

Eficácia dos flavonóides da uva, vinho tinto e suco de uva tinto na prevenção e no tratamento secundário da aterosclerose

Efficacy of grape, red wine and grape juice flavonoids in the prevention and secondary treatment of atherosclerosis

MARA RÚBIA GIEHL¹
SIMONE MORELO DAL BOSCO²
CAMILA MAURENTE LAFLOR³
BERNARDETE WEBER⁴

RESUMO

Objetivo: fazer uma revisão sobre a eficácia dos flavonóides presentes na uva, suco de uva e vinho tinto quanto a sua ação antioxidante no colesterol LDL (*low density lipoprotein* – lipoproteína de baixa densidade) e demais efeitos antiaterogênicos, na prevenção e tratamento secundário da aterosclerose.

Fonte de dados: foram pesquisados artigos originais no PubMed, Cochrane Library e a partir das referências de artigos originais.

Síntese dos dados: os resultados encontrados indicam que os flavonóides no vinho tinto exerceram uma forte ação antioxidante em humanos e animais, reduzindo a oxidação do colesterol LDL, melhorando a função endotelial e reduzindo a pressão arterial. O suco de uva tinto mostrou ser mais rico em flavonóides do que o vinho tinto, melhorou os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose, como a diminuição da agregação plaquetária,

ABSTRACT

Aims: To perform a review on the efficacy of flavonoids present in grapes, grape juice and red wine in antioxidation action in LDL (*Low Density Lipoprotein*) cholesterol and other antiaterogenic effects in the prevention and secondary treatment of atherosclerosis.

Source of data: Pub Med and Cochrane Library original articles and references to original articles were used as data source.

Summary of the findings: The results indicate that flavonoids in red wine exerted a strong antioxidation action in humans and animals, reducing the oxidation of LDL cholesterol, improving endothelial function and reducing arterial pressure. Red grape juice showed to be richer in flavonoids than red wine, improved risk factors related to the development of atherosclerosis such as lowering of platelet aggregation, reduced arterial pressure and improved endothelial function, but didn't avoid LDL cholesterol oxidation in some studies.

¹ Nutricionista Clínica, Especialista em Nutrição com ênfase em Aterosclerose pelo Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

² Nutricionista, Doutoranda em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS. Docente e Coordenadora do Curso de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES - Lajeado-RS.

³ Nutricionista, Mestre em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ. Coordenadora Adjunta do Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

⁴ Nutricionista, Livre Docente. Superintendente Assistencial da Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

reduziu a pressão arterial e melhorou a função endotelial, porém, em alguns estudos, não evitou a oxidação do colesterol LDL.

Conclusões: existe uma relação inversa entre a mortalidade por doença arterial coronariana e o consumo de alimentos ricos em flavonóides. Os flavonóides do vinho tinto exerceram ação antioxidante mais eficaz que os do suco de uva, tanto em seres humanos quanto em animais, reduzindo a oxidação do colesterol LDL. O suco de uva mostrou eficácia em alguns estudos, diminuindo o desenvolvimento da placa lipídica, porém em outros estudos houve controvérsias. É fundamental que sejam realizados estudos longitudinais com o suco de uva, para que se possa chegar a um resultado mais esclarecedor em relação ao seu benefício como antioxidante.

DESCRIPTORIOS: ATHEROSCLEROSE; ANTIOXIDANTES; FLAVONÓIDES; CARDIOPATIAS; VINHO; BEBIDAS ALCOÓLICAS.

Conclusions: There is an inverse relation between mortality by coronary arterial disease and the consumption of aliments rich in flavonoids. Flavonoids in red wine exerted more effective antioxidant action in humans and animals than the grape juice, reducing LDL cholesterol oxidation. Grape juice showed efficacy in some studies in the development of the lipidic plaque, but there were controversies in other studies. To make longitudinal studies with grape juice in individuals with atherosclerosis is fundamental, so that a more clearing result can be reached in relation to its benefit as an antioxidant.

KEY WORDS: ATHEROSCLEROSIS; ANTIOXIDANTS; FLAVONOIDS; HEART DISEASES; WINE; ALCOHOLIC BEVERAGES.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam 30% de todas as causas de morte no mundo. No ano de 2005 foi estimado que 17,5 milhões de pessoas morreram por DCV, e que 7,6 milhões de pessoas morreram por doença coronariana. A doença arterial coronariana (DAC) representa a quinta causa de óbito em todo o mundo; para o ano de 2020 poderá ser a primeira causa de morte, caso não haja medidas preventivas desta doença.¹ No ano de 2003, a doença isquêmica do coração apresentou uma taxa de mortalidade de 46,48% no Brasil e de 62% na Região Sul, mostrando a gravidade dessa patologia, que está diretamente relacionada com a aterosclerose.²

A aterosclerose é uma doença multifatorial que se inicia na infância, entre 5 e 10 anos de idade, e se desenvolve ao longo dos anos.³ A modificação oxidativa do colesterol LDL (*low density lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade) inicia o desenvolvimento da inflamação aterosclerótica, que é caracterizada pela deposição de lipídios na parede arterial, presença de macrófagos, monócitos e outras células que iniciam a formação de células espumosas na túnica íntima da artéria.^{3,4} A hipercolesterolemia é um caminho crítico no desenvolvimento da aterosclerose, colocando indivíduos hipercolesterolêmicos em maior risco de doença cardiovascular.⁵

Os flavonóides são compostos fenólicos que exercem uma potente ação antioxidante. Têm um

importante papel na prevenção e tratamento da aterosclerose, pois atuam como agentes antiaterogênicos. Esta propriedade foi descoberta a partir do paradoxo francês, onde foi observada baixa taxa de mortalidade por DAC na população francesa que consumia uma dieta rica em gordura saturada, mas apresentava também um alto consumo de vinho, em especial o vinho tinto.^{6,7}

O objetivo desta revisão é verificar a eficácia dos flavonóides presentes na uva, suco de uva e vinho tinto quanto à sua ação antioxidante no colesterol LDL e demais efeitos antiaterogênicos na prevenção e tratamento secundário da aterosclerose.

