

Efecto del Vino Tinto Asociado al Ejercicio Físico en el Sistema Cardiovascular de Ratonés Espontáneamente Hipertensos

Paulo Roberto Soares Filho, Iran Castro, Adriene Stahlschmidt

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul - Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Fundamento: Práctica de ejercicio físico (EF) es eficiente en el tratamiento y en la prevención de la hipertensión, asociada a la mejora del perfil lipídico y de la función contráctil cardíaca. Consumo moderado y regular de bebidas alcohólicas, como vino tinto, desempeña efecto cardiovascular protector. Polifenoles de la bebida presentan propiedades antioxidantes, beneficiando vasos sanguíneos. Hay pocas evidencias sobre el consumo de vino tinto asociado al EF y las influencias en el sistema cardiovascular.

Objetivo: Investigar el efecto de la interacción entre el EF y el consumo moderado de vino tinto en la presión arterial sistólica (PAS), lipoproteína de alta densidad (HDL), desempeño físico y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ratones espontáneamente hipertensos (SHR).

Métodos: Muestra de 32 SHR distribuidos en cuatro grupos: grupo vino y ejercicio (GVE), grupo vino (GV), grupo ejercicio (GE) y grupo control (GC). Dosis de vino tinto, equivalentes al consumo moderado en humanos, fueron administradas por gavage, durante diez semanas, simultáneas al período de EF, realizado en cinta. Los SHR recibieron 3,715 ml/kg/día de vino. El desempeño físico fue analizado por test de esfuerzo (TE), y la FEVI fue obtenida por medidas ecocardiográficas. La medición de la PAS ocurrió antes y después del protocolo del EF.

Resultados: Se demostró reducción significativa de la PAS en los grupos de intervención, comparados al GC. Al final del protocolo, el GVE presentó la mayor reducción. Así como en la PAS, el GVE presentó mejor resultado en los niveles de HDL. No hubo diferencia significativa en el desempeño físico y en la FEVI entre los grupos.

Conclusión: El EF asociado a la ingesta moderada de vino tinto ejerce efecto cardioprotector en la PAS y en la HDL de SHR. El desempeño físico y la FEVI no son alterados. (Arq Bras Cardiol 2011;96(4):277-283)

Palabras clave: Vino/utilización, ejercicio, hipertensión/prevención y control, colesterol HDL, sistema cardiovascular.

Introducción

Elevación de la presión arterial (PA) representa factor de riesgo independiente, lineal y continuo para la enfermedad cardiovascular¹. Una de las principales limitaciones en el control de la hipertensión está fundada en el concepto de que esa enfermedad es compleja y poligénica y sufre influencia de factores ambientales como dieta, ingesta de sal y obesidad, entre otros².

Por la facilidad en la obtención de los niveles presóricos elevados, el ratón espontáneamente hipertenso (SHR - *spontaneously hypertensive rats*) es el modelo animal de hipertensión más utilizado³. Los SHR son prehipertensos en las primeras seis a ocho semanas de vida. La hipertensión se establece entre 12 y 14 semanas. El desarrollo de la hipertensión se caracteriza por aumento de la resistencia

vascular periférica, hiperactividad simpática y aumento de la frecuencia cardíaca³.

El ejercicio físico (EF) proporciona beneficios al sistema cardiovascular, utilizado y comprobado por algunos experimentos⁴⁻⁷ como medida no farmacológica eficiente en el tratamiento y en la prevención de la hipertensión. Ese efecto hipotensor es causado principalmente por la reducción del débito cardíaco asociada a la caída de la frecuencia cardíaca⁷ y a la reducción de la resistencia vascular periférica⁶. La práctica de EF también confiere mejora al perfil lipídico⁸ y a la función contráctil cardíaca⁹.

El consumo moderado de algunos tipos de bebidas alcohólicas, entre las cuales el vino tinto (una a dos dosis diarias), presenta asociación inversa con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC)^{10,11}. En metanálisis¹² que envolvió 13 estudios, los beneficios del vino tinto incorporaron más sustentación, pues se demostró reducción de 32% en el desarrollo de enfermedad arterosclerótica en los consumidores de la bebida. Los polifenoles presentes en el vino tinto pueden ayudar a la manutención de la salud de los vasos sanguíneos¹¹.

