

ANA CRISTINA MAGALHÃES ANDRADE

Ação do vinho tinto sobre o sistema nervoso
simpático e função endotelial em pacientes
hipertensos e hipercolesterolêmicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
de São Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Ana Cristina Magalhães

Ação do vinho tinto sobre o sistema nervoso simpático e a função endotelial em
pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos / Ana Cristina Magalhães Andrade. --
São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: Protásio Lemos da Luz.

Descritores: 1.Vinho 2.Sistema nervoso simpático 3.Endotélio/ultrasonografia
4.Hipertensão 5.Hipercolesterolemia

USP/FM/SBD-299/06

Dedicatória

Aos **meus pais**, cujo apoio foi essencial a todos os meus projetos e cujo carinho e exemplo sempre estiveram presentes na minha vida;

À minha irmã **Adriana**, que torce por mim em todos os meus empenhos;
Ao meu afilhado **João Henrique**, que, mesmo pequenininho e sem entender direito, já é uma dádiva de Deus para todos nós.

Agradecimientos

Ao **Prof. Dr. Protásio Lemos da Luz**, cuja disciplina, cuja busca incansável pela perfeição, cuja dedicação constante à Medicina e cujo rigor científico foram e serão exemplos durante toda minha vida acadêmica e profissional;

Ao **Instituto do Coração**, por todos estes anos de formação profissional e acadêmica, sob a coordenação do **Prof. Dr. José Antônio Franchini Ramires**;

Ao **Prof. Dr. Eduardo Moacir Krieger**, pela oportunidade, pelo exemplo constante de amor à ciência e pelo respeito pelo ser humano – foi uma honra ter feito este projeto sob sua orientação;

À **Dra. Fernanda Consolim-Colombo**, pela disponibilidade do Laboratório de Hipertensão, ajudando com boas idéias;

À **Dra. Silmara Coimbra**, pelo ensino da técnica de ultrassonografia e pela disponibilidade do Laboratório de Endotélio da Unidade de Aterosclerose;

Aos **Profs. Drs. Fábio Jatene e Whady Hueb**, e ao **Dr. Alexandre Hueb**, pelo apoio e pela disponibilidade em todos os momentos;

Aos **Drs. Fernando Cesena, Desiderio Favarato e Neuza Lopes**, pela ajuda na elaboração desta tese e pela amizade;

Ao **Dr. Maurício Sendeski**, pelo ensino da técnica de microneurografia e pela amizade;

Às enfermeiras **Marisa Góes e Grazia Guerra**, que estiveram presentes durante os experimentos, que leram meus dados e que me ajudaram nas análises;

À **Vanda Yoshida**, ao **Dr. Célio Santos** e à **Maria Aparecida Bertolini**, que realizaram as análises bioquímicas no laboratório de Biologia Vasculare;

À **Fabiana Lima**, à **Sílvia Mendoza Furtado**, à **Neusa Dini**, à **Juliana Lattari Sobrinho** e à **Eva de Oliveira**, sempre atentas e cuidadas para ajudar nos momentos decisivos;

Ao **Sr. Sérgio Spezzia**, pela sua contribuição com o trabalho audiovisual;

Ao **Sr. Cláudio Reis Canuto**, pela paciência e pela ajuda com os experimentos de microneurografia,

À **Mônica Cavalcante**, minha prima querida, que tão prontamente me ajudou na revisão de português; obrigada

A todos os voluntários que foram tão pacientes e atenciosos comigo;

A todos os amigos que deram seu apoio neste momento tão singular em minha vida;

A todos os que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste projeto;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP),
pelo apoio financeiro através do auxílio-pesquisa (processo 03/09084-0)

E - não poderia esquecer – a **Deus** e a **Nossa Senhora Aparecida**, pois,
sem eles, nada disto seria possível.

Sumário

Lista de abreviaturas.....	xii
Resumo.....	xv
Summary.....	xvii
1. Introdução.....	1
1.1. Álcool, vinho tinto e doença cardiovascular.....	2
1.1.1. Estudos epidemiológicos.....	2
1.1.2. Estudos experimentais.....	5
1.1.3. Mecanismos de proteção.....	7
1.2. Função endotelial e sistema nervoso simpático.....	9
1.3. Vinho tinto, endotélio, atividade simpática em indivíduos hipercolesterolêmicos.....	12
1.4. Vinho tinto, endotélio e atividade simpática em indivíduos hipertensos.....	14
2. Objetivos.....	17
3. Métodos.....	19
3.1. Casuística.....	20
3.2. Avaliação da atividade simpática.....	22
3.2.1. Registro de sinais.....	22
3.2.2. Seqüência experimental.....	26
3.3. Avaliação da função endotelial.....	27
3.4. Dosagens laboratoriais.....	32
3.5. Seqüência experimental.....	33
3.6. Análise estatística.....	35
4. Resultados.....	36
4.1. Pacientes estudados.....	37
4.2. Atividade Simpática.....	39
4.3. Função Endotelial.....	43
4.4. Dados hemodinâmicos.....	45
4.5. Atividade inflamatória.....	47
5. Discussão.....	48
6. Relevância.....	60
7. Conclusões.....	62
8. Referências.....	64
9. Anexos.....	79

Lista de abreviaturas

ADP	adenosina di-fosfato
ASNM	atividade simpática do nervo muscular
ATP	adenosina tri-fosfato
CL	controles
CMV	contração muscular voluntária
DC	débito cardíaco
DIL	dilatação
DNDE	dilatação não dependente do endotélio
eNOS	sintase endotelial do óxido nítrico
ET-1	endotelina
FC	freqüência cardíaca
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCOL	hipercolesterolêmicos
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
ICAM-1	molécula de adesão intercelular-1
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LPS	lipopolisacarídeo
Min	minuto
NF- κ B	fator nuclear- κ B
NO	óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C reativa

RR	risco relativo
RVS	resistência vascular sistêmica
SNA	sistema nervoso autônomo
SNP	sistema nervoso parassimpático
SNS	sistema nervoso simpático
VCAM-1	molécula de adesão vascular-1
VT	vinho tinto
WO	<i>wash out</i>

Resumo

Andrade ACM. *Ação do vinho tinto sobre o sistema nervoso simpático e função endotelial em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 96p.

INTRODUÇÃO: O consumo moderado de vinho tinto está inversamente associado ao desenvolvimento de doença cardiovascular. Efeitos do vinho tinto no sistema nervoso simpático e na reatividade vascular não estão totalmente esclarecidos. MÉTODOS: Foi avaliada a atividade simpática do nervo muscular e a dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial por ultrassom em 10 indivíduos hipercolesterolêmicos, 9 hipertensos e 7 controles antes e após o consumo de vinho tinto durante 15 dias. Medidas hemodinâmicas foram realizadas com Finometer: pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular sistêmica foram calculados continuamente durante a microneurografia. Para avaliação da atividade simpática, utilizou-se punção de nervo fibular - esta foi medida como *bursts*/min durante período basal, teste do gelo e exercício estático com 30% da contração voluntária máxima. RESULTADOS: Após 15 dias de vinho tinto, a atividade simpática aumentou de forma significativa em hipertensos e hipercolesterolêmicos ($p < 0,05$); porém, a dilatação mediada pelo fluxo aumentou somente em hipercolesterolêmicos ($p < 0,05$). As pressões arteriais sistólica e diastólica não apresentaram mudança significativa. Não houve mudança na frequência cardíaca. Houve aumento do débito cardíaco em controles, diminuição da resistência arterial sistêmica durante o gelo em controles no período basal. CONCLUSÃO: O consumo de vinho tinto aumentou a atividade simpática em hipertensos e hipercolesterolêmicos; porém, somente estes experimentaram melhoria da função endotelial, o que sugere diferentes mecanismos na regulação da função endotelial.

Descritores: 1. Vinho 2. Sistema Nervoso simpático 3. Endotélio/ ultrasonografia 4. Hipertensão 5. Hipercolesterolemia

Summary

Andrade ACM. *Red wine ingestion action upon sympathetic nervous system and endothelial function in hypertensive and hypercholesterolemic subjects*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 96 p.

Introduction: Moderate red wine intake is inversely associated with development of cardiovascular disease. Red wine effects in sympathetic activity and vascular reactivity are not fully understood. Methods: Muscle sympathetic nerve activity and flow mediated dilatation of brachial artery by ultrasound were evaluated in 10 hypercholesterolemic, 9 hypertensive, and 7 controls subjects before and after red wine intake during 15 days. Hemodynamic measures were done with Finometer: arterial blood pressure, heart rate, cardiac output, and systemic vascular resistance were assessed during mycroneurography. The sympathetic activity was evaluated during baseline, cold test and isometric exercise. Results: After 15 days of red wine intake, sympathetic activity increased significantly in hypertensives and hypercholesterolemics ($p < 0.05$). On the other hand, flow mediated dilation increased after red wine only in hypercholesterolemics ($p < 0.05$). Systolic and diastolic blood pressure as well as heart rate did not change significantly. Cardiac output increased in controls and systemic vascular resistance decreased during cold test in controls. Conclusion: There were similar increases in sympathetic activity in hypertensive and hypercholesterolemic subjects; however, endothelial function was restored only in the latter group, which suggests different mechanisms regulating endothelial function.

Descriptors: wine, sympathetic nervous system, endothelium/ultrasonography, hypertension, hypercholesterolemia

1. Introdução

1.1. Álcool, vinho tinto e doença cardiovascular

As doenças cardiovasculares, dentre elas doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral são a causa principal de mortalidade em países de baixa, média e alta renda segundo estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS). Elas são responsáveis por 29% do total de mortes, e curiosamente - 80% - do total de óbitos ocorre em países em desenvolvimento. (1)

Para prevenir esta condição, várias estratégias são sugeridas, como modificar o estilo de vida, e nisso se inclui o consumo de vinho, especialmente o tinto. De fato, várias evidências sugerem relação inversa entre o consumo de vinho tinto e a doença arterial coronariana, como se verá a seguir (2).

1.1.1. Estudos epidemiológicos

Vários estudos epidemiológicos sugerem a proteção cardiovascular por bebidas alcóolicas (2). Na maioria dos países europeus, o consumo elevado de gordura saturada foi relacionado de forma positiva com a alta mortalidade por doença arterial coronariana (3). Contudo, foi observado que, na França, mesmo com alto consumo de gordura saturada, havia baixa mortalidade para doença arterial coronariana; este *paradoxo francês* foi atribuído em parte ao grande consumo de vinho (3). Em 17 países de

populações que consumiam vinho, este foi o único adicional dietético, em uma dieta rica em gordura, que se correlacionou negativamente com a mortalidade cardiovascular (3).

Há suspeita de que o vinho tinto possa não ser a razão única do paradoxo francês, havendo outros fatores que levariam a um estilo de vida saudável, e desta forma, à prevenção da doença arterial coronariana. Alguns destes fatores são o consumo de azeite de oliva, de alimentos ricos em ω -3 como peixes, de dieta rica em verduras e vegetais, elevação dos níveis de fibrinogênio e a realização de exercício físico (4, 5).

O projeto MONICA (*“MONItoring system for CARdiovascular disease”*) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que teve participação de 37 países durante os anos de 1985 a 1993, estudou as características populacionais, regionais e temporais dessas nações. Demonstrou-se menor incidência de doença arterial coronariana na França, assim como na Bélgica e na Espanha, em comparação a outras regiões (6). Em um subgrupo do estudo MONICA na Alemanha, na Escócia e na França observou-se que o consumo moderado de bebida alcoólica, tanto de vinho como de cerveja, associou-se a níveis menores de marcadores inflamatórios plasmáticos, o que sugere o potencial anti-inflamatório das bebidas alcólicas (7).

Um estudo de coorte nos Estados Unidos, coordenado por Klatsky et al (8), evidenciou uma relação benéfica entre álcool e doença arterial coronariana. Foram seguidos 128.934 californianos durante 20 anos e observou-se uma curva em forma de J que relacionava álcool e mortalidade e que permanecia estável durante todo este período, independente do tipo

de bebida alcoólica consumida. Quando ocorreu maior consumo de álcool, a mortalidade aumentou. Após oito anos, houve redução da mortalidade em 30% por causas múltiplas em consumidores moderados. O consumo moderado foi definido como a ingestão de 14,1 a 42,5 gramas de álcool por dia, tendo sido notada uma maior redução no risco de mortalidade em indivíduos idosos e em mulheres. Com 13 anos de seguimento, houve outra relação: uma curva em U. Os abstêmios e os que consumiram acima de 42,5 gramas de álcool por dia tiveram mortalidade aumentada, maiores níveis pressóricos e estes últimos, elevação das enzimas hepáticas.

Um estudo caso-controle mais recente, realizado entre 1999 e 2003, o INTERHEART, em 52 países, incluindo o Brasil, analisou os fatores de risco responsáveis pelo infarto agudo do miocárdio. Entre os muitos fatores avaliados, estes foram os responsáveis por 90% dos infartos agudos do miocárdio: relação Apolipoproteína B/Apolipoproteína A1, tabagismo, hipertensão, diabetes, obesidade abdominal e fatores psicossociais. O consumo de frutas e vegetais, atividade física e consumo de álcool ≥ 3 vezes por semana foram fatores que se mostraram protetores (9).

Alguns estudos epidemiológicos avaliaram as diferentes bebidas alcoólicas na prevenção da doença cardiovascular. Uma metanálise de 26 estudos comparou a relação entre o consumo de vinho ou cerveja e o risco vascular. Em 13 estudos, envolvendo 209.418 indivíduos, o risco relativo associado ao consumo de vinho foi 0,68 quando comparado com os abstêmios; enquanto que em 15 estudos, envolvendo 208.036 indivíduos, o risco relativo associado ao consumo de cerveja foi de 0,78 comparado com

os abstêmios. Foi encontrada uma associação benéfica significativa com o consumo diário de 150 ml de vinho. Estes dados corroboram a associação inversa entre o consumo, de leve a moderado, de vinho com o risco vascular. Uma associação semelhante, porém menor foi sugerida com o consumo de cerveja (10).

Em suma, estudos epidemiológicos demonstraram a possível importância de bebidas alcólicas na prevenção da doença cardiovascular. O vinho tinto demonstrou ter um benefício maior entre as bebidas alcoólicas nesta prevenção. Porém, devido a fatores outros que poderiam interferir nos resultados, tais estudos não podem ser considerados definitivos.

1.1.2. Estudos experimentais

Os estudos experimentais em diferentes modelos demonstraram o benefício do álcool e do vinho tinto na prevenção da aterosclerose.

In vitro, o etanol aumenta a expressão da enzima responsável pela síntese de óxido nítrico, a NO sintase endotelial, e a produção de óxido nítrico nas células endoteliais aórticas (11). Os polifenóis do vinho tinto, em especial o resveratrol, aumentam a expressão da NO sintase endotelial e a liberação e a atividade de óxido nítrico das células endoteliais (12,13). Por outro lado, o vinho tinto inibe a síntese da endotelina-1, um potente vasoconstritor, que é conhecido como um fator importante para o desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica (14, 15).

Os polifenóis do vinho tinto, e não o álcool, têm propriedades antioxidantes que inibem a formação de LDL oxidada *in vitro* (16), assim

como a oxidação de LDL mediada por macrófagos (17). Citamos dois estudos que comprovaram uma redução da placa aterosclerótica. No primeiro, da Luz et al (18) demonstraram que o vinho tinto diminuiu placas ateroscleróticas macroscopicamente em coelhos alimentados durante 3 meses com dieta hipercolesterolêmica, além de haver uma diminuição da relação íntima:média com este tratamento quando comparados somente com a dieta, ou com a dieta mais produtos não alcoólicos do vinho. No segundo, Hayek et al (19) utilizaram camundongos deficientes em apolipoproteína E que foram alimentados com dieta rica em colesterol, que os predisponha a lesões ateroscleróticas em aorta ascendente. Quando estes animais receberam vinho tinto, catequina ou quercetina, apresentaram diminuição das lesões na aorta ascendente.

Na aterosclerose, a ativação inflamatória endotelial ocorre devido ao aumento da expressão de moléculas de adesão como a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), secundária à atividade de transcrição do fator nuclear- κ B (NF- κ B). O vinho tinto inibe a ativação do NF- κ B nas células mononucleares do sangue periférico (20) e em células endoteliais humanas (21), o que gera uma menor concentração de VCAM-1 (22). Os polifenóis do vinho tinto também inibem a migração e a proliferação das células musculares lisas vasculares (23) que formam a placa aterosclerótica. O consumo de bebida alcoólica atenua a aterosclerose através do seu mecanismo de redução dos níveis de proteína C reativa plasmática (PCR) (24).

O resveratrol e outros polifenóis diminuíram a agregação plaquetária, através da interferência da síntese das prostaglandinas e da agregação mediada pelo ADP (25, 26, 27). Além disso, o álcool inibiu *in vitro* a secreção e a agregação plaquetária, através da inibição da secreção e da atividade da fosfolipase A₂ (28, 29)

Assim, pode-se concluir que estudos experimentais em diferentes modelos demonstraram o benefício do álcool e do vinho tinto na prevenção da aterosclerose, tanto no seu início como na sua progressão. Há uma melhora da função endotelial com a diminuição da LDL oxidada e diminuição da placa aterosclerótica macroscopicamente, assim como há redução de fatores trombogênicos e de outros fatores que impedem a formação e a progressão desta placa.

1.1.3. Mecanismos de proteção

Uma série de estudos sugeriu que os polifenóis presentes no vinho tinto associados com o álcool eram os responsáveis na limitação do início do processo aterosclerótico. Os polifenóis presentes no vinho tinto são subdivididos em duas categorias: os não-flavonóides, que incluem o resveratrol; e os flavonóides, tais como a quercetina e a catequina os quais são derivados geralmente das sementes e da casca da uva (30).

Por outro lado, sabe-se que o álcool aumenta os níveis de HDL-colesterol pois age no fígado e eleva a síntese de apolipoproteína A-I (31) e aumenta a atividade da lipase lipoprotéica (32), que aumenta a formação dos níveis de HDL-colesterol.

