



**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**  
**Ciências da Saúde**

**Associação entre a concentração de sulfitos no  
vinho e a ocorrência de cefaleias nos estudantes  
de Medicina da UBI**

**Miguel Quesado Vieira da Silva**

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto  
Coorientador: Doutor Hugo Gonçalo Monteiro Silva Aguiar Brancal  
Coorientador: Professor Doutor Jorge Manuel dos Reis Gama

**Covilhã, março de 2014**

# Dedicatória

Aos meus pais.

À minha mãe, por todo o amor e carinho ao longo deste percurso.

Ao meu pai, pela dedicação constante e por me ter inculcado a paixão pelo vinho.

# Agradecimentos

Aos meus pais e restante família, pelo apoio incondicional e por terem sempre acreditado no meu valor durante este longo percurso. O meu sucesso é o vosso sucesso.

À Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto, pelo profissionalismo e excelente orientação neste trabalho. Por todas as críticas e fundamentos que serviram de base para a sua construção.

Ao Dr. Hugo Brancal, pelos contactos, orientação e incentivo em conhecer a Quinta dos Termos. Pela enorme amizade.

Ao Professor Doutor Jorge Gama, pela orientação e ajuda constante na análise estatística deste trabalho.

À Quinta dos Termos, Lda, nas pessoas de Engenheira Lurdes Carvalho e Engenheiro João Carvalho, pela oportunidade de desenvolver um projeto numa área que tanto me fascina. Por toda a envolvimento na preparação dos vinhos.

Ao enólogo da Quinta dos Termos, Professor Doutor Virgílio Loureiro, pelos esclarecimentos e conselhos fundamentais prestados na área da Enologia.

A todos os participantes, que voluntariamente permitiram que este projeto fosse possível.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela excelente formação médica.

À Tuna-MUs - Tuna Médica da UBI, por todos os momentos de lazer e diversão que me proporcionou.

Aos meus amigos da Covilhã e de Viana do Castelo que desde sempre me acompanharam.

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

# Resumo

**Introdução:** Os sulfitos, aditivos alimentares adicionados ao vinho com o propósito de conservação, parecem ser responsáveis por muitas das reacções adversas relatadas pelos seus consumidores. As cefaleias representam uma das queixas mais prevalentes relacionadas com a ingestão desta bebida, que resultam por sua vez em grande incapacidade para alguns dos habituais consumidores de vinho. Os sulfitos têm sido implicados como causa potencial destas cefaleias, merecendo por isso uma atenção especial por parte das organizações de saúde. Este trabalho teve como objectivo investigar a possível associação entre os sulfitos presentes no vinho e a ocorrência de cefaleias numa determinada população.

**Materiais e Métodos:** A amostra foi composta por 80 estudantes voluntários do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde. Foram criados subgrupos de diagnóstico de acordo com a idade, sexo, peso, história de cefaleias com e sem vinho, entre outras variáveis. Os voluntários foram submetidos a duas provas de vinho com diferentes concentrações de sulfitos (mínimo e máximo). De seguida, foi entregue um questionário para recolha de dados relativamente à presença ou não de cefaleias, suas características principais, assim como possíveis sintomas associados provocados pela ingestão do vinho.

**Resultados:** Para os indivíduos que referiram história prévia de cefaleia com a ingestão de vinho, estimou-se um risco 2,266 vezes maior para desenvolver cefaleias quando se ingere um vinho com uma concentração mais elevada de sulfitos. Nos indivíduos que referem cefaleias constantes com a ingestão de vinho, o risco de desenvolver cefaleias com o aumento de sulfitos foi 6,232 vezes maior comparativamente àqueles que referem cefaleias periódicas ou esporádicas. Outros efeitos com risco acrescido e que também resultaram de um aumento da concentração de sulfitos foram os sintomas de fotofobia e fonofobia. Tal como se verifica numa população normal, as mulheres têm um risco superior de cefaleias devido a várias causas comparativamente aos homens (riscos relativos de 2,111 e 0,333, respetivamente).

**Conclusão:** O aumento da concentração de sulfitos no vinho está associado nesta população a uma mudança de estado nos indivíduos, resultando no aumento do risco de desenvolver cefaleias naqueles que são mais suscetíveis.

# Palavras-chave

Vinho, Sulfites, Cefaleias, Risco, Estudantes.

# Abstract

**Background:** Sulphites, food additives added to wine for the purpose of conservation, seem to be responsible for many of the adverse reactions reported by its consumers. Headaches represent one of the most prevalent complaints related to the ingestion of this beverage, which, in turn, results in great incapacity for some of the usual wine consumers. The sulphites have been implicated as a potential cause for these headaches, reason why they deserve a special interest on the part of healthcare organizations. This work had, as objective, to investigate the possible connection between sulphites, presents in wine, and the occurrence of headaches within a given study population.

**Materials and Methods:** The sample was comprised of 80 volunteer students of the Faculty of Health Sciences' medicine course. Diagnostic subgroups were created, organized according to age, sex, weight, history of headaches with and without wine, among other variables. The volunteers underwent two wine tastings with different concentrations of sulphites (minimum and maximum). After the procedure a questionnaire was handed to collect data on the presence or absence of headaches, their key features, as well as possible associated symptoms caused by the ingestion of the wine.

**Results:** For individuals who reported a previous history of headaches with the intake of wine, a risk 2.266 times higher to develop headaches has been estimated after the ingestion of wine with a higher concentration of sulphites. In individuals who refer constant headaches with the intake of wine, the risk of developing headaches with the increase of sulphites was 6.232 times greater when compared to those who refer to have had periodic or sporadic headaches. Other effects, with increased risk and that also resulted from an increase in the concentration of sulphites, were symptoms of photophobia and phonophobia. As verifiable within a normal population, women have a higher risk of developing headaches due to various causes in comparison to men (relative risk of 2.111 and 0.333, respectively).

**Conclusion:** The increase in concentration of sulphites in wine is associated, in this population, to a set of changes in individuals, resulting in an increased risk of developing headaches in those who are more susceptible.

# Keywords

Wine, Sulfites, Headache, Risk, Students.

# Índice

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Key Words	vii
Índice	viii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Acrónimos	xi
Introdução	1
Objetivos	3
Materiais e Métodos	4
Amostra	4
Procedimentos	4
Instrumentos	5
Ética	6
Análise Estatística	6
Resultados	8
Estatística descritiva	8
Estatística indutiva	16
Discussão	22
Conclusão	25
Bibliografia	26
Anexos	28
Anexo 1	28
Anexo 2	30
Anexo 3	31
Anexo 4	39
Anexo 5	40

# Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição de frequências de cefaleias por tipo de vinho e sexo.

Figura 2. Distribuição de frequências de cefaleias por frequência de episódios e sexo.

Figura 3. Distribuição de frequência de crises de cefaleias do mesmo tipo por sexo.

Figura 4. Distribuição de frequências da indicação da terapia farmacológica das cefaleias por sexo.

Figura 5. Distribuição de frequências de cefaleias semelhantes na família por sexo.

Figura 6. Curva ROC - 2ª prova (máximo de sulfitos).

Figura 7. Distribuição de frequências da escala de dor de cefaleias na 1ª e 2ª prova.

# Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de SO<sub>2</sub> total e livre (mg) ingeridos pelos indivíduos em cada prova.

Tabela 2. Distribuição de frequências de cefaleias por gênero.

Tabela 3. Distribuição de frequências de uso de terapia farmacológica das cefaleias.

Tabela 4. Distribuição de frequências de indivíduos com familiares que sofrem de cefaleias semelhantes.

Tabela 5. Distribuição de frequências de cefaleias na 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> prova.

Tabela 6. Coeficientes de regressão do modelo logístico.

Tabela 7. Tabela de contingência: Mínimo e máximo de sulfitos vs. Dor de cabeça vs. Fotofobia.

Tabela 8. Tabela de contingência: Mínimo e máximo de sulfitos vs. Dor de cabeça vs. Fonofobia.

Tabela 9. Tabela de contingência: Cefaleias habituais (por outras causas) vs. Gênero vs. História de cefaleias com vinho vs. Cefaleia na 1<sup>a</sup> prova vs. Cefaleia na 2<sup>a</sup> prova.

# Lista de Acrónimos

FDA	Food and Drug Administration
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
OMS	Organização Mundial da Saúde
IBM	International Business Machines
SPSS	Statistical Package for Social Science

# Introdução

O termo “agentes sulfitantes” refere-se ao dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ) e outras formas de sulfitos inorgânicos que libertam  $\text{SO}_2$  sob condições de uso apropriadas (1). Os sulfitos são aditivos que impedem a deterioração de compostos alimentares provocada por bactérias, bolores e leveduras, e que inibem várias reações enzimáticas e não enzimáticas durante o processo de armazenamento (2). No caso dos vinhos, estes agentes possuem várias funções tecnológicas, incluindo capacidade antissética, antioxidante, dissolvente e de clarificação (3, 4, 5). Para além da adição feita pelo Homem, os sulfitos são também produzidos naturalmente no vinho pela ação das leveduras durante o processo de vinificação. Assim, nenhum vinho pode ser produzido sem que ocorra a formação de sulfitos (1).

O  $\text{SO}_2$  pode encontrar-se no vinho na forma livre ( $\text{SO}_2$  molecular,  $\text{HSO}_3^-$  e  $\text{SO}_3^{2-}$ ) ou combinada (com açúcares, aldeídos, acetonas, proteínas, entre outros compostos), variando em função do tempo de armazenamento, pH, temperatura, humidade, luz, tipo de alimento e outros factores. A forma livre é a mais estudada e a principal responsável pelas manifestações observadas (1, 4). No organismo humano, os sulfitos são metabolizados principalmente pela enzima mitocondrial sulfito oxidase, responsável por catalisar a etapa final da degradação dos aminoácidos contendo sulfitos (cisteína e metionina) e destoxicar o excesso de  $\text{SO}_2$  (6). A deficiência desta enzima, devido a mutação genética, resulta numa situação patológica congénita com graves problemas neurológicos neonatais e morte precoce, não sendo ainda conhecida nenhuma terapia efetiva (6, 7).

Apesar da sua ampla utilização, os sulfitos, tal como outros aditivos, têm a capacidade de desencadear muitas reações adversas, nomeadamente em alguns grupos de indivíduos mais suscetíveis, como asmáticos e crianças. Nestes indivíduos, sintomas como dificuldade respiratória, diarreia, vômitos, cefaleias, entre outros, podem ser observados (3). A FDA estima que 1% da população americana é sensível aos sulfitos e que 5% dos asmáticos têm um risco acrescido de reações adversas aquando da ingestão de  $\text{SO}_2$  (3, 5). Em alguns ensaios clínicos com  $\text{SO}_2$  realizados no passado (Leuch, 1895; Walbaum, 1906) foram observados vários efeitos adversos, entre os quais as cefaleias. Atualmente, existe uma grande controvérsia em relação à prevalência, manifestações clínicas e mecanismos de ação dos efeitos provocados pelos aditivos alimentares. No caso dos sulfitos, uma hipótese sugerida é que o  $\text{SO}_2$  produzido no estômago após ingestão de vinho provoca um reflexo colinérgico que age de maneira indireta sobre as fibras nervosas, o que poderá explicar as reações adversas de diarreia, dor abdominal ou cefaleia (8, 9). Outra hipótese sugere que os sulfitos, através de uma reação imunológica mediada pelo IgE, provocam desgranulação dos mastócitos e consequente libertação de histamina e subsequente resposta vasomotora (8, 10). Contudo, os efeitos adversos observados com o vinho parecem estar mais relacionados com mecanismos de intolerância a componentes específicos da bebida, do que propriamente com mecanismos imunológicos (11).