FONTE DE DADOS

Foi realizada uma revisão de artigos originais, e os termos utilizados para a busca foram: atherosclerosis AND flavonoids, flavonoids AND cardiovascular disease, atherosclerosis AND grape juice OR wine, coronary artery disease AND flavonoids, coronary artery disease AND grape juice OR wine. Fontes: PubMed, Cochane Library e referências de artigos originais. Limites: humanos, animais, inglês, adultos e idosos.

REVISÃO DA LITERATURA

A uva, o vinho e os produtos derivados da uva contêm grande quantidade de componentes fenólicos que agem como antioxidantes.⁸ O

consumo desses flavonóides está associado ao risco reduzido de eventos coronários, e a ingestão de produtos da uva, incluindo vinho tinto e suco de uva roxa, inibe a agregação plaquetária. Em pacientes com DAC estas bebidas mostraram um efeito antioxidante potente, pois melhoraram a função endotelial, induziram a vasodilatação dos vasos arteriais e inibiram a oxidação do colesterol LDL.⁹ Essas propriedades antioxidantes são atribuídas à presença dos polifenóis na casca e sementes da uva.¹⁰

O vinho tinto tem recebido atenção especial devido a seus componentes fenólicos inibirem fortemente a oxidação do colesterol LDL *in vitro*. Como a oxidação deste lipídio tem papel importante no desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica, o consumo dessa bebida é abordado no estudo da prevenção da doença.¹¹ O consumo moderado do vinho tinto foi associado à redução na incidência de eventos cardiovasculares, pois seus componentes, os flavonóides, estão implicados nos benefícios cardiovasculares devido a sua habilidade em inibir a função plaquetária.¹²

O suco de uva também é um antioxidante poderoso, mas existem controvérsias quanto a sua eficácia. Os efeitos antioxidantes foram demonstrados *in vitro*, onde ocorreu redução da oxidação do colesterol LDL e melhora do fluxo médio de vasodilatação (FMD) em pacientes com DAC. Entretanto, os efeitos do suco de uva não foram investigados *in vivo*.⁹ Em outro estudo, os flavonóides do suco de uva melhoraram a função endotelial e o FMD, mas não evitaram a oxidação de LDL e baixou o nível de colesterol HDL (*High Density Lipoprotein* - Lipoproteína de Alta Densidade).¹³

Os flavonóides presentes no suco de uva, como a catequina, epicatequina, quercetina e antocianinas, são fontes ricas de antioxidantes, e estudos *in vitro* mostraram atividade eficaz na inibição do colesterol LDL.¹⁴ Flavonóides do vinho tinto são ricos em polifenóis como resveratrol, catequina e proantocianidinas.¹⁵

Demonstrou-se recentemente que os polifenóis do vinho tinto apresentam vários efeitos antiaterogênicos atuando como antioxidantes no colesterol LDL, inibindo a adesão de moléculas de expressão, inibindo a agregação plaquetária, induzindo a liberação de óxido nítrico e promovendo vasodilatação,¹⁶ entretanto, os efeitos de certos fatores de risco para DCV não são claros para o suco de uva, com alguns estudos mostrando redução de risco aterogênico, en-

quanto outros não.^{14,17} Um estudo recente, em modelos animais, mostrou que o consumo diário do suco de uva atenuou a hipercolesterolemia, reduzindo a iniciação da aterosclerose.⁵

Em um ensaio clínico randomizado, Hayek et al.¹⁸ investigaram o efeito do consumo do vinho tinto e de seus polifenóis quercetina e catequina no desenvolvimento da lesão aterosclerótica associado à suscetibilidade de agregação do colesterol LDL e oxidação sob condições de estresse oxidativo em ratos deficientes em apolipoproteína E (apo E) ateroscleróticos. A deficiência de apo E implica na progressão do desenvolvimento da aterosclerose, pois o colesterol LDL é altamente suscetível à oxidação e à agregação. Quarenta ratos machos com idade de quatro semanas foram acompanhados neste experimento durante o período de seis semanas. Testes de sangue foram realizados após duas e seis semanas de tratamento. Os resultados revelaram que a área de lesão aterosclerótica nos ratos que consumiram vinho tinto, quercetina e catequina foi significativamente reduzida em 48%, 46% e 39% respectivamente. O consumo de quercetina ou vinho tinto reduziu a oxidação induzida do colesterol LDL (sob estresse oxidativo) respectivamente em 54% e 43% por íons de cobre, em 83% e 81% por 2,2'-Azobis 2-amidinopropano hidrocloreto (AAPH) e em 33% e 30% na inibição mediada por macrófagos. Não houve inibição significativa do colesterol LDL com a catequina. A esterificação de colesterol celular induzido também foi reduzida após o consumo de catequina em 31%, da quercetina em 40% e do vinho tinto em 52%. A oxidação induzida *in vitro* do colesterol LDL que foi enriquecido com catequina e quercetina (50µmol/L) ou vinho tinto (10%) resultou em um notável atraso da oxidação do colesterol LDL, que foi mais acentuado com quercetina e vinho tinto e menor com catequina.

