

ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO E SUA PROGRESSÃO EM  
BEBEDORES HABITUAIS DE VINHO TINTO E ABSTÊMIOS

Dissertação de Mestrado

Douglas Dal Más Freitas

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**ESCORE DE CÁLCIO CORONARIANO E SUA PROGRESSÃO  
EM BEBEDORES HABITUAIS DE VINHO TINTO E ABSTÊMIOS**

Autor: Douglas Dal Más Freitas

Orientador: Emilio Hideyuki Moriguchi

Coorientador: Anderson Donelli da Silveira

*Dissertação submetida como requisito  
para obtenção do grau de Mestre ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde, Área de Concentração:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,  
da Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul.*

Veranópolis

2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Dal Más Freitas, Douglas  
Escore de Cálculo Coronariano e sua Progressão em  
Bebedores Habituais de Vinho Tinto e Abstinências /  
Douglas Dal Más Freitas. -- 2020.  
67 f.  
Orientador: Emílio Hideyuki Moriguchi.

Coorientador: Anderson Donelli da Silveira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Calcificação coronariana. 2. Vinho tinto. 3.  
Aterosclerose. I. Hideyuki Moriguchi, Emílio, orient.  
II. Donelli da Silveira, Anderson, coorient. III.  
Titulo.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Agradecimentos**

À nutricionista Dra Neide Maria Bruscato, coordenadora operacional do projeto Veranópolis. Idealizadora e peça fundamental na realização da minha dissertação de mestrado. Obrigado pela oportunidade, pelos conselhos e por toda ajuda e dedicação que prestou a nós. Serei eternamente grato a ti por esta conquista.

Ao professor Dr Emilio Hideyuki Moriguchi, por ser vanguardista dos estudos em Veranópolis e plantar a semente da ciência fora dos muros da universidade, obrigado pela oportunidade em ser seu aluno, pela orientação da dissertação e pela sabedoria de vida transmitida.

Ao amigo e coorientador Anderson Donelli da Silveira, obrigado por toda parceria e conhecimento transmitidos desde a residência (desde meu primeiro laudo de ECG), certamente contribui de forma ímpar na minha formação como cardiologista e agora como mestre.

À minha amada, Angélica Oliveira de Almeida, conselheira e companheira do primeiro ao último segundo nesta árdua jornada. Obrigado por compartilhar mais este momento ao meu lado.

Aos meus pais, Valdemir Luiz de Almeida Freitas e Lúcia Helena Freitas, que, mais do que nunca, fazem parte desta conquista. Obrigado pelos belos valores transmitidos e pelo incentivo na busca por conhecimento.

À AVAES e Prefeitura Municipal de Veranópolis, pelo apoio logístico e financeiro.

Aos pacientes participantes da pesquisa, em última instância, a razão por tanto esforço na busca de conhecimento.

“A ciência é muito mais do que um corpo de conhecimento. É uma maneira de pensar. E isso é fundamental para o nosso sucesso. A ciência nos convida a aceitar os fatos, mesmo quando eles não estão de acordo com nossas preconceitos. Ela nos aconselha a levar hipóteses alternativas em nossas cabeças e ver quais são as que melhor correspondem aos fatos. Impõe-nos um equilíbrio perfeito entre a abertura sem obstáculos a novas idéias, por mais heréticas que sejam, e o mais rigoroso escrutínio cético de tudo – estabelecendo novas idéias e sabedoria. Precisamos da ampla apreciação desse tipo de pensamento. Funciona. É uma ferramenta essencial para uma democracia em uma era de mudança. Nossa tarefa não é apenas treinar mais cientistas, mas também aprofundar a compreensão pública da ciência.”

Carl Sagan

## SUMÁRIO

1- LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
2- RESUMO.....	8
3- INTRODUÇÃO.....	10
4- REVISÃO DA LITERATURA.....	13
5- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	29
6- REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	31
7- ARTIGO.....	41
8- CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65

## 1- LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – acidente vascular cerebral

DAC – doença arterial coronariana

DCV – doença cardiovascular

DM - diabetes mellitus

ECAC – escore de cálcio coronariano

FA – fibrilação atrial

HDL - lipoproteína de alta densidade

IAM - infarto agudo do miocárdio

IC- insuficiência cardíaca

LDL – lipoproteína de baixa densidade

RCV – risco cardiovascular



## 2- RESUMO

O consumo de vinho tinto e seu papel na saúde cardiovascular tem sido amplamente estudado, porém, a análise do processo aterosclerótico através da mensuração da calcificação coronariana apresenta dados escassos na literatura neste cenário. Este estudo de coorte contemporâneo tem como objetivo avaliar o escore de cálcio coronariano (ECAC) e sua progressão temporal em indivíduos bebedores de vinho tinto e abstêmios. 139 indivíduos foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial e de ECAC através de tomografia computadorizada de tórax em 2 momentos (intervalo médio de 7,6 anos) avaliando diferenças entre os grupos. Os indivíduos foram subdivididos conforme o resultado do ECAC basal (0 ou >0 unidades Agatston). Foram consideradas progressões de ECAC clinicamente significativas uma variação > 5 unidades/ano, para os indivíduos com ECAC basal (ECAC<sub>b</sub>) = 0, e uma variação > 100 unidades/ano, para os indivíduos com ECAC basal (ECAC<sub>b</sub>) > 0. Nos participantes com ECAC<sub>b</sub>=0 observou-se uma tendência de progressão tanto absoluta quanto no critério >5 unidades/ano maior entre os bebedores (14 ± 31,7 x 2,5 ± 8,3, p=0,063 e 9,8% x 0%, p=0,568). Entre os participantes com ECAC<sub>b</sub>>0 o ECAC<sub>b</sub> foi maior entre os bebedores (205,6 ± 316,8 x 86,1 ± 137,1, p=0,022), e também tendeu a ter uma progressão (> 100 unidades/ano) maior nesse mesmo grupo (11,1 x 0%, p=0,090). Nossos dados sugerem que bebedores habituais de vinho tinto apresentam maior calcificação coronariana e uma tendência a maior progressão de calcificação quando comparados a abstêmios.

Palavras-chave: aterosclerose, calcificação coronariana; vinho tinto; prevenção cardiovascular

## ABSTRACT

Although the role of red wine consumption in cardiovascular health has been widely studied, little data has been obtained about its role in the atherosclerotic process through analysis of coronary calcification. This contemporary cohort study aimed to evaluate the coronary calcium score (CCS) and its temporal progression in red wine drinkers and abstainers. A total of 139 individuals underwent clinical, laboratory and CCS evaluation through chest computed tomography at two points (mean interval of 7.6 years) and the differences were evaluated between groups. The individuals were subdivided according to the baseline CCS (bCCS) result (0 or > 0 Agatston units). Progression to clinically significant CCS was considered a variation >5 units/year for individuals with bCCS = 0, and a variation >100 units/year for individuals with a bCCS >0. Among participants with bCCS = 0, a trend toward progression was observed both in absolute numbers and a >5 unit/year increase among drinkers ( $14 \pm 31.7$  vs.  $2.5 \pm 8.3$ ,  $p = 0.063$  and  $9.8\%$  vs.  $0\%$ ,  $p = 0.568$ ). Among participants with bCCS >0, bCCS was higher among drinkers ( $205.6 \pm 316.8$  vs.  $86.1 \pm 137.1$ ,  $p = 0.022$ ) and also tended toward greater progression (>100 units/year) ( $11.1$  vs.  $0\%$ ,  $p = 0.090$ ). Our data suggest that habitual red wine drinkers have greater coronary calcification, as well as a tendency toward greater progression of calcification than abstainers.

**Keywords:** cardiovascular disease, atherosclerosis, coronary artery disease, wine, risk factors, primary prevention.

### 3- INTRODUÇÃO

A DAC é uma das principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos. Embora a mortalidade por DAC em todo o mundo tenha reduzido nas últimas décadas, ela continua sendo responsável por cerca de um terço ou mais de todas as mortes em indivíduos com mais de 35 anos (1-3). Estima-se que quase metade dos homens de meia idade e um terço das mulheres de meia idades nos Estados Unidos desenvolvam algum tipo de manifestação de DAC (4). Portanto, conhecer seus mecanismos fisiopatológicos, identificar fatores associados ao seu desenvolvimento e indivíduos sob maior risco, é fundamental para prevenir eventos.

Um número crescente de hábitos tidos como saudáveis tem sido associado a uma menor prevalência e incidência de DAC, IC e FA (5). Portanto, mover indivíduos em direção à saúde cardiovascular ideal é extremamente importante para a prevenção de muitas destas condições. Determinados hábitos de vida ainda carecem de evidências robustas sobre o seu real impacto sobre a saúde cardiovascular, e o seu aconselhamento na prática clínica permanece um desafio. Neste contexto, destaca-se o consumo de vinho tinto.

O consumo regular de vinho tinto é um hábito em algumas comunidades, especialmente entre italianos, espanhóis, franceses e portugueses. Para a maioria dessas pessoas consumir vinho é apenas um hábito agradável e não necessariamente uma forma terapêutica. O estudo mais aprofundado do vinho surgiu após observação da baixa prevalência de doenças cardiovasculares na população francesa a despeito da ingestão de grande quantidade de gorduras saturadas, fenômeno que foi atribuído ao alto consumo de vinho tinto, e que ficou conhecido como Paradoxo Francês (6). A partir disto, seguiram-se numerosos estudos sobre o vinho, que culminaram com a identificação dos polifenóis, principais componentes responsáveis pelo seu potencial efeito cardioprotetor. Hoje, acredita-se que o consumo de vinho tinto esteja associado a um menor RCV por afetar favoravelmente mecanismos envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose, oferecendo assim, plausibilidade biológica para as ações de proteção do vinho tinto. No entanto as evidências são controversas e esta

questão permanece incerta. A relação entre o vinho tinto e a aterogênese subclínica poderia fornecer pistas sobre os mecanismos subjacentes à doença cardiovascular.

A aterosclerose é o processo fisiopatológico subjacente a DAC. Este processo pode iniciar ainda na infância e progredir com o decorrer da idade. Múltiplos fatores contribuem para a patogênese da aterosclerose e suas complicações, entre eles incluem-se, disfunção endotelial, fatores inflamatórios e imunológicos, ruptura ou erosão de placa e os fatores de risco tradicionais, como, hipertensão, diabetes, dislipidemia e tabagismo.

Os fatores de risco tradicionais foram utilizados para desenvolver sistemas de classificação de risco na prática clínica diária, como o Framingham por exemplo, que projetam o risco absoluto para eventos cardiovasculares em dez anos (7). Essas projeções de risco são utilizadas para direcionar estratégias de prevenção primária para os diferentes pacientes (8). Contudo, esses modelos tradicionais ainda possuem limitações importantes em prever eventos, haja visto que quase metade dos indivíduos que desenvolvem doença cardiovascular tem apenas 1 ou nenhum desses fatores (9). Portanto, pesquisas têm explorado outros métodos para discriminar precocemente esses pacientes ainda na fase subclínica. Dentre uma variedade de testes disponíveis para este fim, destaca-se o ECAC, avaliado por tomografia computadorizada, contemporaneamente, o método mais utilizado para se determinar o grau de calcificação coronariana de forma não invasiva.

A associação entre calcificação vascular e doença aterosclerótica já é conhecida há bastante tempo. Há ampla evidência de que o ECAC tem valor prognóstico em indivíduos assintomáticos, especialmente aqueles com risco limítrofe e intermediário. Vários estudos observacionais demonstraram o impacto prognóstico da pontuação do ECAC através de um amplo espectro de fatores de risco, idade, sexo e etnia. As implicações prognósticas do ECAC e sua superioridade em relação aos escores de risco clínico tradicionais foram demonstradas nos participantes do estudo MESA (*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), com mais de 10 anos de acompanhamento prospectivo (10).