Após várias avaliações, o JECFA (1974) estabeleceu uma dose diária aceitável de agentes sulfitantes de 0,7 mg/kg (1, 4). Na União Europeia, o limite máximo de SO<sub>2</sub> permitido por lei nas garrafas de vinho tinto e vinho branco com menos de 5 g/L de teor de açúcar são 150 mg/L e 200 mg/L, respetivamente (12). Qualquer garrafa que exceda a concentração final de 10 mg/L de SO<sub>2</sub> deve conter no rótulo a informação “contém sulfitos” (2, 3).

Apesar de esta realidade ser conhecida, existe atualmente uma escassa literatura acerca da hipotética contribuição destes agentes no desenvolvimento de cefaleias, tema que ainda permanece pouco esclarecido. Tendo como base o conhecimento disponível tentou-se com este estudo piloto perceber um pouco melhor a influência das diferentes concentrações de SO<sub>2</sub> dos vinhos no possível desenvolvimento de cefaleias numa determinada população.

# Objetivos

Este trabalho teve como objetivo principal verificar a possível influência do aumento da concentração de sulfitos no vinho no desenvolvimento de cefaleias e outros efeitos associados. Posto isto, resultaram assim as seguintes hipóteses:

**Hipótese 1.** O risco de cefaleia num indivíduo com história de cefaleias no passado com a ingestão de vinho está relacionado com a concentração de sulfitos.

**Hipótese 2.** O risco de outros efeitos associados à ingestão de vinho está relacionado com a concentração de sulfitos.

**Hipótese 3.** A ingestão de vinho com uma concentração alta de sulfitos implica uma cefaleia mais intensa do que o consumo de vinho com uma baixa concentração de sulfitos.

**Hipótese 4.** A presença de cefaleias prévias está associada ao género e ao consumo de vinho inespecífico, com alta ou baixa concentração de sulfitos.

# Materiais e Métodos

## Amostra

Neste estudo experimental participaram inicialmente 82 estudantes voluntários do curso de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde (FCS) da Universidade da Beira Interior (UBI) com idades compreendidas entre os 18 e 25 anos. No entanto, este número ficou reduzido a 80 estudantes após duas desistências que surgiram durante a investigação devido à toma de antibióticos, o que impossibilitava a ingestão de bebidas alcoólicas.

A recolha de voluntários foi efetuada através de correio eletrónico, meio pelo qual foi dado a conhecer o projeto a todos os alunos da faculdade. Àqueles que mostraram disponibilidade em participar, foi feita inicialmente uma entrevista, tendo sido incluídos no estudo os indivíduos que cumpriam com os critérios de inclusão e exclusão propostos (anexo 1).

## Procedimentos

Este estudo decorreu durante o mês de abril do ano de 2013 e nele participaram 80 indivíduos, os quais foram submetidos a duas provas de vinho em dois períodos diferentes. Trata-se portanto de um único grupo experimental que é também controlo dele próprio.

O vinho utilizado nas provas foi previamente controlado em laboratório pela empresa Quinta dos Termos, Lda e contém características específicas para o uso na investigação (anexo 2). Para este efeito, utilizou-se uma solução sulfurosa a 6% de SO<sub>2</sub> num vinho branco com menos de 5 g/L em teor de açúcar, não ultrapassando o limite legal máximo permitido por lei de 200 mg/L de SO<sub>2</sub> nas garrafas usadas (12). Assim, foram utilizados três tipos de garrafas com diferentes teores de SO<sub>2</sub> total (T) e livre (L):

- 56 mg/L (T) e 19 mg/L (L) na 1ª prova para ambos os sexos (inicialmente, a garrafa continha 60 mg/L (T) e 22 mg/L (L) de SO<sub>2</sub>);
- 139,2 mg/L (T) e 80 mg/L (L) na 2ª prova para o sexo feminino;
- 192,4 mg/L (T) e 140,8 mg/L (L) na 2ª prova para o sexo masculino.

O vinho foi armazenado e servido em garrafas de vidro de 0,75 L a uma temperatura de 8°C. As duas provas decorreram pela manhã e em jejum, tendo cada indivíduo ingerido 245 mL de vinho em cada uma delas. Na tabela 1 encontram-se os respetivos valores de SO<sub>2</sub> total e livre ingeridos por cada indivíduo nas duas provas. Na primeira prova, a quantidade de SO<sub>2</sub> total ingerida foi muito baixa (aproximadamente 13,7 mg), valor obtido após as garrafas terem sido abertas uma hora antes da prova, de modo a baixar o conteúdo de SO<sub>2</sub>, que se liberta sob a forma volátil. Na segunda prova, a quantidade de SO<sub>2</sub> total reflete a dose diária

máxima aceitável recomendada pela OMS, de acordo com o peso mínimo estabelecido por conveniência para cada sexo (70 kg no sexo masculino e 50 kg no sexo feminino). Assim sendo, os indivíduos do sexo masculino e feminino ingeriram na segunda prova 47,1 mg e 34,1 mg de SO<sub>2</sub> total, respetivamente. Durante toda a investigação os indivíduos não souberam quais as quantidades de sulfitos a que estavam expostos. Os restantes componentes do vinho mantiveram-se constantes nas duas provas. Para efeitos de análise na investigação, o SO<sub>2</sub> expresso ao longo do trabalho engloba as diferentes formas de sulfitos em que este composto pode estar presente no vinho.

Tabela 1. Valores de SO<sub>2</sub> total e livre (mg) ingeridos pelos indivíduos em cada prova.

	1ª Prova		2ª Prova	
	SO <sub>2</sub> total	SO <sub>2</sub> livre	SO <sub>2</sub> total	SO <sub>2</sub> livre
<b>Homens (70 - 80) kg</b>	13,7	4,7	47,1	34,5
<b>Mulheres (50 - 60) kg</b>	13,7	4,7	34,1	19,6

Devido à necessidade de agrupar os voluntários num ambiente calmo e discreto, as provas foram realizadas num espaço resguardado sob vigilância minuciosa, garantindo sempre o sigilo e uma execução correta das mesmas. Os voluntários não receberam qualquer benefício adicional pela participação no estudo.

No final de cada prova, os indivíduos levaram consigo um questionário e a escala numérica para avaliação da dor usados como instrumento de avaliação, que preencheram e que foram entregues ao investigador no dia seguinte. Todos eles retomaram um regime alimentar equilibrado e sensivelmente igual para todos cerca de 30 minutos após o término de cada prova. O seguimento dos voluntários manteve-se durante 24 horas após a realização das mesmas.

## Instrumentos

Como método de avaliação, foi aplicado a todos os indivíduos um questionário experimental dividido em duas partes (anexo 3). A primeira parte faz uma breve caracterização do passado de cada indivíduo relativamente a cefaleias relacionadas com o vinho, tipos de vinho associados, visitas ao médico, casos semelhantes na família e uso de medicamentos para tratamento das dores de cabeça. A segunda parte consiste em questões relacionadas com as duas provas de vinho realizadas, sendo o objetivo registar a presença ou não de cefaleias e suas características, bem como a ocorrência de outros efeitos associados.

Nesta última parte, foi também aplicada uma escala numérica da dor para avaliar de forma subjetiva a sua intensidade e variação em cada prova. Esta escala encontra-se numerada de 0 a 10, sendo 0 a ausência de dor e 10 a dor máxima. Já no decorrer da investigação, e por necessidade de obter informação mais detalhada, foram acrescentadas ao questionário principal duas questões relativas à presença de enxaqueca ou cefaleias no passado devido a outras causas (anexo 4). A parte do questionário relativa à caracterização das cefaleias foi retirada da Tese de Doutoramento sobre cefaleias do Professor Pereira Monteiro (Porto, 1995) (13).

No nosso estudo, as cefaleias foram definidas como "sensação de desconforto, doloroso ou não, da extremidade cefálica" e foram considerados como tendo, ou tendo tido cefaleias, todos os indivíduos que responderam afirmativamente às seguintes perguntas do questionário: "Já alguma vez teve dores de cabeça com a ingestão de vinho?"; "Após a ingestão do vinho tem dor de cabeça?"; "Tem enxaqueca diagnosticada pelo médico?"; "Habitualmente tem dores de cabeça devido a outras causas que não o vinho?". Como forma de criar grupos mais homogéneos e diminuir assim os erros inerentes às características individuais, foram criados subgrupos de diagnóstico, de acordo com a presença ou ausência de cefaleia nas quatro questões referidas anteriormente.

A análise dos inquéritos foi efetuada pelo investigador principal juntamente com um médico especialista em Neurologia.

## Ética

Este projeto foi iniciado após aprovação da Comissão de Ética da FCS (anexo 5). Durante todo o processo, houve uma preocupação constante com todos os aspetos éticos inerentes a este tipo de investigação. Também os limites de  $SO_2$  a ingerir, testados e recomendados pela OMS, foram respeitados sempre em todas as provas.

O consentimento informado (anexo 1) garantiu o anonimato e privacidade total na recolha e tratamento dos dados obtidos.

## Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados recolhidos foi realizado através do programa IBM SPSS Statistics versão 21. Para a análise estatística dos dados recorreu-se a algumas técnicas descritivas e aos testes de independência do qui-quadrado, exato de Fisher e de Wilcoxon para amostras emparelhadas.

Foi ajustado um modelo de regressão logística à condição de dor de cabeça das duas provas (mínimo e máximo de sulfitos). Devido ao facto de os dados estarem emparelhados,

esse modelo logístico foi obtido usando-se equações de estimação generalizadas (generalized estimating equations, GEE) (14), que é uma extensão dos modelos lineares generalizados (generalized linear models, GLM) para análise de dados do tipo longitudinal ou, em geral, de medidas repetidas. Usou-se como função de ligação a função *logit* e uma matriz de correlação de trabalho (working correlation matrix) não estruturada (devido ao facto de existirem somente duas provas, outras estruturas para a matriz de correlação de trabalho eram igualmente válidas). Entre as diferentes funções de ligação disponíveis, não foi somente a função *logit* aquela que minimizou o “critério de quase-verosimilhança sob o modelo de independência” (quasi-likelihood under the independence model criterion, QIC) ou o “critério de quase-verosimilhança sob o modelo de independência corrigido” (corrected quasi-likelihood under independence model criterion, QICC). Por exemplo, com a função de ligação *probit* o ajuste era igualmente adequado. No entanto, deu-se preferência à função de ligação *logit* porque o modelo resultante é o de mais fácil interpretação. Para este modelo logístico assumiu-se o fator de escala igual a 1. De qualquer modo, para se verificar a existência de subdispersão ou sobredispersão dos dados, o fator de escala foi estimado pelos métodos do qui-quadrado de Pearson e da desviância. Adicionalmente, a significância dos coeficientes de regressão foi verificada com o teste do qui-quadrado de Wald e para se determinar o poder discriminante do modelo logístico ajustado recorreu-se a uma análise ROC (receiver operator characteristic; análise da característica operatória do recetor).

Todos os testes de hipóteses foram considerados significativos sempre que o respetivo valor de prova (valor-p, p) não excedesse o nível de significância de 5% e os intervalos de confiança foram considerados a 95%.