Pocas evidencias existen sobre el consumo de vino tinto asociado al EF y sobre sus influencias en el sistema

Correspondencia: Iran Castro •

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia - Av. Princesa Isabel 395 - 90620-000 - Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: iran.castro@cardiologia.org.br

Artículo recibido el 25/03/10; revisado recibido el 09/08/10; aceptado el 18/08/10.

cardiovascular¹³. Está establecido que el alcohol, en dosis moderadas, desempeña efecto protector en el sistema cardiovascular. Los polifenoles presentes en el vino tinto son dotados de propiedades antioxidantes que actúan benéficamente en los vasos sanguíneos¹⁴⁻¹⁶. El EF regular está demostrado como un agente controlador y regulador de la presión arterial (PA)^{17,18}. De esa forma, el experimento buscó investigar el efecto de la interacción entre el EF y el consumo moderado de vino tinto en la presión arterial sistólica (PAS), HDL-colesterol, desempeño físico (DF) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ratones hipertensos.

Métodos

Muestra

Fueron utilizados 32 ratones SHR machos, con edad de tres meses ($338,84 \pm 21,25$ g), obtenidos en el bioterio de la Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP). Los animales permanecieron en ambiente con temperatura controlada (20° C a 25° C), con ciclo claro/oscuro (12/12 horas), alimentados con ración balanceada para roedores y agua (*Ad libitum*). Los ratones fueron distribuidos en cuatro grupos experimentales: grupo vino y ejercicio (GVE), grupo vino (GV), grupo ejercicio (GE) y grupo control (GC). Dosis de vino de 3,715 ml/kg/día (mantenidas las proporciones entre el consumo diario considerado moderado para un humano de 70 kg y escalonadas para un ratón de aproximadamente 0,333 kg)^{19,20}. Fueron administradas por medio de gavaje, durante diez semanas, cinco veces por semana, al comienzo de la mañana.

Protocolos experimentales

Dosis de vino de 3,715 ml/kg/día fueron administradas por medio de gavaje, durante diez semanas (cinco veces por semana, al comienzo de la mañana). El vino utilizado fue el Dal Pizzol Cabernet Sauvignon (Rio Grande do Sul, Brasil), con 12% de alcohol en la composición. El protocolo de entrenamiento físico, que tuvo la misma duración, fue realizado cinco veces por semana al comienzo de la noche y se basó en el método de variación de intensidad, siempre respetando los límites entre 40 y 70% de la capacidad máxima. Los ratones que se ejercitaron fueron adaptados a la cinta (específica para ratones, marca Inbramed, Brasil) antes del primer test de esfuerzo y del comienzo del protocolo de entrenamiento, que inició con duración diaria de 20 minutos y tuvo un aumento gradual hasta llegar a 60 minutos. El estudio sigue las normas establecidas en el *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996)* y en los *Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA)*.

Test de esfuerzo (TE)

Fue realizado en tres momentos del estudio (inicio, medio y final del protocolo de entrenamiento) y consistía en iniciar con la velocidad de 0,3 km/h y aumentarla (0,3 km/h) cada tres minutos hasta la intensidad para fatigar a cada ratón²¹. Los TE fueron aplicados solamente a los grupos que realizaron entrenamiento físico (GVE y GE).

Medición de la PAS y análisis del plasma

La medición de la PAS fue realizada en la cola de los ratones, en dos momentos: entre el décimo y el quinto día antes del inicio del protocolo y entre el quinto y el décimo día después del final del protocolo (inicio y final del protocolo de entrenamiento físico). El equipamiento utilizado fue el MP100 WSW, Biopac Systems (Santa Barbara, CA, USA). Al final del experimento, los ratones fueron sedados con quetamina (50 mg/kg) y xilazina (20 mg/kg) y sacrificados por el método de desplazamiento cervical, siendo realizada, en este momento, la colecta de sangre por medio de punción cardíaca. Los niveles séricos de HDL fueron medidos por medio del método colorimétrico enzimático homogéneo.