Além disso, a rápida progressão do ECAC está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares (11-13), semelhante a rápida progressão angiográfica da aterosclerose coronariana e eventos cardiovasculares (14).

A possibilidade de analisar a progressão do ECAC, juntamente aos fatores de risco tradicionais e demais hábitos de vida, em indivíduos que bebem vinho tinto em doses moderadas, a longo prazo, quando comparados à abstêmios, oferece a oportunidade de verificar se de fato vinho tinto oferece proteção contra aterosclerose. Se isto for verdadeiro, então, bebedores crônicos deveriam ser biologicamente mais jovens e ter menos aterosclerose coronária.

#### 4- REVISÃO DA LITERATURA

Em vários estudos de caso-controle e coortes prospectivas, indivíduos que consomem pequenas quantidades de álcool apresentam menores riscos de morbimortalidade por DCV do que os que não bebem. O benefício parece estar mais consistentemente relacionado à pequena quantidade de álcool consumida e não ao tipo de bebida alcóolica, mas, em vários estudos, os indivíduos que consomem vinho tinto tendem a ter riscos menores do que aqueles que consomem outros tipos de álcool. Essa constatação provavelmente deve ser devido a outros componentes inerentes ao vinho tinto. Uma metanálise de quase 600.000 indivíduos em 83 estudos prospectivos que consumiram álcool encontrou o menor risco de mortalidade por todas as causas ocorrido com a ingestão de álcool em cerca de 100 gramas/semana (aproximadamente 6 doses/semana) (15). Nesta análise, pequenas quantidades de ingestão diária de álcool foram associadas a uma diminuição do risco de mortalidade por IAM, mas não por outras causas. Portanto, qualquer benefício da ingestão diária de álcool para DAC deve ser ponderado contra os riscos.

Embora a evidência desses benefícios cardiovasculares seja inconsistente e fortemente debatida, estudos epidemiológicos apoiam fortemente essa visão, sendo mais específica para o vinho (16), especialmente o vinho tinto.

##### **Mas por quê vinho tinto? A hipótese.**

O vinho é uma bebida alcoólica popular que tem sido consumida a centenas de anos. Os benefícios do consumo moderado de álcool têm sido amplamente suportados pela literatura e, nesta linha, o consumo de vinho tinto tem sido relacionado com menor risco cardiovascular. Estudos experimentais e metanálises tem atribuído estes resultados a presença de uma grande variedade de componentes polifenólicos como resveratrol, catequinas, epicatequinas, quercitina e antocianinas. Os polifenóis podem ser divididos em compostos flavonoides e não flavonoides.

Dentre os polifenóis não flavonoides, tem-se particular interesse pelo resveratrol. Os efeitos do resveratrol são inúmeros. Ele é considerado o componente mais efetivo no que diz respeito a prevenção cardiovascular, devido as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Seus estudos científicos têm ganhado impulso desde 1997, quando foi demonstrado pela primeira vez evitar a carcinogênese em camundongos. Nos anos seguintes, esta molécula recebeu considerável atenção pelo seu efeito antioxidante, anti-inflamatório, anti-proliferativo e quimiopreventivo. Dentre os principais mecanismos cardioprotetores destacam-se a capacidade de regular a óxido nítrico sintase endotelial e aumentar o óxido nítrico, promovendo assim vasodilatação (17). Ressalta-se também seu papel sobre o aumento da longevidade do sistema cardiovascular através da estimulação das sirtuínas, uma família de proteínas envolvidas em um mecanismo de retroalimentação capaz de manter as células vivas por mais tempo quando submetidas a situações de estresse, podendo assim atrasar o envelhecimento. Sua ação dá-se principalmente pelo aumento em 13 vezes na atividade do gene SIRT-1 em animais, que é o codificador das sirtuínas (18).

Já entre os polifenóis flavonoides, destaca-se a quercitina. Esta tem sido abundantemente investigada por suas potenciais ações anti-hipertensiva, anti-inflamatória e antiplaquetários (19). Em modelos animais mostrou ser efetiva em combater os radicais livres, o que previne a oxidação da LDL em humanos (20). Causa vasodilatação endotélio dependente da musculatura lisa vascular e inibe a agregação plaquetária, contribuindo assim contra o processo de aterosclerose (21). Porém, estudos em humanos foram contraditórios, mostrando que dietas ricas em quercitina não alteraram os biomarcadores inflamatórios (22). Portanto, estudos clínicos de melhor delineamento são necessários para elucidar essa associação.

### **Evidências**

Uma ampla gama de estudos epidemiológicos e metanálises demonstraram consistentemente que o consumo leve a moderado de vinho tinto tem algum efeito cardioprotetor (23-24). Diversos mecanismos biológicos

plausíveis foram descritos para explicar os benefícios do consumo de vinho tinto, bem como de seus compostos fenólicos, sobre o desenvolvimento da aterosclerose e posterior doença cardiovascular (25-26). Compreender os mecanismos envolvidos por detrás desta potencial melhora da função cardiovascular é crucial.

### **Perfil Lipídico**

O consumo moderado de álcool, especialmente vinho tinto, tem sido associado a alterações benéficas no equilíbrio lipídico, como demonstram os resultados de ensaios clínicos e metanálises.

Em uma grande coorte (27) que incluiu 5409 indivíduos categorizados como abstêmios (0 álcool/semana, n: 1463), bebedores moderados (1 a 13 doses/semana, n: 2972), bebedores com alto consumo (14 a 34 doses/semana, n: 867) e bebedores muito alto consumo (> 35 doses/semana, n: 107), os resultados mostraram que o consumo leve a moderado de álcool aumentou os níveis de HDL.

Park et al. (28), investigaram os benefícios do consumo de álcool em uma população hipertensa coreana, com foco no perfil lipídico. O estudo incluiu 2014 participantes com idades entre 20 e 69 anos. Os resultados mostraram que o consumo de álcool afeta diferentemente os níveis de lipídios de acordo com a dose de ingestão alcóolica em homens hipertensos. Alto consumo de álcool esteve associado com menor risco de baixos níveis de HDL e teve associação positiva com níveis de triglicerídeos (padrão de curva J).

Já, em outra grande coorte de base populacional norueguesa (29) com 149.729 participantes, onde foi avaliada a hipótese de que o consumo moderado de álcool poderia exercer suas funções cardioprotetoras através do aumento nos níveis de HDL, os resultados mostraram que a ingestão de álcool esteve relacionada a uma redução no risco de morte por DCV, no entanto, o nível sérico de HDL, não parece ter sido uma variável associada a via causal deste achado.



Ressalta-se que este estudo, teve amplo controle sobre demais efeitos confundidores (fatores de risco tradicionais).

Uma metanálise mais recente (30), envolvendo 44 estudos, examinou os efeitos do consumo moderado de álcool (até 15 g/dia para mulheres e até 30g/dia para homens) sobre biomarcadores associados com DAC, entre eles a análise do perfil lipídico, concluindo que o consumo moderado de álcool aumenta significativamente os níveis de HDL, apolipoproteína A1 e adiponectina e reduz significativamente os níveis de fibrinogênio. Além disso, os resultados mostraram que o álcool não acarretou em mudanças significativas nos níveis de triglicerídeos.

Resumindo, os achados descritos acima corroboram que o consumo moderado de álcool a longo prazo pode aumentar as concentrações plasmáticas de HDL. Altos níveis de HDL tem sido consistentemente observados em estudos observacionais de coorte em bebedores de álcool e tem sido atribuídos aos próprios efeitos do etanol. De fato, o álcool, ao invés dos polifenóis, parece ser o responsável pelo aumento dos níveis de HDL em bebedores leves a moderados de vinho. Por outro lado, os efeitos do consumo leve a moderado de álcool, incluindo vinho tinto, nos triglicerídeos, LDL, VLDL e lipoproteína ainda são incertos e alvo de debate (31).

### **Metabolismo da Glicose**

O efeito cardioprotetor do consumo de vinho tinto pode ser explicado parcialmente pela associação entre consumo moderado de vinho e baixas incidências de DM tipo 2.

Chiva- Blanch et al. (32) avaliaram 67 homens com alto risco cardiovascular. Após um período de run-in, todos receberam para consumo vinho tinto (30g/álcool/dia), dose equivalente de vinho tinto não alcóolico e gin (30g/álcool/dia) por um tempo de 4 semanas, em ordem randomizada. Glicose de jejum e índice de resistência à insulina (HOMA) foram avaliados no baseline e após cada intervenção. Os níveis de glicose de jejum mantiveram-se

constantes durante o estudo, enquanto que a média plasmática de insulina e o índice HOMA sofreram redução após consumos de vinho tinto alcóolico e não alcóolico. Estes resultados sugerem que os efeitos benéficos sobre a resistência à insulina podem ter sido mediados por componentes antioxidantes presentes no vinho tinto, sendo que o álcool pode ter tido efeito nulo nos resultados.

Brasnyó et al. (33) investigaram os efeitos de baixas doses de resveratrol (2-5 mg/dia) no metabolismo da glicose em 19 pacientes com diabetes, sendo que 10 foram randomizados para receber resveratrol e 9 para receber placebo. Após 4 semanas, o resveratrol melhorou a resistência à insulina e aumentou a fosforilação da proteína kinase B, a qual desempenha um papel fundamental na sinalização da insulina, interferindo diretamente com a síntese de glicogênio. Com isto, concluíram que o resveratrol teria plausibilidade para uso clínico com terapêutica em pacientes com alterações na glicose, porém trata-se de estudo pequeno, sendo necessário estudos mais robustos para aplicabilidade terapêutica.

Uma metanálise recente (34), que compreende 20 estudos de coorte, totalizando quase 500.000 indivíduos, sugere a hipótese de associação em curva U entre o consumo moderado de álcool e o risco de incidência de DM tipo 2 em homens e mulheres quando comparados com abstêmios. A dose de álcool que parece estar associada com o maior efeito protetor foi de 22 g/dia nos homens e 24 g/dia nas mulheres, enquanto que doses acima de 60 e 50 g/dia foram deletérias para homens e mulheres, respectivamente. Neste estudo, as quantidades de polifenóis ingeridas não foram consideradas, sendo que o efeito protetor foi atribuído ao álcool.

Os efeitos cardioprotetores atribuídos ao consumo moderado de álcool também foram corroborados por Mekary et al. (35) através de um grande estudo prospectivo incluindo 81.827 mulheres sem doença cardiovascular, participantes do Nurses` Health Study, que foram acompanhadas por longo período, sobre o impacto do consumo de álcool e a associação positiva entre carga glicêmica (avaliado através de qualidade e quantidade de carboidratos ingeridos) e

incidência de DM2. Eles identificaram que uma alta ingestão de álcool (> 15 g/dia) atenuou o efeito da carga glicêmica na incidência de DM2.

Ramadori et al. (36), conduziram um estudo em ratos, os quais foram induzidos a obesidade e diabetes através de uma dieta, para avaliar o impacto da infusão intracerebroventricular de resveratrol (aproximadamente 79,2 ng/dia) sobre o metabolismo da glicose. Os resultados mostraram normalização da hiperglicemia e melhora da hiperinsulinemia através da ativação dos SIRT 1 expressos no cérebro.

As evidências descritas acima, sugerem que um consumo leve a moderado de álcool, especialmente vinho tinto, pode estar associado com melhora nos níveis de resistência à insulina e com uma baixa incidência de diabetes, suportando outra potencial explicação para a redução de eventos cardiovasculares associados ao consumo moderado de álcool.