# Resultados

Neste estudo participaram no total 80 indivíduos, sendo 40 (50%) do sexo feminino e 40 (50%) do sexo masculino. Todos eles são estudantes do curso de Medicina da FCS e têm uma idade compreendida entre 18 e 25 anos. Por conveniência da investigação, foram agrupados os indivíduos do sexo masculino no intervalo de peso [70;80] quilos e os do sexo feminino no intervalo de peso [50;60] quilos.

## Estatística descritiva

Numa pré-análise efetuada, do total da amostra em estudo (n=80), observámos os seguintes dados:

Tabela 2. Distribuição de frequências de cefaleias por género.

		Sexo		
		Masculino	Feminino	Total
História de cefaleias com vinho	Não	10	19	29
	Sim	30	21	51
	Total	40	40	80
Cefaleias habituais (por outras causas)	Não	35	21	56
	Sim	5	19	24
	Total	40	40	80
Enxaqueca (diagnosticada pelo médico)	Não	37	32	69
	Sim	3	8	11
	Total	40	40	80

- vinte e nove indivíduos (36,25%) afirmaram nunca ter tido dores de cabeça no passado associadas ao consumo de vinho, sendo que 10 (34,48%) são do sexo masculino e 19 (65,52%) do sexo feminino; 51 (63,75%) afirmaram já ter tido pelo menos um episódio de cefaleia associado ao vinho, com uma prevalência ligeiramente maior no sexo masculino (58,82%) relativamente ao sexo feminino (41,18%).

- cinquenta e seis indivíduos (70%) afirmaram não ter habitualmente cefaleias devido a outras causas; 24 (30%) afirmaram ter dores de cabeça habituais devido a outras causas,

sendo estas mais prevalentes no sexo feminino (79,17%) comparativamente ao sexo masculino (20,83%).

- onze indivíduos (13,75%) têm enxaqueca diagnosticada pelo médico, sendo mais prevalente no sexo feminino (72,73%) que no masculino (27,27%).

### 1) Análise dos indivíduos com história de cefaleia no passado

Para o número total de indivíduos que afirmaram a presença de cefaleias no passado após a ingestão de vinho (n=51), variáveis como o tipo de vinho, frequência da dor, consultas médicas ou uso de medicamentos, e casos semelhantes na família, são apresentadas com mais detalhe nos gráficos em baixo.

Na figura 1 observa-se que para este grupo as cefaleias surgiram maioritariamente com ambos os tipos de vinho, tanto nos homens (70%) como nas mulheres (76,19%). O vinho tinto surge em segundo lugar como causa dessas cefaleias, ficando o vinho branco em terceiro.

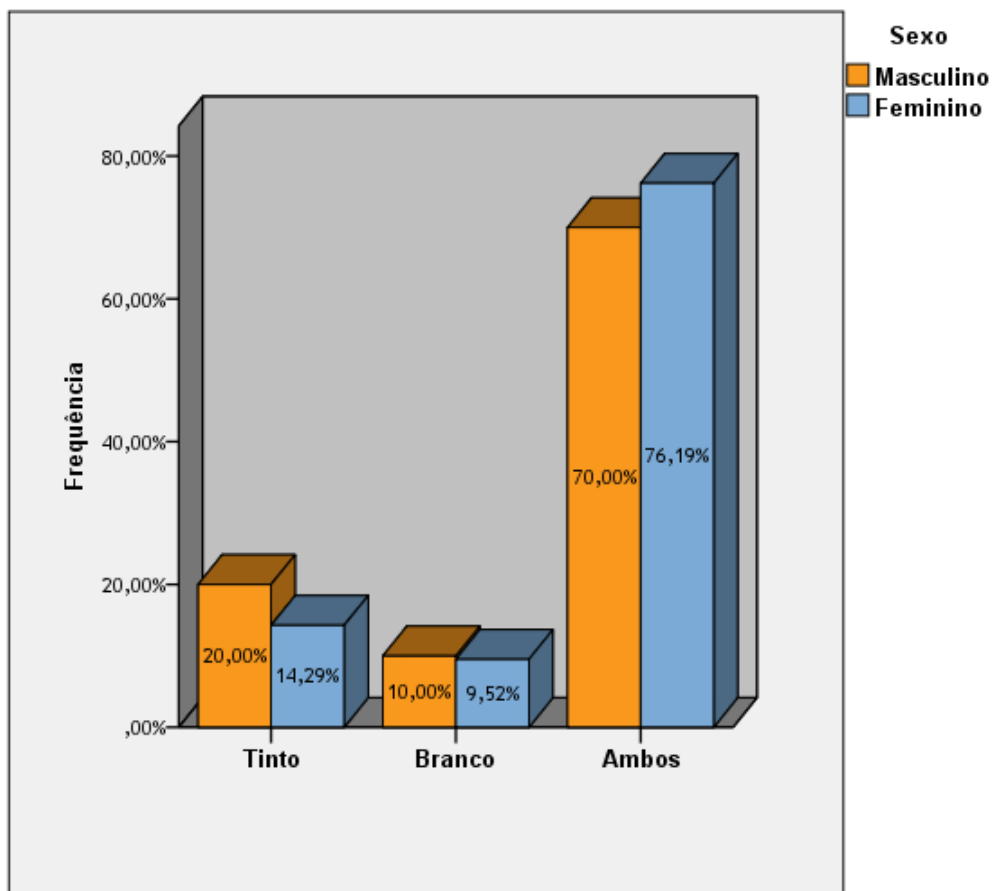


Figura 1. Distribuição de frequências de cefaleias por tipo de vinho e sexo.

A figura 2 mostra, por ordem decrescente, que as cefaleias nos homens foram na sua maioria esporádicas (53,33%), ou seja, surgiram só raramente, sendo nos restantes sujeitos as cefaleias constantes (26,67%), isto é, estão sempre presentes, ou periódicas (20%), deste modo, surgem por crises, acessos ou ataques. Por outro lado, as mulheres referiram cefaleias constantes (47,62%) com uma frequência ligeiramente superior às cefaleias esporádicas (42,86%). Tal como foi referido para os homens, também nas mulheres as cefaleias periódicas (9,52%) ocorreram com menor frequência.

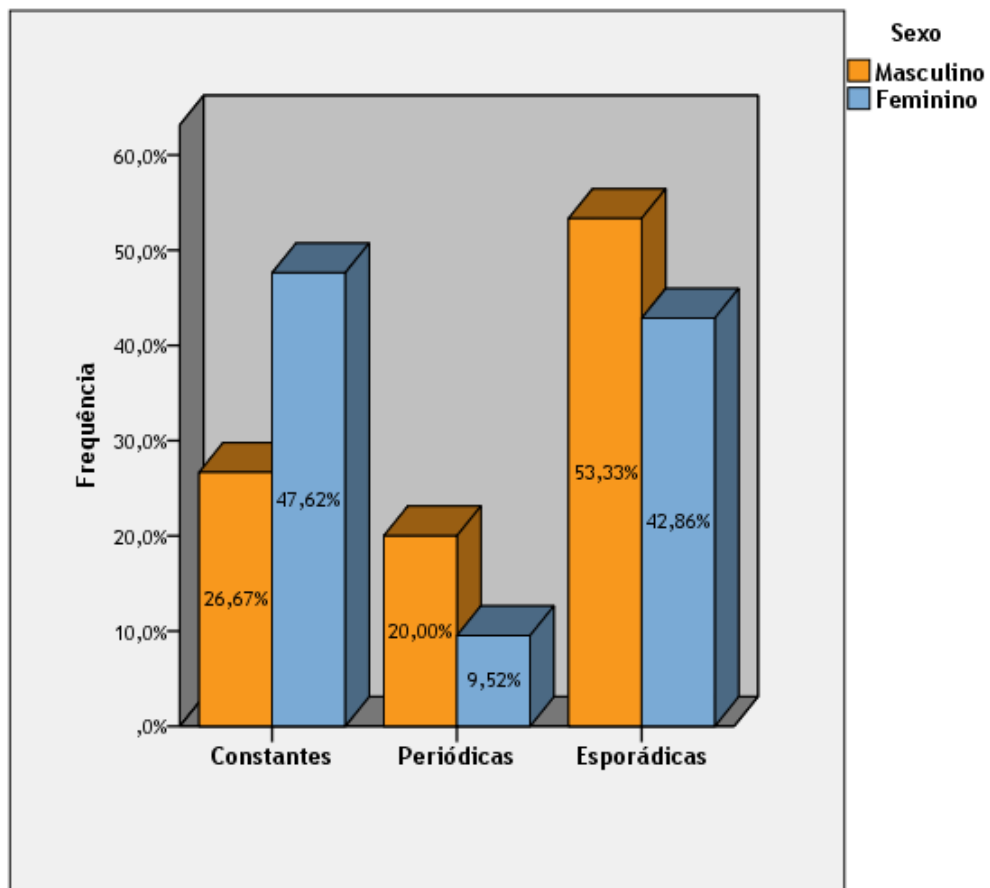


Figura 2. Distribuição de frequências de cefaleias por frequência de episódios e sexo.

Relativamente às crises de cefaleias com a ingestão de vinho, a figura 3 mostra que uma percentagem significativamente maior, tanto de homens (86,67%) como de mulheres (95,24%), refere as crises de cefaleia como sendo habitualmente iguais entre os vários episódios, não havendo por isso grande variabilidade nas crises de indivíduo para indivíduo.

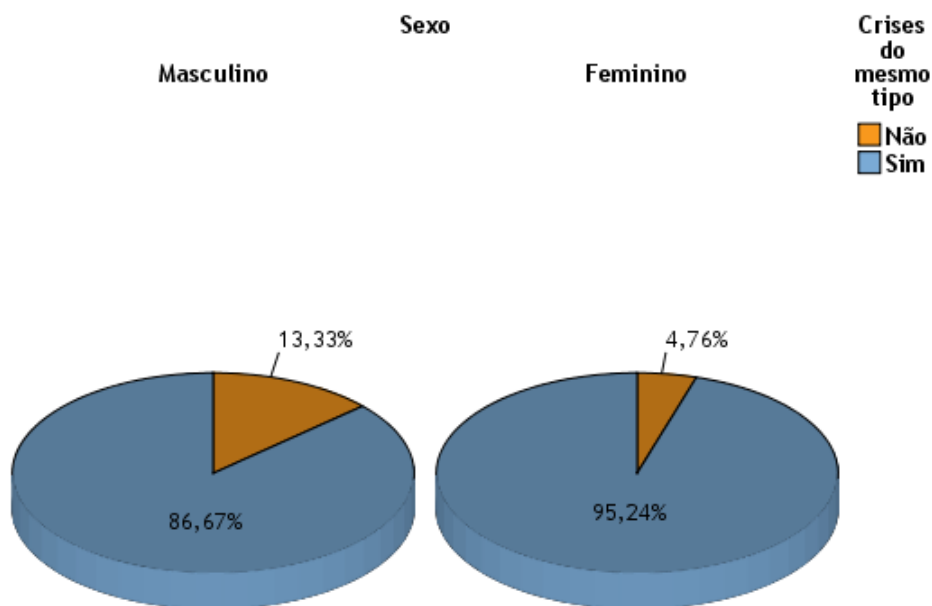


Figura 3. Distribuição de frequência de crises de cefaleias do mesmo tipo por sexo.