A suplementação com os polifenóis também mostrou eficácia no estado oxidativo do colesterol LDL dos ratos apo E deficientes sob circunstâncias basais. Catequina, quercetina e vinho tinto reduziram os níveis de LDL associados à peroxidação lipídica em 39%, 48% e 49% respectivamente. A suscetibilidade de agregação do colesterol LDL também foi reduzida; 48% com quercetina, 50% com catequina e 63% com vinho tinto. Os efeitos antioxidante e antiagregante destes polifenóis persistiram por mais de duas semanas. Os pesquisadores concluíram que o consumo de vinho tinto e de seus polifenóis

quercetina e catequina (esta em menor grau), levam à atenuação do desenvolvimento do ateroma, sendo este efeito associado à redução da suscetibilidade do colesterol LDL a oxidação e agregação.¹⁸

Foi realizado um estudo diferenciado com sementes da uva preta, ricas em proantocianidinas, para avaliar a melhora da recuperação cardíaca durante reperfusão após isquemia. A arritmia ventricular permanece uma causa importante de morte na doença isquêmica do coração, por isso a importância deste estudo. Dois grupos de ratos com 17 a 19 semanas de idade e peso corporal entre 320-340g receberam diferentes doses de extrato de proantocianidinas (um grupo com 50mg/kg/dia e outro com 100mg/kg/dia) derivadas da semente da uva preta durante o período de três semanas. O resultado significativo para patologia da aterosclerose mostrou que proantocianidinas recuperaram o fluxo coronariano e o fluxo aórtico e melhoraram a pressão sanguínea. Os investigadores concluíram que a capacidade antioxidante destes flavonóides tem efeitos cardioprotetores contra danos cardíacos da reperfusão.¹⁵

Alguns estudos avaliaram os efeitos dos compostos polifenólicos do vinho tinto na hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, fibrose do miocárdio e remodelamento vascular após inibição crônica de óxido nítrico.

Em um ensaio clínico randomizado, Bernátová et al.¹⁹ acompanharam 42 ratos machos com 12 a 13 semanas de idade, divididos em um grupo controle, um grupo tratado com polifenóis do vinho tinto (provinol, 40mg/kg/dia) e dois grupos tratados com NG-nitro-L-arginina metil-ester (L-NAME, 40mg/kg/dia), seguidos por recuperação espontânea ou recuperação com provinol. Nestes, a administração de provinol produziu imediatamente uma grande redução da pressão arterial sistólica. Esta redução foi significativamente maior do que no grupo com recuperação espontânea. A reatividade vascular na aorta, um antagonista de vasoconstrição, também foi significativamente reduzida, além de melhorar o relaxamento endotélio-dependente e promover a regressão da espessura da parede aórtica. Os pesquisadores concluíram que a administração oral de provinol induz a rápida redução da pressão arterial em hipertensão, apresentando também os demais feitos benéficos expostos anteriormente, mostrando que o provinol tem propriedades anti-hipertensivas e antiaterogênicas.

Um estudo de Waddington et al.²⁰ analisou a ação dos polifenóis do vinho tinto na inibição da aterosclerose em ratos apo E deficientes, examinando biomarcadores estáveis dos danos oxidativos dos lipídios com relação à progressão da doença aterosclerótica. Neste ensaio clínico randomizado, 100 ratos machos com quatro semanas de idade apo E deficientes e 50 ratos controle sem a doença foram acompanhados durante 20 semanas. Durante este período receberam uma dieta rica em gordura (21,2%) e colesterol (0,15%), recebendo após o vinho tinto sem álcool ou água. O estudo mostrou que a deposição de lipídios na aorta foi significativamente maior nos ratos apo E deficientes do que nos ratos controle. Durante o tratamento com o vinho tinto, o colesterol aumentou significativamente até 21 semanas de tratamento, diminuindo somente na semana 26. É importante relatar que a concentração de proteína quimiotática de monócito-1 (MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*) está implicada no desenvolvimento da aterosclerose. Neste estudo, os autores relatam que os polifenóis do vinho tinto não tiveram efeito significativo nos marcadores de peroxidação lipídica ou nas concentrações de MCP-1, porém a deposição de lipídios na aorta dos ratos apo E com idade de 26 semanas que receberam vinho tinto foi significativamente reduzida, o que mostra que o efeito de inibição da lesão ocorreu independentemente da peroxidação lipídica ou da produção de MCP-1.

Mais recentemente, foi realizado por Shanmuganayagam et al.⁵ um ensaio clínico randomizado somente com o suco de uva, para mostrar a eficácia do consumo diário desta bebida na redução do desenvolvimento do ateroma, agregação plaquetária e colesterol sérico em coelhos hipercolesterolêmicos. Vinte coelhos, acompanhados pelo período de 96 dias, inicialmente foram alimentados com uma dieta hipercolesterolêmica durante 48 dias e, após, receberam 225ml de suco de uva tinto por dia, mantendo a dieta. No período de consumo diário de suco de uva tinto houve uma redução significativa do colesterol sérico, em comparação aos 48 dias em que os ratos receberam somente a dieta rica em colesterol, sendo esta redução bem significativa no final do período de 96 dias. A agregação plaquetária foi reduzida após 96 dias de tratamento com o suco de uva tinto, que é mostrada pelas respostas aos antagonistas colágeno (2mg/dL e 8mg/dL) e epinefrina (10mg/dL) mais colágeno (2mg/dL), que foram atenuados após suplementação com o suco. O suco de uva

também diminuiu o desenvolvimento do ateroma aórtico. A pressão arterial sistólica e a pressão arterial média tiveram significativa redução após 96 dias de tratamento com o suco de uva tinto. A pressão arterial diastólica também mostrou uma tendência à redução, mas sem significância estatística. Em conclusão, estes estudiosos mostraram que o consumo diário de suco de uva tinto atenua a hipercolesterolemia aumentada pela agregação plaquetária e reduz a pressão sanguínea, o colesterol total e o desenvolvimento do ateroma. Relatam que os polifenóis têm impacto nos vários processos fisiológicos, mas devem ser tomados cuidados nas recomendação para a saúde humana.

Em seres humanos, a atividade antioxidante do suco de uva e do vinho tinto foi demonstrada em vários estudos, atenuando a lesão aterosclerótica ou reduzindo fatores de risco ligados a seu desenvolvimento.