Ecocardiografía

Los animales fueron sedados con quetamina (1 mcl/g) y xilazina (0,5 mcl/g), y, después, como preparación para el examen, el pelo de la región pectoral fue removido. La ecocardiografía fue realizada por medio del equipamiento Philips, con transductor de 7,5 MHz. Las imágenes fueron guardadas y las mediciones fueron realizadas separadamente por dos observadores independientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue la medida elegida para análisis subsecuente. No hubo variación entre los análisis realizados por los diferentes observadores.

Análisis estadístico

Los datos están presentados en media y desvío estándar. Los resultados fueron verificados estadísticamente por medio de test t de Student, pareado para la comparación de la medida inicial con la final. Para comparar los resultados entre los grupos, fue utilizado el test de análisis de variancia (ANOVA). Las comparaciones múltiples, entre los grupos, del resultado de la diferencia de la PAS inicial a la PAS final fueron hechas por el test Tukey. El software utilizado fue el SPSS, versión 13.0.

Resultados

Presión arterial sistólica

La Tabla 1 demuestra los resultados relativos a la PAS, siendo el valor *p* presentado en relación al nivel de significación entre la diferencia de la PAS inicial y la de la PAS final dentro del propio grupo. Cuando esa diferencia fue comparada entre los grupos, todos presentaron significación ($p < 0,001$) en relación al GC. El GVE mostró una reducción significativa entre la primera y la segunda medición, siendo ese grupo el que demostró mayor reducción en la PAS. Cuando fue comparado a los otros grupos, esa diferencia entre el inicio y el final del protocolo fue significativa en relación al GV y al GC ($p < 0,001$). Por otro lado, comparado al grupo que practicó solamente actividad física (GE), la diferencia de la PAS inicial a la PAS final, a pesar de ser mayor, no presentó significación ($p = 0,83$). El ejercicio físico de forma aislada demostró ser eficiente en el control de la hipertensión en SHR, pues, en nuestro experimento, el GE obtuvo una reducción significativa entre la primera y segunda medición. Cuando fue comparado a los otros grupos, esa diferencia de la PAS inicial a la PAS final fue significativa en relación al GV y al GC ($p < 0,001$).

Artículo Original

Entre nuestros grupos experimentales, el GV presentó una pequeña reducción en la media de la PAS. Sin embargo, cuando fue comparada al GC, la diferencia entre la PAS inicial y la final fue significativa ($p < 0,001$).

Desempeño físico (DF)

El DF de los ratones fue medido por medio de test de esfuerzo (TE) en el inicio, medio y final de las diez semanas de protocolo de entrenamiento físico. El TE fue aplicado solamente en los dos grupos que realizaron ejercicio (GE y GVE). La media de la distancia recorrida en el último TE por el GVE mostró una diferencia no significativa ($p = 0,385$) con relación al GE. En la comparación entre el primero y el último TE, el GVE mostró un aumento en 62,6% en la distancia recorrida, mientras que el GE aumentó 60,5% la distancia recorrida en el primer TE (Gráfico 1).

Lipoproteína de alta densidad

Los niveles séricos de la lipoproteína de alta densidad (HDL) fueron analizados al final del protocolo de entrenamiento y consumo de vino (Gráfico 2), demostrándose niveles más elevados de HDL en el GVE, con significación estadística,

cuando fue comparado al GC ($p = 0,019$) y al GE ($p = 0,042$). En la comparación con el GV, el GVE presentó mayores niveles HDL, sin embargo, no significativos ($p > 0,05$). En el GE, el nivel de HDL sanguíneo no se diferenció significativamente del GC ($p = 0,946$) - Tabla 2.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

El examen ecocardiográfico fue realizado antes y después del protocolo de las intervenciones del estudio. A pesar de no haber diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,579$), los resultados muestran, en el GVE, un aumento no significativo ($p = 0,077$) entre la primera y la segunda medición de la FEVI, siendo ese grupo el que más aumentó la FEVI. Así como el GVE, los otros grupos del experimento presentaron, en menor proporción, un aumento en la FEVI, estando los resultados dispuestos en la Tabla 3. A pesar del crecimiento de la FEVI en todos los grupos, ninguno presentó significación para un valor $p < 0,05$.

