,9 \pm 18,9\%$ ,  $p=0,045$ ). Esse achado pode sugerir que os componentes não alcóolicos do vinho (especialmente os polifenóis) exerçam efeito antiagregante podendo explicar os achados de outras pesquisas que correlacionam o consumo moderado de vinho à redução de infarto e aumento da ocorrência de acidente vascular encefálico hemorrágico<sup>44</sup>. De fato, o observado está de acordo com estudos prévios que apontam para efeito semelhante, porém não era esperado que o consumo de cachaça fosse paradoxalmente relacionado a

aumento dos valores de agregabilidade plaquetária <sup>27-31</sup>. É fundamental analisar nesse momento que a diferença estatística observada pode não ser acompanhada de uma diferença clínica. Os valores encontrados são numericamente próximos – seja antes ou após as intervenções – e dentro de uma faixa considerada normal para agregabilidade (> 80%), apesar da variação encontrada ter sido estatisticamente relevante. Sendo, portanto, uma diferença estatística possivelmente dissociada de uma diferença clínica.

Um tema ainda pouco debatido é a relação do ganho de peso associado ao consumo moderado de álcool. Vale pontuar que o álcool é uma substância com alta carga energética (7,1 kcal para cada grama de álcool etílico) <sup>45</sup> e por isso, adicionado à dieta, aumenta o aporte calórico, o que levaria ao ganho de peso. Nesse intuito, Carmen Sayon-Orea e colaboradores publicaram uma das maiores revisões sistemáticas no assunto, porém os resultados são bastante conflitantes tornando difícil conclusões definitivas <sup>45</sup>. Nessa revisão, a maioria dos estudos transversais apontaram para uma relação positiva entre o consumo de álcool e ganho de peso, principalmente entre aqueles que fazem os maiores consumos diários, chamados de “bebedores pesados” <sup>45</sup>. Entretanto, quando avaliados apenas os consumidores moderados foi encontrada relação negativa e até mesmo neutra a depender do estudo <sup>46-48</sup>. Quando foram avaliadas coortes prospectivas, a relação entre os “bebedores pesados” e obesidade se manteve positiva, apesar de inconsistência entre subgrupos, uma vez que o grupo de consumo moderado de vinho associou-se a menor incidência de obesidade. Sabe-se, porém, da enorme possibilidade de

vieses inerentes a esses modelos de estudo, cabendo cautela em sua interpretação.

Existe uma escassez de ensaios clínicos robustos para avaliar o ganho de peso associado ao consumo de álcool, tornando o WICAS, até o presente momento, uma das melhores evidências no assunto. Romeo e colaboradores desenvolveram um ensaio clínico com 58 indivíduos saudáveis submetidos ao consumo moderado diário de cerveja por 4 semanas. Comparado ao período de abstinência, igualmente de 4 semanas, houve aumento da espessura da gordura do bíceps sem modificação de demais parâmetros antropométricos como peso e IMC <sup>49</sup>. Em um outro estudo, ainda menor, da década de 80, não randomizado, Crouse e colaboradores avaliaram 12 homens por 10 semanas, com uma dieta controlada, sendo que as primeiras 2 semanas constituíram um período de adaptação à dieta prescrita, o segundo período (4 semanas) foi utilizado como controle no qual os pacientes continuaram com a mesma dieta e o terceiro período (4 semanas) foi o período de teste em que 630 kcal de álcool foram adicionados à dieta de base. Os pesquisadores encontraram uma associação positiva entre a ingestão de álcool e o ganho de peso apenas entre os indivíduos que já estavam com sobrepeso ou obesos no início do estudo <sup>50</sup>. Já em um outro estudo da década de 90, Cordian e colaboradores avaliaram o consumo moderado de vinho em 14 homens durante 12 semanas (6 semanas de intervenção e 6 semanas de controle), em um modelo crossover, não sendo observada diferença significativa em nenhum dos marcadores antropométricos <sup>51</sup>.

