



Artigo de Divulgação

RESVERATROL: PAPEL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Thaís Botelho Nogueira Figueira*[;]; Camile Cecconi Cechinel Zanchett**.

*Nutricionista, Pós-graduanda em Nutricosméticos, Nutracêuticos e Alimentos Funcionais, pelo Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde – IPGS.

**Doutoranda no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI.

*Autor para correspondência e-mail: camilecechinel@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Antioxidantes
Antocianinas
Doenças cardiovasculares

KEYWORDS

Antioxidants
Anthocyanins
Cardiovascular diseases

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV), atualmente, causam mais de 300.000 mortes por ano no Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), emitido por meio do cardiômetro, indicador do número de mortes por DCV no país. O resveratrol tem capacidade de beneficiar a função endotelial, dessa forma, prevenir aterosclerose. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os benefícios do resveratrol na promoção da saúde cardiovascular e no tratamento de DCV. Trata-se de um estudo de revisão da literatura científica de artigos originais e revisão dos últimos 18 anos, sobre as vantagens do uso de resveratrol na prevenção e tratamento das DCV. O trans-3,5,4-trihidroxistilbeno, conhecido como resveratrol, é um composto fenólico, da classe dos polifenóis não-flavonoides encontrados em maior frequência *Vitis vinifera* L. (uvas). Foi demonstrado que a substância possui propriedades de promoção da saúde e características antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antidiabéticas, anticâncer, quimiopreventivas e neuroprotetoras. A introdução de resveratrol na dieta pode ser feita por meio de suplementação (cápsulas ou tabletes) e pelo consumo diário de alimentos fonte do composto. A formulação fitoterápica mais utilizada em estudos foi cápsulas de extrato seco de *Vitis vinifera* L., com doses variáveis entre 2 a 25 mg/kg/dia. Todavia, os estudos realizados com alimentos fonte de resveratrol, como o suco de uva integral e vinho tinto, resultaram em maiores respostas benéficas ao organismo. Em vista disso, o consumo de alimentos naturalmente fontes de antioxidantes, aliados às dietas equilibradas e saudáveis, desempenham diversas funções benéficas.

ABSTRACT

RESVERATROL: ROLE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Cardiovascular diseases currently cause more than 300,000 deaths per year in Brazil, according to data from the Brazilian Cardiologist Society, issued through the cardiometer, an indicator of the number of cardiovascular diseases deaths in the country. Resveratrol has the ability to benefit endothelial function, thereby preventing atherosclerosis. As shown, the objective of this study was to review the literature on the benefits of resveratrol in promoting cardiovascular health and in the treatment of Cardiovascular Diseases. This is a review of the scientific literature of original articles and review of the last 18 years on the advantages of using resveratrol in the prevention and treatment of Cardiovascular Diseases. Trans-3,5,4'-trihydroxystilbene, known as resveratrol, is a stilbene-type phenolic compound of the class of non-flavonoid polyphenols found in higher frequency *Vitis vinifera* L. (grapes). It has been shown that the substance has health promoting properties and antioxidant, anti-inflammatory, cardioprotective, antidiabetic, anticancer, chemopreventive and neuroprotective properties. The introduction of resveratrol into the diet can be done by supplementation (capsules or tablets) and daily consumption of food source of the compound. The most used herbal formulation in the studies was dry extract capsules of *Vitis vinifera* L., with doses ranging from 2 to 25 mg / kg / day. However, studies with resveratrol source foods, such as whole grape juice and red wine, have resulted in greater beneficial responses to the body. In summary, the consumption of foods naturally sources of antioxidants, coupled with balanced and healthy diets, perform several beneficial functions.

Recebido em: 10/02/2019

Aprovação final em: 18/04/2019

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.678>

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), atualmente, causam mais de 300.000 mortes por ano no Brasil, segundo dados da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), emitido por meio do cardiômetro, indicador do número de mortes por DCV no país (SBC, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informa que, cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV, em 2015, representando 31% de todas as mortes em nível global (OMS, 2017). Os dados fornecidos pela OMS relevam ainda que, destes óbitos, cerca de 7,4 milhões ocorrem devido à DCV (OMS, 2017). Dessa forma, conclui-se que é a maior causa de óbitos no mundo.