Discusión

El ejercicio físico regular parece ser una de las principales terapias utilizadas en la prevención del desarrollo de

Tabla 1 - Presión arterial sistólica (mmHg)

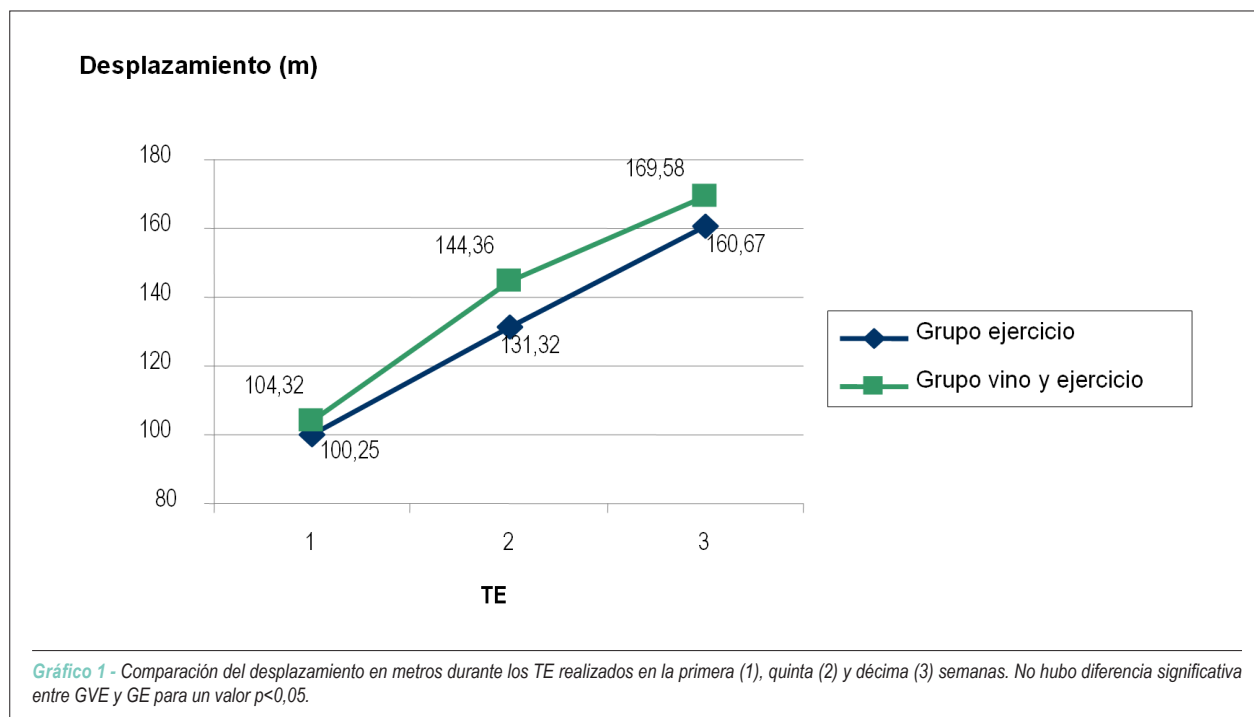
Grupo	PAS inicial	PAS final	PAS inicial - PAS final	P
GVE	189,65	164,60	25,05 ± 5,85 *	$p < 0,001$
GE	189,82	167,37	22,45 ± 6,37 *	$p < 0,001$
GV	185,90	180,17	5,72 ± 5,97 *	$p = 0,030$
GC	191,22	200,42	-9,20 ± 6,27	$p = 0,004$

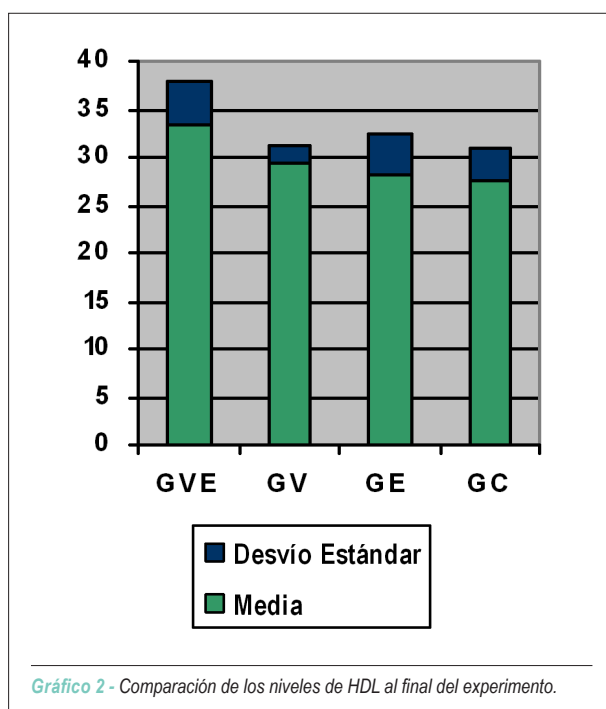
* $p < 0,001$, cuando es comparado al grupo control.