O consumo de vinho tinto (33) aumenta a atividade antioxidante plasmática de forma significativa, o que reduz a susceptibilidade do LDL-colesterol à oxidação *in vivo* (34), promovendo um limite à formação do ateroma.

Os consumidores de vinho tinto em quantidade de leve a moderada têm menor nível plasmático de fibrinogênio, fator de von Willebrand, fator VII e inibidores do antígeno-1 do ativador do plasminogênio (35, 36), o que sugere uma redução na capacidade trombotogênica do sangue. O consumo alcoólico também aumenta a atividade da antitrombina III (37), e está associada à maior concentração plasmática de ativador de plasminogênio tissular (38). *In vivo*, a agregação plaquetária foi inibida após o consumo de suco de uva por voluntários saudáveis, sugerindo que os flavonóides derivados da uva, e não somente o álcool, contribui para o aparente efeito antitrombótico do vinho tinto (39). Foi calculada uma redução de risco na doença arterial coronariana de cerca de 24,7% associada ao consumo de 30g de álcool/dia, devido às alterações destes marcadores (40). Além disso, o vinho tinto inibe a ativação do NF- κ B nas células mononucleares do sangue periférico (20).

O resveratrol inibe a ativação de NF- κ B em células endoteliais humanas (21) gerando uma menor concentração de VCAM-1 (22). Este polifenol e outros como a quercetina também inibem a expressão do fator tecidual em monócitos estimulados com lipopolisacarídeo (LPS), estimulam a atividade e a expressão da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) em células endoteliais de veia umbilical humana incubadas durante o período de

24 a 72 horas, e bloqueiam a produção de endotelina (ET-1) (41, 42, 43). Vários dos polifenóis do vinho tinto inibem a migração e a proliferação das células musculares lisas vasculares (23) que formam a placa aterosclerótica. Coimbra et al (47) mostraram que a função endotelial avaliada através da dilatação mediada pelo fluxo melhorou em indivíduos hipercolesterolêmicos com vinho tinto e suco de uva, ou seja, o mecanismo mais plausível responsável por esta melhora foi a ação devida aos flavonóides.

Os mecanismos de proteção cardiovascular do vinho tinto são associados ao álcool e à presença de polifenóis. O álcool aumenta os níveis de HDL-colesterol, facilita a trombólise e reduz a trombogenicidade; enquanto os polifenóis aumentam a liberação de óxido nítrico, diminuem a produção de endotelina, a agregação plaquetária e o estresse oxidativo.

1.2. Função endotelial e sistema nervoso simpático

O endotélio é uma camada unicelular estrategicamente localizada na porção interna dos vasos e, portanto, em contato direto com o sangue circulante. Assim, funciona como um sensor que responde a forças hemodinâmicas e a partículas presentes no sangue através da liberação de substâncias autócrinas e parácrinas. Sob condições normais, o endotélio mantém o tônus vascular e a viscosidade sangüínea. Quando os fatores de risco para doença arterial coronariana iniciam seu processo inflamatório crônico, este é acompanhado por uma perda de fatores vasodilatadores e anti-trombóticos e pelo aumento nos produtos vasoconstritores e pró-

trombóticos. As células endoteliais adotam um fenótipo pró-trombótico, evidenciando risco elevado de eventos cardiovasculares. Além disto, ao ser exposto a certos estímulos pró-inflamatórios patogênicos, o endotélio expressa fatores quimiotáticos para leucócitos, moléculas de adesão e citocinas inflamatórias. O termo disfunção endotelial expressa estas alterações no endotélio que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, sendo a disfunção endotelial a alteração mais precoce do processo da formação da lesão; daí a utilidade do conceito da disfunção endotelial ser um marcador precoce de aterosclerose. (43, 44)

A disfunção endotelial está associada ao aumento de risco de eventos em pacientes com doença arterial coronariana aguda e crônica; e mais, a disfunção endotelial aponta para eventos cardiovasculares mesmo em pacientes com artérias coronárias angiograficamente normais. (43)

Uma conseqüência da hipótese de que a disfunção endotelial contribua para a patogenia da doença arterial coronariana é que a reversão desta disfunção reduz o risco de novos eventos cardiovasculares. Apesar de esta teoria não ter sido totalmente testada, são conhecidas várias intervenções que melhoram a função endotelial e algumas já provaram ter efeito sobre os eventos cardiovasculares futuros. Alguns exemplos bem estabelecidos são usar terapia para controle de colesterol, parar de fumar, praticar atividade física, usar inibidores da enzima conversora de angiotensina e controlar rigorosamente a glicemia do diabetes mellitus. (43)

Em condições fisiológicas normais, o sistema nervoso autônomo e o endotélio mantêm o equilíbrio do tônus vascular pela liberação de fatores

vasodilatadores endoteliais e vasoconstritores dos terminais nervosos simpáticos. A camada de células musculares lisas localiza-se entre os terminais nervosos do sistema nervoso autônomo e das células endoteliais da parede vascular. O sistema nervoso simpático mantém uma atividade tônica sobre os vasos, que se origina em núcleos localizados no tronco cerebral, especialmente na medula, na região caudal e ventrolateral. A atividade nervosa atinge os neurônios localizados na coluna intermédio-lateral e daí segue para os órgãos alvo, fazendo sinapses nos gânglios paravertebrais torácicos. O sistema nervoso simpático utiliza a acetilcolina como neurotransmissor, mas suas terminações nervosas ao nível dos órgãos-alvo (vasos, por exemplo) liberam a noradrenalina; disso participam também o neuropeptídeo Y e a adenosina tri-fosfato (ATP). Os efeitos da noradrenalina ao nível pós-juncional, ou seja, nas terminações nervosas das células musculares lisas dos vasos sanguíneos e miócitos do miocárdio envolvem receptores β -adrenérgicos, α_1 - e α_2 -adrenérgicos. Os receptores β_2 -adrenérgicos são responsáveis pela vasodilatação e os β_1 -adrenérgicos pelo inotropismo cardíaco, enquanto os receptores α -adrenérgicos regulam a vasoconstrição vascular (45).

O efeito da estimulação do sistema nervoso simpático sobre o vaso parece ser complexo. O efeito primário sobre os receptores α_1 induz à vasoconstrição. Entretanto, o endotélio também possui receptores adrenérgicos e pode sofrer influência da ativação simpática. Este possui receptores tanto α_2 -adrenérgicos como β -adrenérgicos. Nos vasos de grande calibre e nas coronárias, quando são estimulados, liberam óxido

nítrico e levam à vasodilatação predominam os receptores este final em azul compromete a frase; refaça ou pontue. Este efeito vasodilatador endotélio-dependente do receptor α_2 -adrenérgico é oposto ao efeito vasoconstritor α_1 -adrenérgico do estímulo do músculo liso vascular. A função do receptor β -adrenérgico no endotélio ainda não está totalmente elucidada, apesar de especular-se ser a de vasodilatação. O sistema nervoso simpático pode estimular a vasoconstrição por outro mecanismo além dos receptores adrenérgicos, isto é, pela liberação da endotelina pelo endotélio. A liberação basal de óxido nítrico atenua a vasoconstrição simpática. O endotélio também pode inibir a atividade do sistema nervoso simpático através da metabolização da norepinefrina; uma barreira física impede a difusão do neurotransmissor na corrente sangüínea (46).

O sistema nervoso autônomo relaciona-se com o endotélio devido à presença de receptores nas células musculares lisas vasculares e no próprio endotélio.

1.3. Vinho tinto, endotélio, atividade simpática em indivíduos hipercolesterolêmicos

O vinho tinto melhora a função endotelial em pacientes com hipercolesterolemia. Coimbra et al (47) demonstraram uma vasodilatação endotélio-dependente significativa, através de comparação de medidas de ultrassom de artéria braquial em indivíduos hipercolesterolêmicos, após o consumo de 250 ml de vinho tinto ou de 500 ml de suco de uva por 14 dias. Este estudo demonstrou também que a vasodilatação não-dependente do

endotélio aumentou significativamente após o consumo de vinho tinto, mas não após o suco de uva. Não somente a função endotelial, mas também a reatividade das células musculares lisas é alterada com o uso do vinho tinto como demonstrado através da dilatação não-dependente do endotélio estimulada pelo uso de nitrato. Uma possível explicação para este fato seria a ativação do sistema nervoso parassimpático e a inibição relativa do sistema nervoso simpático que ocorre após o consumo de álcool (48).

Aumento da atividade simpática e supressão da atividade parassimpática em excesso e sem modulação predisõem ao desenvolvimento de doença cardiovascular. O endotélio mantém um antagonismo funcional com os nervos simpáticos eferentes responsáveis pelo tônus vascular (46). Se houvesse um controle do sistema nervoso simpático através de sua inibição pelo uso de vinho tinto com ativação do sistema nervoso parassimpático, poderíamos ter um equilíbrio do sistema cardiovascular com repercussão clínica.

Há uma hipótese de que o sistema nervoso parassimpático seja ativado e de que o sistema nervoso simpático seja inibido. O álcool aumenta a atividade simpática; porém os polifenóis do vinho tinto poderiam contrabalançar esta ativação por mecanismos não totalmente esclarecidos. Com isto, haveria um controle no surgimento da doença cardiovascular.

1.4. Vinho tinto, endotélio e atividade simpática em indivíduos hipertensos

A disfunção endotelial é uma característica dos pacientes com hipertensão arterial sistêmica (49). Esta disfunção consta da diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico causada possivelmente por estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio, principalmente ânions superóxidos, combinam-se ao óxido nítrico produzindo os peroxinitritos, que afetam de modo negativo a função vascular e sua estrutura (50). Pode ser considerada também a interação do sistema do óxido nítrico com a endotelina na patogênese da disfunção endotelial, apesar dos níveis desta não apresentarem elevação no plasma em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (51).

A hiperatividade de sistemas neuro-hormonais tais como o sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático estão relacionados com os fatores que contribuem para o surgimento da hipertensão. No caso da hiperatividade simpática, foi demonstrado que nas fases precoces do processo hipertensivo, o estímulo simpático está aumentado (52). Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica leve, observou-se aumento nos receptores β - adrenérgicos cardíacos e α - adrenérgicos vasculares através do bloqueio seletivo destes; também se observou ocorreu aumento discreto nos níveis de noradrenalina plasmática, dados confirmados por medidas do extravasamento (“spillover”) de noradrenalina (45).

Existem efeitos adversos da ativação do sistema nervoso simpático na hipertensão arterial sistêmica, além do aumento da pressão arterial *per se*. Um deles é a replicação das células musculares lisas vasculares, pois o sistema nervoso adrenérgico favorece o processo aterogênico. A replicação das células musculares precede sua migração para a íntima e sua transformação em macrófagos, que representa um elemento chave para a cascata de eventos que irá gerar a placa aterosclerótica. Outro efeito adverso do aumento do estímulo simpático é a parte metabólica, pois favorece o desenvolvimento da resistência à insulina, freqüentemente associada à hipertensão e à hipertrigliceridemia (53)

Não há na literatura relato de que o vinho tinto melhore a função endotelial em pacientes hipertensos como ocorreu em pacientes hipercolesterolêmicos. Mesmo em estudos com consumo de polifenóis presentes em concentrados de uva por pacientes com insuficiência coronariana angiograficamente documentada, os pacientes estudados não apresentavam hipertensão arterial sistêmica comprovada (54).

Portanto, não sabemos se o vinho tinto melhora a função endotelial em indivíduos hipertensos à semelhança do que ocorre em pacientes hipercolesterolêmicos. Há estudos somente com o álcool. Este aumentou a atividade autonômica simpática segundo medida da atividade simpática do nervo muscular em nervo fibular em indivíduos jovens normotensos após sua infusão venosa aguda (55) e após ingestão aguda oral (56, 57). Não houve avaliação específica da função endotelial associada a alterações na atividade simpática nestes estudos.

O álcool provoca aumento na atividade simpática agudamente. Os polifenóis poderiam contrabalançar este aumento provocado pelo álcool, quando o indivíduo consumisse vinho tinto? Qual o efeito do uso crônico do álcool em populações diferentes? O vinho tinto associou-se à melhora da função endotelial após consumo durante 15 dias (47) em indivíduos hipercolesterolêmicos, como demonstrado previamente através de vasodilatação dependente do endotélio, o que fez levantar-se a hipótese de que houvesse a ativação do sistema nervoso parassimpático e a inibição relativa do sistema nervoso simpático.

A implicação clínica da inibição do SNS seria que isso ajudaria no tratamento de fatores de risco cardiovascular, principalmente a hipertensão arterial sistêmica, geralmente associada à descarga adrenérgica aumentada. Os polifenóis, causando diminuição do estresse oxidativo com menor quebra do óxido nítrico, poderiam influenciar também o sistema nervoso autônomo através de sua modulação e, portanto estabelecer um equilíbrio deste em pacientes com fatores de risco.

Diante disso, procuramos avaliar os efeitos da ingestão de vinho tinto a médio prazo sobre a atividade simpática e a função endotelial em indivíduos hipertensos e hipercolesterolêmicos.

2. Objetivos

Os objetivos do presente trabalho foram:

- primários: comparar os efeitos do vinho tinto sobre a função endotelial e a atividade simpática em indivíduos hipercolesterolêmicos e hipertensos.

-secundários: comparar os efeitos hemodinâmicos, perfil lipídico, glicemia, função hepática, atividade inflamatória e endotelina-1 nos mesmos indivíduos.

3. Métodos

3.1. Casuística

Oitenta e oito indivíduos assinaram o termo de consentimento esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto do Coração (InCor) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Completaram o estudo vinte e seis indivíduos que foram divididos em três grupos: controle; hipertensos; e hipercolesterolêmicos.

Os indivíduos hipertensos, em número de nove, foram diagnosticados por medidas repetidas prévias de pressão arterial, utilizando método auscultatório. Consideraram-se hipertensos indivíduos com pressão arterial sistólica e diastólica maior ou igual a 140 e 90 mmHg, respectivamente (58). Os indivíduos do grupo hipercolesterolêmicos, em número de dez, foram identificados quando o LDL-colesterol ≥ 160 mg/dl, de acordo com o critério da Sociedade Brasileira de Cardiologia (59), independente das outras frações de colesterol. Os indivíduos controles foram os que não possuíam os fatores de exclusão, não eram hipertensos e nem hipercolesterolêmicos. Estes foram em número de sete.

Foram excluídos indivíduos com idade maior que sessenta anos, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²), diabetes mellitus (glicemia de jejum > 125 mg/dl), tireoidopatia, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, gravidez, menstruação irregular, mulheres em idade fértil que fizessem uso de contraceptivo, adictos a bebidas

alcóolicas, tabagistas (incluindo ex-fumantes <1 ano), uso de mais de três drogas anti-hipertensivas, uso de estatina, lombociatalgia em território radicular dos nervos fibulares e alergia ao cobre ou ao tungstênio.

A medicação dos indivíduos hipertensos foi retirada de acordo com o tempo de ação de cada droga, geralmente duas meias-vidas das medicações utilizadas, para evitar interferência na coleta de dados. A retirada de medicações foi feita de forma escalonada e gradual para evitar rebote pressórico.

Solicitou-se a todos que se abstivessem de bebidas alcoólicas (outras que não o vinho tinto dado durante a pesquisa), de qualquer substância ou bebida que possuísse como ingredientes: cafeína, polifenóis (por exemplo – frutas com casca escura como maçã, uva, ameixa; chás, como chá verde ou mate), cebola, alho e chocolate, por no mínimo 72 horas antes dos exames, estando tais alimentos liberados durante os outros momentos do protocolo. Os indivíduos foram orientados a manter a mesma rotina em relação à dieta e à atividade física nos dois momentos do protocolo, tanto antes como após o consumo de vinho tinto.

O vinho tinto utilizado foi o Varietal, produzido pela Vinícola Aurora, com uvas *Cabernet Sauvignon*. Os pacientes foram orientados a ingerir 250 ml de vinho tinto à noite e desprezar o restante do conteúdo da garrafa utilizada. O armazenamento foi realizado pelos próprios voluntários, sendo dado a cada um o total de 15 garrafas de vinho tinto de 375 ml. Os indivíduos eram questionados acerca da ingestão correta do vinho tinto, de

acordo com o desenho do protocolo, após 15 dias, através de entrevista.

Não foram mensurados níveis alcoólicos ou de flavonóides no sangue.

A seqüência do protocolo está representada graficamente na figura 1

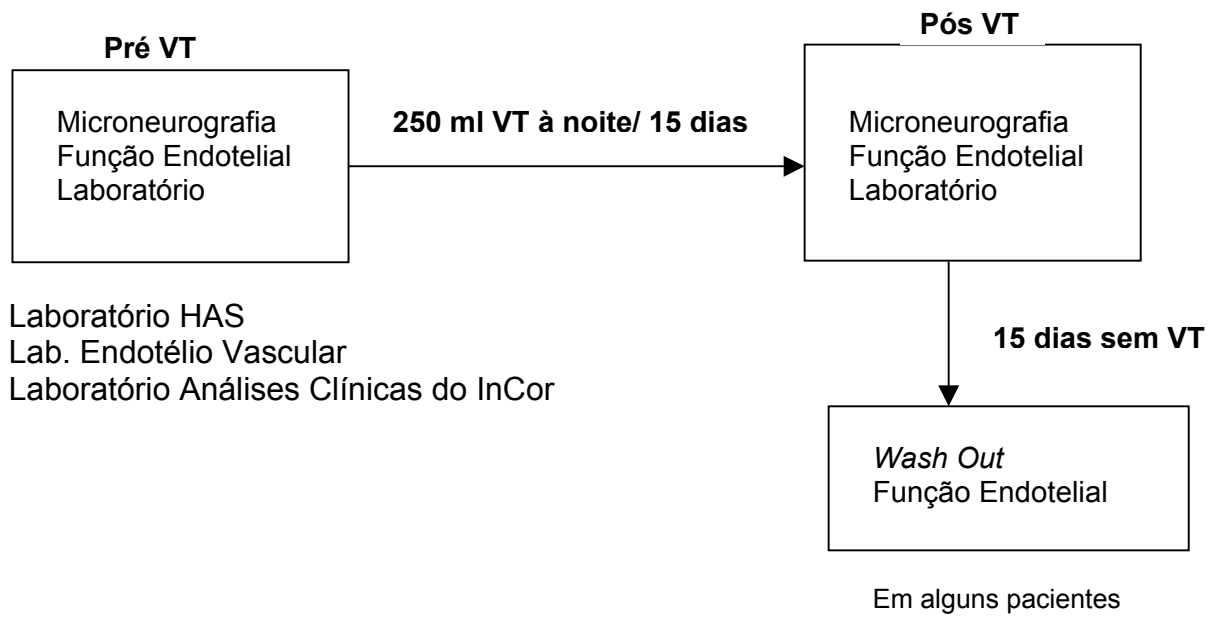


Figura 1- Esquema do protocolo de estudo

3.2. Avaliação da atividade simpática

As avaliações de atividade simpática foram realizadas no Laboratório da Unidade de Hipertensão do InCor, após retirada da medicação anti-hipertensiva, no período vespertino, duas horas após o almoço.