### **Estresse oxidativo**

Grande parte dos efeitos cardioprotetores dos polifenóis contidos no vinho tinto podem ser atribuídos a sua capacidade de reagir com espécies reativas de nitrogênio (RNS) ou interferir na sua produção. Os polifenóis contidos no vinho são já bem conhecidos como potentes agentes antioxidantes e inibidores de radicais de peroxinitrito, uma substância reativa produzida pela reação entre óxido nítrico e ânions superóxidos (37, 38). A associação inversa entre o consumo de vinho tinto e mortalidade cardiovascular pode ser explicada em parte pela capacidade dos agentes polifenólicos em reduzir a oxidação de LDL (39). Estes achados sugerem que os efeitos benéficos sobre a oxidação do LDL poderiam ser exercidos por uma maior atividade antioxidante do vinho tinto comparada a bebidas sem conteúdo polifenólico.

Estrutch et al. (40) estudaram os benefícios do consumo moderado de vinho tinto comparado ao consumo de gin, uma bebida alcóolica sem compostos polifenólicos, no tempo de “lag phase” (que reflete a resistência das partículas de LDL à oxidação). O estudo foi conduzido com 40 homens saudáveis, com média

de idade de 38 anos, e foi concluído após 28 dias de consumo moderado de vinho tinto (30 g/dia). Comparado ao gin, a ingestão de vinho tinto aumentou em até 11 minutos o tempo de “lag phase” da oxidação do LDL, provavelmente devido ao sua alta concentração de polifenóis.

De forma semelhante, Chiva et al. (41) avaliou os efeitos da ingestão das frações de vinho tinto (alcoólico e não alcoólico) e de gin sobre as concentrações plasmáticas de óxido nítrico e pressão arterial em 67 indivíduos com alto risco cardiovascular. Após um run-in de 2 semanas, os participantes eram randomizados para um dos três grupos. Após 4 semanas, os resultados mostraram que vinho tinto sem álcool foi capaz de reduzir pressão arterial sistólica e diastólica e aumentar as concentrações plasmáticas de óxido nítrico. Vinho tinto com álcool teve comportamento similar que a fração não alcóolica, mas não houve redução significativa na pressão arterial. O grupo do gin não teve nenhum efeito. Os achados corroboram que os efeitos benéficos devem ter sido provindos dos polifenóis e não do álcool.

Egert et al. (42), em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo, avaliaram mudanças em marcadores de estresse oxidativo após ingestão de quercitina em 93 sujeitos obesos com idades entre 25 e 65 anos. Quercitina, como dito acima, é um importante flavonóide presente em altas concentrações no vinho tinto. Após 6 semanas, a suplementação de 150 mg/dia de quercitina diminuiu significativamente as concentrações plasmáticas de LDL oxidativo. Com isto, inferiu-se que a quercitina pode promover proteção contra DCV.

Bulut et al. (43) avaliou os efeitos de bebidas alcoólicas (vinho tinto e líquido) e não alcoólicas (água mineral e coca-cola) consumidas durante uma dieta rica em gorduras uma vez por semana durante 4 semanas, sobre a circulação de micropartículas em 10 homens saudáveis (Micropartículas são estruturas liberadas pela membrana de diferentes tipos celulares após ativação ou apoptose, presentes tanto no plasma de indivíduos saudáveis, níveis considerados fisiológicos, quanto em portadores de diferentes doenças. Muitos estudos têm sugerido uma associação entre micropartículas e diferentes

condições patológicas, destacando-se a relação com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares). Os voluntários do grupo do vinho tinto e do líquido, consumiram a mesma quantidade de álcool. Uma única dieta rica em gordura deteriorou a função endotelial, sendo associada a um aumento significativo na circulação de micropartículas. Essa mudança foi diferente conforme o tipo de bebida ingerida na refeição. Os resultados mostraram que o número de micropartículas aumentou em todos os grupos após uma única refeição rica em gorduras, sendo que o maior aumento ocorreu no grupo da coca-cola (aumento em torno de 62%), e o menor aumento no grupo do vinho tinto (aumento em torno de 5%).

Estes achados sugerem, portanto, que o consumo moderado de vinho tinto pode atuar como agente antioxidante diminuindo as concentrações plasmáticas de LDL oxidado e aumentando as concentrações plasmáticas de óxido nítrico. As evidências sugerem que o LDL oxidado desempenha papel fundamental na gênese e progressão de doenças associadas ao estresse oxidativo, como a aterosclerose (44, 45). Além disso, o aumento nas concentrações plasmáticas de LDL oxidado, é preditor de IAM futuro (46). E também, os efeitos benéficos do consumo moderado de vinho tinto sobre a oxidação do LDL parecem ser independentes do seu componente alcoólico.

Em suma, nas últimas décadas, vários estudos em humanos e animais tem indicado que consumo moderado de vinho tinto pode ter efeitos benéficos sobre a saúde. Os componentes fenólicos presentes no vinho tinto tem demonstrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, tem sido capazes de reduzir resistência à insulina e efeitos benéficos na redução do estresse oxidativo. Como consequência, um efeito claro na redução dos fatores de risco e na prevenção de DCV tem sido observado. Diferentes mecanismos estão envolvidos nos efeitos cardioprotetores do consumo moderado de vinho tinto: enquanto o álcool parece ser o responsável pelo aumento nos níveis plasmáticos de HDL colesterol, os componentes polifenólicos desempenham papel chave na redução da incidência de diabetes e oxidação do LDL. À luz dessas considerações, uma ingestão moderada de vinho tinto poderia produzir efeitos cardioprotetores. Entretanto, é necessário um conhecimento ainda mais

profundo visando entender as bases moleculares dos potenciais mecanismo envolvidos, além de mais ensaios clínicos randomizados para traduzir essa plausibilidade biológica em aplicabilidade clínica confiável.

Os mecanismos citados acima poderiam ter papel direto e indireto sobre a formação e progressão da aterosclerose, logo termos a oportunidade de avaliar prevalência, incidência e progressão de aterosclerose em bebedores de vinho tinto comparados a abstêmios poderia nos dar informações adicionais sobre o impacto do vinho tinto neste cenário. Uma das formas indiretas de detectar a presença de aterosclerose subclínica é através da mensuração do escore de cálcio coronariano. No texto que segue, será discutido sobre as peculiaridades deste exame e suas evidências para aplicabilidade nos diferentes cenários.

### **Escore de Cálcio Coronariano**

O método não invasivo mais utilizado para se determinar o grau de calcificação coronariana é o ECAC. O ECAC é realizado através de uma tomografia computadorizada torácica não contrastada. A presença de calcificação arterial coronariana é quantificada através da avaliação de toda árvore arterial coronariana. Cálcio coronariano é definido como uma lesão acima de um limiar de 130 unidades Hounsfield, com uma área  $\geq 3$  pixels adjacentes (pelo menos 1 mm<sup>2</sup>). O escore original desenvolvido por Agatston et al (47) é determinado pelo produto da área da placa calcificada pela densidade máxima da lesão de cálcio (de 1 a 4 com base nas unidades de Hounsfield). Este é o método de avaliação mais referenciado na literatura, existem outros métodos de quantificação que não serão mencionados neste texto pois fogem ao escopo do trabalho. Categorias padronizadas para o ECAC foram desenvolvidas com escores de 0 indicando ausência de placa calcificada, 1 a 10 placa mínima, 11 a 100 placa leve, 101 a 400 placa moderada e  $> 400$  placa grave. (48)

O ECAC é um exame relativamente seguro, uma vez que não utiliza contraste e a exposição à radiação não excede 1,0 mSv (49) e tem diminuído progressivamente para  $\leq 1$  mSv, comparável à mamografia (0,8 mSv). Algoritmos mais recentes usando reconstrução iterativa diminuiram a dose

média para 0.37 mSv (50). Reduções adicionais são esperadas com a implementação da reconstrução iterativa baseada em novos modelos. Vários estudos têm projetado um pequeno e restrito aumento no risco de câncer atribuível ao ECAC, mas é importante notar que isso é um valor de risco predito, e não observado. (51)

Ao comparar o ECAC de um indivíduo com o de outras pessoas da mesma idade, sexo e etnia através da utilização de grandes bases de dados de indivíduos assintomáticos, foi gerado uma distribuição por percentis de cálcio (52); sendo que o percentil acima de 75 é considerado de alto risco, independentemente do valor bruto do escore, e indica aterosclerose prematura. Variações de acordo com sexo e etnia foram descritas. No Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), com 6.110 pacientes assintomáticos, os homens apresentaram níveis mais elevados do que as mulheres, e a quantidade e a prevalência de cálcio aumentaram progressivamente com o aumento da idade (53). Entre os homens, caucasianos e hispânicos tiveram a primeira e a segunda pontuação mais altas, respectivamente; os negros tiveram as pontuações mais baixas entre as idades mais jovens e os chineses tiveram as pontuações mais baixas entre as idades mais avançadas. No que tange as mulheres, as caucasianas tiveram as maiores pontuações, chinesas e negras tiveram escores intermediários, e as hispânicas tiveram a pontuação mais baixa, exceto quando comparadas as chinesas na faixa etária mais avançada. Apesar das diferenças étnicas, etárias e de sexo, o MESA demonstrou poder preditivo do ECAC muito forte para todos os grupos (54).

Um conceito importante para se entender porque o ECAC tem o potencial de desempenhar relevante papel na estratificação do risco cardiovascular é o de que a calcificação ocorre quase que exclusivamente no contexto da doença aterosclerótica. Em um dado indivíduo, a quantidade de calcificação presente nas artérias coronárias apresenta boa correlação com a carga aterosclerótica coronariana total. Entretanto, nem toda placa aterosclerótica é calcificada. De fato, relatos prévios demonstraram que a porção calcificada corresponde apenas a cerca de 10 a 20% do volume total da placa; ou seja, a calcificação coronariana

representaria apenas a “ponta do iceberg” da DAC; com a porção não calcificada respondendo por cerca de 80 a 90% da carga aterosclerótica total.

É importante ressaltar ainda que a presença ou ausência de cálcio não está associada de forma significativa com o grau de propensão que uma determinada placa tem de romper, e que a presença de calcificação não é um sinal de “estabilidade” e nem de “instabilidade” de uma placa qualquer.

Diversos estudos populacionais longitudinais, que incluíram grande número de pacientes, demonstraram que o ECAC apresenta associação significativa com a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, como morte por todas as causas, morte cardiovascular e IAM não fatal, no acompanhamento de médio e longo prazo. Quanto maior a quantidade de cálcio nas coronárias, maior a chance de o paciente apresentar um evento cardiovascular no futuro.

Ainda mais importante, uma série de estudos prévios demonstrou que a capacidade do ECAC em prever a ocorrência de eventos cardiovasculares é adicional à estratificação do risco pelo score de Framingham e a outros métodos também utilizados para estratificar o risco, como a dosagem da proteína C reativa ultrasensível, por exemplo. De fato, um estudo clássico (55) demonstrou que os pacientes com risco intermediário pelo score de Framingham e com ECAC > 300 apresentaram uma taxa de eventos cardiovasculares de 2,8%/ano (aproximadamente equivalente a uma taxa de 28% em 10 anos), o que os colocaria no grupo de alto risco (> 20% em 10 anos). Um consenso publicado em 2007 pelo ACCF/AHA sobre o uso do ECAC na avaliação do risco cardiovascular global (56) examinou os dados combinados de seis grandes estudos que incluíram 27.622 pacientes assintomáticos e avaliou os principais preditores de um total de 395 eventos cardiovasculares. Dentre os 11.815 pacientes com ECAC = 0, a taxa de eventos foi muito baixa, apenas 0,4% nos 3 a 5 anos subsequentes. Comparados com os pacientes com ECAC = 0, aqueles com ECAC entre 100 e 400 apresentaram um risco relativo (RR) de 4,3 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 3,5 a 5,2;  $p < 0,0001$ ), aqueles com ECAC entre 400 e 1000 apresentaram um RR de 7,2 (IC 95% de 5,2 a 9,9;  $p <$



0,0001), e aqueles com ECAC > 1000 apresentaram um RR de 10,8 (IC 95% de 4,2 a 27,7;  $p < 0,0001$ ).