Tabla 2 - HDL, nivel sérico evaluado al final del estudio (mg/dl)

Grupo	n	HDL	Desvío estándar
GVE	7	33,38	4,438
GV	8	29,25	1,909
GE	8	28,25*	4,234
GC	8	27,43*	3,359

*Diferencia significativa, cuando es comparado al GVE ($p < 0,05$).





la enfermedad cardiovascular, pues provoca una serie de respuestas fisiológicas, resultantes de adaptaciones autonómicas y hemodinámicas que van a influenciar al sistema cardiovascular^{6,22} y, cuando asociadas a las alteraciones en la dieta, influyen positivamente casi todos los factores de riesgo⁶. Con relación a la dieta, el consumo moderado de vino tinto está asociado a una significativa reducción de riesgo cardiovascular¹², aun para individuos que utilizan una dieta rica en grasa saturada, situación paradójica encontrada en algunos países, como Francia. Nuestros resultados confirman y siguen esos conceptos, pues encontramos, en nuestros datos, una significativa reducción en marcadores de riesgo cardíaco. Ambos grupos de ratones hipertensos que recibieron las intervenciones de forma aislada, ejercicio o vino, demostraron reducción de la PAS. Sin embargo, el principal resultado de ese experimento fue haber encontrado, en el grupo que asoció el programa de entrenamiento físico y el consumo en dosis moderadas de vino tinto, a mayor reducción en la PAS entre los grupos del estudio.

Siendo el ejercicio físico un reconocido agente hipotensor tanto en humanos como en animales^{4,5,17}, entender los mecanismos de ese efecto, que pueden diferir de acuerdo

con el tipo de ejercicio empleado y la población estudiada, es importante para su utilización terapéutica. El efecto de un programa de ejercicio físico con intensidad de 60% del VO_2 máximo y duración de cuatro meses en individuos hipertensos controlados fue analizado por Monteiro et al²³, mostrando, en los resultados, una caída de 6% en la PAS, asociada a una mejora en el acondicionamiento cardiorrespiratorio y aumento en los niveles de HDL. El principal mecanismo atribuido a ese resultado es la reducción del débito cardíaco asociado a la caída de la frecuencia cardíaca⁷. La reducción de la resistencia vascular periférica contribuye al efecto hipotensor causado por el entrenamiento físico⁶.

Melo et al²¹ investigaron y compararon, en ratones SHR y Wistar-Kyoto, los efectos de un programa de ejercicio físico con duración de 13 semanas e intensidad entre 50% y 60% de la capacidad máxima. Los resultados mostraron que solamente los ratones SHR entrenados redujeron la PA significativamente (en media, 15 mmHg) en relación a los ratones del grupo control, confirmando el efecto hipotensor más pronunciado del acondicionamiento físico en hipertensos. El crecimiento y la proliferación de pequeñas vénulas así como la regresión de la hipertrofia de las paredes de las arteriolas son ajustes compensatorios causados por el entrenamiento físico y fueron indicados como contribuyentes para el efecto hipotensor.

Otro mecanismo causado por el ejercicio físico es la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, que está asociada a la reducción de la PA. Bertagnoli et al²⁴ midieron la PA y la concentración de norepinefrina en el tejido cardíaco de ratones SHR que participaron de un programa de ejercicio físico, con duración de diez semanas. Los resultados mostraron, en el grupo entrenado, una reducción de la concentración de norepinefrina en el tejido cardíaco, justificando la caída de la PA de los animales, siendo ese hecho asociado a la disminución de la actividad del sistema simpático. Anteriores a esos hallazgos, mecanismos hemodinámicos, como la reducción del débito cardíaco asociada a la bradicardia de reposo, fueron descriptos como responsables por la atenuación de la hipertensión arterial en ratones SHR que participaron de un programa de ejercicios con intensidad leve a moderada, correspondiendo a 55% del VO_2 máximo²⁵.