3.2.1. Registro de sinais

O protocolo de avaliação da atividade simpática constou da monitorização da pressão arterial, da frequência cardíaca, de incursões

respiratórias, e da atividade simpática do nervo muscular, por microneurografia, tanto em níveis basais como em resposta ao estímulo hipotérmico (teste do gelo) e ao exercício isométrico (30% da Carga Máxima Voluntária).

A pressão arterial foi monitorizada de forma não invasiva pelo método oscilométrico (Finometer, Finapres Medical Systems BV, Arnhem, *The Netherlands*), e concomitantemente foi feita monitorização da frequência cardíaca utilizando eletrocardiograma em derivação DII. Os dados foram registrados em microcomputador acoplado a um conversor de sinais (Stemtech, Inc.). Após o registro das curvas de pressão, foram realizadas, para cálculos das variáveis hemodinâmicas pelo Finometer, as análises de sinais (valores de pressão arterial, frequência, débito cardíaco, resistência sistêmica) foram feitos através do *software* BeatScope 1.1 (Windows program, Finapres Medical Systems BV, Arnhem, *The Netherlands*).

O Finometer é um aparelho portátil que monitora a pressão arterial de forma não invasiva e batimento-a-batimento. Este sistema é baseado na pletismografia com compressor externo para ajuste de valor zero de pressão, e volume da onda de pulso após clampeamento da artéria do quirodátilo obtido pela utilização de micro-cuff pneumático posicionado ao redor do dedo indicador da mão não dominante. São definidos sexo, idade, altura e peso e digitados no aparelho. Através de equações de Langewouters, são estabelecidas as relações pressão-volume, pressão complacência e pressão-impedância e calculados valores de pressão arterial, volume sistólico, frequência cardíaca, índice cardíaco e resistência

vascular sistêmica. Tais componentes não são constantes. A resistência vascular periférica depende de muitos outros fatores como enchimento vascular, metabolismo, tônus simpático e drogas vasoativas. O resultado da simulação do modelo é uma curva, cuja integral (por cada batimento) representa o volume sistólico (60).

A partir do registro das curvas de pressão arterial batimento a batimento foram analisadas as médias e os desvios padrões, para cada período estudado, das pressões arteriais sistólica e diastólica e da frequência cardíaca, intervalo de tempo entre os batimentos. Além disso, também foram analisados débito cardíaco, e resistência vascular sistêmica. Os dados referentes foram gerados e analisados em planilha do programa Excel (Microsoft).

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada pela técnica de registro direto de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, no fascículo nervoso muscular do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça da fíbula (técnica validada e empregada regularmente no Laboratório da Unidade de Hipertensão) (61, 62, 63). Os registros foram obtidos pela implantação de um micro eletrodo no nervo fibular e de um eletrodo referência a aproximadamente 1 cm de distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado utilizando um filtro passa-banda, e em seguida foi dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média

da atividade neural. Na Figuras 2, ilustramos a punção do nervo fibular e o posicionamento encontrado na maioria dos nossos voluntários, juntamente com o eletrodo referência.



Figura 2- Implantação guiada por estímulo elétrico do eletrodo como descrito no texto. No detalhe, a comparação entre o eletrodo de tungstênio com uma agulha comum de injeção. O eletrodo apresenta 0,2 mm de diâmetro e 30 a 40 mm de comprimento.

O sinal elétrico obtido foi registrado em papel milimetrado, e foi feita contagem de espículas representativas de atividade simpática durante os períodos delimitados para análise, seguindo técnica descrita na literatura e utilizada regularmente no Laboratório da Unidade de Hipertensão do InCor (60). O avaliador era cego em relação aos grupos e ao tempo do protocolo (antes ou após o consumo de vinho tinto). Os resultados foram expressos em espículas por minuto (esp/min).

3.2.2. Seqüência experimental

O paciente era posicionado em decúbito dorsal na maca e monitorizado com o Finometer e com eletrodos para obtenção de eletrocardiograma, sendo conferida a equivalência das medidas de pressão arterial obtidas pelo Finometer e pelo método auscultatório. Seguiu-se então a punção do nervo fibular, e após um período de repouso de 15 minutos para retorno às condições basais de pressão arterial e freqüência cardíaca, foram iniciados os registros basais conjuntos de pressão arterial, freqüência cardíaca e atividade elétrica neural por um período de 10 minutos.

Após o registro basal, foram feitos os seguintes estímulos:

- a) Estímulo térmico frio (teste do gelo): logo após o fim do período basal. Os indivíduos fizeram imersão completa da mão até o punho em água gelada (aproximadamente 4° Celsius), durante 120 segundos, ou o máximo de tempo tolerado quando inferior a 120 segundos. Houve repouso de 10 minutos para retorno às condições basais.

- b) Exercício isométrico, utilizando dinamômetro de pressão manual: logo após o repouso de 10 minutos subsequente ao teste do gelo. Os indivíduos fizeram exercício isométrico dos dedos da mão direita apertando o dinamômetro e mantendo 30% da carga voluntária máxima durante 2 minutos.

Ao final de 15 dias de consumo de vinho tinto o protocolo de avaliação de atividade simpática foi repetido.

3.3. Avaliação da função endotelial

As avaliações de função endotelial foram realizadas no Laboratório de Endotélio da Unidade de Aterosclerose do InCor, na mesma semana que a avaliação da atividade simpática. Colheu-se sangue em membro superior direito após 12 horas de jejum.

A dilatação mediada pelo fluxo dependente do endotélio foi determinada com um aparelho de ultrassom de alta resolução (ATL modelo APOGEE 800 plus, transdutor linear 7,5 MHz, *software* para imagem bidimensional e *doppler*, e monitorização eletrocardiográfica) adaptado segundo os direcionamentos previamente publicados. (64, 65).

O protocolo de avaliação da função endotelial constou da monitorização da pressão arterial, da frequência cardíaca e do diâmetro da artéria braquial. A pressão arterial foi monitorizada de forma não invasiva pelo método auscultatório (Automatic Blood pressure monitor, OMRON, HEM-750 CP, USA), nos seguintes momentos: imediatamente após 15

minutos na posição supina; dois minutos antes da desinsuflação do cuff e ao final da dilatação mediada pelo endotélio. Depois de 20 minutos de repouso, a pressão era novamente monitorizada no basal; e após 5 minutos do uso do nitrato sublingual. Fez-se a monitorização da frequência cardíaca utilizando-se eletrocardiograma em derivação DII nestes cinco momentos supracitados. Os dados referentes foram gerados e analisados em planilha do programa Excel (Microsoft).

As imagens geradas foram gravadas em fitas VHS, e posteriormente decodificadas em programa de computação previamente aprovado (66). Este avaliador também era cego em relação ao grupo (hipertensos, hipercolesterolêmicos e controles) e ao tempo do protocolo (antes ou após o consumo de vinho tinto).

O diâmetro da artéria braquial foi determinado como a média de 6 medidas, ou seja, 6 ciclos cardíacos durante o fim da diástole, nos momentos seguintes: repouso prévio à dilatação mediada pelo fluxo, entre 45 e 60 segundos após liberação da oclusão do cuff do braço e repouso prévio ao uso de nitrato e 300 a 350 segundos após uso de nitrato sublingual. A dilatação mediada pelo fluxo foi calculada como mudança percentual no diâmetro da artéria braquial após a liberação do cuff comparada ao diâmetro da artéria em repouso. A dilatação endotélio independente também foi avaliada do mesmo modo antes e após nitrato 5 mg sublingual.

A velocidade de fluxo sangüíneo da artéria braquial (cm/s) foi determinada com um *Doppler* 1,2 mm de volume no lúmen vascular com

correção do software para ângulo de incidência de 60° no repouso e para os primeiros 15 segundos após a liberação do cuff. Foi observada a velocidade de fluxo sanguínea média durante 5 ciclos cardíacos.

A Figura 3 mostra exemplo de imagens da artéria braquial antes e após a oclusão, que encontramos durante o exame de ultrassom; a Figura 4 mostra a diferença de velocidade de fluxo sanguínea após esta oclusão, e a Figura 5 mostra exemplo das 6 medidas antes e após o vinho tinto realizadas em *software* especializado.

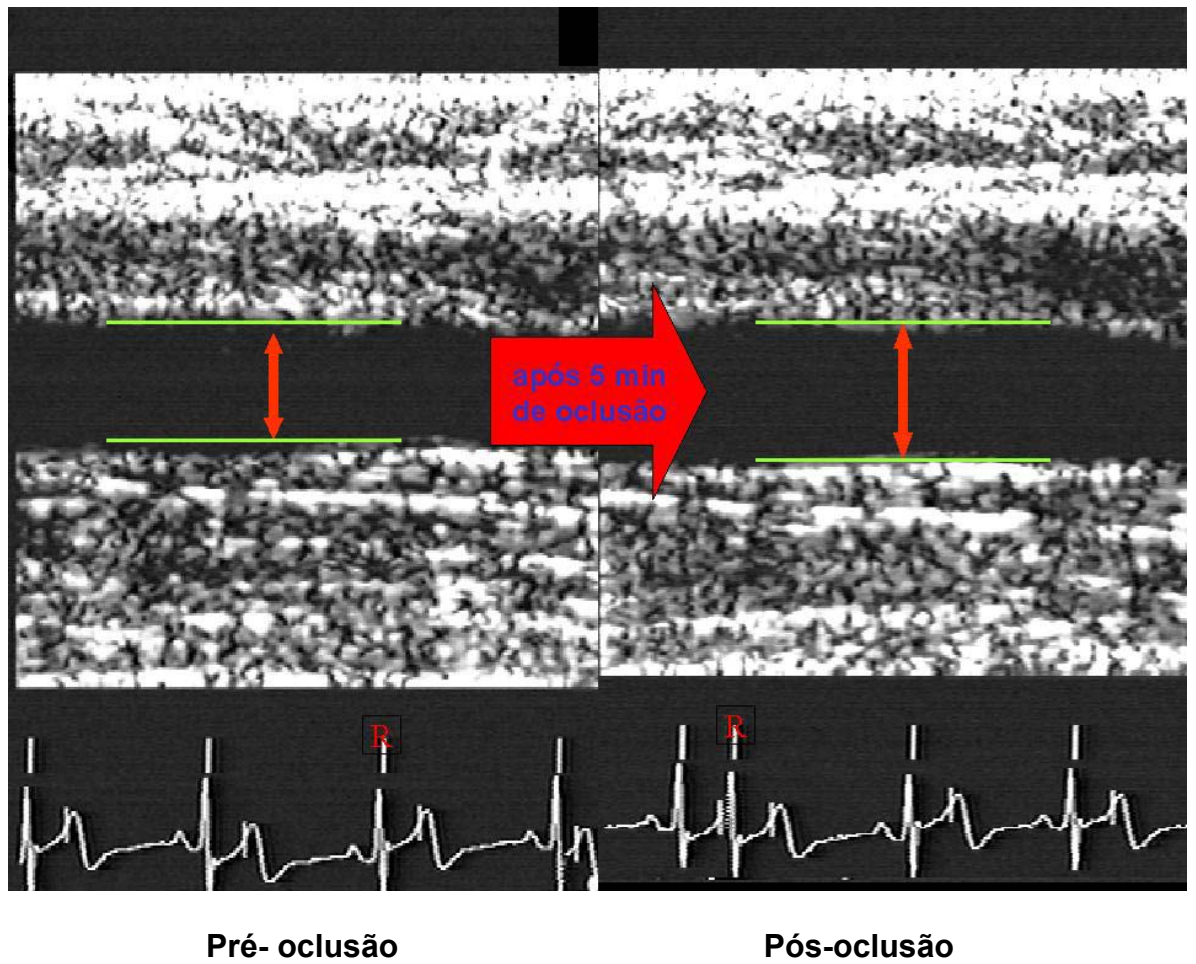


Figura 3 – Aqui está representado como é visualizada a artéria braquial antes e após a oclusão de cinco minutos que induz a hiperemia reativa. Em alguns casos, observamos a dilatação da artéria a olho nu.

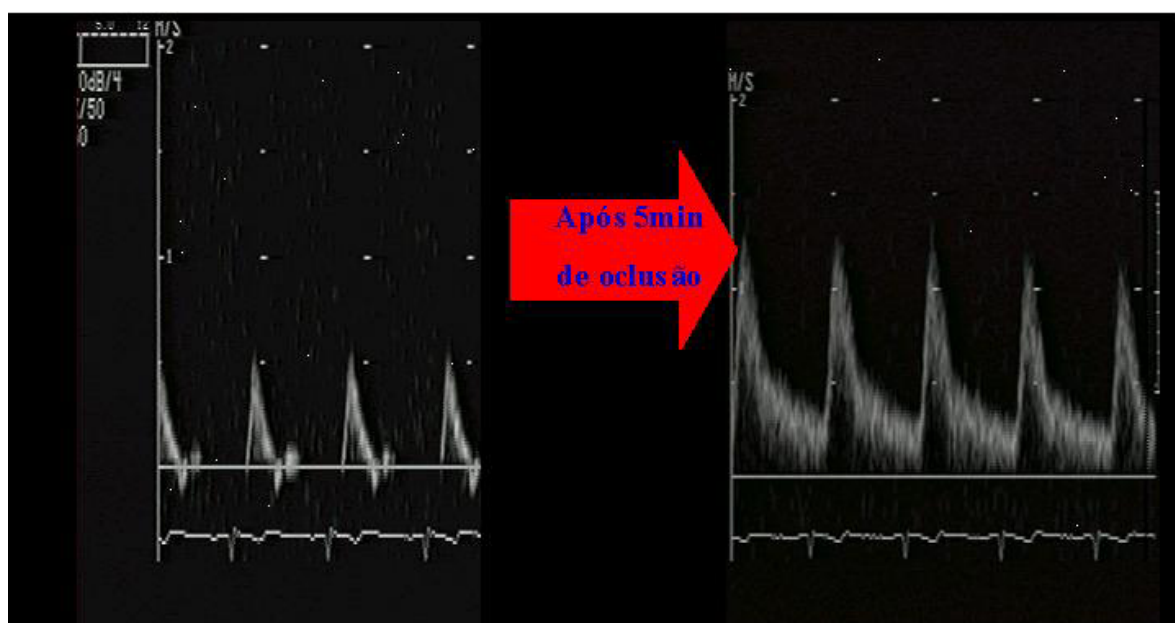


Figura 4 – Fluxo braquial antes e após a oclusão.

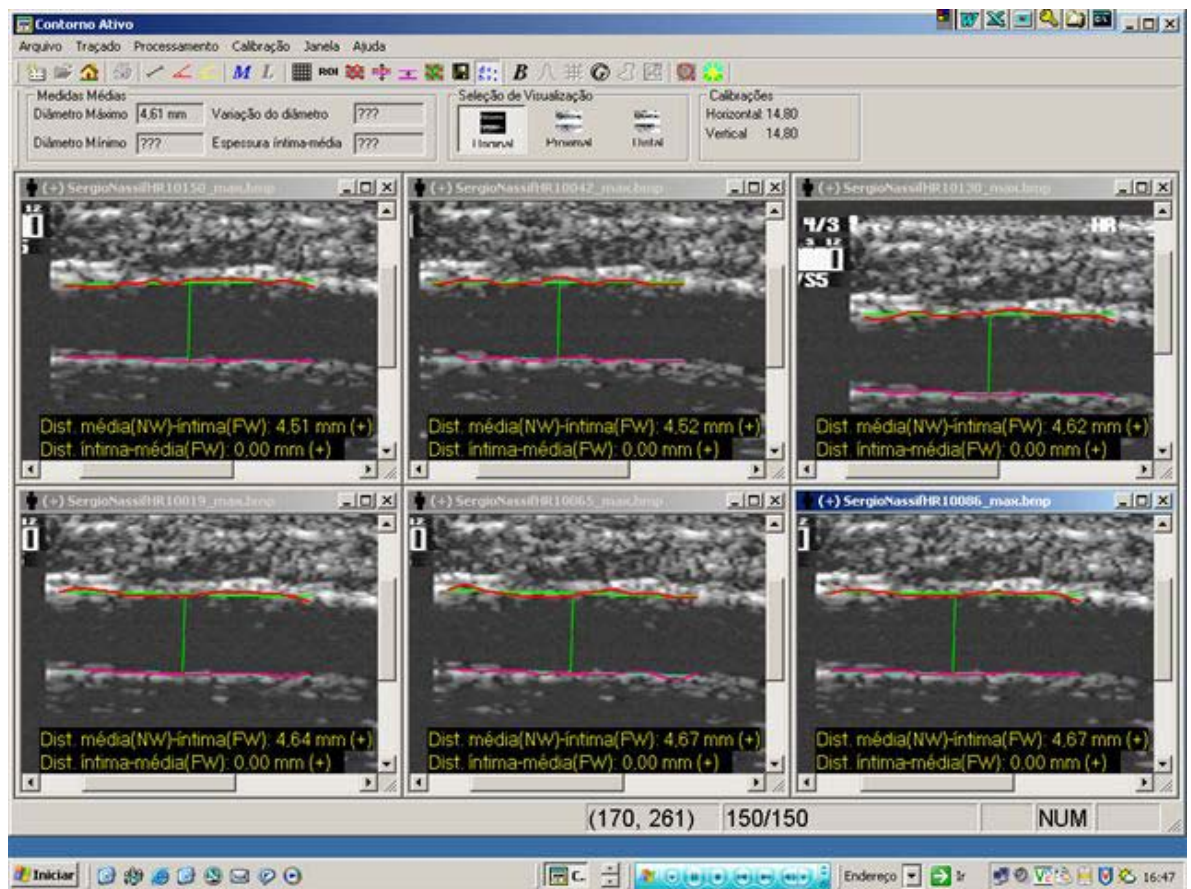


Figura 5 – Em software especializado, realizamos as medidas das imagens obtidas após os exames, segundo descrito no texto.