Desde a publicação desse consenso, outros estudos prospectivos confirmaram tais achados e demonstraram que a associação entre ECAC e prognóstico é semelhante, independentemente do sexo ou da etnia do paciente (57,58). Ainda mais importante, todos esses estudos também confirmaram que a avaliação do ECAC é capaz de proporcionar informações prognósticas incrementais à avaliação dos fatores de risco tradicionais apenas. Na análise ROC, a área sob a curva para prever a ocorrência de eventos cardiovasculares foi significativamente maior com o ECAC coronariano do que com os escores de Framingham ou PROCAM. No estudo MESA, a estatística “C”, considerando-se apenas os fatores de risco tradicionais, foi de 0,79 para prever eventos cardiovasculares maiores, e de 0,83 quando a informação do ECAC foi associada aos fatores de risco ( $p = 0,006$ )(58).

Estudos prévios também demonstraram que o ECAC proporciona informações prognósticas adicionais à avaliação da proteína C reativa. Em quatro estudos baseados em modelos multivariados, o ECAC permaneceu como um preditor independente de eventos cardiovasculares maiores, enquanto a proteína C reativa deixou de ser um preditor significativo nas análises multivariadas (59-62). Quando comparado à medida da espessura da camada íntima/média da carótida (IMT), o ECAC revelou ser um melhor preditor de eventos subsequentes; o hazard ratio (HR) do IMT foi de 1,7 (IC 95% de 1,1 a 2,7;  $p = 0,07$ ), enquanto o HR do EC foi de 8,2 (IC 95% de 4,5 a 15,1;  $p = 0,001$ )(63).

Conforme as diretrizes atuais da American Heart Association, a indicação de mensuração do ECAC é para indivíduos assintomáticos com risco intermediário, de acordo com métodos de estratificação clínicos tradicionais, como o escore de Framingham (64). Os indivíduos de alto risco não têm indicação para realização do ECAC, já que medidas preventivas agressivas já estariam indicadas nestes pacientes.

Além do ECAC ser fator prognóstico, o estudo de sua progressão também mostrou ser fator independente associado a pior prognóstico, segundo algumas pesquisas. Uma delas avaliou uma população de 813 pacientes assintomáticos onde houve 45 casos de IAM em seguimento médio de 2,1 anos. A progressão do ECAC foi de 47% para aqueles com evento em comparação com 26% para aqueles sem evento ( $p < 0,01$ ) (65). Em outro estudo com uma população de 495 pacientes assintomáticos em terapia com estatina, ocorreram 41 IAM em um período de 3,2 anos. A progressão do ECAC foi muito maior no grupo com eventos (42% vs. 17%;  $p = 0,0001$ ) e o risco relativo nos progressores (definidos como aumento anual do ECAC  $> 15\%$ ) quando comparado aos não progressores foi de 17,2. Ressalta-se que os pacientes com e sem eventos não tinham diferença nos níveis de LDL (118 vs 120 mg/dl).

Taxa de progressão do ECAC maior que 15%/ano foi associada com um Hazard Ratio de 2,98 para morte por todas as causas em um estudo de prevenção primária com 4609 indivíduos seguidos por 3,1 anos (66). No grande estudo MESA, 6778 sujeitos foram seguidos por 7,6 anos e foi identificado que nos pacientes com ECAC basal igual a zero, aumentos no ECAC  $> 5$  unidades Agatston/ano tiveram um HR de 1,4 para eventos cardiovasculares. Em particular interesse, foi a maior progressão do ECAC naqueles em uso de estatina, o que tem sido interpretado como uma “conversão benigna” de placas pré-existentes não calcificadas em placas calcificadas pela medicação. No entanto, a maior progressão no grupo de pacientes com eventos em uso de estatina é contrária a esta teoria, e estes achados suportariam uma outra teoria, a de que se formam novas placas que então se tornam calcificadas, sugerindo assim, uma falha terapêutica das estatinas em deter de forma eficiente o processo aterosclerótico (67).

Após mensuração de ECAC basal, avaliação em série poderia ser usada no intuito de definir resposta ao tratamento e risco residual; sendo que um aumento significativo na carga da placa definiria falha de tratamento. A capacidade em identificar o grupo de pacientes que apresentou falha terapêutica por aumento excessivo do ECAC, ofereceria a oportunidade de intervir com tratamento mais agressivo e, assim, tentar alterar a história natural da doença.

A progressão do ECAC teria o potencial de identificar melhor a exposição temporal a fatores de risco comparando-os com o ECAC basal. Por exemplo, o ECAC basal poderia ser considerado como um único ponto em uma curva de aterosclerose versus tempo, enquanto a progressão se correlacionaria com a inclinação dessa curva. Por isso, a progressão do ECAC poderia ser melhor preditora de eventos coronarianos futuros do que qualquer fator de risco tradicional, já que todos estes são parâmetros clínicos estáticos. Da mesma forma, embora o ECAC basal possa refletir a carga de placa aterosclerótica coronariana prévia, a progressão do ECAC poderia fornecer informações sobre a atividade da doença em curso (68).

Deve ser enfatizado que no momento não há nenhuma recomendação formal de *guideline* que suporte a utilização na prática clínica de ECAC seriados, nem resultados de estudos documentando a eficácia desta conduta. No entanto, quando nos deparamos com a relevância clínica do problema, e com a necessidade de avaliar resposta terapêutica e risco residual no cenário de prevenção primária, a avaliação da progressão merece consideração especial.

Quanto à determinação do intervalo ideal de repetição do exame, pessoas assintomáticas com ECAC basal de zero não precisariam repetir novo teste dentro de um período de pelo menos 4 anos. Em avaliação de 422 indivíduos com ECAC de zero, nos quais 66,4% estavam em uso de estatina, foi realizada avaliação anual de ECAC por 5 anos consecutivos ou até que ocorresse uma conversão de 25,1% da amostra, o ECAC desenvolveu-se de forma não linear durante o acompanhamento, com um tempo médio de conversão de  $4,1 \pm 0,9$  anos. A conversão de um ECAC de zero para maior que zero ocorreu em 2 (0,5%), 5 (1,2%), 24 (5,7%), 26 (6,2%) e 49 (11,6%) nos anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente. O tempo até a conversão não foi correlacionado com nenhum fator de risco, e o ECAC em unidades Agatston no momento da conversão foi de  $19 \pm 19$ . (69) Não há dados sobre o período ideal para repetição de rastreamento em pacientes com ECAC > 0. Frente a isso, o raciocínio lógico sugere que quanto maior a gravidade, menor deve ser o intervalo. A baixa dose de radiação tornaria o rastreamento repetido menos problemático.

## **Escore de cálcio coronariano e consumo de álcool**

No que se refere a avaliação da associação entre exposição ao álcool e a avaliação da aterosclerose, a literatura atual descreve vários padrões: ausência de associação significativa, associação em curvas U ou J ou associação dose dependente. No que se refere especificamente a avaliação da calcificação coronariana propriamente dita, as divergências se mantêm.

McClelland et al.(70) no estudo MESA, avaliaram homens e mulheres das mais variadas etnias, na faixa etária de 45 a 84 anos, provenientes de 6 comunidades americanas diferentes. O objetivo era avaliar prevalência, incidência e progressão de calcificação coronariana ao longo de um período de 2 a 4 anos. Embora o consumo leve a moderado de álcool tenha sido associado com menor risco de DAC, não foram encontradas evidências de associação protetora ou de curva J entre o álcool e o ECAC. Houve evidências de que o consumo pesado de destilados esteve associado com maior ECAC, porém, outras bebidas alcóolicas não foram associadas à prevalência, incidência ou progressão do ECAC.

Pletcher e colaboradores, no estudo CARDIA (71), avaliaram consumo de álcool, fatores de risco cardiovascular e calcificação coronariana em homens e mulheres jovens, com idades entre 33 e 45 anos, em 15 anos de seguimento. Foi encontrada uma associação positiva direta entre consumo de álcool e ECAC. Entre os 3037 participantes, a prevalência de calcificação coronariana foi de 8% no grupo de abstêmios, 9% no grupo de 1-6 doses/semana, 15% no grupo de 7-13 doses/semana e 19% no grupo  $\geq 14$  doses/semana ( $p < 0,001$ ). Estas associações persistiram após ajuste para potenciais variáveis confundidoras.

Já Vliementhart et al. no Rotterdam Coronary Calcification Study (72), avaliaram 1795 homens e mulheres sem doença cardíaca prévia, com média de idade de 55 anos e identificaram um padrão em curva U na associação entre consumo de álcool e ECAC. O consumo  $\leq 2$  doses de álcool por dia esteve inversamente associado com calcificação coronariana extensa. O risco de

calcificação coronariana extensa foi 50% menor nos indivíduos que consumiam 1 a 2 doses/dia quando comparados aos abstêmios.

Ao contrário, Elisson et al no HNBLI Family Heart Study, com população de 3166 homens e mulheres, com média de 55 anos de idade, não identificaram associação entre consumo de álcool e calcificação coronariana (73). E Yang et al., no South Bay Heart Study (74), avaliaram 1196 homens e mulheres de 45 anos com risco cardiovascular intermediário, também não foi identificada associação entre consumo de álcool e calcificação coronariana. Tofferi et al.(75) avaliaram coorte com 731 pessoas entre 39 e 45 anos, sem história de doença cardiovascular. Este estudo observacional não encontrou relação entre o ECAC e a ingestão de álcool. Este foi um dos primeiros estudos que focou na relação do álcool e o ECAC em grupo de baixo risco cardiovascular.

Quando falamos especificamente da avaliação de aterosclerose subclínica por ECAC em bebedores crônicos de vinho tinto, a literatura é ainda mais escassa, e faltam dados robustos para inferências objetivas

## 5- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

As bebidas alcóolicas são consumidas há milhares de anos, atraindo grande interesse humano no que tange a sua correlação com os mais diversos tipos de comportamento social. Além disso, há bastante tempo, existe amplo debate a respeito de seus potenciais efeitos cardioprotetores. O paradoxo francês, descrito como uma baixa prevalência de cardiopatia isquêmica na população estudada a despeito de uma dieta com alto consumo de gorduras saturadas, é um fenômeno reconhecido e atribuído ao consumo de vinho tinto. Embora muitas investigações epidemiológicas tenham apoiado essa visão, outras a atribuem a cerveja e aos destilados, e outros muitos, sugerem que o tipo de bebida não é importante. Embora seja claro que o consumo excessivo de bebidas alcóolicas está associado de forma deletéria à saúde cardiovascular, há um debate sobre se a ingestão leve a moderada é cardioprotetora. Apesar de existir ampla defesa epidemiológica para esse padrão de consumo, ainda não foi alcançado um consenso. Com base nisto, este trabalho justifica-se no sentido de tentar esclarecer este importante questionamento, que pode ter impacto na prática clínica e em outras esferas. Descrever os padrões de aterosclerose coronariana em um grupo de bebedores habituais de vinho tinto e em um grupo de abstêmios poderia ter papel fundamental na busca deste entendimento.

Objetivo Primário:

- Descrever a progressão da calcificação arterial coronariana através da mensuração de escore de cálcio e identificar possíveis diferenças entre bebedores habituais de vinho tinto e abstêmios.

Objetivos Secundários:

- Descrever os fatores de risco cardiovascular e marcadores inflamatórios em bebedores habituais de vinho tinto e abstêmios.

- Correlacionar o escore de cálcio coronariano e os fatores de risco cardiovascular com eventos cardiovasculares maiores, descrevendo possíveis diferenças entre os grupos.