A capacidade de inibição da oxidação do colesterol LDL pela atividade antioxidante do vinho tinto e do suco de uva foi testada em um estudo randomizado *in vitro* com 20 homens saudáveis, com idade média de 56 anos, no qual a oxidação catalítica do colesterol LDL foi determinada na presença de vinho tinto, suco de uva e outras bebidas alcoólicas. Suco de uva e vinho tinto inibiram significativamente a oxidação do colesterol LDL *in vitro*. O mesmo experimento *in vivo* contou com a participação de 20 voluntários (8 homens e 12 mulheres) com idade média de 29 anos, que consumiram vinho tinto (300 ml), suco de uva (300 ml) em 30 a 45 minutos; amostras de sangue foram coletadas antes e depois da ingestão destas bebidas. A atividade antioxidante foi significativa na inibição da oxidação do LDL-C com vinho tinto, mas não com suco de uva, embora o conteúdo de flavonóides fosse maior nesta bebida. Os autores concluem que o efeito antioxidante do vinho tinto e do suco de uva *in vitro* foi associado à abundância de flavonóides destas bebidas. *In vivo* isto foi demonstrado com o vinho tinto, mas não com o suco de uva. Estes pesquisadores sugerem que os flavonóides do vinho tinto são melhor absorvidos no intestino do que os do suco de uva.⁸

Nigdikar et al.⁶ investigaram a importância dos polifenóis do vinho como antioxidantes na presença e ausência de álcool em dois ensaios clínicos randomizados; 30 homens saudáveis, com idade entre 35 e 65 anos, não fumantes, normolipidêmicos, eutróficos e com dieta habi-

tual, participaram deste estudo. No estudo 1, consumiram por duas semanas: vinho tinto (375ml/dia), vinho branco (375ml/dia), vinho branco adicionado de 1g de polifenóis do vinho tinto em pó (375ml/dia), polifenóis do vinho tinto em pó em cápsulas (1g/dia), ou um bebida controle. Neste primeiro estudo, a peroxidação lipídica foi significativamente reduzida com vinho tinto em 32%, vinho branco mais polifenóis de vinho tinto em 29% e cápsulas de polifenóis de vinho tinto em 28%. A atividade antioxidante aumentada com consumo de vinho tinto significativamente diminuiu os peróxidos totais no plasma e atrasou a oxidação do colesterol LDL, sendo significativa também com vinho branco mais polifenóis de vinho tinto em pó. O colesterol HDL teve mudança significativa com consumo de vinho branco mais polifenóis de vinho tinto, sendo que as demais bebidas não mudaram significativamente os lipídios plasmáticos. No estudo 2, foram comparados os polifenóis do vinho tinto em pó e a vitamina E. Vinte voluntários receberam por 2 semanas: 1) uma bebida à base de groselha preta em pó com 1g de polifenóis de vinho tinto diluídos em 330 ml de água ingerida uma vez ao dia; 2) polifenóis de vinho tinto em cápsulas (2g/dia); 3) vitamina E 1000 UI/dia. O consumo dos polifenóis do vinho tinto, tanto na bebida (1g/dia) como nas cápsulas (2g/dia) atrasaram a oxidação do colesterol LDL em 30% e 21% respectivamente.

Um estudo de Stein et al.⁹ teve o propósito de avaliar os efeitos do suco de uva tinto na função endotelial e na suscetibilidade de oxidação do colesterol LDL em pacientes com DAC. Neste ensaio clínico randomizado, 12 homens e 3 mulheres com idade média de 62,5 anos participaram do experimento. Estes indivíduos recebiam terapia com medicações e terapia antioxidante. Por 14 dias, consumiram cerca de 4ml/kg/dia de suco de uva tinto (aproximadamente 640ml/dia). Durante o estudo não podiam consumir produtos de frutas, chá ou bebidas alcoólicas. No dia dos testes não podiam fumar e foram aconselhados a manter a dieta habitual. O consumo do suco de uva tinto melhorou a função endotelial, aumentando a vasodilatação da artéria braquial e o FMD. A suscetibilidade de oxidação do colesterol LDL foi reduzida, pois o suco de uva tinto atrasou esta oxidação. Ocorreu um aumento pequeno mas significativo no colesterol total. Os autores comentam que os benefícios observados deveram-se ao uso de medicação e vitaminas antioxidantes, e que a melhora da

vasodilatação endotélio-dependente e a prevenção da oxidação do colesterol LDL são mecanismos potenciais dos flavonóides do suco de uva que podem prevenir eventos cardiovasculares independentes do conteúdo de álcool.

Van Golde et al.¹⁰ analisaram o papel do álcool com referência aos efeitos antioxidantes do vinho tinto contra a oxidação do colesterol LDL. Este ensaio clínico experimental também combinou testes *in vivo* e *in vitro* para comparar qual a contribuição do álcool no vinho tinto, vinho branco e suco de uva tinto, e o produto de álcool livre *vitis vinífera* na atividade antioxidante, assim como verificar se o álcool interfere com o efeito antioxidante potencial do suco de uva. No estudo *in vivo* foram incluídos 7 homens com idade entre 24 e 30 anos, não fumantes, com perfil lipídico normal, que não consumiam vitaminas, suplementos ou medicamentos. Os pesquisadores solicitaram aos voluntários para absterem-se do consumo de álcool e também de suco de uva e chá durante três semanas, e uma semana de abstinência total. Após, seguiram o consumo de 375ml de vinho tinto diariamente pelo período de 2 semanas. Foram realizados dois experimentos *in vitro*: no primeiro foram coletadas amostras do primeiro sangue dos 7 voluntários após abstinência de uma semana de bebida alcoólica e antes de iniciar a pesquisa. A suscetibilidade de oxidação do colesterol LDL foi analisada com vinho tinto, vinho branco e solução alcoólica 12%. O segundo experimento *in vitro* também utilizou amostras do primeiro sangue, e incluiu a comparação de várias diluições (com água destilada) do vinho tinto, vinho branco, suco de uva tinto, suco de uva branco e solução alcoólica 12%. Após, fizeram diluição de álcool 12% nos sucos de uva. Este estudo mostrou que, *in vivo*, o vinho tinto não teve efeito antioxidante eficaz e o colesterol LDL tornou-se mais suscetível às modificações oxidativas. O estudo *in vitro* confirmou o forte efeito antioxidante do vinho tinto, inibindo a oxidação do colesterol LDL, atrasando significativamente sua oxidação. O suco de uva tinto mostrou significativas propriedades antioxidantes quando menos diluído (1:2500 e 1:1250) atrasando a oxidação do colesterol LDL. Os pesquisadores concluíram que a diferença no potencial antioxidante entre vinho tinto e suco de uva tinto pode ser atribuída ao conteúdo e composição de polifenóis que difere entre as bebidas, pois a adição de álcool 12% ao suco de uva não teve efeito no atraso da oxidação do LDL em nenhuma diluição.