Os compostos fenólicos são resultantes do metabolismo secundário e amplamente distribuídos no reino vegetal, sendo caracterizados como antioxidantes. Uma das maiores fontes de compostos fenólicos é a *Vitis vinifera* L., conhecida, popularmente, como uva. Dessa forma, tratando-se de metabólitos secundários, os compostos fenólicos são gerados em condições de estresse como, infecções, ferimentos, radiações ultravioleta (UV), entre outros (FRANCIS, 2000; NACZK; SHAHIDI, 2004).

Segundo estudos dirigidos por Cho et al. (2017), o resveratrol tem capacidade de beneficiar a função endotelial, dessa forma, prevenir a aterosclerose. Outro estudo realizado por Magyar et al. (2012) constatou que o tratamento com resveratrol melhorou a função sistólica e diastólica ventricular esquerda. Além disso, o tratamento também inibiu a agregação plaquetária e diminuiu os níveis de colesterol do tipo lipoproteína de baixa densidade (LDL).

Esses resultados sugerem que a terapia com resveratrol pode ser benéfica no combate da aterosclerose, uma vez que, diminui a expressão de moléculas de adesão leucocitária, as quais estão diretamente ligadas com o desenvolvimento de placas de ateroma. Aliás, o resveratrol demonstrou reduzir os biomarcadores inflamatórios em pacientes que não apresentam alto risco de desenvolver aterosclerose. Portanto, é provável que este antioxidante seja favorável à profilaxia de DCV (ZORTEA et al., 2016).

Em suma, o resveratrol protege o sistema cardiovascular por meio de vários mecanismos, incluindo a inibição da oxidação da LDL, a interrupção da agregação plaquetária, a síntese de eicosanoides pró-aterogênicos, a inibição da proliferação celular e o aumento da vasodilatação (PACE-ASCIK et al., 1996; WILSON et al., 1996; PENDURTHI; RAO, 2002). Inclusive, devido ao seu efeito anti-inflamatório e propriedades antioxidantes, o resveratrol tem sido utilizado para promover a saúde cardiovascular e, portanto, amplamente estudado como tratamento para tais disfunções (VOLOSHYNA et al., 2012).

Naturalmente, as plantas produzem substâncias químicas orgânicas chamadas de metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários apresentam função relacionada à sobrevivência do vegetal, como a fotossíntese, respiração e absorção de nutrientes. No entanto, os metabólitos secundários possuem a finalidade de proteção contra agentes externos e são totalmente influenciados pelo meio ambiente, ou seja, a síntese de substâncias é afetada por condições associadas ao ecossistema (KUTCHAN, 2001; TAIZ; ZEIGER, 2003; NASS, 2007).

Os principais compostos fenólicos encontrados na *Vitis vinifera* L. (uvas) são os flavonoides (antocianinas, flavanóis e flavonóis), os estilbenos (resveratrol), os ácidos fenólicos (derivados dos ácidos cinâmicos e benzoicos) e uma extensa variedade de taninos (FRANCIS, 2000). As antocianinas estão presentes na natureza de forma intensa e são responsáveis pela maioria das pigmentações naturais, como as cores: azul, violeta e todas as tonalidades de vermelho que aparecem em flores, frutos, folhas, caules e raízes de plantas (MARKAKIS, 1982; VINSON et al, 1999). Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os benefícios do resveratrol na promoção da saúde cardiovascular e no tratamento de DCV.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura científica de artigos originais e revisão sobre as vantagens do uso de resveratrol na prevenção e tratamento das DCV. Utilizaram-se estudos publicados em revistas indexadas nas bases de dados: SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PUBMED (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América), MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram utilizados os descritores: 0resveratrol e DCV; resveratrol antioxidante; resveratrol composto fenólico; fitoquímicos das plantas; DCV tratamento; antocianinas nos vegetais. Além disso, alguns dados foram coletados de pesquisas da OMS e SBC, publicadas em diretrizes. Posteriormente, os estudos selecionados foram analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Os radicais livres são definidos como qualquer espécie química que apresente um ou mais elétrons desemparelhados, portanto, são altamente reativos e capazes de afetar biomoléculas. A formação desses compostos é determinada pela perda ou ganho de elétrons, resultando, em elétrons desemparelhados nos orbitais atômicos de diferentes átomos (MARRONI; MARRONI, 2002).