No presente estudo observou-se um aumento de 700 g durante 4 semanas de CDMA na forma de vinho. Esse é um achado que levanta

preocupações quanto ao aumento de risco cardiovascular, pois se sabe que a obesidade é um importante fator de risco para mortalidade CV. Trata-se de um estudo maior que os anteriores, menos sujeito a vieses e único comparando o consumo de vinho a um destilado. As razões, porém, para que tenha ocorrido ganho de peso significativo apenas durante a intervenção CDMA na forma de vinho ainda não são claras e certamente não são explicadas unicamente pela diferença calórica entre as bebidas. Como se tratava de vinho tinto seco a quantidade de açúcar por litro era de 4 g, desta forma a diferença calórica ao fim das 4 semanas entre as intervenções era de apenas 116 Kcal para homens e 58 Kcal para mulheres.

É possível que o ganho de peso observado seja explicado por um ritual de consumo da bebida que pode estar associado ao consumo de outros alimentos calóricos como queijos e embutidos. Já a cachaça, apesar de também ser calórica, não está tão frequentemente associada a um ritual de consumo vinculada a outros alimentos. Estudos adicionais voltados ao ganho de peso e hábitos alimentares associados ao consumo de bebida alcoólica se fazem necessários para melhor esclarecimento do fato.

Considerando o escasso número de ensaios clínicos com a finalidade de avaliar a relação do peso com consumo de álcool e o seu pequeno tamanho amostral, em geral, pode-se entender o WICAS importante referência neste sentido. Além disso, nos estudos observacionais em que se demonstra uma associação negativa entre o consumo moderado de vinho e a obesidade há uma imensa possibilidade de vieses <sup>45</sup>. Corrobora-se a ideia, portanto, de que o

balanço energético positivo provocado pelo álcool se relaciona a aumento de massa corpórea.

Apesar de não ter encontrado o nível de significância estatística estipulado pelo estudo, chama a atenção a variação observada nos triglicerídeos durante ambas as intervenções. Durante o período de CDMA na forma de cachaça houve um aumento de triglicerídeos da ordem de 13,3 mg/dL e durante o período de CDMA na forma de vinho da ordem de 33 mg/dL, com p de 0,08 e 0,07, respectivamente. Vale salientar que já está bem estabelecido a relação do consumo de bebida alcoólica com a elevação dos níveis séricos de lipoproteínas ricas em triglicerídeos <sup>44, 52</sup>.

Outro biomarcador que apresentou variação com valor de p marginalmente maior do que o estabelecido como significativo para o estudo foi a glicemia durante a intervenção vinho, sendo a média da glicemia antes e após esse período  $96,8 \pm 13,8$  mg/dL e  $102,3 \pm 24,2$  mg/dL ( $p=0,055$ ), respectivamente. Se observarmos que o índice HOMA-IR no mesmo período também apresentou valor de p marginal (0,08) e que foi neste mesmo período onde encontrou-se variação significativa do peso dos participantes, devemos ficar atentos a um possível malefício relativo à disglucemia. De fato, o aumento de peso está habitualmente relacionado à piora do controle glicêmico e diabetes. Em estudos posteriores será preciso atenção para esse efeito. Porém, esse resultado chama a atenção em virtude de ser contrário ao entendimento da literatura quanto ao efeito da glicemia de jejum durante CDMA <sup>53</sup>. Iris Shai e colaboradores avaliaram a relação entre o CDMA e o controle do diabetes em um ensaio clínico com 109 participantes por 3 meses.

Eles foram randomizados em uma relação 2:1 para CDMA na forma de vinho tinto ou cerveja diet sem álcool (controle). O grupo intervenção apresentou melhor controle da glicemia de jejum durante o período de estudo <sup>54</sup>. Esse resultado representa o mais robusto ensaio clínico para essa avaliação, porém pode ter sido enviesado pelo tipo de controle escolhido (cerveja diet).