3.4. Dosagens laboratoriais

O plasma dos indivíduos foi colhido em tubo seco após jejum de 12 horas por venopunção no mesmo dia que o estudo da artéria braquial. Colesterol total, LDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia e transaminases foram determinados com a utilização de método enzimático (Roche

Laboratories, Basel, Switzerland). HDL-colesterol foi determinado pelo mesmo método que o utilizado para determinar o colesterol total, e após precipitação química da apolipoproteína B100 com MgCl₂ e ácido fosfotungstênico. Todas as determinações dos lípidos foram realizadas automaticamente com a utilização do analisador COBAS-MIRA (Roche).

O soro foi separado do sangue total após centrifugação por 15 minutos a 750 rotações/min e estocado a -80°C até sua análise. Os níveis séricos da molécula de adesão intercelular 1 (h-sICAM-1 ELISA, anti-sICAM-1: anticorpo monoclonal de cavalo, parâmetro R&D Systems, Mineápolis, MN, USA) e molécula de adesão celular vascular (h-sVCAM-1 ELISA, anti-VCAM-1 biotina, anticorpo monoclonal de camundongo, clone M-DDV-1 fragmentos fab) foram determinados por ELISA.

3.5. Seqüência experimental

As seqüências experimentais foram iniciadas com a instalação do monitor para pressão arterial OMRON em membro superior direito, do eletrocardiógrafo, e do cuff de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio em membro superior esquerdo em todos os indivíduos em supina. Seguiu-se, então, a escolha do melhor segmento da artéria braquial esquerda, através do uso do ultrassom acima da fossa antecubital. Foram iniciados os registros basais em forma de gravação em VHS por um período de 2 minutos. Também foram anotadas a freqüência cardíaca e a pressão arterial neste momento.

Após o registro basal, foram feitos estímulos, que constaram de:

a) Dilatação mediada pelo fluxo: o esfigmomanômetro é insuflado no membro superior esquerdo a 250 mmHg por 5 minutos e desinsuflado, sendo o fluxo gravado por 15 segundos; e depois o diâmetro arterial por um total de 60 segundos. Houve repouso de 20 minutos para retorno às condições basais, sendo o paciente mantido em posição supina.

b) Dilatação não dependente do endotélio (ou endotélio-independente): logo após o repouso de 20 minutos subseqüentes à dilatação mediada pelo fluxo, os indivíduos fizeram novamente imagens gravadas durante 1 minuto das artérias. Então foi administrado um comprimido de 5 mg de nitrato sublingual para que este fosse dissolvido espontaneamente pelo indivíduo. Após a total dissolução do comprimido, foram marcados 5 minutos e novamente gravadas as imagens por um período de 1 minuto.

O protocolo da dilatação mediada pelo fluxo era repetido no dia seguinte com as mesmas condições preparatórias. A dilatação mediada pelo fluxo utilizada foi a média dos dois dias de protocolo. Ao final de 15 dias de consumo de vinho tinto o protocolo de avaliação endotelial completo foi repetido. Em 14 casos, foi possível a repetição dessa seqüência experimental após 15 dias sem o uso de vinho tinto (*wash out*).

3.6. Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. As variáveis foram comparadas, entre os grupos estudados, utilizando o teste de análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, onde as seguintes hipóteses nulas serão testadas:

H₀₁ Os perfis são paralelos, ou seja, os grupos têm o mesmo comportamento ao longo das condições da avaliação pré- e pós-vinho tinto (basal, gelo e contração muscular voluntária);

H₀₂ Os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença entre os grupos (controle, hipertensos e hipercolesterolêmicos) em todas as condições;

H₀₃ Não existe o efeito de condição de avaliação (basal, gelo e contração muscular voluntária).

A amostra foi considerada com distribuição normal. Para efeito de gráficos, os dados foram expressos como média \pm erro padrão. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Erro padrão é definido como a razão entre o desvio padrão e a raiz quadrada do N.

4. Resultados

4.1. Pacientes estudados

As características demográficas foram similares entre os grupos quanto a idade, sexo e peso (Tabela 1). Os hipertensos apresentaram maiores níveis pressóricos, tanto de pressão arterial sistólica como de pressão diastólica, como maior frequência cardíaca no basal.

Tabela1- Características demográficas e clínicas pré- e pós-vinho tinto, de acordo com grupo dos indivíduos

	HIPERCOLESTEROLÊMICOS		HIPERTENSOS		CONTROLES	
	pré-VT	pós-VT	pré-VT	pós-VT	pré-VT	pós-VT
Sexo (M/F)	7/3		7/2		5/2	
Idade (anos)	43,2 ± 6,9		45,1 ± 7,4		37,3 ± 7,2	
IMC (kg/m ²)	25,6±2,9	25,7±3,0	27,9±1,9	28,0±1,9	24,5±2,9	24,4±2,7
Frequência cardíaca (bpm)	67,8±9,4	67,9±10,7	76,0±13,6	75,2±10,3	69,3±12,8	71,3±5,6
PA sistólica (mmHg)	140,8±15,0	134,9±11,9	153,3±8,2	149,2±7,9	134,2±6,3	129,2±7,8
PA diastólica (mmHg)	79,6±11,1	75,4±7,0	89,5±5,4	85,2±5,6	83,1±6,9	72,7±6,7

VT=vinho tinto

Ao comparar os níveis lipídicos entre os grupos no basal pré-vinho tinto, LDL-colesterol foi maior em hipercolesterolêmicos que em hipertensos e controles ($p=0,0001$). Entre as dosagens plasmáticas, apenas em controles a dosagem de HDL-colesterol aumentou de forma significativa

após vinho tinto (Tabela 2). Não observamos diferença significativa entre as dosagens de transaminases, antes e após vinho tinto no restante das dosagens realizadas

Tabela 2 – Características Metabólicas de acordo com grupo dos indivíduos (hipercolesterolêmicos, hipertensos e controles)

	HIPERCOLESTEROLEMÍCOS		HIPERTENSOS		CONTROLES	
	pré-VT	pós-VT	pré-VT	pós-VT	pré-VT	pós-VT
Colesterol Total (mg/dl)	259,4±19,0	241,6±36,6	198,8±45,4	192,1±50,8	160,7±48,4	177,8±57,9
LDL-colesterol (mg/dl)	181,3±16,6	164,3±30,6	131,5±38,5	117,5±39,2	101,4±28,3	109,6±35,5
HDL-colesterol (mg/dl)	52,9±9,0	49,4±9,2	47,4±10,5	47,8±10,1	46,7±17,2	52,4±21,1*
Triglicédeos (mg/dl)	126,3±45,7	139,3±65,6	99,6±35,9	131,1±50,6	69,2±26,4	83,5±33,0
Glicemia (mg/dl)	96,6±9,5	99,1±10,1	97,5±7,8	100,7±9,3	79,8±27,8	82,8±28,2
TGO (U/l)	9,6±1,9	9,9±3,7	12,6±4,9	12,5±5,3	9,7±2,5	9,9±2,4

* p<0,05 vs. pré-VT

Dos 88 indivíduos que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido, somente 26 participaram do estudo. Os 62 indivíduos restantes não participaram do estudo por diversos motivos (Tabela 3).

Tabela 3 - Motivos para não participação dos indivíduos no protocolo e frequência relativa

Motivo pela não participação dos indivíduos no protocolo	N (%)
Interrupção por falha técnica	22 (35,5%)
Falha na realização da microneurografia	18 (29,0%)
Não aderência ao protocolo	7 (11,3%)
Pertencentes a outro grupo ambulatorial	3 (4,8%)
Intolerância à parada da medicação	2 (3,2%)
Enxaqueca	2 (3,2%)
Outros	8 (12,8%)
Total	62 (100%)

4.2. Atividade Simpática

No estado basal antes do vinho tinto, a atividade simpática do nervo muscular foi similar nos três grupos. Antes do vinho tinto, a atividade simpática do nervo muscular aumentou, mas não significativamente, com o teste do gelo e com a contração muscular voluntária, em ambos hipercolesterolêmicos e hipertensos. Após a ingestão de vinho tinto, a atividade simpática do nervo muscular aumentou significativamente no repouso em comparação com o período pré-vinho tinto e em resposta ao teste do gelo e à contração muscular voluntária, em ambos hipercolesterolêmicos e hipertensos, como exposto no Gráfico 1. Por outro lado, a atividade simpática do nervo muscular em controles aumentou de forma modesta em resposta ao teste do gelo e à contração muscular

voluntária (Gráfico 3). Porém, após a ingestão de vinho tinto, houve um aumento não significativo na atividade simpática do nervo muscular após o teste do gelo e a contração muscular voluntária, mas não em repouso. Todos os dados estão na Tabela 4. Alguns exemplos de exames de microneurografia em paciente hipertenso e hipercolesterolêmico estão representados no Gráfico 2.

Tabela 4- Número de espículas por minuto segundo população e momento do estudo (basal, teste do gelo ou contração voluntária muscular)

Espículas/ Min	HCOL			HAS			CONTROLE	
	Pré VT	Pós VT	Pré & pós	Pré VT	Pós VT	Pré & pós	Pré VT	Pós VT
BASAL	27,2 ± 6,5	49,7 ± 5,2*	p=0,002	29,7 ± 7,0	43,3 ± 9,4*	p=0,02	26,3 ± 7,4	26,9 ± 8,8
GELO	36,2 ± 6,7	63,9 ± 12,0**,**	p=0,0002	41,4 ± 6,5	60,4 ± 11,7**,**	P=0,0003	33,0 ± 4,9	37,1 ± 9,4
CMV	34,8 ± 8,6	55,8 ± 10,3*	p=0,002	35,8 ± 14,9	51,2 ± 13,6*	p=0,005	30,1 ± 5,9	39,0 ± 9,1

CMV=contração muscular voluntária (exercício isométrico)

* pré vs. pós VT

** p<0,05 = basal vs. Gelo

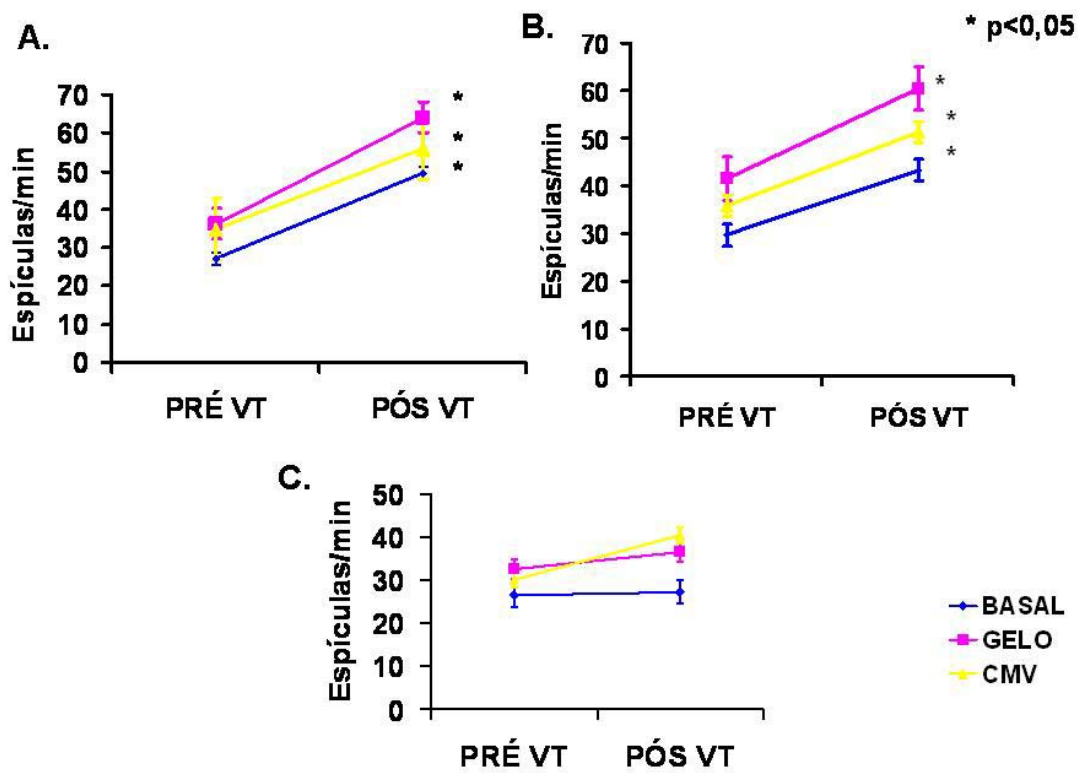


Gráfico 1 - Atividade simpática do nervo muscular pré- e pós-vinhoto nas condições basal, gelo e carga máxima voluntária nos grupos A. hipercolesterolêmicos, B. hipertensos e C. controles

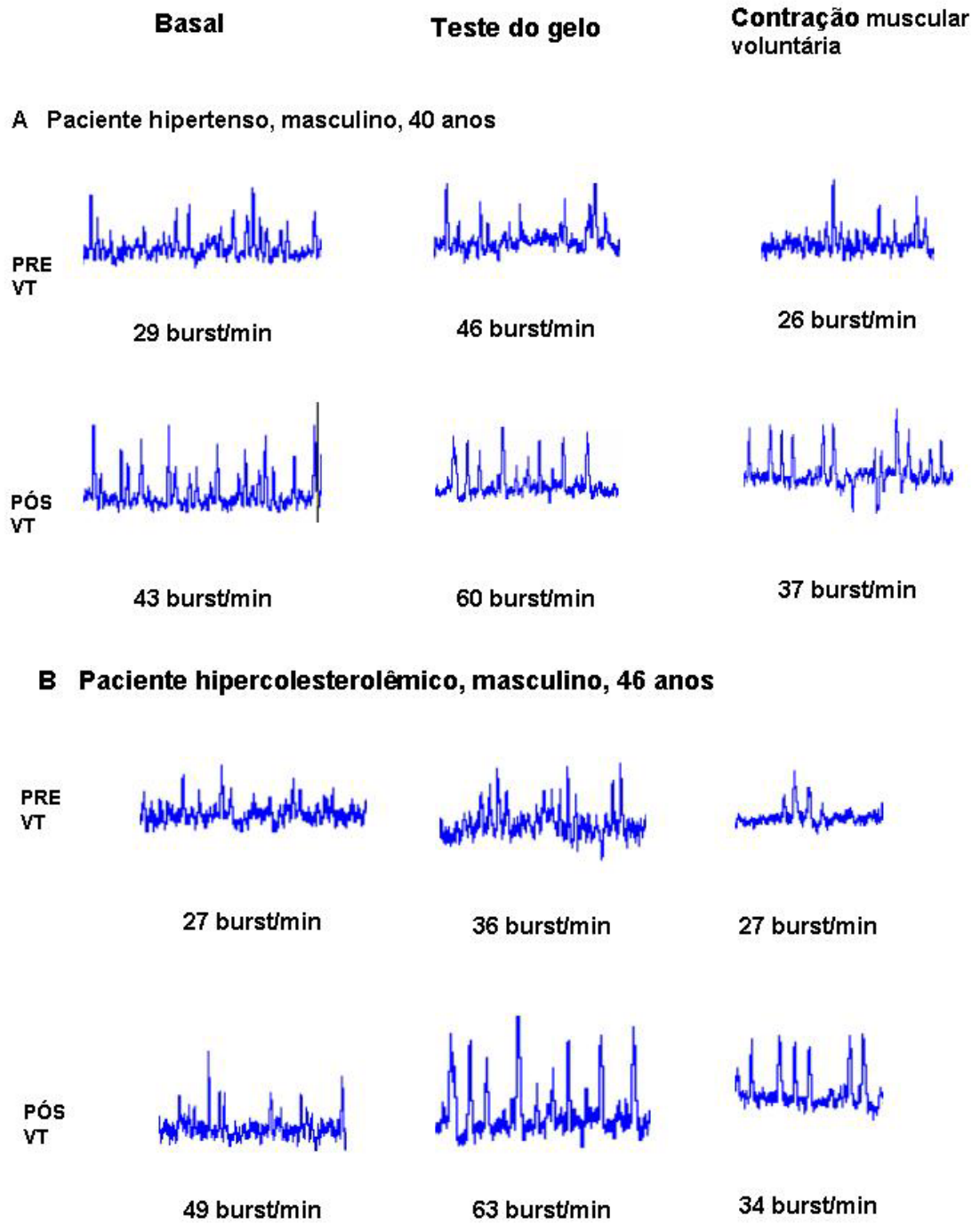
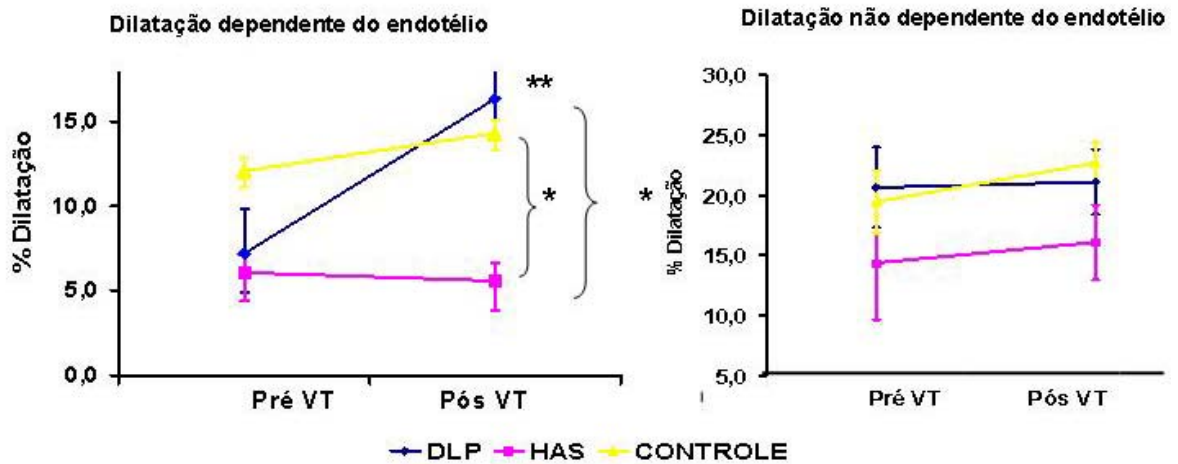


Gráfico 2- Nestes exemplos de exames de microneurografias de pacientes hipertenso e hipercolesterolêmico, nota-se um aumento da quantidade de espículas em cada um dos momentos estudados quando comparamos antes e após a ingestão de vinho tinto.