El consumo de alcohol también puede influenciar la PA. Estudios experimentales, con el linaje SHR, demostraron que la administración crónica de dosis moderadas de etanol previene la elevación de la PA consecuencia de la edad²⁶. Cuando el efecto del consumo de esa sustancia es analizado de manera aguda, dosis moderadas proporcionan caída de la PA en SHR²⁷. Cuando la bebida consumida es el vino

Tabla 3 - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Grupo*	FEVI inicial (media ± DP)	FEVI final (media ± DP)	FEVI inicial - FEVI final	p
GVE	87,28 ± 8,47	94,04 ± 4,58	- 6,76	p = 0,077
GV	89,57 ± 6,45	93,52 ± 3,65	- 3,94	p = 0,154
GE	86,87 ± 5,66	89,52 ± 2,10	- 2,64	p = 0,248
GC	91,28 ± 2,99	93,78 ± 3,20	-2,49	p = 0,135

*La comparación, entre los grupos, de la diferencia FEVI inicial y de la FEVI final, no fue significativa (p = 0,579).

tinto, los polifenoles, independientemente de la presencia o no del alcohol, desempeñan papel cardioprotector, por medio de la acción antioxidante del LDL-colesterol^{11,14,15} e inhibidora de la expresión de proteínas proinflamatorias¹⁶. Estudios que utilizaron suplementación de compuesto con los mismos componentes del vino tinto, aunque libre de alcohol, demostraron que, tanto en conejos²⁸ como en ratones²⁹ hipercolesterémicos, el compuesto fenólico tuvo un papel antitrombótico debido a la inhibición de la agregación plaquetaria.

Los polifenoles son normalmente divididos en dos grupos, los flavonoides y los no flavonoides. Los flavonoides más presentes en el vino tinto son: quercetina, flavonoles, tanino y catequinas. Entre los no flavonoides, destaca el resveratrol (3,4,5-trihidro-stilbeno)³⁰. Sustancia capaz de mejorar la expresión endotelial de la NO sintasa, liberando más óxido nítrico (NO) a las células endoteliales³¹, así como inhibir la síntesis de la endotelina-1, el más potente vasoconstrictor derivado del endotelio³². El resveratrol y otros polifenoles están ausentes en la mayoría de las frutas y de los vegetales normalmente utilizados. Así, el consumo de vino tinto podría constituirse en la única fuente en la dieta, aun más porque la fermentación de la bebida lleva al enriquecimiento del contenido total de polifenoles, y, mejor aun, la solubilización de los polifenoles resulta en su mayor biodisponibilidad³³.

La lipoproteína de alta densidad fue otro marcador de riesgo analizado en nuestro experimento. El consumo moderado de alcohol causa un aumento en los niveles de HDL-colesterol, pudiendo llegar a 12% en humanos³⁴, siendo ese aumento resultado de la elevación en las subfracciones HDL2 y HDL3, y apoA-1 y apoA-2, lo que proporciona un eficiente transporte reverso de las moléculas de LDL. El acondicionamiento físico también impulsa los niveles de HDL, siendo ese un tratamiento no medicamentoso que comprobadamente mejora el perfil lipídico^{8,35}.

Así como en los resultados de la PA, el grupo que asoció entrenamiento físico con dosis moderadas de vino tinto mostró el mejor resultado en los niveles séricos de HDL. Otro dato interesante fue que el GV presentó índice de HDL más alto que el GE, que, por su vez, aun demostró mejor resultado que el GC. El hecho de no ser posible verificar el nivel de HDL inicial de los ratones participantes del estudio debilitó el poder de los resultados relativos a los niveles de esa lipoproteína, aun sabiendo que los SHR poseen característica isogénica. En ratones hipertensos que practicaron actividad física durante seis semanas, con intensidades entre 30 y 60%, hubo un aumento significativo ($p < 0,001$) en los niveles de HDL en relación a los SHR sedentarios²⁸.