## 6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35:2950.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137:e67.
4. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353:89.
5. Younus, A, Aneni, EC, Spatz, ES, et al. A systematic review of the prevalence and outcomes of ideal cardiovascular health in US and non-US populations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:649–70.
6. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339:1523–1526.
7. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budof MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM ,et al. ACCF/AHA Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients with Chest pain: A Report of American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Eletron-Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (3): 378-402.
8. McPhee S, Papadakis M. *Current Medical Diagnostic & Treatment.* New York, EUA: Ed. McGraw- Hill 2007:345-390.
9. Shah N. et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in predition of coronary heart disease mortality: insights



from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol*, 2014 Feb 15, 171(3):390-7.

10. Budoff MJ, Young R, Burke G, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018; 39:2401.

11. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:1229.

12. Wong ND, Nelson JC, Granston T, et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:358.

13. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1231.

14. Waters D, Craven TE, Lespérance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1993; 87:1067.

15. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 391:1513.

16. Grønbaek M, Deis A, Sørensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ*. 1995;310:1165–1169.

17. Smoliga JM<sup>1</sup>, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health--a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Aug;55(8):1129-41.

18. Yamamoto H1, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Mol Endocrinol.* 2007 Aug;21(8):1745-55. Epub 2007 Apr 24.
19. Mohamed Saleem TS. Red wine: a drink to your heart. *J Cardiovasc Dis Res.* 2010;1:171–176.
20. Hollman PC, vd Gaag M, Mengelers MJ, van Trijp JM, de Vries JH, Katan MB. Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Radic Biol Med.* 1996;21:703–707.
21. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res.* 2006;40:1054–1065.
22. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:56–62.
23. Arriola, L.; Martinez-Cambor, P.; Larrañaga, N.; Basterretxea, M.; Amiano, P.; Moreno-Iribas, C.; Carracedo, R.; Agudo, A.; Ardanaz, E.; Barricarte, A. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Heart* 2010, 96, 124–130.
24. E Ronksley, P.; E Brien, S.; Turner, B.J.; Mukamal, K.J.; A Ghali, W. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011, 342, d671.
25. Djoussé, L.; Lee, I.-M.; Buring, J.E.; Gaziano, J.M. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and mortality in women: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2009, 120, 237
26. Pavlidou, E.; Mantzorou, M.; Fasoulas, A.; Tryfonos, C.; Petridis, D.; Giaginis, C. Wine: An Aspiring Agent in Promoting Longevity and Preventing Chronic Diseases. *Diseases* 2018, 6, 73

27. Marques-Vidal, P.; Bochud, M.; Paccaud, F.; Waterworth, D.; Bergmann, S.; Preisig, M.; Waeber, G.; Vollenweider, P. No interaction between alcohol consumption and HDL-related genes on HDL cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2010, 211, 551–557
28. Park, H.; Kim, K. Association of Alcohol Consumption with Lipid Profile in Hypertensive Men. *Alcohol Alcohol.* 2012, 47, 282–287.
29. Magnus, P.; Bakke, E.; Hoff, D.A.; Høiseth, G.; Graff-Iversen, S.; Peggy Knudsen, G.; Myhre, R.; Trygve Normann, P.; Næss, Ø.; Tambs, K. Controlling for high-density lipoprotein cholesterol does not affect the magnitude of the relationship between alcohol and coronary heart disease. *Circulation* 2011, 124, 2296–2302.
30. E Brien, S.; E Ronksley, P.; Turner, B.J.; Mukamal, K.J.; A Ghali, W. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011, 342, d636.
31. Paul, K.; Bairwa, N.K.; Kazal, H.; Batta, A.J. To Study the effects of Alcohol on Lipid Profile on Basis of Amount, Type and Duration of Alcohol Consumption. *Indian J. Public Health Res. Dev.* 2015, 6, 302–307
32. Chiva-Blanch, G.; Urpi-Sarda, M.; Ros, E.; Valderas-Martínez, P.; Casas, R.; Arranz, S.; Guillén, M.; Lamuela-Raventos, R.M.; Llorach, R.; Andres-Lacueva, C.; et al. Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: A randomized clinical trial. *Clin. Nutr.* 2013, 32, 200–206
33. Brasnyó, P.; Molnár, G.A.; Mohás, M.; Markó, L.; Laczy, B.; Cseh, J.; Mikolás, E.; Szijártó, I.A.; Mérei, Á.; Halmai, R.; et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.* 2011, 106, 383–389.

34. Baliunas, D.O.; Taylor, B.J.; Irving, H.; Roerecke, M.; Patra, J.; Mohapatra, S.; Rehm, J. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009, 32, 2123–2132
35. A Mekary, R.; Rimm, E.B.; Giovannucci, E.; Stampfer, M.J.; Willett, W.C.; Ludwig, D.S.; Hu, F.B. Joint association of glycemic load and alcohol intake with type 2 diabetes incidence in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 1525–1532.
36. Ramadori, G.; Gautron, L.; Fujikawa, T.; Vianna, C.R.; Elmquist, J.K.; Coppari, R. Central administration of resveratrol improves diet-induced diabetes. *Endocrinology* 2009, 150, 5326–5333
37. Tangney, C.C.; Rasmussen, H.E.J.C.a.r. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013, 15, 324
38. Holthoff, J.H.; Woodling, K.A.; Doerge, D.R.; Burns, S.T.; Hinson, J.A.; Mayeux, P.R. Resveratrol, a dietary polyphenolic phytoalexin, is a functional scavenger of peroxynitrite. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 80, 1260–1265.
39. Prasad, K. Resveratrol, Wine, and Atherosclerosis. *Int. J. Angiol.* 2012, 21, 7–18
40. Estruch, R.; Sacanella, E.; Mota, F.; Chiva-Blanch, G.; Antúnez, E.; Casals, E.; Deulofeu, R.; Rotilio, D.; Andres-Lacueva, C.; Lamuela-Raventos, R.M. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: A randomised cross-over trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011, 21, 46–53.
41. Chiva-Blanch, G.; Urpi-Sarda, M.; Ros, E.; Arranz, S.; Valderas-Martínez, P.; Casas, R.; Sacanella, E.; Llorach, R.; Lamuela-Raventos, R.M.; Andres-Lacueva, C.; et al. Dealcoholized Red Wine Decreases Systolic and Diastolic Blood Pressure and Increases Plasma Nitric Oxide. *Circ. Res.* 2012, 111, 1065–1068

42. Egert, S.; Bosy-Westphal, A.; Seiberl, J.; Kürbitz, C.; Settler, U.; Plachta-Danielzik, S.; Wagner, A.E.; Frank, J.; Schrezenmeir, J.; Rimbach, G.; et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br. J. Nutr.* 2009, 102, 1065–1074.
43. Bulut, D.; Jelich, U.; Dacanay-Schwarz, R.; Mügge, A. Red Wine Ingestion Prevents Microparticle Formation After a Single High-Fat Meal—A Crossover Study in Healthy Humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013, 61, 489–494.
44. Trpkovic, A.; Resanovic, I.; Stanimirovic, J.; Radak, D.; Mousa, S.A.; Cenic-Milosevic, D.; Jevremovic, D.; Isenovic, E.R. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2015, 52, 70–85
45. Bandeali, S.; Farmer, J. High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis: The Role of Antioxidant Activity. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012, 14, 101–107.
46. Lafta, M.A.J.J.N.S.R. A comparative study for some atherogenic indices in sera of myocardial infarction, ischemic heart disease patients and control. *J. Nat. Sci. Res.* 2014, 121–128.
47. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–32.
48. Hecht HS1. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 May;8(5):579-596.
49. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging. A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular

Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 2009;119:1056–65.

50. Hecht HS, Siqueira MA, Cham M, et al. Low- vs. standard-dose coronary artery calcium scanning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 Nov 7.

51. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993;72:247–54.

52. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age. Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30–7.

53. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008;358: 1336–45.

54. Chen J, Einstein AJ, Fazel R, et al. Cumulative exposure to ionizing radiation from diagnostic and therapeutic cardiac imaging procedures: a population-based analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:702–11.

55. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210-5.

56. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-26.

57. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114(16):1761-91.

58. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.

59. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(5):807-14.

60. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):158-6.

61. Park R, Detrano R, Xiang M, Fu P, Ibrahim Y, LaBree L, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*. 2002;106(16):2073-7.

62. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation*. 2005;112(4):572-7.

63. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, Fishman EK, Mahesh M, Lima JA, et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003;146(6):969-77.

64. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2): S49–73.
65. Raggi P, Coil B, Shaw LJ, et al. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92: 827–9.
66. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3: 1229–36.
67. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013;61: 1231–9
68. McEvoy JW<sup>1</sup>, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Jones SR. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 9;56(20):1613-22.
69. Min JK, Lin FY, Gidseg DS, et al. Determinants of coronary calcium conversion among patients with a normal coronary calcium scan. What Is the “Warranty Period” for remaining normal? *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1110–7.
70. R.L. McClelland, D.E. Bild, G.L. Burke, et al., Alcohol and coronary artery calcium prevalence, incidence, and progression: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *Am. J. Clin. Nutr.* 88 (2008) 1593e1601.
71. M.J. Pletcher, P. Varosy, C.I. Kiefe, et al., Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study, *Am. J. Epidemiol.* 161 (2005) 423e433.



72. R. Vliegenthart, H.-H.S. Oei, A.P. van den Elzen, et al., Alcohol consumption and coronary calcification in a general population, *Archives Intern. Med.* 164 (2004) 2355e2360.
73. R.C. Ellison, Y. Zhang, P.N. Hopkins, et al., Is alcohol consumption associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta? *Am. heart J.* 152 (2006) 177e182
74. T. Yang, T.M. Doherty, N.D. Wong, et al., Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events, *Am. J. Cardiol.* 84 (1999) 802e806.
75. Tofferi JK<sup>1</sup>, Taylor AJ, Feuerstein IM, O'Malley PG., Alcohol intake is not associated with subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2004 Nov;148(5):803-9.

## 7- ARTIGO

Original research to be submitted to Brazilian Journal of Medical and Biological  
Research

### **Coronary calcium score and its progression in habitual red wine drinkers and abstainers**

**Running title:** Coronary calcium score progression and red wine

D.D.M. Freitas<sup>1</sup>, A.D. da Silveira<sup>2</sup>, P.L. da Luz<sup>3</sup>, A.O. de Almeida<sup>1</sup>, N. Bruscato<sup>1</sup>, P.  
Schwartzman<sup>4</sup>, W. de Carli<sup>1</sup>, S. Poletto<sup>5</sup>, and E.H. Moriguchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Associação Veranense de Assistência em Saúde (AVAES), Veranópolis, RS, Brasil

<sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup>Instituto do Coração (Incor), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo  
(USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Hospital Moinhos de Vento (HMV), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup>Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

#### **Corresponding author**

Douglas Dal Más Freitas

Hospital Comunitário São Peregrino Lazziozi

Rua Ernesto Alves, 297, 702

95330-000 – Veranópolis, RS

Brazil

[douglasfreitas1001@yahoo.com.br](mailto:douglasfreitas1001@yahoo.com.br)

Tel: +55-54-981050126

**Financial disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

## **ABSTRACT**

Although the role of red wine consumption in cardiovascular health has been widely studied, little data has been obtained about its role in the atherosclerotic process through analysis of coronary calcification. This contemporary cohort study aimed to evaluate the coronary calcium score (CCS) and its temporal progression in red wine drinkers and abstainers. A total of 139 individuals underwent clinical, laboratory and CCS evaluation through chest computed tomography at two points (mean interval of 7.6 years) and the differences were evaluated between groups. The individuals were subdivided according to the baseline CCS (bCCS) result (0 or > 0 Agatston units). Progression to clinically significant CCS was considered a variation >5 units/year for individuals with bCCS = 0, and a variation >100 units/year for individuals with a bCCS >0. Among participants with bCCS = 0, a trend toward progression was observed both in absolute numbers and a >5 unit/year increase among drinkers ( $14 \pm 31.7$  vs.  $2.5 \pm 8.3$ ,  $p = 0.063$  and  $9.8\%$  vs.  $0\%$ ,  $p = 0.568$ ). Among participants with bCCS >0, bCCS was higher among drinkers ( $205.6 \pm 316.8$  vs.  $86.1 \pm 137.1$ ,  $p = 0.022$ ) and also tended toward greater progression (>100 units/year) ( $11.1$  vs.  $0\%$ ,  $p = 0.090$ ). Our data suggest that habitual red wine drinkers have greater coronary calcification, as well as a tendency toward greater progression of calcification than abstainers.