4.3. Função endotelial

Antes do vinho tinto, a dilatação mediada pelo fluxo média era menor em hipertensos e hipercolesterolêmicos quando comparada a controles. Após vinho tinto, a dilatação mediada pelo fluxo aumentou significativamente em hipercolesterolêmicos, mas não em hipertensos ou em controles, como mostra o Gráfico 3. Antes do vinho tinto, a dilatação não dependente do endotélio não diferiu entre os grupos, ou mesmo após vinho tinto (Gráfico 3).

Para certificarmos de que o vinho tinto foi o responsável pela melhoria da função endotelial, reavaliamos esta 15 dias após a suspensão do vinho tinto em alguns pacientes. Após a retirada de vinho tinto por 15 dias, a disfunção endotelial retornou nos grupos hipertensos e hipercolesterolêmicos. Os dados estão na Tabela 5. Eles confirmam a ação do vinho tinto na dilatação mediada pelo fluxo em hipercolesterolêmicos, pois sem o vinho houve retorno da disfunção.



* p<0,05 intergrupo
 ** p<0,05 vs. Pré VT

Gráfico 3 – Dilatação mediada pelo fluxo e vasodilatação não dependente do endotélio pré- e pós-vinho tinto, de acordo com grupo dos indivíduos (controles, hipertensos e hipercolesterolêmicos). Observa-se importante dilatação dos hipercolesterolêmicos após vinho tinto, e também dos controles e dos hipercolesterolêmicos quando comparados com os hipertensos.

Tabela 5- Dilatação mediada pelo fluxo em indivíduos submetidos a wash out

	HAS (n=7)			HCOL (n=5)			CL (n=2)		
	Pré VT	Pós VT	WO	Pré VT	Pós VT	WO	Pré VT	PósVT	WO
DMF	4,7±1,5	5,2±5,7	3,6±2,2	6,9±12,3	14,7±2,8	-0,4±7,4	13,1±1,7	15,8±1,9	14,8±6,1
DNDE	19,5±7,8	16,6±8,6	16,0±5,7	21,0±8,4	18,3±5,3	18,0±5,3	14,1±1,4	23,0±5,0	24,2±7,1

WO= wash out
 DMF= Dilatação mediada pelo fluxo
 DNDE= Dilatação não dependente do endotélio
 Ver texto

4.4. Dados hemodinâmicos

Antes do vinho tinto, os valores da frequência cardíaca durante o basal foram similares entre os grupos. Como esperado, a pressão arterial sistólica e a diastólica foram maiores em hipertensos antes do vinho tinto, em comparação com controles durante todas as fases, ou seja, basal, teste do gelo e contração muscular voluntária (Tabela 1). Houve aumento da pressão arterial sistólica e diastólica do basal ao teste do gelo em todos os grupos antes do vinho tinto. As pressões arteriais sistólica e diastólica aumentaram durante a contração muscular voluntária em hipertensos e hipercolesterolêmicos (Gráfico 4).

Após vinho tinto, as pressões arteriais sistólica e diastólica apresentaram o mesmo padrão que possuíam antes da ingestão de vinho tinto. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram maiores em hipertensos após vinho tinto comparadas com controles durante todas as fases. As pressões arteriais sistólica e diastólica aumentaram durante a contração muscular voluntária em hipertensos e hipercolesterolêmicos. Ao contrário do período antes do vinho tinto, a frequência cardíaca aumentou do basal em relação ao teste do gelo em todos os grupos (Gráfico 4).

Quando em comparação antes e após vinho tinto, a frequência cardíaca não se alterou; já a pressão arterial sistólica e a diastólica diminuíram de forma modesta, mas sem significância estatística. (Gráfico 4)

Em relação ao débito cardíaco (Gráfico 5), houve aumento significativo entre pré- e pós- vinho tinto em controles nos períodos basal, teste do gelo e

contração muscular voluntária ($p < 0,05$) apenas. Apesar do aumento do débito cardíaco em hipertensos e da diminuição deste no basal do hipercolesterolêmicos, tais medidas não foram significativas.

A resistência vascular periférica apresentou diminuição significativa no grupo controles entre pré- e pós-vinho tinto no período do gelo ($p = 0,03$) somente. Mesmo com uma diminuição dos valores absolutos, não houve significância estatística. (Gráfico 5)

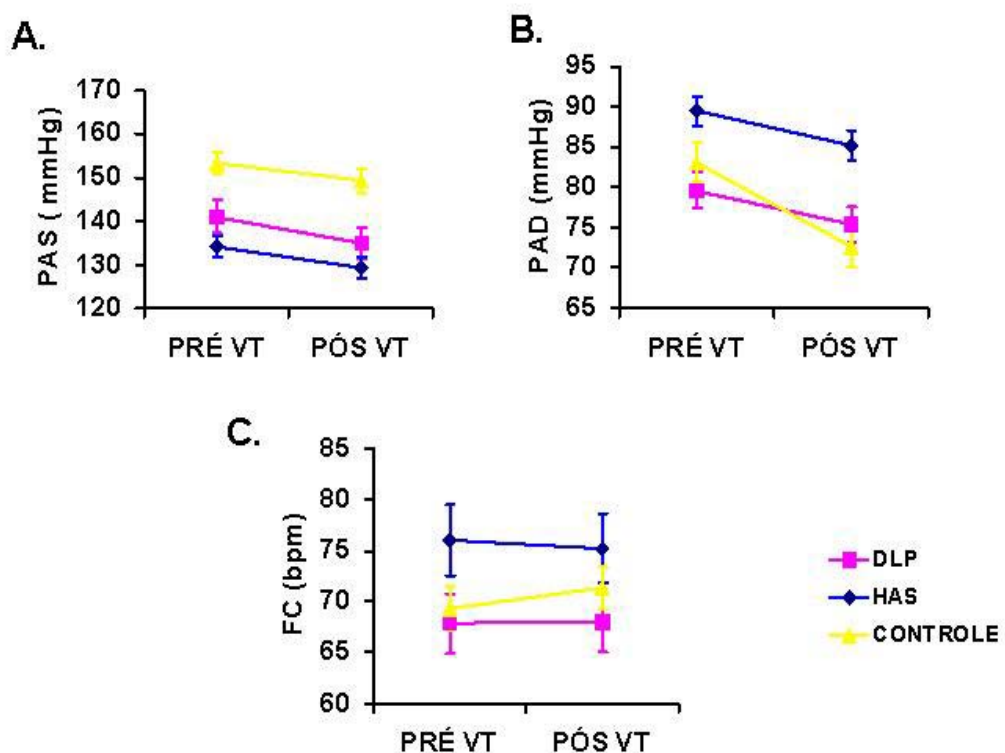


Gráfico 4 - A. Pressão arterial sistólica, B. pressão arterial diastólica e C. frequência cardíaca pré- e pós-vinho tinto, de acordo com grupo dos indivíduos (hipercolesterolêmicos, hipertensos e controles)- ver texto

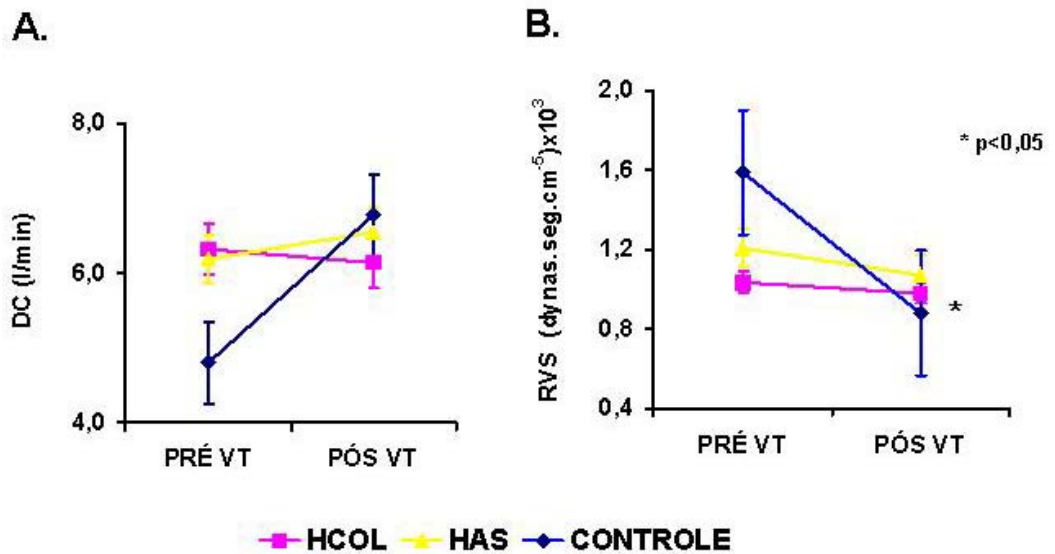


Gráfico 5 - A. Débito cardíaco e B. resistência vascular sistêmica pré- e pós-vinho tinto, de acordo com grupo dos indivíduos (controles, hipertensos e hipercolesterolêmicos)- ver texto

4.5. Atividade inflamatória

Não foi encontrada diferença significativa entre as dosagens de VCAM, ICAM e endotelina em todos os grupos nos períodos pré e pós vinho tinto (Tabela 5).

Tabela 5 – Características inflamatórias e endotelina-1, de acordo com grupo dos indivíduos (hipercolesterolêmicos, hipertensos e controles)- ver texto

	HIPERCOLESTEROLÊMICOS		HIPERTENSOS		CONTROLES	
	pré-VT	pós-VT	pré-VT	pré-VT	pós-VT	pré-VT
VCAM (ng/ml)	495,0±64,8	455,4±99,9	477,2±70,5	489,3±93,3	451,4±66,2	426,7±58,3
ICAM (ng/ml)	202,3±49,6	201,1±56,1	206,9±43,4	212,3±41,5	185,3±61,2	178,3±53,7
Endotelina (pg/ml)	1,2±0,4	1,2±0,2	1,1±0,3	1,2±0,4	1,7±1,7	1,1±0,7

5. Discussão

Os principais achados deste estudo foram: disfunção endotelial em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos; aumento semelhante da atividade simpática do nervo muscular em hipertensos e hipercolesterolêmicos com vinho tinto por 15 dias; restauração da dilatação mediada pelo fluxo em hipercolesterolêmicos, mas não em hipertensos; ausência de efeito do vinho tinto sobre a função endotelial e atividade simpática do nervo muscular nos controles; aumento do débito cardíaco em controles, diminuição da resistência arterial sistêmica durante o gelo em controles; ausência de outras alterações hemodinâmicas significantes em qualquer dos grupos.

Antes de analisar os dados encontrados, são necessários alguns comentários a respeito dos métodos utilizados. Utilizamos a medida do diâmetro da artéria braquial após a oclusão desta artéria, que é um teste não invasivo da função endotelial. Vários estudos indicam que a análise da artéria braquial correlacionou-se com a vasodilatação encontrada nas coronárias (67). As vantagens desta metodologia são o seu fácil manuseio, sua eficiência e o fato de ser não invasiva. Por outro lado, ocorre uma variabilidade intra- e inter-observador que deve ser periodicamente reavaliada, sendo este método operador dependente. A metodologia empregada seguiu os parâmetros recomendados na literatura (68) e que foram validados previamente em nosso laboratório.

A atividade simpática do nervo muscular possui vantagens importantes. Este método dá acesso direto ao tônus simpático, e os dados coletados são mais reprodutíveis durante e entre os protocolos, do que outros métodos, como a dosagem de noradrenalina plasmática (69). Outras vantagens encontradas são a acessibilidade do nervo, que é facilmente identificado e palpado; a estabilidade do local para registros na pele; a presença de fibras nervosas puras para o músculo e a ausência de artefatos (63). Contudo, a atividade simpática do nervo muscular também apresenta desvantagens, como ser um método invasivo. Também mostra o tônus adrenérgico somente de forma regional, mostrando informações do sistema simpático central que é apenas um intermediário nos eventos que modulam o sistema cardiovascular (62). Este método também foi validado na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração.

As medidas hemodinâmicas foram realizadas através de dispositivo chamado PORTAPRESS. Tais medidas são realizadas devido ao modelo estendido de Windkessel e equações de Langewouters e encontram-se no *hardware* do Portapress. Este método foi comparado com a pressão arterial invasiva periférica (69) e com o catéter de artéria pulmonar *Swan Ganz* (70); foi encontrada uma semelhança nas medidas realizadas. A principal vantagem deste método é ser não invasivo e produzir informações confiáveis.

A restauração da dilatação mediada pelo fluxo em hipercolesterolêmicos, pelo vinho tinto, é provavelmente relacionada à maior

disponibilidade de óxido nítrico. Estudos experimentais comprovam a estimulação da óxido nítrico sintase por componentes flavonóides do vinho tinto (71, 72). O vinho tinto ou flavonóides dele obtidos causam vasodilatação mediada por óxido nítrico em aortas pré-vasoconstritas com noradrenalina em ratos e coelhos. Da mesma forma, artérias coronárias humanas e anéis de aorta de ratos *in vitro*, quando incubadas em vinho tinto, aumentam a dilatação mediada pelo fluxo e o conteúdo vascular de GMP cíclico (73). Tais efeitos são abolidos após inibição do óxido nítrico. Estas ações rápidas do vinho tinto têm o envolvimento da ativação aguda da óxido nítrico sintase endotelial. Wallerath et al (74) demonstram que o vinho tinto pode estimular a expressão do gene da óxido nítrico sintase endotelial, o que gera um aumento da produção de óxido nítrico. Este estímulo foi observado em células EA.hy 926 e em células vasculares umbilicais humanas; tal fenômeno foi mediado em parte por aumento de cálcio nas células endoteliais (75).

Por outro lado, também se documenta a inibição da produção da endotelina-1 em células endoteliais de aorta bovina em cultura por polifenóis do vinho tinto, pela supressão da transcrição do gene da endotelina-1 (15). Hashimoto et al (76) observaram melhora da dilatação mediada pelo fluxo após o consumo agudo, i. é, com 120 minutos, de vinho tinto com ou sem álcool em homens, mas a vasodilatação endotélio independente permaneceu inalterada. Além disso, poderia ter ocorrido ação anti-oxidativa do vinho tinto, com redução da inativação do óxido nítrico por radicais livres de oxigênio, e portanto, a preservação da biodisponibilidade deste. É

interessante notar que a ação vasodilatadora do vinho tinto foi independente da redução dos lípides plasmáticos, fato que já havia sido documentado com estudos anteriores (47). Consideremos também que a melhoria da dilatação mediada pelo fluxo ocorreu apesar do aumento da atividade simpática do nervo muscular.

Por outro lado, não observamos melhora da dilatação mediada pelo fluxo em pacientes hipertensos – apesar de haver aumento semelhante da atividade simpática do nervo muscular. Não são claros os mecanismos operantes nesta ação. Fica evidente, porém, que há uma dissociação dos efeitos. É possível que a manutenção da hipertensão que ocorreu neste curto período de observação tenha mantido ativação do receptor AT1 e, assim, sustentado em estresse oxidativo via sistema renina-angiotensina (77) o que reduziria a biodisponibilidade do óxido nítrico.

Existem mecanismos que agem de forma diferente no endotélio dependendo da população estudada. A liberação basal de óxido nítrico (NO) em hipertensos e hipercolesterolêmicos encontra-se diminuída, pois tais pacientes possuem disfunção endotelial. Acreditamos que a disponibilidade de NO em hipertensos é ainda menor que o esperado. Foram realizados estudos com L-NMMA, um análogo que inibe de forma competitiva a síntese de NO proveniente da L-arginina. Em hipertensos, a infusão de L-NMMA produziu menos vasoconstrição sob condições basais e não foi alterada de forma significativa pela acetilcolina (49). Enquanto isto, em hipercolesterolêmicos, a magnitude de vasoconstrição observada com a

infusão de L-NMMA não foi diferente da encontrada em controles normais (78). Interpretamos esta condição como uma quantidade menor ainda de NO em hipertensos.

Outro mecanismo que pode estar indiretamente envolvido seria a menor biodisponibilidade de L-arginina, o substrato para síntese de óxido nítrico. Em hipercolesterolêmicos, a infusão de L-arginina melhora a vasodilatação dependente do endotélio (79), o que sugere uma menor quantidade de L-arginina, e isto seria responsável pela disfunção endotelial. Por outro lado, em hipertensos, a vasodilatação dependente do endotélio, ou seja, a resposta a acetilcolina, não se modifica de forma significativa pela complementação com L-arginina (80). Tais achados mostram que a diminuição da biodisponibilidade da precursora do óxido nítrico não contribui para a disfunção endotelial em hipertensos.