O efeito do vinho tinto na velocidade de fluxo coronariano foi analisado por Shimada et al.²¹ em um estudo transversal prospectivo, mostrando que um aumento na velocidade de reserva do fluxo coronariano pode ser um dos efeitos cardioprotetores importantes do vinho tinto. Em 10 voluntários saudáveis, com idade entre 24 e 37 anos, foi medida a velocidade do fluxo coronariano na artéria coronária, inicialmente, durante hiperemia e 30 minutos após a ingestão do vinho tinto. Os pesquisadores exigiram dos voluntários abster-se de chá, café e substâncias fenólicas 6 horas antes de iniciar o estudo. Após beberem o vinho tinto, e durante hiperemia, o pico de velocidade do fluxo coronariano aumentou significativamente. Segundo os pesquisadores, o aumento no fluxo médio de vasodilatação teve efeito cardioprotetor pelos polifenóis do vinho tinto, que promoveram uma vasodilatação dos microvasos coronarianos durante hiperemia.

Sabe-se que a homocisteína sérica aumentada coincide com maior risco de doença cardiovascular. Um estudo verificou o efeito do consumo do vinho tinto, bebida destilada e cerveja na homocisteína sérica e também avaliou o efeito destas bebidas nos valores plasmáticos de vitamina B6, a qual tem papel essencial no equilíbrio da homocisteína. Em uma dieta randomizada controlada cruzada, 11 homens saudáveis, não fumantes, com idade entre 44 e 59 anos e que bebiam álcool moderadamente, receberam por 12 semanas quatro copos de vinho tinto, cerveja, bebida destilada ou água mineral com gás (controle). As bebidas foram trocadas a cada três semanas numa ordem selecionada aleatoriamente. O consumo do vinho tinto aumentou a homocisteína sérica em 8%. Ao mesmo tempo, a concentração de vitamina B6 aumentou em 17%. Porém, com a cerveja, os níveis desta vitamina aumentaram mais acentuadamente (30%), mostrando benefício maior da cerveja como agente protetor do risco cardiovascular. Concluiu-se que as mudanças na concentração de vitamina B6 mostraram uma correlação inversa e significativa com alterações na homocisteína. Na comunidade estudada, dados prospectivos do risco de aterosclerose sugerem que a vitamina B6 está inversamente associada com risco de doença cardiovascular independente de homocisteína.²²

Um ensaio clínico randomizado realizado por Abu-Amsa²³ et al. mostrou que o consumo de vinho tinto teve efeito insuficiente como antioxidante no colesterol LDL, apesar da alta

concentração de polifenóis no plasma. Participaram deste estudo 12 homens saudáveis com idade entre 40 e 63 anos, índice de massa corporal (IMC) médio de 25,7kg/m², com níveis lipídicos normais, consumo leve a moderado de bebida alcoólica, não fumantes e que não ingeriam medicamentos. Foi solicitado aos participantes evitar qualquer tipo de suplemento por duas semanas até a primeira visita e durante o período do estudo, abster-se de produtos de uva ou qualquer alimento que contivesse compostos fenólicos, assim como de bebidas. Dois dias antes de cada visita para análise não podiam tomar qualquer bebida alcoólica, e 24 horas antes deveriam parar de ingerir chá e café. Quatro bebidas foram testadas: vinho tinto (com 13% álcool); o mesmo vinho tinto sem álcool; o vinho tinto sem os fenóis; e água (controle). Nove voluntários testaram todas as 4 bebidas e 3 voluntários testaram cada bebida separadamente, exceto água. O aumento dos compostos fenólicos no plasma foi significativo, mas não impediu a oxidação lipoprotéica *ex-vivo*, ou seja, no experimento laboratorial não alterou a oxidação do colesterol LDL no tecido vivo.

Em um estudo de Caccetta et al.¹¹ que utilizou testes *in vitro*, o colesterol LDL teve sua oxidação inibida significativamente, aumentando o atraso de oxidação em 50% devido às concentrações de ácidos fenólicos. Estes autores concluíram que apesar do vinho tinto e vinho tinto sem álcool aumentarem significativamente a concentração de ácidos fenólicos no plasma, isto foi insuficiente para influenciar a oxidação do colesterol LDL, após 4 horas de sua ingestão. Ambas as bebidas não tiveram efeito antioxidante no colesterol LDL.

Chou e colaboradores¹³ analisaram o efeito do consumo de duas doses diferentes de suco de uva, ingeridos sozinhos e com adição de vitamina E, na função endotelial de pacientes com DAC. Dezoito homens e quatro mulheres, com idade média de 64 anos, participaram deste ensaio clínico randomizado. Os pacientes não podiam tomar suplementos de vitamina por quatro semanas antes ou durante o estudo, exceto o prescrito pelos pesquisadores, e também não podiam consumir produtos de frutas, chá ou bebidas alcoólicas. Os pacientes foram divididos em dois grupos de 11 pessoas, para consumir suco de uva tinto por 56 dias. O grupo da dose alta, ingeriu 8mg/kg de suco de uva duas vezes ao dia. O grupo da dose baixa recebeu 4mg/kg de suco de uva tinto uma vez ao dia e, depois de

28 dias, este grupo ingeriu 400 IU de vitamina E com o suco. Após quatro e oito semanas da ingestão do suco de uva tinto o FMD aumentou significativamente, melhorando a função endotelial. Em contrapartida, a oxidação do colesterol LDL não foi inibida. Os pesquisadores sugerem que isto aconteceu devido ao armazenamento impróprio do suco de uva, que ficou de 4 a 6 meses em temperatura ambiente e nesta condição tem significativamente menos flavonóides devido à atividade de oxidação dos polifenóis. A adição de vitamina E não melhorou a função endotelial nem diminuiu significativamente os eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco de DAC ou com a doença presente. Estes investigadores concluíram que a ingestão moderada e diária de suco de uva melhorou a função endotelial em pacientes com DAC, porém não alterou o perfil lipídico e metabolismo da glicose.