**Keywords:** cardiovascular disease, atherosclerosis, coronary artery disease, wine, risk factors, primary prevention.

## Introduction

A wide range of epidemiological studies and meta-analyses have consistently demonstrated that light to moderate consumption of red wine may be related to a lower risk of cardiovascular events (1,2). Several plausible biological mechanisms have been described to explain the possible benefits of consuming red wine and its phenolic compounds with respect to atherosclerosis and subsequent manifestations of cardiovascular disease (3,4).

Measuring coronary calcification is one way to assess the process of atherosclerosis. In primary prevention, this assessment is related to the intensity of coronary calcification and the risk of cardiovascular events, given the well-documented linearity of the relationship (5). However, the findings on alcohol consumption and coronary calcification are controversial, and little data has been gathered specifically about red wine (6-11). Many other factors have also been associated with a higher degree of coronary artery calcification (12-14) and a higher incidence of cardiovascular events (15).

However, paradoxically, many recent studies have identified situations in which arterial calcification may not indicate a worse prognosis, including high-performance athletes, calcified carotid plaques, patients with stable angina, and the prolonged use of statins (16-20). Secondary prevention of atherosclerotic disease includes plaque repair and healing through progressive replacement of the lipid nucleus through fibrosis and calcification (21). Calcified plaques are considered stable, less prone to rupture and are associated with a lower risk of adverse coronary events, including mortality (22,23).

These findings raise the possibility that certain calcification patterns may be associated with a lower risk of clinical events. This study presents our observations about habitual wine drinkers regarding the calcium scores and their progression.

## Materials and Methods

### Population

The participants were recruited from *Projeto Confrarias*, a series of studies on aging indices and the prevalence of atherosclerosis in habitual and wine drinkers and abstainers. This project included a multicenter observational study (with 200 participants from São Paulo, SP, Brazil and 150 from Veranópolis, RS, Brazil), which in 2011 and 2012 evaluated men aged between 50 and 70 years with no history of previous cardiovascular disease and who had regularly drunk red wine for at least 5 years (at least 1 glass 4-5 times/week) vs. abstainers. The participants underwent clinical, laboratory, and chest computed tomography to determine their coronary calcium score (CCS).

The present study included 139 participants from the Veranópolis sample who were reassessed in 2019, with a mean 7.6 year interval between the first and the second assessment. These individuals underwent a new clinical evaluation (including review of cardiovascular events during the interval), laboratory tests and new tomography to assess CCS progression. There were 11 losses from the original sample (150) due to 6 deaths (non-cardiovascular causes) and 5 individuals who did wish to participate. All participants provided written informed consent.

### Evaluation of cardiovascular risk factors

The participants were admitted to the clinical research sector of the Hospital Comunitário São Peregrino Laziozzi in Veranópolis and underwent fasting laboratory tests. They were then evaluated by a cardiologist, including a detailed interview about their previous medical history, medication use, and socio-demographic profile, as well as a physical examination and anthropometric measurements. Nutritional status was assessed by a nutritionist using a 3-day/week food record. Ten-year estimated cardiovascular risk was determined with the American College of Cardiology/American Heart Association ASCVD Risk Estimator Plus tool (24). Events that occurred between

2011/2012 and 2019 were assessed through a review of the medical records and the results of exams the participants had undergone. These events, which consisted of non-fatal acute myocardial infarction and myocardial revascularization, were considered a composite outcome.

Chest computed tomography to determine the coronary calcium score

The participants' CCS scores were determined through chest computed tomography with a Siemens Sensation 64-slice scanner in 2011/2012 and a Siemens 256-slice scanner in 2019. Calcification of the coronary arteries was evaluated with the Agatston method, acquiring prospective images at a thickness of 3 mm. Both studies were carried out in the same facilities (Hospital Moinhos de Vento of Porto Alegre, RS, Brazil) by the same evaluator, who was blinded to the identity of the individual in the report.

Statistical Analysis

Due to the probability that the effects of progression can differ, for proper interpretation of the results the participants were divided into 2 subgroups according to baseline calcium score (bCCS), i.e., bCCS = 0 and bCCS > 0.

Categorical variables were described as absolute and relative percentage frequencies, while continuous variables were described as means and standard deviation or median and 25/75 percentiles, as appropriate. Comparisons between the groups were made with the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and with Student's *t*-test or the Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Univariate analysis was performed with a logistic regression model to assess the association between demographic/laboratory variables and CCS progression > 10 units/year (it should be noted that this criterion was used for both groups and only in this analysis). Variables with a *p*-value ≤ 0.2 and/or clinical relevance were included in the multivariate analysis. The analyses were performed in SPSS 18.

The following values were considered as clinically significant CCS progression: variation > 5 units/year for individuals with bCCS = 0, and variation > 100 units/year for individuals with bCCS > 0, according to Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. (25).

## Results

The clinical characteristics of the 139 participants who completed both evaluations are shown in Table 1. Of these, 95 were habitual red wine drinkers (1 to 2 glasses/day) and 44 abstained from any form of alcohol. The following CCS were found at recruitment: 57 = 0 and 82 > 0. The estimated cardiovascular risk of the participants was predominantly intermediate (53.7% in drinkers with bCCS = 0; 75% in abstainers with bCCS = 0; 65.8% in drinkers with bCCS > 0; and 50% in abstainers with bCCS > 0). The prevalence of diabetes, smoking and obesity were low and similar between groups. Among individuals with bCCS = 0, the abstainers had a lower, but not statistically significant, prevalence of hypertension (6.2% vs. 24.4%,  $P = 0.154$ ).

In the lipid profile analysis, significantly higher HDL levels were observed among drinkers, both in the bCCS = 0 subgroup ( $52.7 \pm 14.2$  vs.  $44.4 \pm 9.9$ ,  $P = 0.038$ ) and in the bCCS > 0 subgroup ( $51.8 \pm 13.1$  vs.  $42.7 \pm 11.4$ ,  $P = 0.002$ ). LDL cholesterol was significantly higher among drinkers in the bCCS > 0 subgroup ( $147.7 \pm 31.4$  vs.  $130.2 \pm 36.1$ ,  $P = 0.026$ ) but was similar in the bCCS = 0 subgroup. Consumption of saturated and monounsaturated fatty acids was significantly higher among abstainers in the bCCS > 0 subgroup ( $22.9 \pm 9.1$  vs.  $16.1 \pm 5.1$ ,  $P = 0.001$  and  $23 \pm 7.6$  vs.  $18.1 \pm 6.3$ ,  $P = 0.003$ , respectively) (see nutritional results in the Supplemental File). It should also be pointed out that lower levels of ultrasensitive C-reactive protein were found among drinkers.

The participants were reevaluated a mean of 7.6 years after the first assessment (Table 2). Statin use increased during this period (20% in drinkers with bCCS = 0, 6% in abstainers with bCCS = 0, 39% in drinkers with bCCS > 0, and 39% in



abstainers with  $bCCS > 0$ ). Concomitantly, LDL cholesterol decreased in all groups, with no significant difference between groups. There was also a significant increase in systemic arterial hypertension diagnoses that was similar between groups (46% of drinkers vs. 37% of abstainers with  $bCCS = 0$ ,  $p = 0.683$  and 46% of drinkers vs. 32% of abstainers with  $bCCS > 0$ ,  $P = 0.24$ ).

The main results are shown in Table 3. Among participants with  $bCCS = 0$ , there was a progression among drinkers in absolute values and in the criterion  $> 5$  IU/year ( $14 \pm 31.7$  vs.  $2.5 \pm 8.3$ ,  $P = 0.063$  and 9.8% vs. 0%,  $p = 0.568$ , respectively), although this was not statistically significant. The prevalence of participants with  $CCS = 0$  in both assessments was higher among abstainers (75% vs. 51.2%,  $P = 0.139$ ). The incidence of composite outcome was low, with two cases among drinkers and none among abstainers.

Among participants with  $bCCS > 0$ ,  $bCCS$  was significantly higher among drinkers ( $205.6 \pm 316.8$  vs.  $86.1 \pm 137.1$ ,  $P = 0.022$ ). Regarding clinically significant progression ( $> 100$  IU/year), it was greater among drinkers, although not significantly so (11.1% vs. 0%,  $P = 0.090$ ). The incidence of events was also low, with four cases among drinkers and two among abstainers.

In the multivariate logistic regression analysis (Table 4), variables were included according to clinical relevance and the results of univariate analysis, with a progression greater than 10 units/year being considered significant, regardless of  $bCCS$ . Only statin use and cardiovascular risk stratification (intermediate and high risk) were significantly associated with  $CCS$  progression  $> 10$  units/year ( $P = 0.001$  and  $P = 0.010$ , respectively).

**Table 1.** Initial clinical and laboratory characteristics of participants with a baseline coronary calcium score = 0 and with baseline coronary calcium score > 0.

	Drinkers (n=41)	Abstainers (n=16)	P-value
<b>Baseline coronary calcium score = 0</b>			
Age (years)	57 ± 5	55 ± 4	0.063
Hypertension	10 (24.4%)	1 (6.2%)	0.154
Diabetes	0	0	-
Smoking	2 (4.9%)	1 (6.2%)	1
Sedentarism	1 (2.4%)	1 (6.2%)	0.486
Obesity	0	0	-
Family history of CAD	2 (4.9%)	3 (18.7%)	0.129
Statin use	1 (2.4%)	0	1
ASCVD - low risk (%)	2 (4.9%)	1 (6.2%)	
ASCVD - borderline risk (%)	14 (34.1%)	3 (18.7%)	0.494
ASCVD - intermediate risk (%)	22 (53.7%)	12 (75%)	
ASCVD - high risk (%)	3 (7.3%)	0	
Systolic blood pressure (mmHg)	137 ± 12	135 ± 15	0.732
Diastolic blood pressure (mmHg)	83 ± 9	82 ± 10	0.55
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 2.7	26 ± 2.6	0.435
Glucose (mg/dL)	99.8 ± 10.8	100.9 ± 8.6	0.708
Total cholesterol (mg/dL)	232.6 ± 35.1	229.9 ± 31.4	0.789
HDL (mg/dL)	52.7 ± 14.2	44.4 ± 9.9	0.038
LDL (mg/dL)	150.8 ± 30.8	147.2 ± 26.1	0.684
Triglycerides (mg/dL)	156 ± 157.9	185.9 ± 169.1	0.516
High-sensitivity CRP (mg/L)	1.5 ± 2.1	3.8 ± 11	0.282
Creatinine (mg/L)	0.95 ± 0.12	0.97 ± 0.13	0.701
SGOT (U/L)	26.5 ± 10.5	22.1 ± 3.4	0.012