Não foi encontrada diferença durante o WICAS nos biomarcadores inflamatórios nem na troponina. Esse resultado chama a atenção, pois diverge do que havia sido demonstrado previamente por ensaios clínicos utilizando vinho em humanos. Por exemplo, temos o encontrado por Chiva-Blanch e colaboradores em seu clássico estudo onde randomizaram em modelo crossover 67 homens de alto risco cardiovascular para uso de 4 semanas de CDMA na forma de vinho, gin e vinho sem álcool. Usando essas três intervenções eles puderam avaliar separadamente o efeito dos diferentes componentes das bebidas: álcool etílico (destilado), dos polifenóis (vinho sem álcool) e de ambos (vinho). Nesse estudo tanto o etanol quanto os polifenóis foram associados a redução de marcadores inflamatórios <sup>3</sup>. Porém, outros estudos semelhantes a este também falharam em comprovar um efeito anti-inflamatório, a citar Wotherspoon, que randomizou em modelo crossover 77 homens saudáveis para CDMA na forma de vinho e vodka por duas semanas, e que após o período de estudo não encontrou variação significativa dos biomarcadores inflamatórios <sup>55</sup>. Desta forma, apesar do possível potencial do CDMA para redução de marcadores inflamatórios, o resultado encontrado no WICAS foi neutro, provavelmente esta divergência é justificada pela diferença metodológica entre os estudos.



Finalmente, ressalta-se que o presente estudo possui metodologia adequada, traz uma pergunta inédita, sendo ele randomizado e controlado, com a intervenção sendo fornecida pelos organizadores aos participantes, tendo alcançada aderência excelente, com boa representação de ambos os sexos e com avaliação dos principais pilares da aterosclerose. Porém, esse estudo possui limitações, das quais podem ser citadas o fato de serem avaliados desfechos substitutivos e o curto período de seguimento. Considerando se tratar de população de baixo risco para eventos cardiovasculares o ideal seria um estudo de vários anos de intervenção caso a finalidade fosse avaliar desfechos clínicos. Entretanto, para avaliação de desfechos substitutivos, como biomarcadores, é sabido que períodos mais curtos são aceitáveis. Nesse sentido vale citar dois exemplos: Nogueira LC, que demonstrou variação de insulina e glicemia após dose única de diferentes bebidas alcoólicas <sup>38</sup>; e Chiva-Blanch, que já havia demonstrado diferença em biomarcadores inflamatórios após 4 semanas de intervenção <sup>4</sup>. Outra limitação deste estudo é inerente ao perfil pragmático escolhido para o mesmo. Não foi feito controle estrito da dieta dos participantes nem foram feitas dosagens de alcoolemia para garantir o consumo adequado. No entanto, o consumo das bebidas fornecidas era registrado através de questionários durante as visitas previamente estabelecidas.

Não há dúvidas que o consumo de bebidas alcoólicas é algo cultural e faz parte do hábito de muitos povos por todo mundo, apesar de sabidamente ser uma droga com inúmeros malefícios potenciais à saúde. O presente estudo tem a intenção de comparar o impacto deste hábito em biomarcadores de risco

para aterosclerose utilizando duas bebidas diferentes. Porém, é fundamental ratificar que, de acordo com as atuais diretrizes, não recomendamos o uso de nenhuma bebida alcoólica como estratégia de promoção à saúde <sup>56</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**



## 6 CONCLUSÃO

O consumo moderado diário de álcool por quatro semanas na forma de cachaça e na forma de vinho provocou variações nos biomarcadores de risco cardiovascular estudados em diferentes proporções. Houve significativo ganho de peso durante o período de consumo de vinho e foi observada diferença na agregabilidade plaquetária durante ambas as intervenções dentro de uma faixa de normalidade. Nenhuma das duas intervenções foi associada à melhora de biomarcadores relacionados ao risco cardiovascular.

## **7 REFERÊNCIAS**



## 7 REFERÊNCIAS

- 1 Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1328-35.
- 2 Renaud S, Lorigeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523-6.
- 3 Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013;48(3):270-7.
- 4 Chiva-Blanch G, Urpi-Sarda M, Llorach R, Rotches-Ribalta M, Guillén M, Casas R, Arranz S, Valderas-Martinez P, Portoles O, Corella D, Tinahones F, Lamuela-Raventos RM, Andres-Lacueva C, Estruch R. Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95(2):326-34.
- 5 Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the “French paradox”. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(1):59-70.
- 6 O’Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):68-75.
- 7 Grønbaek M, Deis A, Sørensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995;310(6988):1165-9.