Relativamente a consultas médicas motivadas pelas cefaleias com vinho, constata-se que apenas um indivíduo (3,33%) do sexo masculino já recorreu ao médico com queixas associadas.

Em relação ao uso de medicamentos para o tratamento desta patologia, verifica-se pela análise da tabela 3 que neste grupo cerca de metade dos homens e das mulheres já recorreram ao uso de fármacos para o alívio sintomático da dor de cabeça provocada pelo vinho. As mulheres (52,38%) apresentam uma frequência ligeiramente maior de uso de medicamentos comparativamente aos homens (46,67%).

Tabela 3. Distribuição de frequências de uso de terapia farmacológica das cefaleias.

		Sexo		
		Masculino	Feminino	Total
Medicamentos	Não	16	10	26
	Sim	14	11	25
	Total	30	21	51

Do total de indivíduos que usaram medicação para o tratamento das dores de cabeça (n=25), a figura 4 mostra que 12 (85,71%) homens e 9 (81,82%) mulheres referiram a toma de medicamentos por iniciativa própria. Numa percentagem muito menor, apenas um indivíduo referiu medicação receitada pelo médico e os restantes indivíduos por conselho de amigos/familiares.

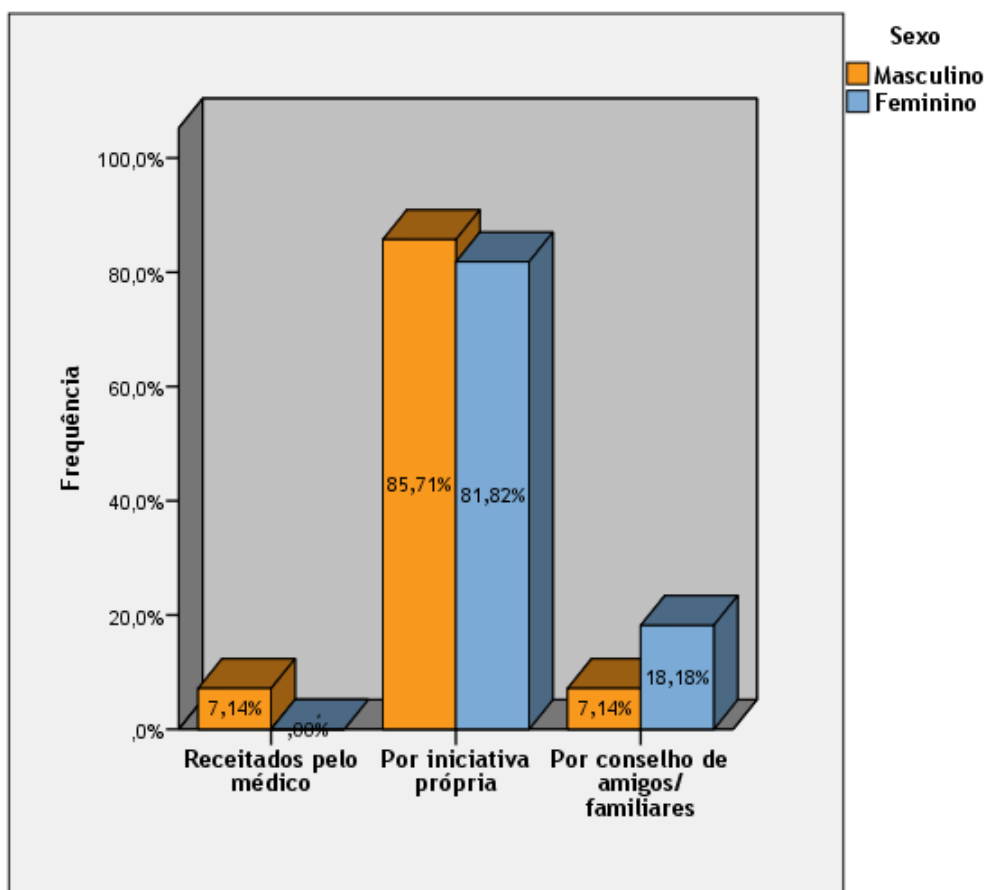


Figura 4. Distribuição de frequências da indicação da terapia farmacológica das cefaleias por sexo.

Pela análise da tabela 4, dos indivíduos que referiram cefaleias com vinho no passado, 45,1% têm familiares que sofrem de dores semelhantes. Neste grupo, as mulheres (52,38%) referem uma porcentagem mais elevada comparativamente aos homens (40%).

Tabela 4. Distribuição de frequências de indivíduos com familiares que sofrem de cefaleias semelhantes.

		Sexo		
		Masculino	Feminino	Total
Antecedentes familiares com cefaleias	Não	18	10	28
	Sim	12	11	23
	Total	30	21	51

A figura 5 mostra uma distribuição aproximadamente igual relativamente aos graus de parentesco, para aqueles indivíduos que referiram ter familiares com cefaleias semelhantes aquando a ingestão de vinho (n=23). Assim 4 (33,33%) homens referiram cefaleias do lado da mãe, 4 (33,33%) do lado do pai, e outros 4 (33,33%) de ambos os lados. Por outro lado, 5 (45,45%) mulheres afirmaram existir história de cefaleias do lado da mãe, 4 (36,36%) do lado do pai e 2 (18,18%) de ambos os lados.

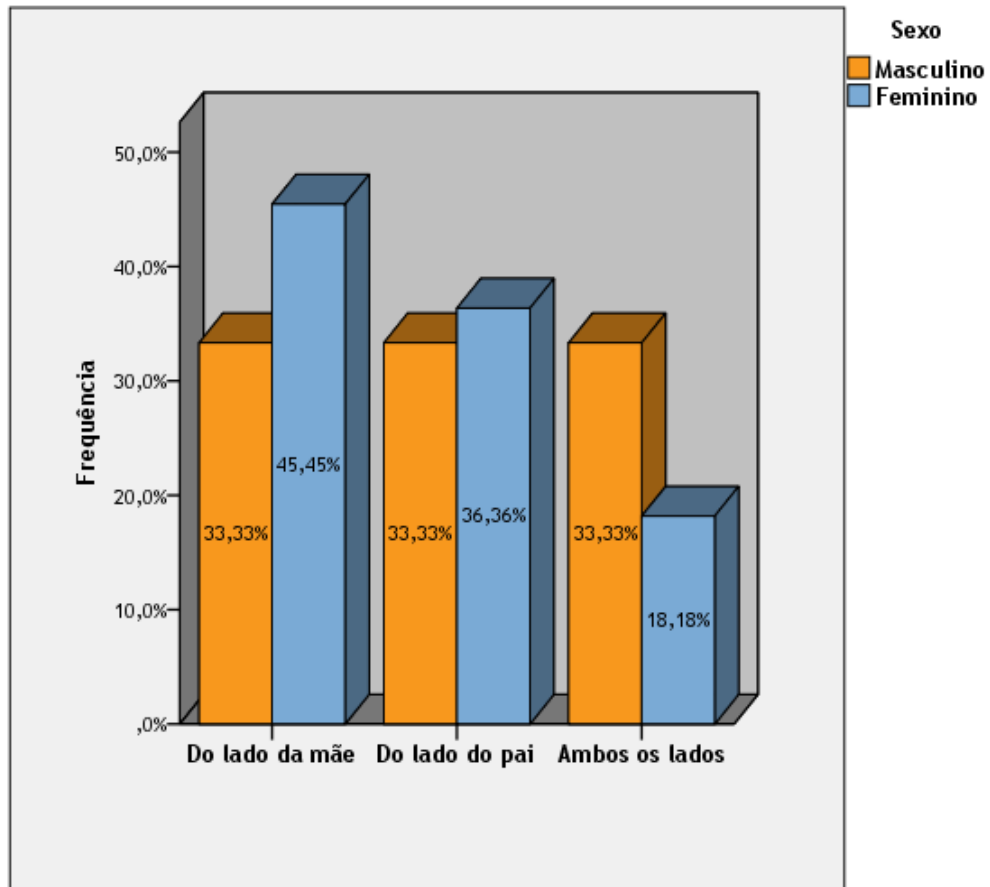


Figura 5. Distribuição de frequências de cefaleias semelhantes na família por sexo.

Do total de indivíduos que afirmaram ter tido cefaleias no passado após a ingestão de vinho (n=51), verificou-se que:

- oito indivíduos (15,69%) referiram cefaleia na 1ª prova experimental, sendo 4 (50%) do sexo masculino e 4 do sexo feminino (50%); 43 (84,31%) indivíduos não referiram cefaleia na 1ª prova.

- catorze indivíduos (27,45%) referiram cefaleia na 2ª prova experimental, sendo 4 (28,57%) do sexo masculino e 10 (71,43%) do sexo feminino; 37 (72,55%) indivíduos não referiram cefaleia na 2ª prova.

## 2) Análise dos indivíduos com cefaleia no procedimento experimental.

De acordo com a análise da primeira e segunda prova, do total da amostra (n=80) participante na investigação, observámos os seguintes dados:

Tabela 5. Distribuição de frequências de cefaleias na 1ª e 2ª prova.

		Sexo		
		Masculino	Feminino	Total
Cefaleia na 1ª prova	Não	35	32	67
	Sim	5	8	13
	Total	40	40	80
Cefaleia na 2ª prova	Não	35	25	60
	Sim	5	15	20
	Total	40	40	80

### ✓ 1ª prova (mínima concentração de sulfitos)

Treze indivíduos (16,25%) referiram cefaleia após a ingestão do vinho, sendo que 5 (38,46%) são do sexo masculino e 8 (61,54%) do sexo feminino; deste grupo apenas 4 indivíduos do sexo masculino e 4 do sexo feminino tinham referido história de cefaleias com vinho.

Sessenta e sete indivíduos (83,75%) não apresentaram cefaleia; 43 (64,18%) tinham referido história de cefaleias com vinho e 24 (35,82%) tinham negado.

As principais características das cefaleias referidas pelos indivíduos (n=13), após a ingestão do vinho com a mínima concentração de sulfitos, foram:

- Intervalo entre a ingestão e o início do sintoma - Imediato (23,08%); 1 hora (38,46%); 2 horas (7,69%); 3 horas ou mais (30,77%).
- Duração média - 2,12 horas
- Tipo de dor - Latejante ou pulsátil (23,08%); Peso ou moedeira (76,92%).
- Localização - Órbita (7,69%); Fronte (76,92%); Têmpora (15,38%).
- Lado - Direito (7,69%); Bilateral (92,31%).
- Características - Incomoda mas sem impedir a atividade (76,92%); Perturba e/ou interrompe temporariamente a atividade (23,08%).
- Estado - Sossegado (61,54%); Agitado (38,46%).
- Aura - Não (61,54%); Sim (38,46%).
- Intensidade média (escala da dor) - 4,23

Nesta prova, os principais efeitos secundários, por ordem decrescente de frequência, foram: bocejo ou sonolência (58,75%); sede ou apetite exagerado (25%); náuseas (22,5%); visão enevoada (18,75%).

✓ **2ª prova (máxima concentração de sulfitos)**

Vinte indivíduos (25%) apresentaram cefaleia após a ingestão de vinho, sendo que 5 (25%) são do sexo masculino e 15 (75%) do sexo feminino; deste grupo apenas 10 indivíduos do sexo feminino e 4 do sexo masculino tinham referido história de cefaleias com vinho.