SGPT (U/L)	47.9 ± 19.5	47 ± 8.2	0.791
1 glass of wine	10 (24.4%)	0	
1.5 glasses of wine	13 (31.7%)	0	
2.0 glasses of wine	18 (43.9%)	0	
	<b>Drinkers (n=54)</b>	<b>Abstainers (n=28)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline coronary calcium score &gt; 0</b>			
Age (years)	59 ± 5	58 ± 5	0.13
Hypertension	15 (27.8%)	11 (39.3%)	0.324
Diabetes	3 (5.5%)	1 (3.6%)	1
Smoking	2 (3.7%)	2 (7.1%)	0.603
Sedentarism	11 (20.4%)	10 (35.7%)	0.182
Obesity	0	0	-
Family history of CAD	9 (16.7%)	7 (25%)	0.390
Statin use	2 (3.7%)	2 (7.1%)	0.603
ASCVD - low risk (%)	4 (7.4%)	3 (10.7%)	
ASCVD - borderline risk (%)	7 (13%)	2 (7.1%)	
ASCVD - intermediate risk (%)	36 (66.7%)	18 (64.3%)	0.767
ASCVD - high risk (%)	7 (13%)	5 (17.9%)	
Systolic blood pressure (mmHg)	141 ± 12	144 ± 10	0.269
Diastolic blood pressure (mmHg)	84 ± 7	85 ± 8	0.383
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.6 ± 2.6	27.5 ± 2.1	0.081
Glucose (mg/dL)	109.4 ± 17.9	108.3 ± 21.2	0.805
Total cholesterol (mg/dL)	231.2 ± 34.4	208.2 ± 46.6	0.013
HDL (mg/dL)	51.8 ± 13.1	42.7 ± 11.4	0.002
LDL (mg/dL)	147.7 ± 31.4	130.2 ± 36.1	0.026
Triglycerides (mg/dL)	161.4 ± 135.6	174.5 ± 108.2	0.630
High-sensitivity CRP (mg/L)	1.42 ± 1.6	2 ± 3.5	0.451

Creatinine (mg/L)	0.97 ± 0.19	1.07 ± 0.15	0.028
SGOT (U/L)	25.4 ± 10.7	24 ± 6.8	0.439
SGPT (U/L)	45.2 ± 12.7	45.3 ± 8.3	0.959
1 glass of wine	18 (33.3%)	0	
1.5 glasses of wine	13 (24.1%)	0	
2.0 glasses of wine	23 (42.6%)	0	

**Table 2.** Clinical and laboratory characteristics in the follow-up of participants with baseline coronary calcium score = 0 and with baseline coronary calcium score > 0.

	<b>Drinkers (n=41)</b>	<b>Abstainers (n=16)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline coronary calcium score = 0</b>			
Age (years)	65 ± 5	63 ± 4	0.069
Hypertension	29 (70.7%)	7 (43.7%)	0.073
Diabetes	2 (4.9%)	0	1
Smoking	1 (2.4%)	0	1
Sedentarism	9 (21.9%)	5 (31.2%)	0.505
Obesity	7 (17.1%)	2 (12.5%)	1
Family history of CAD	11 (26.8%)	5 (31.2%)	0.752
Statin use	9 (21.9%)	1 (6.2%)	0.253
ASCVD - low risk	3 (7.3%)	1 (6.2%)	
ASCVD - borderline risk	0	3 (18.7%)	
ASCVD - intermediate risk	27 (65.8%)	8 (50%)	0.055
ASCVD - high risk	11 (26.8)	4 (25%)	
Systolic blood pressure (mmHg)	133 ± 13	145 ± 22	0.054

Diastolic blood pressure (mmHg)	77 ± 10	82 ± 12	0.117
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 3.3	26.7 ± 4.2	0.848
Glucose (mg/dL)	95.5 ± 11.2	87.6 ± 10	0.015
Total cholesterol ( (mg/dL)	204.6 ± 37.9	214.7 ± 43	0.388
HDL (mg/dL)	51.6 ± 13.7	47.8 ± 10.9	0.324
LDL (mg/dL)	129.7 ± 31.5	139.5 ± 30.8	0.289
Triglycerides (mg/dL)	116.8 ± 63.8	137.1 ± 101.6	0.418
High-sensitivity CRP (mg/L)	3.5 ± 6.9	4.8 ± 10.9	0.838
Creatinine (mg/L)	1.02 ± 0.11	1 ± 0.1	0.53
SGOT (U/L)	25.4 ± 9.7	24.2 ± 7.6	0.616
SGPT (U/L)	22.5 ± 11.3	24 ± 10.5	0.614
1 glass of wine (%)	11 (26.8%)	0	
1.5 glasses of wine (%)	9 (21.9%)	0	
2.0 glasses of wine (%)	21 (51.2%)	0	

	<b>Drinkers (N=54)</b>	<b>Abstainers (N=28)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline coronary calcium score &gt; 0</b>			
Age (years)	68 ± 5	65 ± 5	0.025
Hypertension	40 (74.1%)	21 (75%)	0.798
Diabetes	14 (25.9%)	7 (25%)	1
Smoking	2 (3.7%)	2 (7.1%)	0.603
Sedentarism	12 (22.2%)	11 (39.3%)	0.124
Obesity	11 (20.4%)	8 (28.6%)	0.420
Family history of CAD	18 (33.3%)	6 (21.4%)	0.314
Statin use	23 (42.6%)	13 (46.4%)	0.816
ASCVD - low risk	1 (1.8%)	0	
ASCVD - borderline risk	1 (1.8%)	4 (14.3%)	
ASCVD - intermediate risk	29 (53.7%)	15 (53.6%)	0.108

ASCVD - high risk	23 (42.6%)	9 (32.1%)	
Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 17	144 ± 20	0.052
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 ± 8	80 ± 11	0.097
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27.2 ± 3.2	28.6 ± 3.3	0.061
Glucose (mg/dL)	105.2 ± 22.1	105 ± 23.5	0.975
Total cholesterol (mg/dL)	189.3 ± 38.5	184.1 ± 43.6	0.58
HDL (mg/dL)	51.7 ± 11.21	47 ± 9.9	0.064
LDL (mg/dL)	115.2 ± 36.7	106.8 ± 41.8	0.350
Triglycerides (mg/dL)	111.8 ± 67.5	150.7 ± 69.8	0.012
High-sensitivity CRP (mg/L)	1.9 ± 2.5	4.7 ± 11.8	0.961
Creatinine (mg/L)	1.04 ± 0.13	1.06 ± 0.12	0.389
SGOT (U/L)	24.6 ± 8.9	24.4 ± 5.5	0.898
SGPT (U/L)	22 ± 10.4	25.2 ± 12.3	0.213
1 glass of wine	23 (42.6%)	0	
1.5 glasses of wine	7 (13%)	0	
2.0 glasses of wine	24 (44.4%)	0	

---

**Table 3.** Main results.

	<b>Drinkers (n=41)</b>	<b>Abstainers (n=16)</b>	<b>P-value</b>
<b>Participants with baseline coronary calcium score (CCS) = 0</b>			
Baseline CCS	0	0	1.0
Follow-up CCS	14 ± 31.7	2.5 ± 8.3	0.063
Absolute change in CCS	14 ± 31.7	2.5 ± 8.3	0.063
Progression > 5 units/year	4 (9.8%)	0	0.568
Measurement interval (years)	7.9 ± 0.2	7.4 ± 0.2	<0.001
Composite outcome	2 (4.9%)	0	1.0
	<b>Drinkers (n: 54)</b>	<b>Abstainers (n: 28)</b>	<b>P-value</b>
<b>Participants with baseline coronary calcium score (CCS) &gt; 0</b>			
Baseline CCS	205.6 ± 316.8	86.1 ± 137.1	0.022
Follow-up CCS	467.3 ± 645.5	212.2 ± 296.4	0.061
Absolute change in CCS	261.7 ± 378.7	126.1 ± 169.3	0.280
Progression >100 units/year	6 (11.1%)	0	0.090
Measurement interval (years)	7.9 ± 0.2	7.3 ± 0.1	<0.001
Composite outcome	4 (7.4%)	2 (7.1%)	1.0

**Table 4.** Results of multivariate analysis for coronary calcium score progression > 10 units/year.

	<b>RR (95%CI)</b>	<b>P-value</b>
Red wine consumption	1.41 (0.58 - 3.46)	0.448
Statin use	3.85 (1.73 – 8.61)	0.001
ASCVD - intermediate or high risk	4.22 (1.41 – 12.65)	0.010
Sedentarism	2.46 (0.90 – 6.76)	0.081
LDL cholesterol	0.99 (0.98 – 1.00)	0.104

## Discussion

The main result of our study was a trend toward a higher prevalence and degree of CCS progression among habitual red wine drinkers than abstainers. The association between alcohol exposure and atherosclerosis has been addressed in a number of studies, and the current literature describes several patterns: no significant association, association with U or J curves, or dose-dependent association (7-11). One of the largest and most important studies in this regard was derived from the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). In this study, McClelland et al. (6) evaluated men and women aged 45 to 84 years from widely varying ethnicities in six different American communities. The objective was to assess the prevalence, incidence and progression of coronary calcification over a period of 2 to 4 years. Although mild to moderate alcohol consumption was associated with a lower risk of CAD, no evidence of a protective association or a J curve was found between alcohol exposure and CCS. Although there was evidence that heavy consumption of spirits was associated with higher CCS, other alcoholic beverages were not associated with the prevalence, incidence or progression of CCS. It should be pointed out that our study involved a quantitative approach, while the MESA study employed a dichotomous approach (absence or presence of calcium). Moreover, our follow-up time was much longer, which may help explain the different findings.

Although our study does not have sufficient power to predict events, it is clear that CCS progression was favorable in both groups, which suggests good prognosis in this cohort, despite the fact that more than 75% of the participants belonging to groups had intermediate or high cardiovascular risk. The criteria used to define clinically significant progression were borrowed from MESA, a large study on CCS progression and the incidence of cardiovascular outcomes (25). This study included 5682 participants who were also divided according to bCCS (= 0 or > 0). In the bCCS = 0 group, progression > 5 units/year was associated with hazard ratios of 1.4 (1.0-1.9) for cardiovascular outcomes and 1.5 (1.1-2.1) for serious cardiovascular outcomes (acute



myocardial infarction and cardiovascular death). Among participants with bCCS > 0, progression > 100 units/year was associated with hazard ratios of 1.2 (1.1-1.4) and 1.3 (1.1-1.5) for cardiovascular outcomes and serious cardiovascular outcomes, respectively.

Numerous confounding factors could have interfered with our results, and it was impossible to adequately isolate them in the study design. Nevertheless, considering that numerous studies have associated moderate red wine consumption and lower cardiovascular risk, as well as that the prognosis of both groups was similar, we can hypothesize that the higher degree of calcification may have been due to plaque stabilization, which made the atherosclerotic disease of drinkers less prone to instability. This apparent paradoxical effect has already been described in studies on statins. In one of these studies (26), 3495 individuals were evaluated using intravascular ultrasound of the coronary arteries. They were divided according to statin dosage: high, moderate, low, and none. Intravascular ultrasound was repeated after a follow-up of 18-24 months, and it was found that the high-dose group had a higher degree of coronary lesion calcification and reduced atheroma volume compared to the low- and no-dose groups. The authors' conclusion was that statins induce plaque stabilization and, consequently, decrease the incidence of events. Another prospective study (27) evaluated 1225 patients with no history of coronary artery disease who underwent serial coronary artery angiotomography with an interval  $\geq 2$  years. Stenosis diameters, percentage of atheroma volume, plaque composition, and signs of high-risk plaque were evaluated. Statin use was associated with less progression of atherosclerosis volume and fewer signs of high-risk plaque, but with greater progression of plaque calcification, which suggests that statins induced a benign phenotypic transformation in plaque. Furthermore, a meta-analysis of 11 clinical trials on the subject found that statins had no effect on coronary calcification, despite reducing LDL levels (28).

As previously mentioned, statin use may have been a confounding factor in our study, since in the multivariate analysis it was significantly associated with CCS progression > 10 units/year. However statin users were similarly distributed between groups. In the vast majority of patients who began using statins, the prescription was based on the initial assessment; this intervention was decided upon because it was considered the most ethical option, despite the fact that it may have interfered with the final results.