Uma outra possibilidade de mecanismo envolvido que age diferentemente em hipertensos e em hipercolesterolêmicos é a presença de NO estimulada pela proteína G. Em hipertensos, a infusão de bradicinina, um estimulador da síntese de NO via proteína G, produziu um fluxo sanguíneo menor que o comparado com controles normais e semelhante ao encontrado com acetilcolina. Com a infusão de L-NMMA ocorreu bloqueio da vasodilatação dependente do endotélio em normais, mas nada ocorreu com hipertensos (81). Isto nos leva a acreditar que em hipertensos a disfunção endotelial evidenciada com a piora da vasodilatação relacionada à acetilcolina e à bradicinina corresponde à não interferência da proteína G

neste mecanismo. Em hipercolesterolêmicos, a resposta à bradicinina foi semelhante à encontrada em controles saudáveis (82). Isto mostra que, em hipercolesterolêmicos, a proteína G tem sua ação na síntese de NO.

Enfim, um mecanismo correlacionado ao nosso estudo seria o aumento da quebra de NO. Ambas as populações possuem um aumento da produção de radicais superóxidos. Há um sistema de produção de superóxidos que age de forma diferente em hipertensos e hipercolesterolêmicos: o sistema xantina oxidase. A inibição de tal sistema ocorre com a infusão de oxipurinol, que previne a formação de superóxidos e de ácido úrico. Em controles normais, a vasodilatação dependente do endotélio não é modificada de forma significativa com a infusão de oxipurinol. Porém, em hipercolesterolêmicos, a vasodilatação dependente do endotélio é maior após o uso de oxipurinol. Ao contrário do que ocorre em hipercolesterolêmicos, em hipertensos, a resposta a acetilcolina não se modificou com a infusão de oxipurinol (83). Então, o sistema xantina oxidase pode ser parcialmente responsável pela vasodilatação dependente do endotélio em hipercolesterolêmicos. Ao contrário, este mecanismo não parece ser importante em hipertensos.

Foram estudados os níveis de RNA mensageiro do ligante *Fas*, uma proteína de membrana do tipo I que pertence à superfamília dos receptores de fator de necrose tumoral. A ativação do *Fas* com o ligante *Fas* induz apoptose de células que contêm tal proteína, o que inclui as células endoteliais. Apesar das células endoteliais possuírem alta resistência à

apoptose mediada pelo *Fas*, a LDL oxidada sensibiliza as células endoteliais para a apoptose mediada pelo *Fas*. Foi identificada uma relação inversa entre a dilatação mediada pelo fluxo e os níveis de RNAm de *Fas* ligante de leucócitos em hipercolesterolêmicos. Isto não foi evidenciado em indivíduos não hipercolesterolêmicos, incluindo desta forma, indivíduos hipertensos (84). Este é outro mecanismo estudado que nos leva a uma diferença mecanística entre hipertensos e hipercolesterolêmicos.

Há outros mecanismos que não foram estudados em ambas as populações, mas não podemos associar as diferenças entre as mesmas somente aos mecanismos atualmente conhecidos.

Esperávamos, entretanto, uma maior repercussão hemodinâmica desse fato. Em trabalho prévio, demonstramos que pacientes com hipercolesterolemia familiar (85) apresentam menor queda da resistência vascular e maior incremento de pressão arterial quando submetidos à hipóxia, o que indica uma menor capacidade de vasodilatação por disfunção endotelial ou presença de uma maior atividade simpática. O uso de estatinas normalizou a resposta hemodinâmica e a atividade simpática para o coração (dados não publicados). No presente trabalho, a melhora da função endotelial não foi acompanhada de quedas significativas da pressão arterial ou da resistência vascular periférica, ao contrário, associou-se a um significativo aumento da atividade simpática periférica.

O efeito sobre a atividade simpática pode ser um efeito direto do álcool sobre os núcleos centrais simpáticos, ou pode estar associada à estimulação do baroreflexo, decorrente de uma queda da pressão arterial. O

aumento da atividade simpática por ativação do baroreflexo teria como consequência um efeito hemodinâmico discreto, com modestas alterações nos valores de pressão arterial, de frequência cardíaca, de resistência vascular periférica e de débito cardíaco.

Não foi detectada uma recuperação da função endotelial em pacientes hipertensos após o uso do vinho tinto. Pelo menos duas possibilidades podem estar ocorrendo: ou não ocorreu efeito benéfico sobre a função endotelial, ou a melhora ocorreu, mas não foi detectada porque outros fatores antagonizaram a manifestação da recuperação da função vasodilatadora mediada pelo endotélio. Com relação à primeira possibilidade, várias drogas utilizadas em pacientes hipertensos para diminuir a pressão arterial, e conseqüentemente diminuir a resistência vascular periférica, não necessariamente agem no endotélio. Neste sentido, Ghiadoni *et al* (86) demonstraram que várias medicações antihipertensivas que diminuem a pressão arterial de forma semelhante não têm o mesmo efeito sobre a recuperação da função endotelial. Neste estudo, somente o inibidor da enzima conversora da angiotensina, o perindopril, foi capaz de melhorar a vasodilatação dependente do endotélio após 6 meses de uso, enquanto outros anti-hipertensivos como bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos e beta bloqueadores, apesar de reduzirem a pressão arterial, não modificaram a função endotelial. É possível que possa ter ocorrido uma recuperação na função endotelial ao nível dos vasos de resistência, como a artéria braquial, o que reduziria a resistência vascular periférica e conseqüentemente diminuiria a pressão arterial; mas essa observação é

somente uma especulação. Como os mecanismos associados à elevação da pressão arterial são múltiplos e podem muitas vezes estar relacionados, os efeitos das drogas em outros sistemas que também modulam a pressão arterial devem estar envolvidos. Ainda, em nosso estudo é possível que a disfunção endotelial dos hipertensos avaliados envolva mecanismos que não possam ser aprimorados no tempo de observação do estudo, ou seja, somente 15 dias.

Com relação à segunda possibilidade, ficou claro que o uso do vinho tinto aumentou a atividade simpática periférica nos pacientes hipertensos. Esse aumento pode ter como consequência um maior tônus vasoconstritor e influenciar a função endotelial. Hijmering *et al* (87) observaram em indivíduos normais que a estimulação simpática diminui a vasodilatação dependente do endotélio mediada por mecanismos alfa adrenérgicos. Lembo *et al* (88) estudaram pacientes hipertensos com infusão de noradrenalina e conseqüentemente uma hiperreatividade vascular, que é devida à menor atividade do óxido nítrico por aumento de radicais livres.

Os mecanismos que levaram ao aumento da atividade simpática não foram objetivo do nosso trabalho. Avaliamos somente a atividade simpática regional, e ainda que exista uma correlação entre atividade simpática periférica e sistêmica, é possível que em outros territórios o sistema nervoso simpático possa não estar alterado ou até mesmo diminuído. Dados experimentais demonstram que em várias situações, como exercício, aumento do volume cardíaco, pode-se ter ativação do sistema nervoso simpático de forma bastante diferenciada para diferentes territórios (89).

O efeito do vinho tinto sobre o sistema nervoso simpático pode ter sido o efeito direto do álcool sobre núcleos centrais simpáticos, ou esteja associada à estimulação reflexa do baroreflexo, decorrente da queda da pressão arterial. Classificando o álcool como uma substância capaz de agudamente causar vasodilatação, teríamos a possibilidade de que o uso do vinho tinto causasse a redução da resistência vascular periférica e a queda da pressão arterial, mesmo durante o uso crônico. Não avaliamos o efeito do uso agudo do vinho tinto na nossa população. Após 14 dias de uso de vinho tinto, detectamos efeitos discretos nas variáveis hemodinâmicas dos pacientes estudados. Vários mecanismos podem estar atuando para manter elevada a pressão arterial, incluindo a ativação de mecanismos reflexos de controle cardiovascular, por meio da ativação do sistema nervoso simpático. Em estudo recente, ficou evidente que o uso de diurético associado a um bloqueador de receptor de angiotensina levou a queda sustentada da pressão arterial, mas causou aumento significativo da atividade simpática periférica, avaliada também por microneuronografia. Qi Fu *et al* (90) sugerem que a origem do aumento do simpático seria a estimulação vigorosa do baroreflexo nesses pacientes.

Encontramos ainda um aumento da atividade simpática em ambas as populações, apesar de sinais como a pressão arterial e a frequência cardíaca não terem apresentado mudança significativa após a intervenção. Isto leva ao principal questionamento de como a atividade simpática do nervo muscular aumenta sem elevação concomitante da frequência cardíaca. Foi aventada a hipótese de uma inibição dos barorreceptores,

porém não sabemos se pelo vinho *per se* ou se associado à elevação da atividade simpática. São necessários estudos posteriores para o esclarecimento de tais achados.

Houve aumento do débito cardíaco em controles e diminuição da resistência arterial sistêmica durante o gelo em controles. Não houve alteração da frequência cardíaca e pressão arterial significantes em todos os grupos. Esperávamos um aumento da frequência devido ao aumento da atividade simpática do nervo muscular, o que não ocorreu. Houve uma tendência da diminuição das pressões sistólica e diastólica em todos os períodos, provavelmente devido ao efeito vasodilatador do álcool, apesar de haver um intervalo de cerca de 12 horas até a realização da atividade simpática do nervo muscular.

Não foi encontrada alteração nas dosagens de colesterol total, triglicerídeos, LDL-colesterol, glicemia, TGO, V-CAM, I-CAM, endotelina dos indivíduos estudados. Somente HDL-colesterol aumentou de forma significativa em controles após vinho tinto. Salienta-se porém que o consumo de vinho tinto foi de apenas 15 dias.

6. Relevância

Mesmo não identificando o mecanismo ou a razão da dissociação entre SNS e endotélio, nossos achados permitem caracterizar as ações do vinho tinto em populações diversas. Do ponto de vista prático, parece que os hipertensos, diferentemente dos hipercolesterolêmicos, não se beneficiam com o uso de vinho tinto quanto à função endotelial.

8. Conclusões

Foi evidenciada disfunção endotelial em pacientes hipertensos e hipercolesterolêmicos inicialmente. Houve aumento da atividade simpática do nervo muscular em hipertensos e hipercolesterolêmicos, com vinho tinto por 15 dias, e aumento da dilatação mediada pelo fluxo em hipercolesterolêmicos, mas não em hipertensos. Não houve alteração em relação ao perfil lipídico, glicemia, função hepática, atividade inflamatória e endotelina-1, nem hemodinâmica significantes em qualquer dos grupos.

8. Referências

1. Mill Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, SA, Musgrove P. *Priorities in Health*. Washigton, DC: The World Bank; 2006. Chapt. 5, p.97-128: Cost-effective strategies for non communicable diseases, risk factors, and behaviors.
2. Da Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1275-95.
3. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339: 1523-6.
4. Keys A, Menotti A, Karvonen M, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R .The diet and 15-year death rate death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-15.
5. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-608.
6. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M. Tolonen M. Ruokokoski E. Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project population. *Lancet* 1999; 353:1547-57.
7. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helvecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GDO, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and system markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA

- samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *European Heart Journal* 2004; 25: 2092-100.
8. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 585-95.
 9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum, Lanans F, McQueen, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
 10. Castelnovo AD, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-44.
 11. Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost* 1999; 81: 638-42.
 12. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1614-7.
 13. Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, Forstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 1652-8.

14. Wallerath T, Poleo D, Li H, Forstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471-8.
15. Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*.2001; 414: 863.
16. Frankel EM, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341: 454-7.
17. Aviram M, Fuhrman B. Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis. *Atherosclerosis*. 1998; 137: S45-S50.
18. Da Luz PL, Serrano Jr CV, Chacra AP, Monteiro HP, Yoshida VM, Furtado M, Ferreiro S, Gutierrez P, Pileggi F. The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid-independent protection. *Experimental and Molecular Pathology* 1999; 65: 150-9.
19. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, Rosenblat M, Belinky P, Coleman R, Elis A, Aviram M. Reduced progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice following consumption of red wine, or its polyphenols quercetin or catechin, is associated with reduced susceptibility of LDL to oxidation and aggregation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 2744-52.
20. Blanco-Colio LM, Valderama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Cancelas P, Gómez-Gerique J, Milan J, Egido J.

- Red wine intake prevents nuclear factor-kappa B activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation*. 2000; 102: 1020-6.
21. Pellegatta F, Bertelli AA, Staels B, Duhem C, Fulgenzi A, Ferrero ME. Different short- and long-term effects of resveratrol on nuclear factor-kappa B phosphorylation and nuclear appearance in human endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1220-8.
22. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distanti A, De Caterina R. Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 622-9.
23. Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Watanabe T, Ohike Y, Son B, Yu J, Nakahara K, Ouchi Y. Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways. *Circulation* 2002; 105: 2404-10.
24. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003; 107: 443-7.
25. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91: 1182-8.
26. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet

- aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995; 35: 207-19.
27. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K, Xu Y, Wu JM. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2002; 9: 77-79.
28. Rand ML, Gross PL, Jakowec DM, Packham MA, Mustard JF. In vitro effects of ethanol on rabbit platelet aggregation, secretion of granule contents, and cyclic AMP levels in the presence of prostacyclin. *Thromb Haemost* 1989; 61: 254-8.
29. Stubbs CD, Rubin R. Effect of ethanol on platelet phospholipase A2. *Lipids* 1992; 27: 255-60.
30. Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann N Y Sci*. 2002 ; 957 : 21-36.
31. Dashti N, Franklin FA, Abrahamson DR. Effect of ethanol on the synthesis and secretion of apoA-I- and apoB-containing lipoproteins in HepG2 cells. *J Lipid Res*. 1996; 37: 810-24.
32. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, Shige H, Tomiyasu K, Nakajima K, Kondo K, Hashimoto H, Saitoh K, Manabe M. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994; 111: 99-109.
33. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 1994; 344: 193-4.

34. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258-65.
35. Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen: a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? DESIR Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 887-92.
36. Mukamal KJ, Jadhav PP, Dagostiono RB. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation.* 2001; 104: 1367-73.
37. Rogers S, Yarnell JWG, Fehily AM. Nutritional determinants of haemostatic factors in the Caerphilly study. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 197-205.
38. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Glynn RJ, Hennekens CH. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA* 1994; 272: 929-33.
39. Freedman JE, Parker III C, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrafi MK, Folts JD. Select Flavonoids and Whole Juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation* 2001; 103: 2792-8.
40. 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. *B M J* 1999; 319: 1523-8.

41. Pendurthi UR, Williams JT, Mohan Rao V. Resveratrol, a polyphenolic Compound found in Wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 419-36.
42. Wallerath T, Deckert G, Ternes T, Anderson H, Li H, Witte K, Förstermann U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002; 106: 1652-8.
43. Widlansky ME, Gokce N, Keaney Jr JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-60.
44. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054-9.
45. Noll G, Wenzel RR, Binggeli C, Corti C, Lüscher TF. Role of sympathetic nervous system in hypertension and effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J.* 1998; 19 (Suppl F): F32-F38.
46. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine.* 2004; 66:153-64.
47. Coimbra SR, Lage SH, Brandizi L, Yoshida V, da Luz PL. The action of red wine and purple grape juice on vascular reactivity is independent of plasma lipids in hypercholesterolemic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38: 1339-47.
48. Martinez C, Vila JM, Aldasoro M, Medina P, Chuan P, Lluch S. The human deferential artery: endothelium-mediated contraction in response

- to adrenergic stimulation. *European Journal of Pharmacology* 1994; 261:73-8.
49. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990; 323: 22-7.
50. Laurindo FR, Pedro MA, Barbeiro HV, Pileggi F, Carvalho MH, Augusto O, da Luz PL. Vascular free radical release. Ex vivo and in vivo evidence for a flow-dependent endothelial mechanism. *Circ Res* 1994; 74: 700-9.
51. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertension* 2002; 20: 1671-4.
52. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertension* 1993; 11: 647-55.
53. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 513-9.
54. Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, Skaltsounis A-L, Kremastinos DT. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 596-600.
55. Randin D, Vollenweider P, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Suppression of alcohol-induced hypertension by dexamethasone. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1733-7.

-
56. Van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension* 1997; 29: 1278-83.
57. Iwase S, Matsukawa T, Ishihara S, Tanaka A, Tanabe K, Danbera A, Matsuo M, Sugiyama Y, Mano T. Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular functions in humans. *J Auton Nerv Syst.* 1995; 54: 206-14.
58. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-52.
59. Comitê da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. *Arq Bras Cardiol* 1994; 63 (I).
60. Jansen JRC, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH. A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2001; 87: 212-22.
61. Delius W, Hagbarth K, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand.* 1972; 84: 65-81.

62. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens*. 1999; 17: 719-34.
63. Mion Jr. D, Abrahão S, Tinucci T, Marcondes M, Krieger E. Microneurografia: técnica para estudo da regulação cardiovascular pelo sistema nervoso simpático em humanos. *Rev Assoc Med Brasil* 1994; 40(3): 189-94.
64. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, Spiegelhalter D, Miller O, Sullivan I, Lloyd J, Deanfield J. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
65. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermajer D, Charbonneau F, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 257-65.
66. Gutierrez MA, Pilon PE, Lage SG, Kopel L, Carvalho RT, Furuie SS. Assessment of carotid diameter and wall thickness in ultrasound images using active contours improved by a multiresolution technique. *SPIE'2002 Medical Imaging* 2002;23-28 February 2002 San Diego, California USA:59.
67. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-8.