Do total de 20 indivíduos com cefaleia, 4 do sexo masculino e 4 do sexo feminino já tinham referido cefaleia na 1ª prova.

Sessenta indivíduos (75%) não apresentaram cefaleia; 37 (61,67%) tinham referido história de cefaleias com vinho e 23 (38,33%) tinham negado.

As principais características das cefaleias referidas pelos indivíduos (n=20), após a ingestão do vinho com a máxima concentração de sulfitos, foram:

- Intervalo entre a ingestão e o início do sintoma - Imediato (20%); 1 hora (50%); 2 horas (15%); 3 horas ou mais (15%).
- Duração média - 1,71 horas
- Tipo de dor - Latejante ou pulsátil (35%); Peso ou moedeira (60%); Espetada, picada ou guinada (5%).
- Localização - Fronte (70%); Têmpora (30%).
- Lado - Direito (5%); Esquerdo (10%); Bilateral (85%).
- Características - Incomoda mas sem impedir a atividade (75%); Perturba e/ou interrompe temporariamente a atividade (25%).
- Estado - Sossegado (95%); Agitado (5%).
- Aura - Não (80%); Sim (20%).
- Intensidade média (escala da dor) - 4

Nesta prova, os principais efeitos secundários, por ordem decrescente de frequência, foram: bocejo ou sonolência (65,5%); sede ou apetite exagerado (22,5%); náuseas (21,25%); fraqueza (18,75%).

## Estatística indutiva

De acordo com as hipóteses enumeradas anteriormente, obtiveram-se os seguintes resultados:

**Hipótese 1.** O risco de cefaleia num indivíduo com história de cefaleias no passado com a ingestão de vinho está relacionado com a concentração de sulfitos.

Para a amostra relativa aos indivíduos que referiram cefaleia no passado com a ingestão de vinho ( $n=51$ ), foi ajustado um modelo logístico à condição de dor de cabeça resultante dessa ingestão em função da quantidade de sulfitos (mínimo e máximo, ou seja, primeira e segunda prova, respetivamente) e da frequência da dor habitualmente sentida (constante ou não constante). Usou-se como referência as classes “não sentir dor após ingestão de vinho”, “mínimo de sulfitos ingeridos (primeira prova)” e “dor não constante”, respetivamente, para a variável ajustada e para os dois factores em estudo. Como referido anteriormente, este modelo foi obtido usando-se equações de estimação generalizadas (generalized estimating equations, GEE) (14) com a função de ligação *logit*. O modelo logístico obtido foi o seguinte:

$$\text{logit}(\hat{\pi}) = \ln\left(\frac{\hat{\pi}}{1-\hat{\pi}}\right) = -2,592 + 0,818 \times \text{Sulfitos}(2) + 1,83 \times \text{TipoConst}, \quad (1)$$

ou, equivalentemente,

$$\hat{\pi} = \frac{1}{1 + e^{2,592 - 0,818 \times \text{Sulfitos}(2) - 1,83 \times \text{TipoConst}}} \quad (2)$$

onde  $\hat{\pi}$  representa a probabilidade estimada de um indivíduo apresentar dor de cabeça após ingestão de vinho, em função do máximo de sulfitos (*Sulfitos(2)*) e da frequência da dor do tipo constante habitualmente sentida (*TipoConst*).

De acordo com a tabela 6, verifica-se que os coeficientes de regressão são significativamente não nulos (teste de Wald com  $p$  igual a 0,049 e 0,003 para os coeficientes relativos à quantidade de sulfitos e à frequência da dor do tipo constante, respetivamente). Consequentemente, para os indivíduos com história de cefaleia no passado com a ingestão de vinho, é significativo afirmar que:

- o odds ratio de apresentarem cefaleia quando ingerem vinho com um máximo de sulfitos é  $e^{0,818} \approx 2,266$  vezes maior, quando comparado com os que apresentam cefaleia com a ingestão de vinho com um mínimo de sulfitos;

- o odds ratio de apresentarem cefaleia quando ingerem vinho com um máximo de sulfitos é  $e^{1,83} \approx 6,232$  vezes maior para os que habitualmente apresentam uma frequência de dor constante, quando comparado com os que apresentam uma dor periódica ou esporádica.

Tabela 6. Coeficientes de regressão do modelo logístico.

	Coeficiente de regressão (B)	Teste de Wald	Razão de Chances $e^{\beta}$	Intervalo de confiança de Wald a 95% para $e^{\beta}$	
		p		Extremo inferior	Extremo superior
Constante	-2,592	<0,001	0,075	0,027	0,206
Máximo de sulfitos	0,818	0,049	2,266	1,002	5,125
Frequência de dor constante	-1,830	0,003	6,232	1,886	20,590

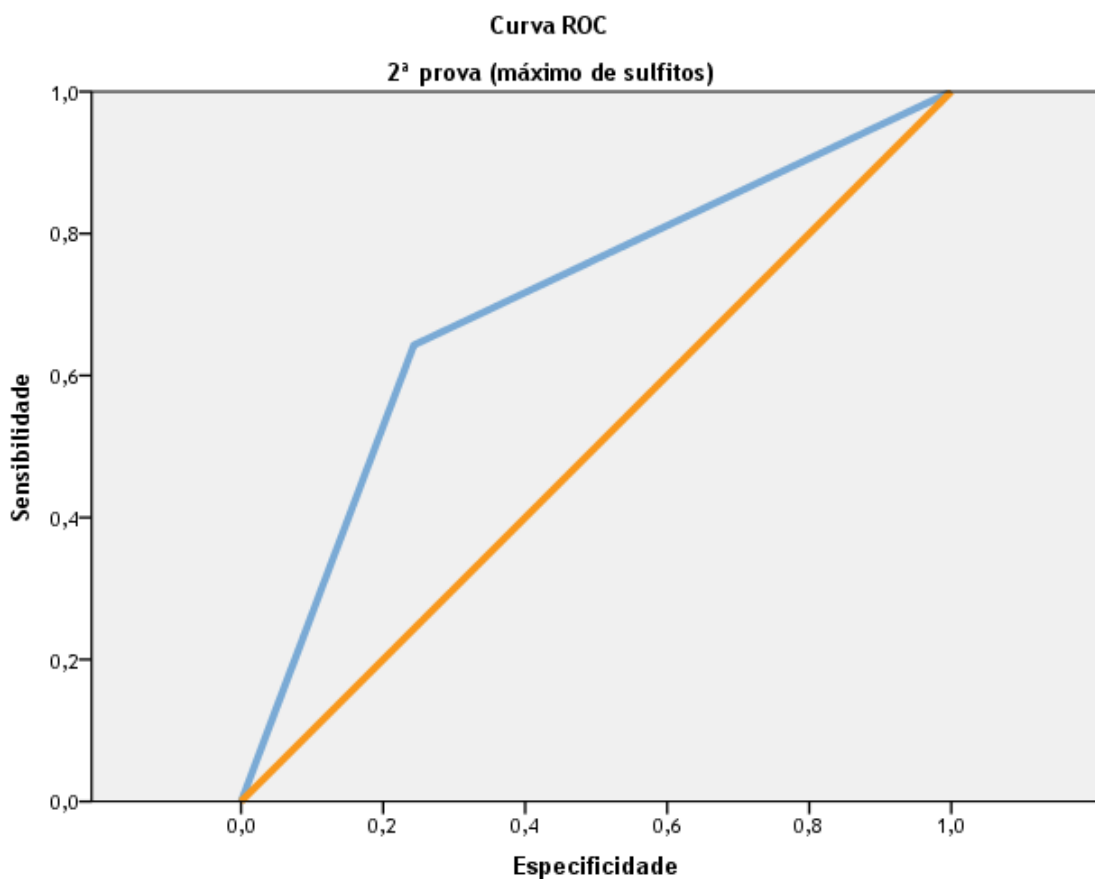


Figura 6. Curva ROC - 2ª prova (máximo de sulfitos).

Para a segunda prova (máxima concentração de sulfitos), este modelo classifica corretamente 75,7% dos indivíduos que não apresentam dor de cabeça e 64,3% dos indivíduos que apresentam dor de cabeça. Consequentemente, o modelo somente classifica

corretamente cerca de 72,5% dos indivíduos que habitualmente apresentam dor de cabeça (usou-se 0,5 como valor de corte).

Devido ao facto de os dados estarem subdispersos (o fator de escala estimado pelos métodos do qui-quadrado de Pearson ou da desviância é aproximadamente igual a 0,086, que é muito inferior a 1), este modelo logístico somente apresenta uma discriminação aceitável (área ROC aproximadamente igual a 0,7, sendo um intervalo de confiança a 95% para a verdadeira área dado por [0,532; 0,868]) (15).

**Hipótese 2.** O risco de outros efeitos associados à ingestão de vinho está relacionado com a concentração de sulfitos.

Tabela 7. Tabela de contingência: Mínimo e máximo de sulfitos vs. Dor de cabeça vs. Fotofobia.

			Dor		Total
			Não	Sim	
1ª prova	Fotofobia	Não	65	9	74
		Sim	2	4	6
	Total		67	13	80
2ª prova	Fotofobia	Não	57	18	75
		Sim	3	2	5
	Total		60	20	80
Total	Fotofobia	Não	122	27	149
		Sim	5	6	11
	Total		127	33	160

Dentro da grande variedade de efeitos secundários observados, foi possível constatar que a fotofobia encontra-se significativamente associada à condição de dor de cabeça com o consumo de vinho na primeira prova (mínima concentração de sulfitos) (teste exato de Fisher com  $p=0,006$ ), sendo esta associação moderada (medida de associação  $\phi$  aproximadamente igual a 0,389).

Para os indivíduos que apresentaram dor de cabeça observou-se um risco relativo de 5,495 de terem fotofobia, sendo este valor aproximadamente igual a 0,380 para os indivíduos que não apresentaram essa condição de dor. Por outro lado, este sintoma não se apresentou significativamente associado à condição de dor de cabeça resultante da segunda prova (máxima concentração de sulfitos) (teste exacto de Fisher com  $p=0,594$ ).

Tabela 8. Tabela de contingência: Mínimo e máximo de sulfitos vs. Dor de cabeça vs. Fonofobia.

			Dor		Total
			Não	Sim	
1ª prova	Fonofobia	Não	66	9	75
		Sim	1	4	5
	Total		67	13	80
2ª prova	Fonofobia	Não	59	15	74
		Sim	1	5	6
	Total		60	20	80
Total	Fonofobia	Não	125	24	149
		Sim	2	9	11
	Total		127	33	160

Outro efeito secundário, o sintoma de fonofobia, apresentou associações moderadas significativas com a condição de dor de cabeça resultante do consumo de vinho com o mínimo e máximo de sulfitos (teste exacto de Fisher com valores-p aproximadamente iguais a 0,002 e 0,003 e medida de associação  $\phi$  aproximadamente iguais a 0,446 e 0,411, para a primeira e segunda prova, respetivamente). Observou-se também que os riscos relativos deste sintoma, para os indivíduos que apresentaram e não apresentaram a condição de dor de cabeça resultante da primeira prova (mínima concentração de sulfitos), foram iguais a 6,667 e 0,227, respetivamente. Para o consumo de vinho na segunda prova (máxima concentração de sulfitos), os riscos relativos de fonofobia para os que apresentaram e não apresentaram dor de cabeça foram aproximadamente iguais a 4,115 e 0,209, respetivamente.