- 8 Luz PL, Serrano Júnior CV, Chacra AP, Monteiro HP, Yoshida VM, Furtado M, Ferreira S, Gutierrez P, Pileggi F. The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid-independent protection. *Exp Mol Path.* 1999;65(3):150-9.
- 9 Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, Musacchio E, Marfella MA, Ruggiero L, Chiorazzo G, Liberti D, Chiorazzo G, Nicoletti GF, Sardu C, D'Andrea F, Ammendola C, Verza M, Coppola L. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus *Journal compilation. Diabet Med.* 2006;23(9):974-81.
- 10 Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittleman MA, O'Leary DH, Polak JF, Cushman M, Siscovick DS. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(12):2252-9.
- 11 Mostofsky E, Mukamal KJ, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB. Key findings on alcohol consumption and a variety of health outcomes from the Nurses' Health Study. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1586-91.
- 12 Gémes K, Janszky I, Laugsand LE, László KD, Ahnve S, Vatten LJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption is associated with a lower incidence of acute myocardial infarction: results from a large prospective population-based study in Norway. *J Intern Med.* 2016;279(4):365-75.
- 13 Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003;348(2):109-18.
- 14 Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic

review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Medicine*. 2014;12:182.

15 Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2145-50.

16 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.

17 Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and cardiovascular health. A Comprehensive Review. *Circulation*. 2017;136(15):1434-48.

18 Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(9):1275-95.

19 Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lde A, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MV, Izar MC, Magalhães ME, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OC, Coelho OR, Maranhão RC, dos Santos Filho RD, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TL, Relvas WG, Salgado W; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo. 2007;88(supl. 1):2-19.

20 Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbaek M, Stampfer MJ, Manson JE, Pischon T, Rimm EB.. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*. 2005;112(10):1406-13.



- 21 Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*. 1999;319(7224):1523-8.
- 22 Suh I, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. The Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1992;116(11):881-7.
- 23 Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2599-610.
- 24 Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 2003;107(3):443-7.
- 25 Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, Fellin R, Harris TB. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation*. 2004;109(5):607-12.
- 26 Maraldi C, Volpato S, Kritchevsky SB, Cesari M, Andresen E, Leeuwenburgh C, Harris TB, Newman AB, Kanaya A, Johnson KC, Rodondi N, Pahor M. Impact of inflammation on the relationship among alcohol consumption, mortality, and cardiac events: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2006;166(14):1490-7.
- 27 Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(5):1012-7.

- 28 Lacoste L, Hung J, Lam JY. Acute and delayed antithrombotic effects of alcohol in humans. *Am J Cardiol.* 2001;87(1):82-5.
- 29 Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J.* 1979;1(6157):153-6.
- 30 Haut MJ, Cowan DH. The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets. *Am J Med.* 1974;56(1):22-33.
- 31 Renaud SC, Ruf J-C. Effects of alcohol on platelet functions. *Clin Chim. Acta.* 1996;246(1-2):77-89.
- 32 Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1888-93.
- 33 Mukamal KJ, Mackey RH, Kuller LH, Tracy RP, Kronmal RA, Mittleman MA, Siscovick DS. Alcohol consumption and lipoprotein subclasses in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2559-66.
- 34 Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287(19):2559-62.
- 35 Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342:d636.
- 36 Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiederer L, Boachie C, Jukema JW, Ford I, Trompet S, Stott DJ, Kearney PM, Mooijaart SP, Kiechl S, Di

Angelantonio E, Sattar N. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(5):558-68.

37 Bortoletto AM, Alcarde AR. Congeners in sugar cane spirits aged in casks of different woods. *Food Chem.* 2013;139(1-4):695-701.

38 Nogueira LC, Couri S, Trugo NF, Lollo PC. The effect of different alcoholic beverages on blood alcohol levels, plasma insulin and plasma glucose in humans. *Food Chem.* 2014;158: 527-33.

39 Saely CH, Rein P, Vonbank A, Huber K, Drexel H. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):776-80.

40 Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care.* 1979;2(2):131-41.