-
68. Mancia G, Daffonchio A, Di Rienzo M, Ferrari AU, Grassi G. Methods to quantify sympathetic cardiovascular influences. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F7-F13.
69. Castiglioni P, Parati G, Omboni S, Mancia G, Imholz BP, Wessling KH, Di Rienzo M. Broad-band spectral analysis of 24h continuous finger blood pressure: comparison with intra-arterial recordings. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 129-39.
70. Jansen JRC, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH. A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2001; 87: 212-22.
71. Andriambeloson E, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Mechanism of endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat thoracic aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 248-54.
72. Cishek MB, Galloway MT, Karim M, German JB, Kappagoda CT. Effect of red wine on endothelium-dependent relaxation in rabbits. *Clin Sci (Lond)* 1997; 93: 507-11.
73. Flesch M, Schwarz A, Bohm M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. *Am J Physiol* 1998; 275: H1183-90.
74. Wallerath T, Poleo D, Li H, Forstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that

- may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 471-8.
75. Martin S, Andriambelason E, Takeda K, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols increase calcium in bovine aortic endothelial cells: a basis to elucidate signalling pathways leading to nitric oxide production. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1579-87.74.
76. Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1457-60.
77. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F, Böhm M, Seewald S, Vetter H. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1997; 95: 473-8.
78. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder RE. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients – a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98: 211-6.
79. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1248-53.
80. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effects of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-

- dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1475-81.
81. Panza JA, Garcia CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO III. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995; 91: 1732-8.
82. Gilligan DM, Guetta V, Panza JA, Garcia CE, Quyyumi AA, Cannon RO III. Selective loss of microvascular endothelial function in human hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 90: 35-41.
83. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 57-63.
84. Kotani N, Fukuo K, Yasuda O, Sugimoto K, Katuya T, Takemura Y, Kawamoto H, Yokoi T, Suzuki A, Ogihara T. Fas ligand mRNA levels of circulating leukocytes reflect endothelial dysfunction in hyperlipidemic but not in non-hyperlipidemic patients. *Hypertens Res* 2006; 29: 217-25.
85. Barreto-Filho JAS, Consolim-Colombo FM, Guerra-Riccio GM, Santos RD, Chacra AP, Lopes HF, Teixeira SH, Martinez T, Krieger JE, Krieger EM. Hypercholesterolemia blunts forearm vasorelaxation and enhances the pressor response during acute systemic hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1660-6.

86. Ghiadoni L, Magagna A, Versari, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A . Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281-6.
87. Hijmering ML, Stroes ESG, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabenlink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J AM Coll Cardiol* 2002; 39: 683-8.
88. Giuseppe L, Vecchione C, Izzo R, Fratta L, Fontana D, Marino G, Pilato G, Trimarco B. Noradrenergic Vascular Hyper-Responsiveness in Human Hypertension Is Dependent on Oxygen Free Radical Impairment of Nitric Oxide Activity. *Circulation* 2000; 102: 552-7.
89. Guild SJ, Barrett CJ, Malpas SC. Long-term recording of sympathetic nerve activity: the new frontier in understanding the development of hypertension? *Clin Experim Pharmacol Physiol* 2005; 32: 433-9.
90. Fu Q, Zhang R, Witkowski S, Arbab-Zadeh A, Prasad A, Okazaki K, Levine BD. Persistent sympathetic activation during chronic antihypertensive therapy a potential mechanism for long term morbidity? *Hypertension* 2005;45:513-21.

Anexos

Anexo 1- Pacientes participantes do estudo, com idade, peso pré- e pós-
vinho tinto, altura e classificação

Pacientes	Grupo	Idade (anos)	Peso pré VT (kg)	Peso pós VT (kg)	Altura (m)
CAG	HCOL	40	73,9	74,5	1,64
ATFS	HCOL	44	65,7	66,2	1,58
RA	HCOL	54	57,3	56,9	1,71
SSC	HCOL	46	67,2	67,1	1,55
EES	HCOL	51	96,7	97,5	1,80
LGG	HCOL	30	70,5	73,4	1,66
ACX	HCOL	45	73,4	75,5	1,73
CSAT	HCOL	38	64,5	65,4	1,70
LMB	HCOL	38	96,1	94,6	1,87
AEFA	HCOL	46	81,6	81,2	1,82
ASP	HAS	34	69,3	70,2	1,57
AM	HAS	50	84,9	85,1	1,67
DFL	HAS	40	74,1	73,4	1,70
JS	HAS	54	83,9	82,5	1,70
FGF	HAS	53	62,1	62,0	1,58
PM	HAS	50	91,1	91,6	1,75
MGS	HAS	35	83,3	86,3	1,78
WODM	HAS	44	74,2	76,0	1,64
ACVJ	HAS	46	86,6	86,0	1,71
JAVF	Controle	42	80,9	79,6	1,69
MHM	Controle	28	75,0	75,8	1,73
SBJ	Controle	44	52,4	53,5	1,58
DAR	Controle	47	64,1	63,2	1,56
MMS	Controle	36	56,1	55,4	1,64
MCG	Controle	34	77,1	77,6	1,82
LRVC	Controle	30	94,5	93,7	1,89

VT=vinho tinto

Anexo 2- Dados de atividade simpática do nervo muscular em espículas/min durante todos os minutos do período basal de todos os pacientes pré-vinho tinto

Pacientes	Grupo	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min	9 min	10 min	Media
CAG	HCOL	48	48	54	49	42	48	44	41	53	45	47,2
ATFS	HCOL	14	16	21	26	22	17	22	22	25	21	20,6
RA	HCOL	74	62	73	62	58	67	79	63	77	64	67,9
SSC	HCOL	26	20	24	23	20	28	18	22	21	30	23,2
EES	HCOL	76	71	61	65	70	68	68	69	64	59	67,1
LGG	HCOL	49	66	54	59	60	59	50	47	53	50	54,7
ACX	HCOL	60	68	68	72	78	72	72	72	55	92	70,9
CSAT	HCOL	28	27	33	34	34	32	35	23	29	30	30,5
LMB	HCOL	26	31	26	41	34	25	45	35	25	34	32,2
AEFA	HCOL	56	47	49	58	60	54	68	58	66	62	57,8
ASP	HAS	15	20	35	25	22	23	29	26	35	20	25,0
AM	HAS	33	35	40	43	35	31	42	35	40	33	36,7
DFL	HAS	36	31	32	29	29	28	28	35	33	30	31,1
JS	HAS	21	23	24	28	21	27	25	19	27	31	24,6
FGF	HAS	32	33	27	28	29	30	24	25	28	23	27,9
PM	HAS	49	51	52	50	49	49	61	44	45	56	50,6
MGS	HAS	35	40	28	37	31	35	30	35	37	42	35,0
WODM	HAS	53	56	51	55	57	52	55	65	51	56	55,1
ACVJ	HAS	24	23	30	30	20	22	25	23	23	32	25,2
JAVF	Controle	20	23	29	19	27	25	27	34	17	24	24,5
MHM	Controle	55	64	58	66	62	68	70	66	65	66	64,0
SBJ	Controle	17	18	15	23	16	18	17	19	22	22	18,7
DAR	Controle	29	45	36	35	29	36	45	37	38	39	36,9
MMS	Controle	25	26	28	27	26	25	28	15	30	25	25,5
MCG	Controle	23	41	26	27	25	32	28	26	27	33	28,8
LRVC	Controle	38	45	41	34	34	42	43	34	33	27	37,1

Anexo 3- Dados de atividade simpática do nervo muscular em espículas/min durante todos os minutos do período basal de todos os pacientes pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	6 min	7 min	8 min	9 min	10 min	Media
CAG	HCOL	59	61	71	66	45	47	46	64	61	57	57,7
ATFS	HCOL	52	63	68	64	58	69	64	54	70	50	61,2
RA	HCOL	44	55	64	51	74	42	56	62	53	62	56,3
SSC	HCOL	61	71	54	62	66	54	54	67	64	69	62,2
EES	HCOL	82	76	68	80	80	77	63	81	74	79	76,0
LGG	HCOL	71	66	73	69	61	66	67	62	54	61	65,0
ACX	HCOL	64	43	66	42	70	56	73	51	77	60	60,2
CSAT	HCOL	61	50	53	54	51	65	62	63	57	70	58,6
LMB	HCOL	56	56	54	52	62	60	37	47	54	65	54,3
AEFA	HCOL	46	56	46	41	51	61	56	54	57	45	51,3
ASP	HAS	59	60	54	71	63	59	74	80	66	80	66,6
AM	HAS	57	58	61	65	66	74	50	49	64	61	60,5
DFL	HAS	39	39	49	46	67	68	62	65	70	71	57,6
JS	HAS	57	70	70	63	61	60	60	58	64	64	62,7
FGF	HAS	69	87	63	68	68	64	64	63	65	69	68,0
PM	HAS	58	59	70	57	66	59	69	55	70	63	62,6
MGS	HAS	46	66	53	55	54	62	57	54	66	62	57,5
WODM	HAS	50	65	60	65	62	45	52	69	63	59	59,0
ACVJ	HAS	33	33	29	28	31	36	47	27	36	43	34,3
JAVF	Controle	62	66	56	61	69	56	58	53	64	60	60,5
MHM	Controle	59	58	68	45	57	47	56	60	62	53	56,5
SBJ	Controle	63	48	63	55	57	55	48	61	68	72	59,0
DAR	Controle	39	67	53	57	60	44	50	38	45	47	50,0
MMS	Controle	20	25	24	24	19	25	21	25	25	20	22,8
MCG	Controle	43	55	58	40	55	54	54	58	50	55	52,2
LRVC	Controle	49	49	50	62	60	68	48	52	55	55	54,8

Anexo 4- Dados de atividade simpática do nervo muscular em espículas/min durante os dois minutos do teste do gelo e da contração muscular voluntária de todos os pacientes pré-*vinho tinto*

Pacientes	Grupo	1 min gelo	2 min gelo	Média gelo	1 min CMV	2 min CMV	Média CMV
CAG	HCOL	48	66	57,0	56	63	59,5
ATFS	HCOL	30	39	34,5	30	25	27,5
RA	HCOL	81	86	83,5	69	70	69,5
SSC	HCOL	26	39	32,5	36	35	35,5
EES	HCOL	69	68	68,5	69	59	64,0
LGG	HCOL	78	79	78,5	80	81	80,5
ACX	HCOL	85	99	92,0	60	75	67,5
CSAT	HCOL	41	45	43,0	39	37	38,0
LMB	HCOL	25	38	31,5	55	59	57,0
AEFA	HCOL	70	89	79,5	58	65	61,5
ASP	HAS	36	46	41,0	20	20	20,0
AM	HAS	38	45	41,5	49	44	46,5
DFL	HAS	36	46	41,0	26	23	24,5
JS	HAS	45	45	45,0	31	34	32,5
FGF	HAS	22	44	33,0	23	24	23,5
PM	HAS	57	62	59,5	79	70	74,5
MGS	HAS	18	42	30,0	32	33	32,5
WODM	HAS	69	76	72,5	61	57	59,0
ACVJ	HAS	46	52	49,0	67	70	68,5
JAVF	Controle	22	46	34,0	29	28	28,5
MHM	Controle	81	53	67,0	76	77	76,5
SBJ	Controle	33	21	27,0	21	27	24,0
DAR	Controle	47	73	60,0	48	62	55,0
MMS	Controle	30	23	26,5	33	37	35,0
MCG	Controle	47	70	58,5	59	49	54,0
LRVC	Controle	33	83	58,0	55	39	47,0

Anexo 5- Dados de atividade simpática do nervo muscular em espículas/min durante os dois minutos do teste do gelo e da contração muscular voluntária de todos os pacientes pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	1 min gelo	2 min gelo	Média gelo	1 min CMV	2 min CMV	Média CMV
CAG	HCOL	61	59	60,0	48	61	54,5
ATFS	HCOL	67	83	75,0	75	66	70,5
RA	HCOL	87	57	72,0	73	71	72,0
SSC	HCOL	73	70	71,5	76	73	74,5
EES	HCOL	72	86	79,0	85	81	83,0
LGG	HCOL	92	87	89,5	81	62	71,5
ACX	HCOL	70	104	87,0	83	79	81,0
CSAT	HCOL	70	72	71,0	78	85	81,5
LMB	HCOL	78	87	82,5	72	91	81,5
AEFA	HCOL	67	75	71,0	70	78	74,0
ASP	HAS	84	90	87,0	83	78	80,5
AM	HAS	69	84	76,5	71	83	77,0
DFL	HAS	65	80	72,5	61	67	64,0
JS	HAS	77	68	72,5	85	79	82,0
FGF	HAS	83	73	78,0	89	86	87,5
PM	HAS	79	82	80,5	74	95	84,5
MGS	HAS	58	90	74,0	59	72	65,5
WODM	HAS	69	80	74,5	74	89	81,5
ACVJ	HAS	43	43	43,0	38	42	40,0
JAVF	Controle	49	78	63,5	68	57	62,5
MHM	Controle	63	70	66,5	52	51	51,5
SBJ	Controle	62	85	73,5	76	85	80,5
DAR	Controle	54	67	60,5	63	57	60,0
MMS	Controle	25	51	38,0	39	50	44,5
MCG	Controle	46	72	59,0	51	60	55,5
LRVC	Controle	60	70	65,0	58	62	60,0

Anexo 6- Dados de dilatação mediada pelo fluxo e não dependente de endotélio em centímetros de todos os pacientes pré-vinho tinto

	Grupo	Basal (cm)	HR (cm)	%DIL	pré-NT(cm)	pós-NT(cm)	%DIL
CAG	HCOL	4,3	4,5	6,3	4,3	5,1	16,3
ATFS	HCOL	3,3	4,2	28,0	3,1	4,1	32,2
RA	HCOL	3,9	4,2	5,6	3,6	4,3	19,0
SSC	HCOL	3,6	4,0	10,7	3,7	3,7	0,5
EES	HCOL	5,0	5,1	2,4	4,7	5,1	9,6
LGG	HCOL	2,9	3,1	2,7	2,9	3,6	22,0
ACX	HCOL	4,9	5,4	10,9	4,5	6,1	36,4
CSAT	HCOL	3,6	3,8	6,1	3,6	4,6	26,2
LMB	HCOL	4,0	4,2	3,2	4,1	4,9	19,1
AEFA	HCOL	4,1	3,9	-4,4	3,9	4,9	25,3
ASP	HAS	3,2	3,4	4,3	2,7	3,6	30,9
AM	HAS	4,7	5,2	9,5	5,5	4,5	-18,2
DFL	HAS	3,9	4,1	3,8	3,8	4,9	28,4
JS	HAS	4,5	4,7	5,8	4,6	5,5	17,7
FGF	HAS	4,3	4,5	3,0	4,1	4,8	16,5
PM	HAS	4,3	4,6	7,0	4,2	4,6	8,0
MGS	HAS	4,2	4,5	5,7	4,6	5,5	19,7
WODM	HAS	2,6	2,9	12,3	3,2	3,6	10,8
ACVJ	HAS	5,2	5,4	3,1	5,1	5,9	15,3
JAVF	Controle	4,1	4,7	14,5	4,3	4,7	10,0
MHM	Controle	3,5	3,8	10,4	3,4	4,3	26,8
SBJ	Controle	3,1	3,5	13,4	2,9	3,6	22,6
DAR	Controle	3,7	3,9	8,7	3,6	4,4	20,6
MMS	Controle	4,3	4,8	11,9	3,6	4,0	13,1
MCG	Controle	4,2	4,8	14,2	4,4	5,1	15,2
LRVC	Controle	4,1	4,5	11,1	4,3	5,5	27,9

HR= hiperemia reativa
DIL = dilatação
NT=nitrato

Anexo 7- Dados de dilatação mediada pelo fluxo e não dependente de endotélio em centímetros de todos os pacientes pós-vinho tinto

	Grupo	Basal (cm)	HR (cm)	% DIL	pré-NT(cm)	pós-NT(cm)	% DIL
CAG	HCOL	4,4	4,9	10,6	4,5	5,0	11,0
ATFS	HCOL	2,8	3,4	18,5	2,9	3,7	24,9
RA	HCOL	3,7	4,2	14,3	3,7	4,5	21,9
SSC	HCOL	3,2	3,6	12,1	3,2	4,3	31,1
EES	HCOL	5,2	5,8	11,6	5,1	5,7	11,7
LGG	HCOL	2,8	3,1	11,8	2,9	3,4	19,2
ACX	HCOL	4,2	5,0	20,7	4,2	5,8	38,7
CSAT	HCOL	3,8	5,1	34,2	3,6	4,4	19,5
LMB	HCOL	3,9	4,4	12,7	4,0	4,6	14,8
AEFA	HCOL	4,1	4,8	16,7	4,0	4,8	18,3
ASP	HAS	2,9	3,5	17,2	2,8	3,4	22,1
AM	HAS	4,7	5,1	7,8	4,7	5,9	25,2
DFL	HAS	4,2	4,4	5,3	4,2	4,9	16,0
JS	HAS	4,3	4,5	5,8	4,4	5,5	23,3
FGF	HAS	4,5	4,5	0,7	4,5	4,6	2,5
PM	HAS	4,2	4,2	0,2	4,2	4,6	7,5
MGS	HAS	4,6	4,7	2,2	4,7	5,9	25,4
WODM	HAS	2,7	2,9	5,8	3,2	3,3	3,1
ACVJ	HAS	5,0	5,3	5,0	4,6	5,6	19,6
JAVF	Controle	4,8	5,7	17,4	4,8	5,8	21,3
MHM	Controle	3,3	3,8	14,7	3,3	4,3	28,8
SBJ	Controle	2,6	3,0	14,0	2,7	3,3	25,9
DAR	Controle	3,9	4,3	10,9	3,6	4,2	16,1
MMS	Controle	3,2	3,8	17,1	3,2	3,8	19,5
MCG	Controle	4,3	4,9	14,5	4,3	5,4	26,5
LRVC	Controle	4,4	4,9	11,4	4,6	5,5	20,8

HR= hiperemia reativa
DIL = dilatação
NT=nitrato

Anexo 8- Dados de dilatação mediada pelo fluxo e não dependente de endotélio em centímetros dos pacientes durante wash out