Un indicador de adaptación al entrenamiento físico encontrado en nuestro estudio fue la evolución del desempeño de los ratones en los TE realizados. El programa de acondicionamiento realizado en ese experimento proporcionó un aumento de cerca de 60% en la distancia recorrida por los ratones en el último TE. Es importante resaltar que el desempeño del grupo que recibió vino durante el protocolo de ejercicios no se diferenció del grupo que realizó solamente ejercicio.

La sobrecarga presórica en la hipertensión resulta en hipertrofia cardíaca patológica, teniendo como consecuencia la reducción de la función cardíaca y pudiendo llevar al cuadro de insuficiencia cardíaca³⁶. El ejercicio también está relacionado con alteraciones estructurales cardíacas en SHR, sin embargo, la hipertrofia desencadenada por el entrenamiento físico es benéfica al sistema cardiovascular y definida como fisiológica⁹. La reproductibilidad de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido demostrada universalmente, siendo la medida preferida para expresar la integralidad de la contracción cardíaca. De esa forma, la FEVI es utilizada como una óptima expresión del desempeño mecánico del ventrículo izquierdo³⁷.

El modelo SHR es considerado muy similar al modelo de hipertensión humana y conduce a insuficiencia cardíaca³. Examen ecocardiográfico fue utilizado para demostrar aumento del volumen diastólico y sistólico, así como reducción de la FEVI en SHR después de los 18 meses de vida³⁸. Dentro de nuestra muestra, las intervenciones no causaron diferencia significativa de la FEVI, a pesar de que el grupo GVE presentó el mejor resultado en la comparación de la FEVI entre el primer y el segundo examen ecocardiográfico. El efecto del EF en el tratamiento de ratones hipertensos con insuficiencia cardíaca (SHHF) parece diferir de acuerdo con la intensidad del entrenamiento físico. Emter et al³⁹ aplicaron un protocolo de EF de baja intensidad en SHHF y obtuvieron como resultado un retardo en la llegada de la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, Schultz et al⁴⁰ demostraron que el EF en exceso desencadena efectos deletéreos en el remodelado cardíaco y puede acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca de SHHF.

Conclusión

En modelo animal SHR, la asociación del vino tinto al ejercicio físico mostró efectos benéficos, disminuyendo significativamente la presión arterial sistólica. Sin embargo, no hubo diferencia en relación al grupo con intervención de solamente ejercicio, pero significativamente mayor que en el grupo con solamente ingesta de vino. Este, por su vez, presentó reducción de la presión arterial en comparación con el grupo control. Esa asociación mostró también elevación significativa de los niveles de HDL en comparación con los ratones que sufrieron intervenciones aisladas. Resaltemos, aun, que, en ese modelo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no sufrió influencia por las intervenciones aplicadas y que el desempeño físico no fue perjudicado por el consumo moderado de vino.

Agradecimientos

Este estudio fue apoyado por la ABE (*Associação Brasileira dos Enólogos*). Los autores le agradecen al equipo del laboratório de investigación experimental del IC/FUC (Porto Alegre, RS - Brasil).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

Este estudio fue financiado parcialmente por la Asociación Brasileña de Enólogos.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de maestría de Paulo Roberto Soares Filho por el *Instituto de Cardiologia de Porto Alegre*.