Muitas das reações metabólicas ocorrem em meio aeróbio, isto posto, inevitavelmente, surgem espécies reativas de oxigênio (EROs). As EROs são responsáveis pela fagocitose, produção de energia, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias contra infecções. Naturalmente, o organismo humano é capaz de controlar a concentração dessas espécies, mediante a produção de enzimas catalisadoras, as quais inativam os radicais livres (GALLICE et al., 2011; SÉFORA; DE ANGELIS, 2013).

Entretanto, quando há desequilíbrio entre a produção de EROs e defesas antioxidantes, o organismo entra em um processo chamado estresse oxidativo. Nesse processo, diversos danos contra moléculas essenciais à manutenção da saúde são causados. As vitaminas, minerais e compostos antioxidantes, como os flavonoides e não-flavonoides, entre eles, o resveratrol, são capazes de neutralizar as EROs e, conseqüentemente, reduzir o estresse oxidativo (JÚNIOR et al., 2013; SÉFORA; DE ANGELIS, 2013).

Antocianinas

As antocianinas são flavonoides amplamente encontrados no Reino Vegetal, responsáveis pelos pigmentos naturais de cores: azul, violeta e diversos tons de vermelho. Embora seja possível constatar a presença das antocianinas em diversas espécies vegetais, é nas cascas das uvas escuras sua maior frequência (MARKAKIS, 1982; VINSON et al., 1999).

Esses compostos apresentam função biológica, antioxidante, proteção contra raios ultravioleta e defesa contra infecções. Dessa forma, é muito comum a utilização na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na forma de resveratrol, uma vez que, são capazes de bloquear o estresse oxidativo (ARAÚJO, 2008).

Os compostos fenólicos são encontrados na espécie *Vitis vinifera* L., conhecida como uva fina, incluindo Cabernet Sauvignon, Pinot Noir, Merlot, Tannat e Sangiovese. As uvas da espécie *Vitis labrusca* são rústicas, como Concord, Herbemont, Isabel e Niágara, utilizadas em vinhos comuns, também apresentam atividade antioxidante, entretanto, existem diferenças quantitativas. Dessa forma, quanto mais intensa a coloração da uva, maior conteúdo de compostos fenólicos e capacidade antioxidante (GUTIÉRREZ, 2002; PENNA; HECKTHEUER, 2004; SAUTTER et al., 2005; ABE et al., 2007).

Foi demonstrado que a substância possui propriedades de promoção da saúde e características antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antidiabéticas, anticâncer, quimiopreventivas e neuroprotetoras (BRASNYÓ et al., 2011; KONDRATYUK et al., 2011; MAGYAR et al., 2011; CATALGOL

et al., 2012). Portanto, é definido como um potente agente antioxidante que pode atuar como quelante de espécies reativas de oxigênio e ferro, os quais estão associadas ao estresse oxidativo (KITADA; KOYA, 2013).

RESVERATROL

Inicialmente, a análise dos benefícios do resveratrol tornou-se intensa, após a descoberta do chamado “paradoxo francês”, no qual a população francesa apresentou os mesmos índices de colesterol que a população estadunidense, embora, a taxa de mortalidade por DCV seja, expressivamente inferior na França, do que nos Estados Unidos. Cientistas afirmam que essa diferença está relacionada à cultura dos franceses em consumir, diariamente, taças de vinho tinto (FRANKEL et al., 1993; DOHADWALA ; VITA, 2009).

O trans-3,5,4-trihidroxistilbeno, conhecido como resveratrol (figura 2), é um composto fenólico, do tipo estilbenos, da classe dos polifenóis não-flavonoides encontrados em maior frequência *Vitis vinifera* L. (uvas) (PRADO et al., 2013; CHANG et al., 2015; MULERO et al., 2015; PEREDO-ESCÁRCEGA et al., 2015; LANÇON et al., 2016; PIESZKA et al., 2016).