	Grupo	basalWO (cm)	HR WO (cm)	% DIL	pré-NT WO (cm)	pós-NT WO (cm)	% DIL
ATFS	HCOL	3,8	3,7	-2,1	3,0	3,7	23,7
RA	HCOL	3,5	3,9	11,5	3,4	3,9	16,5
EES	HCOL	4,8	4,8	0,2	4,8	5,8	18,8
LMB	HCOL	4,8	4,4	-8,6	4,5	4,9	9,9
AEFA	HCOL	4,1	3,9	-3,0	4,0	4,9	21,3
ASP	HAS	2,9	3,1	5,7	2,9	3,6	25,2
DFL	HAS	4,1	4,2	3,2	4,2	5,1	21,0
JS	HAS	4,6	4,8	6,4	4,3	4,9	13,5
FGF	HAS	4,5	4,6	1,3	4,5	5,0	12,2
PM	HAS	4,6	4,8	4,1	4,6	5,3	16,3
MGS	HAS	5,6	5,7	0,4	5,2	5,7	7,8
ACVJ	HAS	4,4	4,6	4,5	4,6	5,3	16,3
MMS	Controle	3,2	3,9	19,1	3,3	3,9	19,2
MCG	Controle	4,7	5,1	10,5	4,1	5,3	29,3

HR= hiperemia reativa
DIL = dilatação
NT=nitrato
WO= wash out

Anexo 9- Dados hemodinâmicos durante o período basal de todos os pacientes pré-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	152,37	77,10	60,50	7,07	882,00
ATFS	HCOL	137,25	80,37	75,34	6,02	1051,00
RA	HCOL	129,56	71,51	62,40	4,63	1216,00
SSC	HCOL	129,21	71,59	78,65	7,38	786,00
EES	HCOL	166,39	98,92	81,84	6,36	1215,00
LGG	HCOL	134,90	72,84	67,95	8,00	752,00
ACX	HCOL	165,32	93,16	59,90	5,12	1421,00
CSAT	HCOL	139,61	89,08	65,54	4,37	1509,00
LMB	HCOL	128,30	78,64	73,94	6,80	852,00
AEFA	HCOL	126,91	62,85	52,46	7,40	682,00
ASP	HAS	144,85	90,43	86,53	6,15	1130,00
AM	HAS	144,51	86,14	66,89	5,47	1210,00
DFL	HAS	155,38	88,95	59,51	5,42	1810,00
JS	HAS	157,74	85,48	73,75	6,33	1090,00
FGF	HAS	153,23	83,58	77,12	6,09	1110,00
PM	HAS	157,67	97,16	105,90	8,49	866,00
MGS	HAS	155,68	86,84	67,45	6,31	1030,00
WODM	HAS	168,40	99,54	77,56	5,08	1510,00
ACVJ	HAS	142,44	86,95	69,47	6,41	1116,00
JAVF	Controle	138,38	88,54	66,45	4,21	1601,00
MHM	Controle	124,96	71,17	66,27	7,35	750,00
SBJ	Controle	139,50	89,85	51,29	2,43	3027,00
DAR	Controle	139,16	87,27	67,95	4,40	1540,00
MMS	Controle	134,48	84,36	70,23	2,70	2298,00
MCG	Controle	137,58	84,38	94,80	6,63	972,00
LRVC	Controle	125,41	76,23	68,40	5,93	928,00

Anexo 10- Dados hemodinâmicos durante o teste do gelo de todos os pacientes pré-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	183,91	95,33	70,23	7,58	1023,00
ATFS	HCOL	162,20	90,27	73,34	6,05	1204,00
RA	HCOL	157,32	88,78	71,32	4,45	1563,00
SSC	HCOL	189,10	98,35	80,10	7,49	1097,00
EES	HCOL	205,30	124,47	93,10	5,82	1657,00
LGG	HCOL	181,41	103,13	87,00	8,06	1034,00
ACX	HCOL	176,75	102,89	73,58	5,72	1397,00
CSAT	HCOL	146,93	93,19	75,05	4,94	1432,00
LMB	HCOL	155,79	94,96	69,18	6,51	1097,00
AEFA	HCOL	144,96	70,21	51,11	7,76	744,00
ASP	HAS	187,34	117,93	97,94	5,67	1590,00
AM	HAS	183,45	106,13	69,10	5,62	1500,00
DFL	HAS	193,10	103,41	76,31	6,76	3770,00
JS	HAS	222,44	111,44	72,15	6,29	1500,00
FGF	HAS	199,66	106,99	72,520	6,22	2260,00
PM	HAS	173,34	99,52	110,64	9,06	857,00
MGS	HAS	198,48	105,98	85,10	7,19	1540,00
WODM	HAS	190,49	104,16	89,42	7,49	1550,00
ACVJ	HAS	193,73	118,38	70,68	3,88	4710,00
JAVF	Controle	157,43	104,78	69,67	4,16	1839,00
MHM	Controle	146,15	84,7	73,62	7,53	860,00
SBJ	Controle	158,26	102,03	54,95	2,25	3428,00
DAR	Controle	168,99	100,79	67,74	3,72	2370,00
MMS	Controle	152,18	95,27	71,90	2,80	2565,00
MCG	Controle	170,97	101,18	85,44	6,41	1237,00
LRVC	Controle	134,49	82,40	70,56	6,57	909,00

Anexo 11- Dados hemodinâmicos durante contração muscular voluntária de todos os pacientes pré-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	177,06	96,95	66,10	6,53	1183,00
ATFS	HCOL	135,80	77,10	75,00	6,71	920,00
RA	HCOL	143,41	81,88	69,67	4,61	1383,00
SSC	HCOL	171,24	95,20	88,57	7,57	1027,00
EES	HCOL	172,04	104,12	81,96	5,79	1396,00
LGG	HCOL	137,65	73,96	64,11	7,66	802,00
ACX	HCOL	174,62	101,15	67,43	5,27	1490,00
CSAT	HCOL	139,19	90,96	66,27	4,20	1583,00
LMB	HCOL	132,11	78,53	77,67	7,46	802,00
AEFA	HCOL	155,03	76,51	58,09	8,20	762,00
ASP	HAS	165,66	101,32	87,84	6,12	1280,00
AM	HAS	149,71	88,25	69,45	5,86	1160,00
DFL	HAS	170,22	95,77	59,61	6,08	1540,00
JS	HAS	172,87	90,48	76,46	6,49	1170,00
FGF	HAS	183,65	101,47	87,66	6,56	1250,00
PM	HAS	166,47	102,23	109,80	8,53	910,00
MGS	HAS	165,41	95,06	69,16	5,78	1250,00
WODM	HAS	173,91	102,20	78,51	5,04	1578,00
ACVJ	HAS	146,27	95,61	69,64	2,53	2826,00
JAVF	Controle	133,39	87,19	66,15	4,40	1440,00
MHM	Controle	123,72	70,47	64,63	7,07	773,00
SBJ	Controle	169,37	101,82	49,42	2,38	3220,00
DAR	Controle	155,18	89,01	62,24	3,95	1740,00
MMS	Controle	142,91	89,41	73,24	2,77	2390,00
MCG	Controle	128,90	79,92	89,62	6,58	929,00
LRVC	Controle	116,80	76,18	77,62	6,68	819,00

Anexo 12- Dados hemodinâmicos durante o período basal de todos os pacientes pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	140,85	72,33	60,69	6,80	844,00
ATFS	HCOL	129,74	81,35	70,12	5,43	1126,00
RA	HCOL	117,89	63,71	65,89	4,85	1051,00
SSC	HCOL	124,80	69,61	65,27	6,01	933,00
EES	HCOL	145,85	85,93	84,80	7,55	875,00
LGG	HCOL	137,03	75,42	83,89	7,87	756,00
ACX	HCOL	150,55	82,10	63,41	5,51	1169,00
CSAT	HCOL	149,46	81,05	66,17	5,41	1182,00
LMB	HCOL	119,44	69,82	71,19	6,97	749,00
AEFA	HCOL	133,74	72,65	48,34	5,03	1123,00
ASP	HAS	146,52	92,19	85,13	6,34	1124,00
AM	HAS	151,65	93,98	61,51	4,20	1694,00
DFL	HAS	140,59	80,41	69,41	5,81	1088,00
JS	HAS	150,45	77,97	84,36	7,95	811,00
FGF	HAS	163,76	89,20	67,81	5,77	1262,00
PM	HAS	139,38	84,12	93,73	7,62	836,00
MGS	HAS	153,44	82,59	74,35	7,60	843,00
WODM	HAS	155,44	80,34	70,52	7,75	879,00
ACVJ	HAS	141,97	86,37	70,22	5,92	1113,00
JAVF	Controle	128,28	79,82	76,98	5,95	996,00
MHM	Controle	126,60	78,66	71,31	6,29	928,00
SBJ	Controle	140,42	65,56	74,88	9,00	651,00
DAR	Controle	139,90	75,86	67,52	4,70	1282,00
MMS	Controle	121,73	71,95	78,26	6,06	910,00
MCG	Controle	126,26	75,36	66,94	7,88	728,00
LRVC	Controle	121,87	61,75	63,54	7,49	663,00

Anexo 13- Dados hemodinâmicos durante o teste do gelo de todos os pacientes pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	176,67	90,04	71,32	8,78	844,00
ATFS	HCOL	156,65	89,98	69,37	6,38	1100,00
RA	HCOL	142,71	79,87	79,47	5,08	1252,00
SSC	HCOL	183,60	95,61	80,42	7,19	1098,00
EES	HCOL	181,29	96,32	95,93	9,38	809,00
LGG	HCOL	166,15	95,89	88,24	8,44	903,00
ACX	HCOL	171,93	93,65	75,94	6,33	1178,00
CSAT	HCOL	162,63	95,47	68,42	4,91	1550,00
LMB	HCOL	165,45	94,64	75,47	7,22	1020,00
AEFA	HCOL	166,14	84,12	44,31	5,62	1210,00
ASP	HAS	186,35	111,29	88,53	6,62	1310,00
AM	HAS	191,21	114,7	62,07	4,04	2170,00
DFL	HAS	176,74	103,11	80,04	6,44	1248,00
JS	HAS	209,02	104,2	87,57	7,82	1140,00
FGF	HAS	205,28	109,90	75,47	5,63	1610,00
PM	HAS	171,97	103,67	90,22	5,97	1761,00
MGS	HAS	202,43	111,51	73,15	6,79	1310,00
WODM	HAS	200,66	98,26	70,87	7,47	1136,00
ACVJ	HAS	-	-	-	-	-
JAVF	Controle	144,36	89,59	79,14	6,01	1117,00
MHM	Controle	145,97	89,31	79,46	7,13	937,00
SBJ	Controle	162,07	72,75	75,3	8,67	770,00
DAR	Controle	160,67	89,83	66,73	4,09	1740,00
MMS	Controle	149,01	90,36	80,38	5,47	1280,00
MCG	Controle	131,37	73,61	74,01	9,26	633,00
LRVC	Controle	146,15	79,34	87,39	9,37	670,00

Anexo 14- Dados hemodinâmicos durante contração muscular voluntária de todos os pacientes pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	DC (l/min)	RVS (dyn.s.cm ⁻²)
CAG	HCOL	151,76	78,34	66,50	7,66	818,00
ATFS	HCOL	122,47	68,79	69,76	6,39	856,00
RA	HCOL	136,49	77,23	73,29	5,00	1209,00
SSC	HCOL	139,17	75,00	69,51	6,71	915,00
EES	HCOL	176,55	105,25	92,28	7,80	1053,00
LGG	HCOL	131,58	67,69	81,32	8,77	637,00
ACX	HCOL	158,25	85,90	67,52	6,06	1119,00
CSAT	HCOL	155,45	88,70	73,03	5,71	1227,00
LMB	HCOL	132,15	80,72	72,25	6,89	873,00
AEFA	HCOL	156,68	83,44	53,14	5,70	1161,00
ASP	HAS	176,06	105,11	89,90	6,94	1188,00
AM	HAS	165,86	101,86	62,19	4,41	1785,00
DFL	HAS	150,53	85,02	68,16	5,82	1159,00
JS	HAS	164,57	89,70	78,42	7,69	950,00
FGF	HAS	189,62	100,90	73,79	5,87	1421,00
PM	HAS	143,98	91,90	92,87	6,34	1073,00
MGS	HAS	161,26	90,62	68,46	6,24	1120,00
WODM	HAS	175,48	108,51	70,88	6,53	1280,00
ACVJ	HAS	151,06	92,89	87,84	6,03	1358,00
JAVF	Controle	135,19	86,93	78,07	5,64	1129,00
MHM	Controle	123,64	70,50	63,89	6,99	781,00
SBJ	Controle	134,38	65,29	68,60	8,82	641,00
DAR	Controle	146,47	83,74	63,97	4,02	1648,00
MMS	Controle	129,92	72,03	81,65	7,04	799,00
MCG	Controle	130,63	78,44	72,58	8,87	680,00
LRVC	Controle	133,62	75,07	67,11	7,91	726,00

Anexo 15- Dados laboratoriais, perfil lipídico, glicemia e transaminase pré-vinho tinto

Pacientes	Grupo	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Glicose (mg/dl)	TGO (UI/l)
CAG	HCOL	262	104	51	190	105	10
ATFS	HCOL	242	132	50	166	100	8
RA	HCOL	253	89	73	162	107	9
SSC	HCOL	251	127	46	180	92	7
EES	HCOL	304	225	44	215	114	13
LGG	HCOL	251	107	53	177	89	12
ACX	HCOL	257	81	49	192	90	9
CSAT	HCOL	250	188	49	163	96	8
LMB	HCOL	244	99	49	175	88	9
AEFA	HCOL	280	111	65	193	85	11
ASP	HAS	181	136	32	122	98	7
AM	HAS	218	63	59	146	89	14
DFL	HAS	110	56	42	57	95	9
JS	HAS	194	85	53	124	111	11
FGF	HAS	253	56	53	189	99	15
PM	HAS	264	121	63	177	105	24
MGS	HAS	181	151	42	109	100	12
WODM	HAS	208	121	48	136	85	9
ACVJ	HAS	181	108	35	124	96	13
JAVF	Controle	170	110	45	103	97	10
MHM	Controle	185	65	67	105	87	11
SBJ	Controle	208	75	59	134	82	8
DAR	Controle	177	39	66	103	86	13
MMS	Controle	155	80	36	103	84	8
MCG	Controle	172	76	45	112	97	11
LRVC	Controle	135	42	44	83	80	9

CT= colesterol total
 TG= triglicerídeos
 HDL= HDL-colesterol
 LDL=LDL-colesterol
 TGO=transaminase

Anexo 16- Dados laboratoriais, perfil lipídico, glicemia e transaminase pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Glicose (mg/dl)	TGO (UI/l)
CAG	HCOL	265	94	58	188	111	19
ATFS	HCOL	264	130	52	186	98	7
RA	HCOL	212	75	69	128	110	8
SSC	HCOL	279	145	45	205	87	7
EES	HCOL	298	306	37	200	112	13
LGG	HCOL	185	115	45	117	99	9
ACX	HCOL	210	92	44	148	102	8
CSAT	HCOL	248	178	51	161	99	7
LMB	HCOL	206	123	41	140	83	10
AEFA	HCOL	249	135	52	170	90	11
ASP	HAS	169	210	36	91	89	7
AM	HAS	213	100	56	137	96	12
DFL	HAS	99	55	39	49	99	10
JS	HAS	179	144	47	103	111	8
FGF	HAS	230	78	56	158	107	13
PM	HAS	282	192	66	178	112	23
MGS	HAS	185	155	47	103	109	19
WODM	HAS	211	114	48	140	88	8
ACVJ	HAS	161	132	36	99	96	13
JAVF	Controle	226	129	59	141	99	12
MHM	Controle	216	96	68	129	89	12
SBJ	Controle	240	58	73	155	94	8
DAR	Controle	191	54	81	99	85	10
MMS	Controle	151	51	39	102	86	8
MCG	Controle	197	106	48	128	87	11
LRVC	Controle	137	76	46	76	96	11

CT= colesterol total
 TG= triglicerídeos
 HDL= HDL-colesterol
 LDL=LDL-colesterol
 TGO=transaminase

Anexo 17- Dados laboratoriais V-CAM, I-CAM e endotelina pré-e pós-vinho tinto

Pacientes	Grupo	V-CAM pré-VT (ng/ml)	V-CAM pós-VT (ng/ml)	I-CAM pré-VT (ng/ml)	I-CAM pós-VT (ng/ml)	Endotelina pré-VT (pg/ml)	Endotelina pós-VT (pg/ml)
CAG	HCOL	464	514	201	185	0,61	1,19
ATFS	HCOL	410	218	141	133	1,14	1,38
RA	HCOL	495	543	222	245	0,95	1,04
SSC	HCOL	500	497	92	79	0,69	0,97
EES	HCOL	541	555	211	224	1,28	1,55
LGG	HCOL	505	487	226	222	0,88	1,12
ACX	HCOL	464	463	246	239	1,25	1,35
CSAT	HCOL	632	449	256	264	1,51	0,78
LMB	HCOL	526	470	223	204	1,51	1,12
AEFA	HCOL	413	358	205	216	1,88	1,49
ASP	HAS	446	471	214	204	0,59	0,79
AM	HAS	553	514	177	157	1,49	1,58
DFL	HAS	516	500	248	210	1,28	0,99
JS	HAS	558	669	195	280	1,29	1,35
FGF	HAS	534	575	136	159	1,24	1,11
PM	HAS	466	473	221	220	0,75	0,75
MGS	HAS	475	456	207	204	1,18	1,18
WODM	HAS	366	356	178	209	1,04	1,74
ACVJ	HAS	381	390	286	268	1,31	1,61
JAVF	Controle	497	463	208	200	0,67	0,92
MHM	Controle	373	370	125	110	1,11	1,28
SBJ	Controle	432	446	242	217	1,11	1,01
DAR	Controle	533	519	268	251	-	2,14
MMS	Controle	483	449	97	107	1,09	1,31
MCG	Controle	485	373	192	176	5,14	0,99
LRVC	Controle	357	367	165	187	1,09	1,15

VT= vinho tinto