Outro ensaio clínico randomizado também verificou o efeito antioxidante do suco de uva e do alfa tocoferol. Os autores compararam a eficácia antioxidante destas substâncias em 36 adultos saudáveis com idade entre 27,5 e 28,4 anos, sem diferença significativa no IMC e no perfil lipídico. Consumiram durante duas semanas alfa tocoferol (400UI/dia) junto com uma dieta restrita em flavonóides, ou o suco de uva (10ml/kg/dia) com a mesma dieta. Duas semanas antes de iniciar o estudo, ambos os grupos receberam a dieta restrita em flavonóides para minimizar os potenciais efeitos de confusão com alimentos com alto teor de flavonóides. A suplementação do suco de uva aumentou a capacidade antioxidante, atrasando a oxidação do colesterol LDL e diminuindo, portanto, sua taxa de oxidação. Segundo os autores, neste estudo houve um efeito antioxidante aparente na oxidação proteica endogênica. Mas houve um resultado controverso: os níveis lipídicos de colesterol total e colesterol LDL tiveram um pequeno aumento, estatisticamente significativo, após ingestão do suco de uva. Os autores referem que a duração de duas semanas do experimento e as restrições dos flavonóides da dieta podem ter limitado o efeito antioxidante total do suco de uva na oxidação lipídica e proteica. Diante desta controvérsia, os pesquisadores concluem que o suco de uva com capacidade antioxidante significativa tem potencial para ajudar a reduzir os riscos de doenças crônicas associadas com danos de radicais livres.¹⁴

Estudos epidemiológicos têm avaliado se diferentes bebidas alcoólicas protegem contra

doença cardiovascular. Di Castelnuovo et al.,¹⁶ em uma meta-análise de 26 estudos, avaliaram o consumo de vinho e cerveja em relação ao risco vascular durante o período de sete anos. Foi conduzido em duas metanálises separadas, a primeira com os 23 estudos que reportaram dados do vinho e a segunda com os 22 estudos que reportaram dados da cerveja. Os estudos do vinho foram divididos em dois grupos: o primeiro incluiu estudos que consideraram somente uma categoria de risco, consumidores versus não consumidores de vinho; e o segundo foi formado por estudos que reportaram tendência na análise de risco que considerou mais de uma categoria de consumo de vinho para dose-resposta. O grupo de consumidores versus não consumidores foi composto por 13 estudos, envolvendo 201.308 pessoas. Neste, o resultado para o risco relativo de doença vascular foi de 0,68 (IC 95% 0,59-0,77) comparado com os que não ingeriam vinho. A associação inversa do vinho com risco vascular permaneceu estatisticamente significativa. O grupo dose-resposta foi composto por 10 estudos que analisaram a associação entre diferentes categorias de ingestão de vinho e risco vascular, e envolveram 176.042 pessoas. Após ingestão do vinho houve uma diminuição inicial no risco vascular pelo aumento da quantidade da bebida, mas a curva apresentou um formato em J, ou seja, após um decréscimo inicial, a curva atingiu um platô com o progressivo aumento na quantidade de vinho consumido, passando a ser ascendente com volumes de vinho maiores. A curva em J caracteriza o consumo de álcool para índices de saúde, mais especificamente mortalidade cardiovascular.²² Quando foram usados somente sete estudos prospectivos, foi observada uma redução no risco vascular e conseqüente diminuição do risco de doença arterial coronariana. Os autores concluem que essas evidências mostraram uma significativa associação inversa entre consumo leve a moderado de vinho e risco vascular.¹⁶

Evidências de que os polifenóis da uva melhoram a função endotelial nos indivíduos com DAC foram demonstradas por Whelan et al.,⁷ através de um estudo randomizado prospectivo simples, cruzado e cego. Estes pesquisadores compararam o efeito do vinho tinto e vinho branco em 14 pacientes com idade entre 30 e 70 anos com DAC diagnosticada e IMC médio de 28kg/m². Uma semana antes de iniciar o estudo, os indivíduos não ingeriram bebidas alcoólicas,

e foram instruídos a manter a dieta usual. No dia dos testes eram medidas a altura, peso, IMC, pressão arterial e FMD. Após isso, receberam 4ml/kg de vinho tinto ou vinho branco com uma refeição leve. Foram feitas novas medições da pressão arterial, FMD e testes de sangue aos 60 e 360 minutos após ingestão das bebidas. Ambos os vinhos melhoraram significativamente a função endotelial em 360 minutos em pacientes com DAC, sendo que a pressão arterial sistólica e diastólica diminuíram após 60 minutos da ingestão dos vinhos, mas após 360 minutos retornaram aos níveis iniciais. Também observou-se aumento no tamanho dos vasos em 60 minutos, que retornaram aos valores iniciais após 360 minutos. O FMD teve aumento significativo. Neste estudo, os autores concluíram que ambos os vinhos reduzem o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DAC por melhorar significativamente a função endotelial.