Referencias

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Krieger JE, Drager LF, Pereira AC, Krieger EM. Genética e hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(3):499-507.
- Rhoden EL, Rhoden CR. Princípios e técnicas em experimentação animal. Porto Alegre: Editora UFRGS; 2006.
- Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension*. 2000;36(6):1018-22.
- Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):507-16.
- Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(6):513-6.
- Nami R, Mondillo S, Agrícola E, Lenti S, Ferro G, Nami N, et al. Aerobic exercise training fails to reduce blood pressure in nondipper-type hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 1):593-600.
- Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*. 2004;34(6):371-418.
- Fagard RH. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin*. 1997;15(3):397-412.
- Goldberg JJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. AHA Science Advisory: wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the nutrition committee, council on cardiovascular nursing of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(3):472-5.
- Szmitko PE, Verma S. Antiatherogenic potential of red wine: clinician update. *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):2023-30.
- Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105(24):2836-44.
- Kaplan NM. Alcohol and hypertension. *Lancet*. 1995;345(8955):1588-9.
- Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, Tanahashi H, Koda H, Amachi T, et al. Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine. *Lancet*. 1994;344(8930):1152-9.
- Kerry NL, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis*. 1997;135(1):93-102.
- Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, Flesch M, Erdmann E, Böhm M. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the "French paradox" *FASEB J*. 2002;16(14):1952-60.
- Mion Jr D, Kohlmann Jr O, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAM, Praxedes JN, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):e24-e79.
- Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev paul Educ Fis*. 2004;18(nº especial):21-3.
- Celotti E, Ferrarini R, Zironi R, Conte LS. Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone. *J Chromatogr A*. 1996;730(1-2):47-52.
- Bertelli A, Bertelli AA, Gozzini A, Giovannini L. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res*. 1998;24(3):133-8.
- Melo RM, Martinho Jr. E, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension*. 2003;42(4):851-7.
- O'Keefe JH, Nelson J, Harris WB. Lifestyle change for coronary artery disease. *Postgrad Med*. 1996;99(2):89-106.
- Monteiro HL, Rolim LMC, Squinca DA, Silva FC, Ticianeli CCC, Amaral SL. Exercise program effectiveness on physical fitness, metabolic profile and blood pressure of hypertensive patients. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(2):107-12.
- Bertagnoli M, Schenkel PC, Campos C, Mostarda CT, Casarini DE, Belló-Klein A, et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1188-93.
- Véras-Silva AS, Mattos KC, Gava NS, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Low-intensity exercise training decreases cardiac output and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1997;273(6 Pt 2):2627-31.
- Guillaume P, Jankowski M, Gianoulakis C, Gutkowska J. Effect of chronic ethanol consumption on the atrial natriuretic system of spontaneously hypertensive rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(9):1653-61.
- El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Acute hemodynamic effects of ethanol in conscious spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(2):285-92.
- Da Luz PL, Serrano Jr CV, Chacra AP, Monteiro HP, Yoshida VM, Furtado M, et al. The effect of red wine on experimental atherosclerosis: lipid-independent protection. *Exp Mol Pathol*. 1999;65(3):150-9.
- De Curtis A, Murzilli S, Di Castelnuovo A, Rotilio D, Donati MB, De Gaetano G, et al. Alcohol-free red wine prevents arterial thrombosis in dietary-induced hypercholesterolemic rats: experimental support for the 'French paradox'. *J Thromb Haemost*. 2005;3(2):346-50.
- Van de Wiel A, Van Golde PHM, Hart HC. Blessings of the grape. *Eur J Intern Med*. 2001;12(6):484-9.
- Wallerath T, Poleo D, Li H, Forstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(3):471-8.
- Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature*. 2001;414(6866):863-4.
- Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem*. 1997;30(2):91-113.
- Linn S, Carroll M, Johnson C, Fulwood R, Kalsbeek W, Briefel R. High-density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in US white and black adults: data from NHANES II. *Am J Public Health*. 1993;83(6):811-6.
- Toth PP. Cardiology patient page: the "good cholesterol": high-density lipoprotein. *Circulation*. 2005;111(5):89-91.
- Richey PA, Brown SP. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. *J Sports Sci*. 1998;16(2):129-41.
- Gottschall CAM. Dinâmica cardiovascular: do miócito à maratona. São Paulo: Atheneu; 2005.

Artículo Original

-
38. Bing OH, Brooks WW, Robinson KG, Slawsky MT, Hayes JA, Litwin SE, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from compensated left ventricular hypertrophy to failure. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(1):383-96.
39. Emtner CA, McCune SA, Sparagna GC, Radin MJ, Moore RL. Low-intensity exercise training delays onset of decompensated heart failure in spontaneously hypertensive heart failure rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(5):2030-8.
40. Schultz RL, Swallow, JG, Waters RP, Kuzman JA, Redetzke RA, Said S, et al. Effects of excessive long-term exercise on cardiac function and myocyte remodeling in hypertensive heart failure rats. *Hypertension.* 2007;50(2):410-6.