**Hipótese 3.** A ingestão de vinho com uma concentração alta de sulfitos implica uma cefaleia mais intensa do que o consumo de vinho com uma baixa concentração de sulfitos.

As distribuições de probabilidade da escala de dor resultante do consumo de vinho com o mínimo e máximo de sulfitos não são significativamente diferentes (teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas com  $p=0,257$ ).

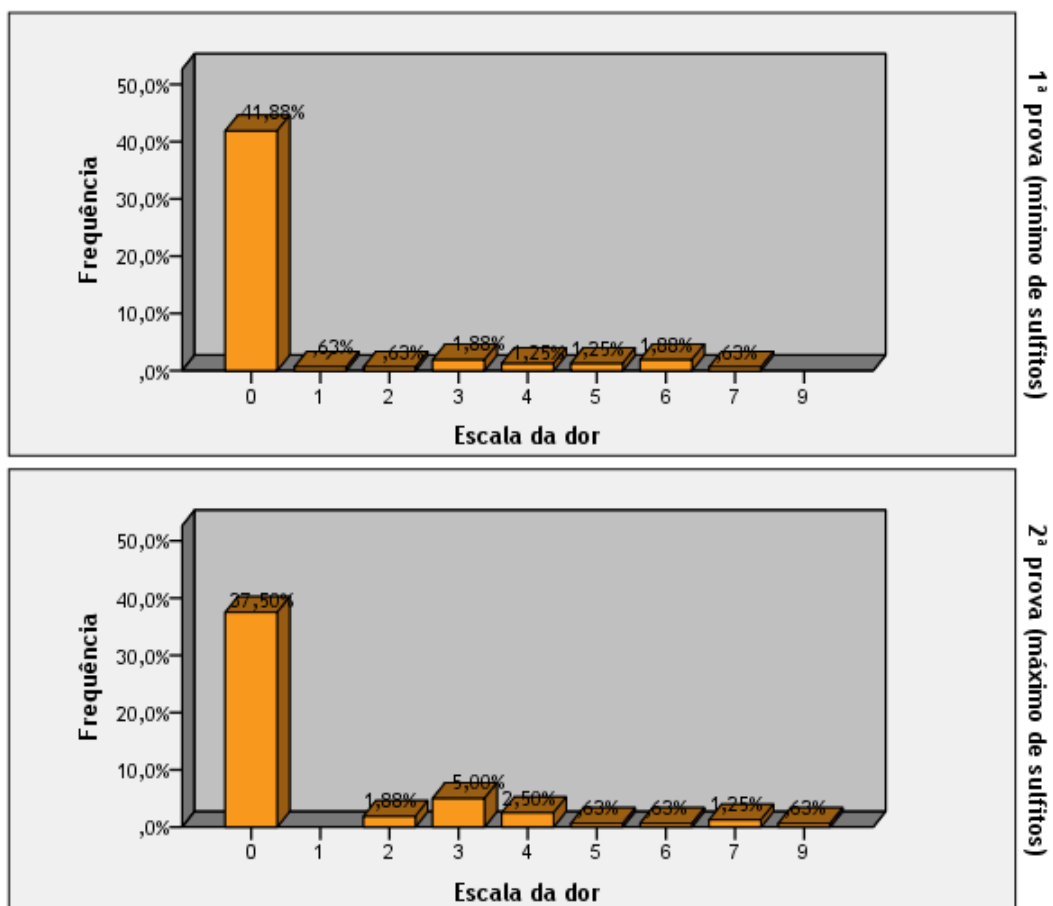


Figura 7. Distribuição de frequências da escala de dor de cefaleias na 1ª e 2ª prova.

**Hipótese 4.** A presença de cefaleias prévias está associada ao género e ao consumo de vinho inespecífico, com alta ou baixa concentração de sulfitos.

Tabela 9. Tabela de contingência: Cefaleias habituais (por outras causas) vs. Género vs. História de cefaleias com vinho vs. Cefaleia na 1ª prova vs. Cefaleia na 2ª prova.

		Cefaleias habituais (por outras causas)		
		Não	Sim	Total
Género	Masculino	35	5	40
	Feminino	21	19	40
	Total	56	24	80
História de cefaleias com vinho	Não	19	10	29
	Sim	37	14	51
	Total	56	24	80
Cefaleia na 1ª prova	Não	48	19	67
	Sim	8	5	13
	Total	56	24	80
Cefaleia na 2ª prova	Não	44	16	60
	Sim	12	8	20
	Total	56	24	80

A condição habitual de dor de cabeça prévia, motivada por outras causas que não a ingestão de vinho, encontra-se moderadamente associada ao género (teste do qui-quadrado com  $p=0,001$  e medida de associação  $\phi$  aproximadamente igual a 0,382), sendo o risco relativo para o sexo feminino de 2,111 e para o sexo masculino de 0,333.

Por outro lado, estas crises habituais de cefaleias não se encontram significativamente associadas às dores de cabeça no passado com o consumo inespecífico de vinho (testes do qui-quadrado com valor-p aproximadamente igual a 0,613) assim como com a concentração de sulfitos na primeira e segunda prova do presente estudo realizado (testes do qui-quadrado e exato de Fisher com valores-p aproximadamente iguais a 0,516 e 0,399, respetivamente).

# Discussão

Nesta população foi possível constatar que o SO<sub>2</sub> está associado a um aumento das crises de cefaleias relacionadas com a ingestão de vinho. Indivíduos que referem constantemente cefaleias com vinho parecem ter uma maior suscetibilidade para estas crises assim como para a ocorrência de outros sintomas.

O vinho, como já conhecido por muitos, pode ser responsável por muitas das reações adversas relatadas pelos seus consumidores. De facto, tal como referido no estudo transversal de *Wigand et al* (Alemanha, 2010), a intolerância ao vinho é maior do que o expectável quando comparado com outros alimentos, e uma grande variedade de sintomas, como pele corada, prurido, rinorreia, diarreia, taquicardia, dores de estômago, entre outros, surgem após o seu consumo (16). As cefaleias, motivo de grande incapacidade na sociedade, poderão também ser causadas por esta bebida, por via de diferentes mecanismos e devido a vários componentes presentes nesta bebida (8).

De acordo com os resultados alcançados neste estudo em estudantes universitários, para uma amostra de 80 indivíduos, constatou-se numa pré-análise efetuada que 13,75% têm enxaqueca idiopática ou criptogénica, sendo que 72,73% são do sexo feminino e os restantes 27,27% do sexo masculino. Paralelamente, 30% da população em estudo refere cefaleias habituais sem vinho, isto é, devido a outras causas, sendo a maioria também do sexo feminino (79,17%), contra apenas 20,83% do sexo masculino. De acordo com a última hipótese testada, o género neste grupo parece estar moderadamente associado à condição habitual de dor de cabeça, sendo o risco relativo de desenvolver cefaleia 2,111 vezes para o sexo feminino e 0,333 vezes para o sexo masculino. Isto está de acordo com a maior suscetibilidade inerente ao sexo feminino para a ocorrência de cefaleias, como é referido na maior parte da literatura científica sobre o assunto, e em relação a este grupo etário e intelectual mais específico, tal como evidenciado no estudo de Vasconcelos em 2008, sobre o impacto da cefaleia de tensão e enxaqueca na vida de estudantes universitários e factores associados (17), e também no estudo de *Santos et al* (Porto Alegre, 2010), sobre a associação de cefaleia e ansiedade em estudantes de Medicina. Este último estudo mostra uma prevalência de cefaleia 1,49 vezes maior no sexo feminino (62,4%) quando comparada ao sexo masculino (37,6%) (18). De facto, todos estes achados tornam a nossa amostra bastante representativa daquilo que é encontrado habitualmente na população neste nível etário.

Relativamente ao grupo de indivíduos que referiu história de cefaleias associadas ao vinho (n=51), a prevalência é ligeiramente superior no sexo masculino (58,82%) quando comparado com o sexo feminino (41,18%). Os nossos resultados diferem do estudo de *Wigand et al* que mostra uma prevalência maior de intolerância ao vinho no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino (8,9% e 5,2%, respetivamente) (16). Contudo, este estudo não tem em conta as cefaleias isoladamente como reação adversa ao vinho. Assim, não é possível comparar os resultados obtidos, podendo-se apenas inferir dos resultados de

Wigand *et al* a probabilidade de as cefaleias com vinho serem mais prevalentes também nas mulheres tendo em conta a maior prevalência de todos os outros sintomas referidos. Duas razões possíveis e pelas quais o nosso estudo apresenta uma prevalência maior de cefaleias com vinho nos homens poderá ser o facto de estes apresentarem uma maior dependência desta bebida, assim como terem iniciado o consumo antes das mulheres. Isto é sugerido pelo estudo de Carvalho em 2010, sobre os hábitos alcoólicos dos estudantes do Mestrado Integrado em Medicina da UBI, no qual os indivíduos do sexo masculino (32,9%) apresentam um risco de dependência alcoólica superior ao das mulheres (17,3%) (19). De facto, também o álcool, quando ingerido em quantidades excessivas, pode despoletar crises de cefaleias, até mesmo nos indivíduos sem queixas habituais (10). Para além disso, o facto de a maioria das cefaleias referidas pelos homens serem esporádicas (53,33%), sugere um mecanismo diferente (provavelmente a ingestão de uma maior quantidade de vinho para que ocorram essas crises) ao contrário das mulheres, que referem maioritariamente as cefaleias como sendo do tipo constante (47,62%).

No que respeita ao tipo de vinho, a maioria dos indivíduos em estudo refere ambos os vinhos (branco e tinto) como sendo a principal causa das cefaleias, tanto nos homens (70%) como nas mulheres (76,19%). Esta situação gera alguma controvérsia, pelo facto de o vinho branco ter por lei uma maior quantidade de sulfitos, em comparação com o vinho tinto (12), o que torna desde logo questionável o papel do SO<sub>2</sub> no desenvolvimento das cefaleias no nosso grupo. Segundo a bibliografia atual, a maioria das pessoas relata o vinho tinto como sendo a principal causa de intolerância, sendo importante não esquecer o papel de outros potenciais compostos, como por exemplo, aminas biogénicas, histamina ou tiramina (16). De facto, e segundo o estudo de Dias em 2008, sobre a enxaqueca de origem alimentar em indivíduos suscetíveis a monoaminas, admite-se que o próprio álcool não seja o causador das crises de enxaqueca, mas sim a tiramina e a histamina presentes principalmente no vinho tinto e na cerveja (20). Esta situação explica também a dificuldade em considerar o excesso de sulfitos como responsável único pela presença de cefaleias.

Relativamente às crises de cefaleia em si, a maioria dos homens (86,67%) e das mulheres (95,24%) do nosso grupo, referem as crises como sendo do mesmo tipo, o que reflete pouca variabilidade entre os episódios. Dos indivíduos com história de cefaleia com vinho no passado, apenas um (3,33%) recorreu ao médico e aproximadamente metade (49,02%) refere a toma de medicamentos, sendo que a maioria (85,71% dos homens e 81,82% das mulheres) o faz por iniciativa própria. Assim, pode-se afirmar que existe um recurso moderado à automedicação na população em estudo. Em relação aos antecedentes familiares, as mulheres (52,38%) referem uma frequência de cefaleias com a ingestão de vinho ligeiramente superior à dos homens (40%), não havendo contudo diferenças significativas entre o lado do pai, da mãe ou de ambos. No entanto, poderá existir algum tipo de predisposição genética para este tipo de cefaleia.