Williams et al.²⁴ também verificaram o efeito do vinho tinto e vinho branco em pacientes com DAC. Em um estudo experimental cruzado, compararam o efeito agudo da ingestão destas bebidas nos marcadores inflamatórios interleucina 6 (IL-6) e células de adesão moleculares-1 (ICAM-1), que são citocinas proinflamatórias que atuam no desenvolvimento da aterosclerose. Treze homens com idade entre 48 e 70 anos ingeriram 4ml/kg de vinho tinto ou branco junto com uma refeição leve com baixo conteúdo de alimentos ricos em antioxidantes, seguindo com alternância dos tipos de vinho em um intervalo de pelo menos uma semana. Após três meses com estudo do vinho, os pacientes receberam uma bebida isoenergética não alcoólica. Testes sanguíneos e pressão arterial foram medidos inicialmente, e em uma e seis horas após o consumo de cada bebida testada. Níveis plasmáticos de IL-6, células de adesão moleculares, lipídios e colesterol HDL também foram mensurados. Estes investigadores mostraram que a ingestão moderada de ambos os vinhos promoveu uma diminuição significativa na pressão arterial. Em contrapartida, os níveis de IL-6 aumentaram após 6 horas da ingestão de ambos os vinhos, 56% com vinho tinto e 63% com vinho branco. Não houve alterações nos níveis de células de adesão molecular. Os autores concluem que o aumento agudo de IL-6 no plasma pode ser uma resposta protetora ao estresse oxidativo hepático induzido pelo álcool. Relatam também que o consumo do vinho e o conseqüente aumento do IL-6 não melhoraram substancialmente a função endote-

lial. Concluem que o consumo de vinho (ou álcool) não deve ser recomendado como uma estratégia cardioprotetora e que são necessários mais estudos sobre o efeito desta bebida nos níveis de IL-6 e outros marcadores inflamatórios em homens e mulheres saudáveis e mulheres com DAC.

Um estudo de coorte feito por Renaud et al.²⁵ mostrou que consumidores moderados de vinho têm menor mortalidade relacionada à hipertensão e, portanto, menor risco de morte por DAC e menor mortalidade por todas as causas. Uma população de 36.583 homens saudáveis de meia idade (40-60 anos), com eletrocardiograma normal, que não usavam medicação para fatores de risco cardiovascular e com IMC médio de 25kg/m², participaram deste estudo pelo período de sete anos. Foram comparados os abstêmios, os consumidores de vinho e os que ingeriam outras bebidas além do vinho. Os pesquisadores examinaram a mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular, analisando a pressão arterial sistólica e diastólica como parâmetro principal e outros exames, como eletrocardiograma, raios-X de tórax, dados antropométricos de peso e altura, testes sanguíneos e de urina e um questionário sobre consumo de bebidas, incluindo três bebidas alcoólicas (vinho, cerveja e aperitivos). Os indivíduos que ingeriam álcool foram divididos em consumidores de vinho (grupo 1), que não tomavam nenhuma cerveja; e consumidores de vinho e cerveja (grupo 2). A média do consumo de álcool foi organizada em 4 grupos: indivíduos que ingeriam menos de 60g/dia de vinho; os que ingeriam 60g/dia de vinho ou mais; os que ingeriam menos de 60g/dia de outras bebidas; e os que ingeriam 60g/dia ou mais de outras bebidas. Os consumidores não moderados (>60g/dia de álcool) tiveram maior risco de morte, independente do tipo de bebida alcoólica consumida. Somente os consumidores moderados de vinho (<60g/dia) mostraram menor risco de mortalidade por todas as causas (RR=0,77) e efeito protetor na mortalidade cardiovascular, assim como redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica. Estes autores concluíram que somente os indivíduos hipertensos que consumiam vinho moderadamente tiveram efeitos protetores contra a mortalidade cardiovascular e de todas as causas. Comentam ainda que estes resultados podem beneficiar pacientes hipertensos de meia idade e idosos, reduzindo nestes o risco de morte.

Um estudo mais recente investigou os efeitos do vinho tinto e do vinho tinto sem álcool, com o objetivo de verificar se o consumo crônico dos polifenóis desta bebida melhora os fatores de risco associados com DCV em mulheres com hipercolesterolemia moderada na pós-menopausa. Quarenta e cinco mulheres participaram deste ensaio clínico randomizado. Iniciaram o estudo com quatro semanas de desintoxicação, abstiveram-se de bebidas alcoólicas e vinho tinto e a dieta usual foi mantida, mas com monitoramento de alimentos ricos em polifenóis. Os hábitos de atividade física também foram mantidos. Por um período de seis semanas receberam 400ml de água, vinho tinto sem álcool ou vinho tinto (álcool 13%, 40g). Com o consumo de vinho tinto sem álcool não houve mudanças significativas, em jejum, no colesterol LDL, colesterol HDL e colesterol total; a razão entre colesterol LDL e HDL também não foi alterada, mostrando que vinho tinto sem álcool não foi efetivo como antioxidante. Em contraste, o vinho tinto, após seis semanas, reduziu significativamente o colesterol LDL em 8%, e houve um aumento importante e significativo no colesterol HDL de 17%, porém o colesterol total não apresentou mudanças. Ocorreram mudanças significativas na razão lipídica do colesterol LDL e HDL, com redução de 20% nesta relação. Os investigadores concluíram que o consumo crônico de vinho tinto melhorou as concentrações lipídicas e lipoprotéicas, assim como o perfil de risco aterogênico em mulheres com hipercolesterolemia moderada na pós-menopausa. Referem que os benefícios do vinho tinto não são independentes do seu componente alcoólico.¹⁷

DISCUSSÃO

Nesta revisão, os autores encontraram evidência de que o consumo de vinho tinto e, em menor proporção, do suco de uva preta, mostraram um efeito antioxidante, reduzindo o desenvolvimento da aterosclerose. Em pacientes com DAC estas bebidas mostraram melhora da função endotelial, induziram à vasodilatação dos vasos arteriais e inibiram a oxidação do colesterol LDL. Estas propriedades antioxidantes são atribuídas à presença dos polifenóis.