O resveratrol foi identificado pela primeira vez em 1940, como um componente das raízes do *Veratrum grandiflorum* (heléboro branco) e, posteriormente, nas raízes secas de *Polygonum cuspidatum*, cuja utilização é frequente nos países asiáticos com finalidade medicamentosa contra bactérias e fungos (TAKAOKA, 1940; LEE et al., 1998; VASTANO et al., 2000; CICHEWICZ e KOUZI, 2002). Em 1976, o resveratrol foi detectado na epiderme das folhas e na casca das *Vitis vinifera* L. (uvas), porém, não na polpa (LANGCAKE e PRYCE, 1976; LANGCAKE; MCCARTHY, 1979; CREAMY; COFFEE, 1988).

Esse composto é um antioxidante natural produzido por uma grande variedade de espécies vegetais, como *Vitis vinifera* L. (uvas), *Arachis hypogaea* L. (amendoim) e frutas vermelhas, como *Fragaria vesca* L. (morango), *Vaccinium myrtillus* (mirtilo), *Rubus idaeus* (framboesa), *Morus nigra* L. (amora), em resposta ao estresse oxidativo, lesões, irradiação ultravioleta e infecção fúngica (AGGARWAL et al., 2004). Ou seja, quando a planta sofre agressões, o resveratrol é produzido, como forma de defesa.

Portanto, é uma fitoalexina sintetizada nas uvas (*Vitis vinifera* L.), principalmente, nas cascas. Nas videiras, é possível notar a presença do composto nas folhas durante a senescência, sendo encontradas também na polpa de outras espécies de uvas (RENAUD; DE LORGERIL, 1992). Assim, quando a planta sofre agressões do meio externo como infecções e radiação ultravioleta, esse composto é produzido (JÚNIOR et al., 2013; POLONIO et al., 2014). Diversos estudos evidenciaram os benefícios do resveratrol em reduzir os níveis de colesterol e de agregação plaquetária, os quais estão associados à formação de placa de ateroma, responsável pelo desenvolvimento de aterosclerose (JÚNIOR et al., 2013; PEREDO-ESCÁRCEGA et al., 2015; RUIVO et al., 2015; YANG et al., 2016).

FONTES ALIMENTARES

Aproximadamente, 72 espécies de plantas distribuídas por 31 gêneros e 12 famílias são capazes de sintetizar resveratrol (TOSUN; INKAYA, 2010). Aquelas que apresentam maior concentração são as uvas (*Vitis vinifera* L.), o amendoim (*Arachis hypogaea* L.) e o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*) (LANGCAKE e PRYCE, 1976; PIESZKA et al., 2016).

Ademais, em outras plantas é possível constatar a presença do resveratrol, em concentrações menores, como *Vaccinium myrtillus* (mirtilo), *Rubus idaeus* (framboesa), *Fragaria vesca* L. (morango) e *Theobroma cacao* (cacau), vinhos tintos e brancos (PIESZKA et al., 2016).

Quanto aos vinhos brasileiros, alguns estudos constataram a presença de resveratrol em concentrações significativas, entretanto, podem sofrer variações segundo a origem da uva, o processo de vinificação e a

ocorrência de infecção fúngica nas videiras (FREITAS et al., 2010; TRESSERRA-RIMBAU et al., 2015).

DCV E RESVERATROL

Durante o estresse oxidativo, a LDL penetra nos vasos sanguíneos e sofre oxidação por meio das mieloperoxidases, lipoxigenases e EROs, as quais são citotóxicas e causam lesões nas células endoteliais. Em resposta às agressões causadas nos vasos, são produzidas moléculas de adesão intracelular, que, portanto, fixam-se ao endotélio. Os receptores de LDL não apontam resposta ao excesso de colesterol, conseqüentemente, geram acúmulo de lipídeos (JÚNIOR et al., 2013; SÉFORA; DE ANGELIS, 2013).

As plaquetas estão presentes no sangue para reduzir a perda sanguínea em casos de danos sofridos e auxiliar a cicatrização de ferimentos. Contudo, as DCV também apresentam aumento das atividades plaquetárias, bem como a obesidade, fumo e diabetes. O aumento contínuo dessas atividades causam agregação de plaquetas e formação de coágulos, os quais podem provocar infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (EFRAIM et al., 2011).