Em relação ao procedimento experimental em si, neste grupo, a concentração de sulfitos no vinho revelou-se significativamente influente no desenvolvimento de cefaleias em

indivíduos com história de cefaleias no passado após a ingestão de vinho. Assim, e após a análise dos resultados, a ingestão de vinho com um máximo de sulfitos tem um risco  $e^{0,818} \approx 2,266$  vezes maior de desenvolver cefaleia quando comparado com a ingestão de vinho com um mínimo de sulfitos, o que dado o controle de variáveis que foi feito na fase experimental, deixa de facto apenas os sulfitos como os mais prováveis responsáveis pelo aparecimento de cefaleias neste estudo. Isto vai de encontro ao estudo de Dias em 2008, que refere que as uvas cultivadas organicamente e os vinhos livres de sulfitos são menos susceptíveis de despoletar crises de cefaleias (20).

No que respeita aos efeitos secundários, verifica-se que o bocejo ou sonolência se apresenta como manifestação mais prevalente na primeira e segunda prova (58,75% e 65,5%, respetivamente), seguido da sede ou apetite exagerado (25% e 22,5%, respetivamente). No entanto, apenas a fotofobia e a fonofobia se encontram moderadamente associadas. Relativamente ao sintoma de fotofobia, na primeira prova, para os indivíduos que apresentaram e não apresentaram dor de cabeça, o risco relativo de fotofobia foi de 5,495 e 0,380, respetivamente, enquanto na segunda prova este sintoma não se encontrou significativamente associado. Por outro lado, o sintoma de fonofobia encontra-se significativamente associado à primeira e segunda prova. Na primeira prova, para os indivíduos que apresentaram e não apresentaram dor de cabeça, o risco relativo de fonofobia foi de 6,667 e 0,227, respetivamente, enquanto na segunda prova o risco relativo foi de 4,115 e 0,209, respetivamente. Com estes dados, pode-se afirmar que existe uma relação direta entre estes dois sintomas e o aumento da concentração de sulfitos, o que poderá ser explicado provavelmente por um mecanismo fisiopatológico idêntico e também subjacente ao sintoma de cefaleia.

Finalmente, indivíduos que referem cefaleias do tipo constante têm um risco  $e^{1,83} \approx 6,232$  vezes maior de desenvolver cefaleia com a ingestão de vinho com a máxima concentração de sulfitos quando comparado com os que habitualmente apresentam uma dor periódica ou esporádica. A cefaleia como entidade patológica tem múltiplas teorias subjacentes, mas a presença de uma cefaleia constante pode sugerir um individuo com uma suscetibilidade específica, no qual um aditivo como os sulfitos, poderá desencadear uma resposta que não ocorreria numa pessoa normal.

# Conclusão

De acordo com os resultados, pode-se concluir que o aumento da concentração de sulfitos no vinho está associado a sintomas específicos nos indivíduos que apresentam uma maior suscetibilidade para a ocorrência de cefaleias. Contudo, devido às limitações da amostra e aos possíveis vieses inerentes a este tipo de investigação, não é possível especificar o tipo e a intensidade da cefaleia, bem como as suas características principais. Outra limitação importante deste trabalho foi a dificuldade em obter informação sobre o tema, essencialmente devido à escassez de fontes bibliográficas disponíveis. Na realidade, poucos ou nenhuns estudos controlados foram realizados nesta área com estes parâmetros.

O uso de um questionário não validado, resultante de um questionário prévio e inespecífico sobre cefaleias, poderá ter trazido algumas dificuldades acrescidas, uma vez que a falta de literatura tornou a pesquisa de um questionário sobre o tema muito mais difícil. No entanto, o facto de o questionário ser português e ter perguntas simples, permitiu a sua aplicação à população em estudo sem qualquer problema.

No futuro, algumas sugestões para melhorar possíveis investigações são: aumentar o tamanho da amostra; controlar outras variáveis passíveis de influenciar os resultados esperados; utilizar outras formulações de  $\text{SO}_2$  e doses mais elevadas; comparar os efeitos do  $\text{SO}_2$  na forma livre e combinada; estudar outros componentes dos vinhos; comparar efeitos do vinho tinto e do vinho branco; criar novos grupos experimentais; utilizar grupos com pesos e faixas etárias diferentes.

Sabendo que atualmente há uma forte tentativa por parte das organizações de saúde a nível mundial em reduzir ao máximo a utilização de sulfitos no vinho e outros produtos alimentares, torna-se essencial o planeamento de novos projetos nesta área, de modo a perceber melhor o papel destes agentes na génese das cefaleias e de outras reações adversas e os possíveis fatores implicados na sua fisiopatologia.

# Bibliografia

1. Chichester CO, Mrak EM, Schweigert BS. *Advances in Food Research*. Orlando: A. Press; 1986. p. 2, 7, 22, 31.
2. Favero D, Ribeiro C, de Aquino A. Sulfitos: importância na indústria alimentícia e seus possíveis malefícios à população. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2011;18(1):11-20.
3. Pozo-Bayon MA, Monagas M, Bartolome B, Moreno-Arribas MV. Wine features related to safety and consumer health: an integrated perspective. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2012;52(1):31-54.
4. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Safety evaluation of certain food additives* (2009), World Health Organization Press: Geneve. Consultado em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241660600\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241660600_eng.pdf) a 14 de Setembro de 2012. ISBN: 978 92 4 166060 0.
5. Jackowetz N, Li E, Mira de Orduña R. Sulphur Dioxide Content of Wines: the Role of Winemaking and Carbonyl Compounds. *Appellation Cornell*. 2011(7):1-7.
6. Feng C, Tollin G, Enemark JH. Sulfite oxidizing enzymes. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1774(5):527-39.
7. Zhang X, Vincent AS, Halliwell B, Wong KP. A mechanism of sulfite neurotoxicity: direct inhibition of glutamate dehydrogenase. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(41):43035-45.
8. Aun MV, Mafra C, Philippi JC, Kalil J, Agondi RC, Motta AA. Aditivos em alimentos. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*. 2011;34(5):177-86.
9. Yang WH, Purchase ECR. Adverse reactions to sulfites. *Canadian Medical Association Journal*. 1985;133(9):865-80.
10. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *The journal of headache and pain*. 2008;9(1):19-27.
11. Vally H, Thompson PJ. Allergic and asthmatic reactions to alcoholic drinks. *Addiction biology*. 2003;8(1):3-11.
12. EUR-Lex Acesso ao direito da União Europeia. Regulamento (CE) n.º 606/2009 da Comissão de 10 de Julho de 2009 que estabelece regras de execução do Regulamento (CE) n.º 479/2008 do Conselho no que respeita às categorias de produtos vitivinícolas, às práticas enológicas e às restrições que lhes são aplicáveis (2009). Consultado em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:193:0001:0059:pt:PDF> a 20 de Setembro de 2012.
13. Pereira Monteiro JM. *Cefaleias: estudo epidemiológico e clínico de uma população urbana* (1995). Dissertação de Doutoramento em Ciências Médicas, área de especialização em Medicina Interna, apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

14. Kleinbaum, DG. Klein, M. (2010). Logistic Regression, A Self-Learning Text, 3. ed. Springer Science + Business Media.
15. Hosmer D, Lemeshow S. (2000). Applied Logistic Regression, 2. ed. John Wiley & Sons.
16. Wigand P, Blettner M, Saloga J, Decker H. Prevalence of wine intolerance: results of a survey from Mainz, Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(25):437-44.
17. de Vasconcellos DC. Impacto da cefaléia tensional e migrânea na vida diária de estudantes universitários e fatores associados (2008). Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas, apresentada à Universidade de Passo Fundo.
18. Santos LAS, Sandin GR, Sakae TM. Associação de cefaleia e ansiedade em estudantes de Medicina de uma universidade do sul de Santa Catarina. *Revista da AMRIGS*. 2010;54(3):288-93.
19. Carvalho, FN. Hábitos Alcoólicos dos Estudantes do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior (2010). Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.
20. Dias EDM. A enxaqueca de origem alimentar em indivíduos susceptíveis a monoaminas: Um estudo prévio para a pesquisa quantitativa de tiramina em algumas variedades portuguesas de queijo, vinho e chocolate (2008). Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

# Anexos

## Anexo 1

### CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

*Por favor, leia com atenção a seguinte informação. Se achar que algo está incorrecto ou que não está claro, não hesite em solicitar mais informações. Se concorda com a proposta que lhe foi feita, queira assinar este documento.*

**Título do estudo:** Associação entre a concentração de sulfitos no vinho e a ocorrência de cefaleias nos estudantes de Medicina da UBI.

**Enquadramento.** Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior, Covilhã - Portugal

Orientador: Prof. Dra. Maria da Assunção Morais e Cunha Vaz Patto - Professora auxiliar da FCS-UBI/ Médica neurologista e neurofisiologista.

Co-orientador: Dr. Hugo Gonçalo Monteiro Silva Aguiar Brancal - Assistente convidado da FCS-UBI/ Médico veterinário.

**Explicação do estudo:** Este estudo consiste na realização de duas provas de vinho com diferentes concentrações de sulfitos em diferentes períodos de tempo, tendo como principal objectivo avaliar a ocorrência ou não de cefaleias e outros efeitos associados numa amostra de estudantes de Medicina da UBI. As provas serão realizadas nas instalações da FCS e as datas acordadas entre os participantes e o investigador, de acordo com a disponibilidade de ambas as partes. As mesmas serão feitas em jejum, durante o período da manhã, e no final cada participante terá que preencher um questionário e uma escala numérica utilizados como instrumentos de avaliação para registo de cefaleias.

**Condições e financiamento:** O estudo não acarreta qualquer tipo de custos, deslocações ou contrapartidas para os participantes, sendo o mesmo financiado pela empresa Quinta dos Termos, Lda. A sua participação é de carácter voluntário e sem qualquer prejuízo, assistencial ou de outro tipo, caso pretenda desistir do estudo em qualquer momento.

**Confidencialidade e anonimato:** A investigação garante o anonimato de todos os participantes envolvidos no estudo assim como a confidencialidade e uso exclusivo dos dados recolhidos. As provas de vinho serão feitas em ambiente com total privacidade.

**Riscos e Benefícios:** Os participantes não irão sofrer riscos ou benefícios fora do contexto da investigação.

Critérios para participação no estudo:

- **De inclusão:**
  - idade [18 - 25] anos;
  - peso [50 - 60] kg, sexo feminino;
  - peso [70 - 80] kg, sexo masculino;
  - voluntários com ou sem cefaleia primária diagnosticada (enxaqueca).