Observou-se que existe uma relação inversa entre a mortalidade por doença arterial coronariana e o consumo de alimentos ricos em flavonóides. Em modelos animais, as atividades antioxidantes da uva, suco de uva e vinho tinto

mostraram ações efetivas na prevenção, intervenção e tratamento das lesões ateroscleróticas.

As organizações oficiais manifestam-se de forma cautelosa sobre o assunto. Segundo a AHA (*American Heart Association*, disponível em <<http://www.americanheart.org>>) o consumo moderado de vinho está associado com a redução de doenças cardiovasculares, recomendando duas doses por dia para homens e uma dose por dia para mulheres. Estas recomendações equivalem a 90-120ml por dia de vinho, que deve ser consumido com uma refeição. Ressaltam que a bebida alcoólica não deve ser usada como prevenção única, pois pode desencadear outras doenças. Segundo a FDA (*Food and Drug Administration*, disponível em <<http://www.fda.gov>>) não existem doses seguras para o consumo destas bebidas.

A modificação oxidativa do colesterol LDL é um importante fator no desenvolvimento da lesão aterosclerótica, mas outros fatores também têm importância na progressão deste processo inflamatório, como a lesão endotelial e sua disfunção, a agregação plaquetária, a vasoconstrição da aorta provocada pela hipertensão, entre outros, que levam ao aumento do ateroma na artéria.

CONCLUSÕES

Conclui-se, diante do exposto nesta pesquisa bibliográfica, que os flavonóides do vinho tinto exerceram uma forte ação antioxidante em humanos e animais, reduzindo a oxidação do colesterol LDL, diminuindo a pressão arterial e conseqüentemente a vasoconstrição arterial, além de melhorar a função endotelial; e que o consumo desta bebida mostrou uma associação inversa com o risco de doença cardiovascular.

O suco de uva mostrou ser mais rico em flavonóides que o vinho tinto, aumentando significativamente os flavonóides no plasma. Entretanto, houve controvérsias sobre seu efeito antioxidante em humanos e animais, pois mostrou-se eficaz em alguns estudos, inibindo a oxidação do colesterol LDL e diminuindo o desenvolvimento da placa lipídica, porém em outros estudos não reduziu a oxidação do colesterol LDL, embora tenham ocorrido modificações favoráveis em outros fatores que participam do desenvolvimento da lesão aterosclerótica, como diminuição da agregação plaquetária, melhora da função endotelial, vasodilatação, redução do colesterol total, redução de citocinas inflama-

tórias e redução da pressão arterial. É fundamental que sejam realizados estudos longitudinais com o suco de uva, para que se possa chegar a um resultado mais esclarecedor em relação ao seu benefício como antioxidante.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Sistema de información estadística de la OMS (WHOSIS). [capturado 2007 abr 2] Disponível em: <<http://www.who.int/research/es/>>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS/SVS. Ministério da Saúde. Sistema de informação de mortalidade (SIM) e IBGE. [capturado 2007 abr 2] Disponível em: <www.saude.gov.br/datasus>.
3. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:54-61.
4. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation.* 2006; 113:1-21.
5. Shanmuganayagam D, Warner TF, Krueger CG, et al. Concord grape juice attenuates platelet aggregation serum cholesterol and development of atheroma in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2007;190: 135-42.
6. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, et al. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:258-65.
7. Whelan AP, Sutherland WHF, et al. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. *Intern Med J.* 2004;34:224-8.
8. Miyagi, Y, Miwa K, Inoue H. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by flavonoids in red wine and grape juice. *Am J Cardiol.* 1997;80:1627-31.
9. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, et al. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;100: 1050-5.
10. Golde PHM, Sloots LM, Vermeulen WP, et al. The role of alcohol in the anti low density lipoprotein oxidation activity of red wine. *Atherosclerosis.* 1999;147:365-70.
11. Caccetta RAA, Croft KD, Beilin LJ, et al. Ingestion of red wine significantly increases plasma phenolic acid concentration but does not acutely affect ex vivo lipoprotein oxidizability. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:67-74.
12. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestine A, et al. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1150-5.
13. Chou EJ, Keevil JG, Aeschlimann S, et al. Effect of ingestion of purple grape juice on endothelial function in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2001;88:553-5.
14. O'Byrne DJ, Devaraj S, Grundy SM, et al. Comparison of the antioxidant effects of concord grape juice flavonoids and a-tocopherol on markers of oxidative stress in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1367-74.

15. Pataki T, Bak I, Kovacs P, et al. Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:894-9.
16. Di Castelnuovo AD, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation.* 2002;105:2836-44.
17. Naissides M, Mamo JCL, James AP, et al. The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2006;185:438-45.
18. Hayek T, Fuhrman B, Vaya J, et al. 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.
19. Bernátová I, Pechánová O, Babál P, et al. Wine polyphenols improve cardiovascular remodeling and vascular function in NO-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H942-8.
20. Waddington E, Puddey IB, Croft KD. Red wine polyphenolic compounds inhibit atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice independently of effects on lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:54-61.
21. Shimada K, Watanabe H, Hosoda K, et al. Effect of red wine on coronary flow-velocity reserve. *Lancet.* 1999;354:1002.
22. Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, et al. Effect of consumption of red wine, spirits and beer on serum homocysteine. *Lancet.* 2000;355:1522.
23. Abu-Amsha R, Croft KD, Puddey IB, et al. Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *Clin Sci (Lond).* 1996;91:449-58.
24. Williams MJ, Sutherland WH, Whelan AP, et al. Acute effects of drinking red and white wines on circulating levels of inflammation-sensitive molecules in men with coronary artery disease. *Metabolism.* 2004; 53:318-23.
25. Renaud SC, Guéguen R, Conard P, et al. Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:621-5.

Endereço para correspondência:
SIMONE MORELO DAL BOSCO
Rua Avelino Tallini
CEP 95900-000, Lajeado, RS, Brasil
Fone: (51) 3714-7000 ramal 298
E-mail: simonebosco@gmail.com