Another factor related to CCS progression that we took into account was distinguishing groups by bCCS, since, as well as being a confounder, bCCS can also be considered part of the causal path between cardiovascular risk factors and CCS progression. People with a higher bCCS tend to have higher cardiovascular risk as well as more non-calcified plaque, which is likely to undergo a calcification process over time and, consequently, show greater progression. Therefore, in this study we analyzed these subgroups differently.

Despite extensive epidemiological support regarding the cardiovascular health benefits of light to moderate red wine consumption, there is still no consensus on the issue. The present study proposed a long-term assessment of CCS progression in habitual red wine drinkers and abstainers in an attempt to find distinctions among their atherosclerosis patterns. If, in fact, red wine protects against atherosclerosis, then the chronic drinkers should have been biologically younger and had less coronary calcification. However, contrary to our hypothesis, our data suggest that habitual red wine drinkers have greater coronary calcification and a tendency towards greater calcification progression than abstainers. In spite of this, neither group presented a clinically relevant progression.

Although there is a linear relationship between the extent of coronary calcification and plaque levels, an artery may have significant calcification in one area and yet rupture elsewhere, which suggests that calcification is not an all-or-nothing phenomenon but, rather, a continuum of disease progression. Therefore, it is important

to determine the type of lesion with non-invasive or invasive techniques to better predict which lesions will progress to thrombosis. Autopsy studies have shown that thin-cap fibroatheroma and plaque hemorrhages with large necrotic nuclei are precursors to future events and do not show large areas of calcification, while stable lesions show large areas of calcification without significant necrotic nuclei. Microcalcifications (dotted and fragmented) are a better predictor of unstable plaque, while macrocalcifications are a better predictor of plaque stability. A detailed analysis of imaging and pathology exams in living patients could resolve some of the controversy surrounding coronary calcification (29).

Therefore, despite being small and observational, this study may produce interesting hypotheses for future research, principally that further study of atherosclerotic plaque phenotypes in wine drinkers is necessary. Could there be a phenotypic change in the components of plaque that leads to their stabilization, as apparently occurs with statins? This may be fundamental to understanding the association between red wine and cardiovascular health.

Identifying calcification patterns associated with a good prognosis would avoid unnecessary repetition of CCS evaluation and confusion when interpreting the results, which could lead to unnecessary treatment and expense.

#### Limitations

This observational study was not designed to assess clinical outcomes and has insufficient power to do so. Moreover, some inferences were based on nonsignificant trends. The participants were not included through randomization, but were volunteers, which itself may represent a bias. The habit of consuming red wine can be linked to a lifestyle that includes other particular habits, which makes it very difficult to find similar controls. The study took place in a distinct community that is known for its above-average longevity, and numerous other lifestyle or even genetic factors could have interfered with the results.

## References

1. Arriola L, Martinez-Cambor P, Larrañaga N, Basterretxea M, Amiano P, Moreno-Iribas C, et al. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Heart* 2010; 96: 124-130.
2. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d671.
3. Djoussé L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2009; 120: 237-244.
4. Pavlidou E, Mantzourou M, Fasoulas A, Tryfonos C, Petridis D, Giaginis C. Wine: An aspiring agent in promoting longevity and preventing chronic diseases. *Diseases* 2018; 6: 73.
5. Budoff MJ, Young R, Burke G, Carr JJ, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J* 2018; 39: 2401-2408.
6. McClelland RL, Bild DE, Burke GL, Mukamal KJ, Lima JA, Kronmal RA. Alcohol and coronary artery calcium prevalence, incidence, and progression: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1593-1601.
7. Pletcher MJ, Varosy P, Kiefe CI, Lewis CE, Sidney S, Hulley SB. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 423-433.
8. Vliegenthart R, Oei HHS, Van den Elzen APM, Van Rooij FJA, Hofman A, Oudkerk M, et al. Alcohol consumption and coronary calcification in a general population. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2355-2360.

9. Ellison RC, Zhang Y, Hopkins PN, Knox S, Djoussé L, Carr JJ. Is alcohol consumption associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries and aorta?. *Am Heart J* 2006; 152: 177-182.
10. Yang T, Doherty TM, Wong ND, Detrano RC. Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 1999; 84: 802-806.
11. Tofferi JK, Taylor AJ, Feuerstein IM, O'Malley PG. Alcohol intake is not associated with subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2004; 148: 803-809.
12. Youssef G, Kalia N, Darabian S, Budoff MJ. Coronary calcium: new insights, recent data, and clinical role. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15: 325.
13. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115: 2722-2730.
14. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, Schmermund A, Roggenbuck U, Seibel R, et al. Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 339-345.
15. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–1345.
16. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenen R, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation* 2017; 136: 126-137.
17. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, Hod H, Boyko V, Fisman EZ, et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 271-275.

18. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1273-1282.
19. Saremi A, Bahn G, Reaven PD, VADT Investigators. Progression of vascular calcification is increased with statin use in Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care* 2012; 65: 2390-2392.
20. Henein M, Granåsen G, Wiklund U, Schmermund A, Guerci A, Erbel R, et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2015; 184: 581-586.
21. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, Frechette EH, Kang XJ, Maravilla KR, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1623-1629.
22. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Flores F, French WJ, Mao SS, et al. Mortality incidence of patients with non-obstructive coronary artery disease diagnosed by computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2011; 107: 10-16.
23. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014; 311: 271-278.
24. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn E, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646.
25. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1231-1239.

26. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1273-1282.
27. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1475-1484.
28. Henein MY, Owen A. Statins moderate coronary stenoses but not coronary calcification: results from meta-analyses. *Int J Cardiol* 2011; 153: 31-35.
29. Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, Kawakami R, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: Implications for plaque stability. *Atherosclerosis* 2020; 306: 85-95.

## SUPPLEMENTAL FILE

**Table 1.** Initial nutritional characteristics of participants with baseline CCS =0 and with baseline CCS >0.

	<b>Drinkers (n=41)</b>	<b>Abstainers (n=16)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline CCS =0</b>			
Calories (Kcal)	2219.5 ± 636.9	1994.3 ± 540.9	0.217
Saturated fat (g)	16.8 ± 6.1	19.9 ± 6.9	0.098
<b>Monounsaturated fat (g)</b>	18.3 ± 6.9	21.4 ± 6.8	0.136
<b>Polyunsaturated fat (g)</b>	11.3 ± 3.4	13.2 ± 5	0.099
Carbohydrates (g)	287.5 ± 108.7	268.6 ± 87.3	0.537
Protein (g)	98.7 ± 30.1	96.4 ± 29.7	0.799
Fiber (g)	29.6 ± 15.7	26.1 ± 14.1	0.438
Dietary alcohol (g)	36.9 ± 9.3	0	
	<b>Drinkers (n=54)</b>	<b>Abstainers (n=28)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline CCS &gt;0</b>			
Calories (Kcal)	2027.7 ± 424.3	1873.3 ± 515.8	0.151
Saturated fat (g)	16.1 ± 5.1	22.9 ± 9.1	0.001
<b>Monounsaturated fat (g)</b>	18.1 ± 6.3	23 ± 7.6	0.003
<b>Polyunsaturated fat (g)</b>	12.5 ± 5.8	13.2 ± 3.5	0.546
Carbohydrates (g)	239.5 ± 65.2	235.7 ± 82.5	0.821
Protein (g)	93.5 ± 20.1	90.9 ± 27	0.622
Fiber (g)	25.1 ± 9.8	24.2 ± 12.6	0.726
Dietary alcohol (g)	33 ± 9.9	0	



**Table 2.** Nutritional characteristics in the follow-up of participants with baseline CCS = 0 and CCS basal>0.

	<b>Drinkers (n=41)</b>	<b>Abstainers (n=16)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline CCS = 0</b>			
Calories (Kcal)	2129.7 ± 465	1966.6 ± 373.8	0.216
Saturated fat (g)	19.4 ± 7.2	19.7 ± 8.1	0.872
<b>Monounsaturated fat (g)</b>	22.2 ± 7.1	21.7 ± 8	0.821
<b>Polyunsaturated fat (g)</b>	11.2 ± 3.7	8.2 ± 2.6	0.004
Carbohydrates (g)	258.5 ± 71.1	265.7 ± 55.6	0.718
Protein (g)	97.5 ± 26.6	98.7 ± 27	0.872
Fiber (g)	27.8 ± 10.4	30.2 ± 12.4	0.475
Dietary alcohol (g)	28.3 ± 9.1	0	
	<b>Drinkers (N=54)</b>	<b>Abstainers (N=28)</b>	<b>P-value</b>
<b>Baseline CCS &gt;0</b>			
Calories (Kcal)	1969.5 ± 388.7	1866.6 ± 417.2	0.271
Saturated fat (g)	18.3 ± 5.8	18.4 ± 5.4	0.939
<b>Monounsaturated fat (g)</b>	20.6 ± 5.9	19.5 ± 5.6	0.435
<b>Polyunsaturated fat (g)</b>	9.9 ± 3.8	9.1 ± 3.2	0.312
Carbohydrates (g)	234.9 ± 62.4	257.8 ± 67.3	0.129
Protein (g)	89.3 ± 19.9	95 ± 22.5	0.247
Fiber (g)	24.9 ± 8.3	29.6 ± 11.2	0.033
Dietary alcohol (g)	26.3 ± 9.3	0	<0.001

## 8- CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do extenso suporte epidemiológico a cerca dos benefícios do consumo leve a moderado de vinho tinto sobre a saúde cardiovascular, ainda não existe um consenso sobre o tema.

O presente estudo propôs uma avaliação de longo prazo a cerca da progressão do escore de cálcio coronariano em bebedores habituais de vinho tinto e abstêmios, tentando avaliar possíveis distinções nos padrões de aterosclerose. Se, de fato, vinho tinto oferece proteção contra aterosclerose, então, bebedores crônicos deveriam ser biologicamente mais jovens e ter menos calcificação coronariana.

Contrariamente a nossa hipótese, nossos dados sugerem que bebedores habituais de vinho tinto apresentam maior prevalência e uma tendência a maior progressão de calcificação coronariana quando comparados a abstêmios. Apesar disso, nenhum dos grupos apresentou uma progressão considerada clinicamente relevante de forma significativa.

Muitos estudos recentes identificaram situações nas quais a calcificação arterial pode não indicar um pior prognóstico. Estas incluem atletas de alta performance, placas carotídeas calcificadas, pacientes com angina estável e uso prolongado de estatina. A fisiopatologia da doença aterosclerótica, na prevenção secundária, engloba reparo da placa e cicatrização através da substituição progressiva do núcleo lipídico por fibrose e calcificação. Placas calcificadas são consideradas estáveis, com menos propensão a ruptura e associadas com menor risco de eventos coronarianos adversos, incluindo mortalidade. Estes achados levantam a possibilidade de que determinados padrões de calcificação podem estar associados com menor risco para eventos clínicos.

Apesar de ser um estudo observacional pequeno, pode ter gerado algumas hipóteses interessantes a serem estudadas de forma mais adequada no futuro. A principal é o estudo mais aprofundado dos fenótipos das placas ateroscleróticas presentes em bebedores de vinho. Poderia ocorrer uma alteração fenotípica dos componentes da placa que levem a sua estabilização a semelhança do que parece ocorrer com as estatinas? Esta pode ser uma peça fundamental no entendimento do binômio consumo de vinho tinto e saúde cardiovascular.

Identificar situações em que o padrão de calcificação pode estar associado a bom prognóstico poderá suportar a recomendação de não repetir ECAC em série, evitando assim confusão na interpretação dos resultados, o que poderia gerar tratamentos e gastos desnecessários.