41 Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MP, Fowkes FG, Lee AJ, Smith FB, Salomaa V, Harald K, Rasi R, Vahtera E, Jousilahti P, Pekkanen J, D'Agostino R, Kannel WB, Wilson PW, Tofler G, Arocha-Piñango CL, Rodriguez-Larralde A, Nagy E, Mijares M, Espinosa R, Rodriguez-Roa E, Ryder E, Diez-Ewald MP, Campos G, Fernandez V, Torres E, Marchioli R, Valagussa F, Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Eriksson H, Cremer P, Nagel D, Curb JD, Rodriguez B, Yano K, Salonen JT, Nyssönen K, Tuomainen TP, Hedblad B, Lind P, Loewel H, Koenig W, Meade TW, Cooper JA, De Stavola B, Knottenbelt C, Miller GJ, Cooper JA, Bauer KA, Rosenberg RD, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Palosuo T, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Evans AE, Ferrieres J, Juhan-Vague I, Bingham A, Schulte H,

Assmann G, Cantin B, Lamarche B, Després JP, Dagenais GR, Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Palmieri V, Yeh JL, Rudnicka A, Ridker P, Rodeghiero F, Tosetto A, Shepherd J, Ford I, Robertson M, Brunner E, Shipley M, Feskens EJ, Kromhout D, Dickinson A, Ireland B, Juzwishin K, Kaptoge S, Lewington S, Memon A, Sarwar N, Walker M, Wheeler J, White I, Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(14):1799-809.

42 Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, Kawabata K, Sano K, Kobayashi T, Yano T, Nakamura K, Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):323-30.

43 Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004;25(23):2092-100.

44 Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E, George J, Britton A, Bobak M, Casas JP, Dale CE, Denaxas S, Shah AD, Hemingway H. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017;356:j909.

45 Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011;69(8):419-31.

46 Breslow RA, Smothers BA. Drinking patterns and body mass index in never smokers: National Health Interview Survey, 1997–2001. *Am J Epidemiol*. 2005;161(4):368-76.

- 47 Rohrer JE, Rohland BM, Denison A, Way A. Frequency of alcohol use and obesity in community medicine patients. *BMC Fam Pract.* 2005;6(1):17.
- 48 Alcacera MA, Marques-Lopes I, Fajo-Pascual M, Puzo J, Blas Pérez J, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. Lifestyle factors associated with BMI in a Spanish graduate population: the SUN study. *Obes Facts.* 2008;1(2):80-7.
- 49 Romeo J, Gonzalez-Gross M, Warnberg J, Diaz LE, Marcos A. Does beer have an impact on weight gain? Effects of moderate beer consumption on body composition. *Nutr Hosp.* 2007;22(2):223-8.
- 50 Crouse JR, Grundy SM. Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *J Lipid Res.* 1984;25(5):486-96.
- 51 Cordain L, Bryan ED, Melby CL, Smith MJ. Influence of moderate daily wine consumption on bodyweight regulation and metabolism in healthy free-living males. *J Am Coll Nutr.* 1997;16(3):134-9.
- 52 Cesena FH, Coimbra SR, Andrade AC, da Luz PL. The relationship between body mass index and the variation in plasma levels of triglycerides after short-term red wine consumption. *J Clin Lipidol.* 2011;5(4):294-8.
- 53 van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(4):263-7.
- 54 Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, Raz I, Fraser D, Rudich A, Stampfer MJ. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care.* 2007;30(12):3011-6.
- 55 Wotherspoon A, Elshahat S, McAlinden N, Dean K, Young IS, Sharpe PC, Blankenburg S, Patterson CC, McKinley MC, Evans A, Woodside JV. Effect of moderate red wine versus vodka consumption on inflammatory markers

related to cardiovascular disease risk: a randomized crossover study. *J Am Coll Nutr.* 2020;39(6):495-500.

56 World Heart Federation. The impact of alcohol consumption on cardiovascular health: myths and measures. Geneva, Switzerland: World Heart Federation; 2019. 14 p. Disponível em: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/WHF-Policy-Brief-Alcohol.pdf>