• De exclusão:

- voluntários do sexo feminino dentro do período menstrual;
- outras cefaleias primárias diagnosticadas (em salvas, de tensão, crónica diária, hemcraniana paroxística crónica, entre outras);
- cefaleias secundárias diagnosticadas (tumores, traumatismos, demências, AVC, hidrocefalia, virais, aneurismas, entre outras);
- gravidez;
- vômitos, diarreia, desidratação e obstipação;
- hipotermia e hipertermia;
- infecções do trato respiratório;
- patologia hepática e das vias biliares (cirrose, hepatites, colelitíase, perturbações vasculares do fígado, tumores, entre outros);
- patologia esofágica (refluxo gastro esofágico, hérnia do hiato esofágico, perturbações motoras do esófago, divertículo esofágico, tumores, entre outros);
- patologias do sistema gastrointestinal (gastrite, úlcera péptica, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, colite ulcerosa, doença celíaca, diverticulose, tumores, ressecções, entre outros);
- patologia pancreática (pancreatite, tumores);
- patologia nefro-urológica (insuficiência renal, infecção urinária baixa e/ou alta, tumores, lesões das vias urinárias, entre outras);
- voluntários sob efeito de medicação (inibidores gástricos, modificadores da motilidade intestinal, estimuladores ou inibidores do Sistema Nervoso, entre outros).

Grato pela sua colaboração neste estudo.

O aluno/investigador: Miguel Quesado Vieira da Silva, estudante do 5º ano de Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior, 913282435, a22843@fcsaude.ubi.pt

Nome:.... ..

Assinatura:.... ..

-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-0-

*Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela/s pessoa/s que acima assina/m. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar neste estudo e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade e anonimato que me são dadas pelo/a investigador/a.*

Nome: ... ..

Assinatura: ... ..

Data: ..... /..... /.....

## Anexo 2

*Quinta dos Termos*



®

## FICHA TÉCNICA

### **Branco DOC 2010**

**Vinho:** Branco

**Região:** Beira Interior

**Sub-Região:** Cova da Beira

**Classificação:** DOC Beira Interior

**Colheita:** 2010

**Clima:** Mediterrânico com alguma influência continental.

**Solos:** Litólicos, não húmicos, de granito de textura ligeira

**Castas:** Síria, Fonte Cal, Arinto e Rabo de Ovelha

**Teor Alcoólico:** 12,9%

**Acidez Total:** 6,3 g/l (ac. Tart.)

**pH:** 3,16

**Acidez Volátil:** 0,22 g/l

**Dióxido de Enxofre Livre:** 22 mg/l

**Dióxido de Enxofre Total:** 60 mg/l

**Vinificação:** Controlo de maturação rigoroso por forma a determinar a altura certa da vindima. Esmagamento e desengaçamento total com protecção contra oxidações precoces. Clarificação em 18 horas. Fermentação a temperatura controlada a 20/22°C.

**Cor:** Citrina com laivos esverdeados.

**Aroma:** Muito frutado com aromas tropicais.

**Paladar:** Os aromas confirmam-se na boca, com intensidade e boa acidez.

**Enólogo:** Virgílio Loureiro



Quinta dos Termos Lda - Carvalhal Formoso - 6250-161 Belmonte - Portugal

Tel.: (+351) 275 471 070 - Fax : (+351) 275 471 072 - E-mail: info@quintadostermos.pt

Sociedade p/ Quotas - Capital Social: 325.000 Euros - Matrícula na CRCPCN Belmonte / NIPC 508 397 081

## Anexo 3

### Questionário

Este questionário tem como objectivo recolher a sua opinião sobre alguns aspectos relacionados com a ingestão de vinho e a ocorrência de cefaleias. Este constitui uma das etapas de trabalho para a realização de uma investigação no âmbito da tese do Mestrado Integrado em Medicina.

O questionário é inteiramente anónimo e confidencial assim como todos os dados recolhidos. Procure responder às questões considerando aquela que lhe parece ser a mais correta, preenchendo os quadrados com um X e os espaços em branco da forma adequada.

Ao preencher este questionário subentende-se que é da sua livre vontade fazer parte deste estudo, colocando-me inteiramente à sua disposição para qualquer tipo de esclarecimento adicional.

Sexo: M  F

Idade: \_\_\_\_\_ anos

1 - Alguma vez teve dores de cabeça com a ingestão de vinho?

Não(\*)  Sim

(\*) avance para pergunta nº8

2 - Com que tipo de vinho surgiram as dores?

Tinto  Branco  Ambos

3 - Como são as dores?

Constantes, isto é, estão sempre presentes?

Periódicas, isto é, surgem por crises, acessos ou ataques?

Esporádicas, isto é, surgem só raramente?

4 - As crises são habitualmente do mesmo tipo?

Não  Sim

5 - Já recorreu ao médico por causa da dor de cabeça?

Não  Sim

6 - Já usou medicamentos para tratar as dores de cabeça?

Não  Sim (\*)

(\*) Receitados pelo médico?

Por iniciativa própria?

Por conselho de amigos/familiares?

Por conselho de farmacêutico?

Por outros motivos?  (Quais?) \_\_\_\_\_

7 - Alguém na sua família sofre de dores semelhantes?

Não  Sim (\*)

(\*)Do lado da mãe

Do lado do pai

Ambos os lados

----- 1ª Prova -----

8 - Após a ingestão do vinho tem dor de cabeça?

Não (\*)  Sim

(\*) avance para a pergunta nº 18

9 - A dor de cabeça verificou-se:

Imediatamente após a ingestão

1 hora depois da ingestão

2 horas depois da ingestão

3 ou mais horas depois da ingestão

10 - Quanto tempo durou a dor? (em segundos, minutos, horas ou dias)

Nº \_\_\_\_\_

11 - Na crise a dor de que tipo é?

Latejante ou pulsátil

Peso ou moedeira

Espetada, picada ou guinada

Queimor ou ardor

Outro

12 - Onde se localiza a dor?

Órbita  Fronte  Nuca  Vertex  Têmpora  Outros

13 - De que lado?

Direito  Esquerdo  Bilateral

14 - A dor mudou de lado durante a crise?

Não  Sim

15 - A intensidade da dor é suficiente para:

Incomodar mas sem impedir a actividade

Perturbar e/ou interromper temporariamente a actividade

Impedir a actividade e/ou obrigar a acamar

Muito variável durante a crise

16 - Quando teve dores de cabeça ficou:

Sossegado  Agitado

17 - Presentiu quando ia ter a dor de cabeça?

Não  Sim

18 - Após a ingestão do vinho notou algum dos seguintes sintomas?

Mal estar geral

Irritabilidade

Sede ou apetite exagerado

Bocejo ou sonolência

Visão enevoada

Cintilações, linhas em paliçada, manchas escuras

Formigueiros (lábios, língua, ou mãos)

Fraqueza nos membros

Dificuldade em nomear objectos

Zumbidos, vertigens

Visão dupla

Outros  (Quais?) \_\_\_\_\_

19 - Para além da dor notou algum dos seguintes sintomas?

Náuseas (enjoo)

Vómitos

Fotofobia (intolerância à luz)

Fonofobia (intolerância ao ruído)

Osmofobia (intolerância aos cheiros)

Outros  (Quais?) \_\_\_\_\_

## Escala numérica da Dor

A escala numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais numeradas sucessivamente de 0 a 10.

Segundo a mesma escala em baixo representada, para medição da intensidade da dor, considerando 0 “sem dor” e 10 “dor máxima”, como classifica a dor produzida após a ingestão do vinho? (coloque um círculo no número que considera ser o mais adequado)

Sem Dor 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Dor Máxima

FIM

Obrigado pela sua participação.

## Questionário

1 - Após a ingestão do vinho tem dor de cabeça?

Não (\*)  Sim

(\*) avance para a pergunta nº 11

2 - A dor de cabeça verificou-se:

Imediatamente após a ingestão

1 hora depois da ingestão

2 horas depois da ingestão

3 ou mais horas depois da ingestão

3 - Quanto tempo durou a dor? (em segundos, minutos, horas ou dias)

Nº \_\_\_\_\_

4 - Durante a crise a dor de que tipo é?

Latejante ou pulsátil

Peso ou moedeira

Espetada, picada ou guinada

Queimor ou ardor

Outro

5 - Onde se localiza a dor?

Órbita  Fronte  Nuca  Vertex  Têmpora  Outro

6 - De que lado?

Direito  Esquerdo  Bilateral

7 - A dor mudou de lado durante a crise?

Não  Sim

8 - A intensidade da dor é suficiente para:

Incomodar mas sem impedir a actividade

Perturbar e/ou interromper temporariamente a actividade

Impedir a actividade e/ou obrigar a acamar

Muito variável durante a crise

9 - Quando teve dores de cabeça ficou:

Sossegado  Agitado

10 - Pressentiu quando ia ter a dor de cabeça?

Não  Sim

11 - Após a ingestão do vinho notou algum dos seguintes sintomas?

Mal estar geral

Irritabilidade

Sede ou apetite exagerado

Bocejo ou sonolência

Visão enevoada

Cintilações, linhas em paliçada, manchas escuras

Formigueiros (lábios, língua, ou mãos)

Fraqueza nos membros

Dificuldade em nomear objectos

Zumbidos, vertigens

Visão dupla

Outros  (Quais?) \_\_\_\_\_

12 - Para além da dor notou algum dos seguintes sintomas?

Náuseas (enjoos)

Vómitos

Fotofobia (intolerância à luz)

Fonofobia (intolerância ao ruído)

Osmofobia (intolerância aos cheiros)

Outros  (Quais?) \_\_\_\_\_

## Escala numérica da Dor

A escala numérica consiste numa régua dividida em onze partes iguais numeradas sucessivamente de 0 a 10.

Segundo a mesma escala em baixo representada, para medição da intensidade da dor, considerando 0 “sem dor” e 10 “dor máxima”, como classifica a dor produzida após a ingestão do vinho? (coloque um círculo no número que considera ser o mais adequado)

Sem Dor 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Dor Máxima

FIM

Obrigado pela sua participação.

## Anexo 4

Tem enxaqueca diagnosticada pelo médico? Não  Sim

Habitualmente tem dores de cabeça devido a outras causas que não o vinho?

Não  Sim

## Anexo 5



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Faculdade de Ciências da Saúde

Exmo. Senhor  
Miguel Quesado Vieira da Silva  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade da Beira Interior

Sua Referência	Sua Data	Nossa Referência	Nossa Data
000.000.000	0000.00.00	000.000.000	2013.06.12

**Assunto: Parecer da Comissão de Ética da FCS**

No seguimento da solicitação de apreciação do Projecto “*Avaliação entre a concentração de sulfitos no vinho e a ocorrência de cefaleias nos estudantes de Medicina da UBI*”, por parte da Comissão de Ética da FCS, envio em anexo o parecer resultante da análise do referido projecto de investigação.

Cordiais cumprimentos

O Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde  
Prof. Doutor Luís Taborda Barata

Av. Infante D. Henrique, 6200-506 Covilhã, PORTUGAL  
Telef.: +351 275 329 002 | Fax: +351 275 329 099  
E-mail: fcsaude@fcsaude.ubi.pt | www.ubi.pt



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PARECER**

**Processo:** CE-FCS-2013-001

**Data entrega processo:** 10-05-2013

**Data conclusão processo:** 12-06-2013

**Tema Projecto/Proponente:** “Avaliação entre a concentração de sulfitos no vinho e a ocorrência de cefaleias nos estudantes de Medicina da UBI” – Exmo. Sr. Miguel Quesado Vieira da Silva

Exmo. Sr. Presidente da Faculdade de Ciências da Saúde

Apreciado o pedido referente ao processo acima mencionado esta Comissão não detectou matéria que ofenda os princípios éticos.

Covilhã, 12 de Junho de 2013

O Presidente da Comissão de Ética  
*Prof. Doutor José Martinez de Oliveira*



O Vice-Presidente da Comissão de Ética  
*Prof. Doutor Joaquim Viana*