Por conseguinte, o efeito cardioprotetor do resveratrol inicia-se na inibição da agregação plaquetária, prevenção da oxidação de LDL, vasodilatação, proteção do endotélio vascular contra lesões e disfunções. Chag et al. (2015), observou a redução de LDL e intensa ação anti-aterosclerótica em ratos submetidos à dieta hipercolesterolêmica, suplementados com 5 e 25 mg/kg/dia de resveratrol, durante 8 semanas. Além disso, foi comprovada a redução dos níveis séricos de IL-6 e acentuada redução na deposição de gordura, comparado com os ratos do grupo controle (DOHADWALA; VITA, 2009; CHANG et al., 2015; LI et al., 2016).

Os antioxidantes são extremamente importantes para equilibrar o estresse oxidativo, uma vez que, alteram a produção de radicais livres, eliminando seus precursores, promovendo a quelação de metais e estimulando a produção de antioxidantes endógenos. Dessa forma, a ingestão regular de alimentos ricos em antioxidantes, aliada à dieta e hábitos saudáveis, contribui para a prevenção e tratamento de DCV, visto que, controlam a permeabilidade capilar, relaxam os músculos lisos do sistema cardiovascular mediante ação hipotensiva, permite fluxo constante de oxigênio e nutrientes essenciais aos tecidos (PRADO et al., 2013; GU et al., 2015; LI et al., 2016).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre (ROSS, 1999). Igualmente, de acordo com a SBC, o depósito de lipoproteínas na parede arterial, ocorre de maneira proporcional à concentração destas lipoproteínas no plasma (SBC, 2017). Além do aumento da permeabilidade às lipoproteínas, outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada (HANSSON, 2005).

SUPLEMENTAÇÃO E DOSAGEM

A introdução de resveratrol na dieta pode ser feita por meio de suplementação (cápsulas ou tabletes) e pelo consumo diário de alimentos fonte do composto.

De Souza et al. (2014), evidenciou em seu estudo, a ingestão, por humanos hipertensos, de 100 ml de vinho tinto 30 minutos antes do exercício, com o objetivo de avaliar a potencialização da hipotensão pós-exercício. Observou-se, maior redução da pressão sistólica pós-exercício de até $-10,7 \pm 3,5$ mmHg e diastólica, de até $-5,6 \pm 4,9$ mmHg, quando comparado à ausência de ingestão prévia.

Cardozo et al. (2013), induziu ratos à uma dieta rica em gorduras e suplementada com suco de uva via oral à vontade. O resultado apresentou potencialização da peroxidação lipídica e aumento das defesas

antioxidantes. Porém, a maioria dos estudos não utiliza fontes alimentares de resveratrol, pelo contrário, é comum a suplementação.

Outro estudo submeteu ratos a testes de desempenho e exaustão. Nesse trabalho, foram suplementados 25mg/kg/dia de resveratrol durante 28 dias, resultando em aumento de força muscular, resistência e diminuição da fadiga após exercício (KAN et al., 2016).

Nesses estudos, a formulação fitoterápica mais utilizada foi em cápsulas de extrato seco de *Vitis vinífera* L., com doses variáveis entre 2 a 25 mg/kg/dia (MATOS et al., 2012; CHANG et al., 2015; KAN et al., 2016). Todavia, os estudos realizados com alimentos fonte de resveratrol, como o suco de uva integral e vinho tinto, resultaram em maiores respostas benéficas ao organismo (DE SOUZA et al., 2014; CARDOZO et al., 2013; CHIU et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em vista disso, o consumo de alimentos naturalmente fontes de antioxidantes, aliados às dietas equilibradas e saudáveis, desempenham diversas funções benéficas.

O resveratrol é um importante antioxidante empregado em vários tratamentos nas DCV e DCNT, bem como na prevenção destas e outras enfermidades. A literatura descreve pesquisas realizadas há muitos anos, desde a descoberta deste antioxidante, bem como seus benefícios, dada a relevância de seus efeitos.

Vale destacar que é preferível consumir os alimentos ricos em resveratrol, como as uvas, frutas vermelhas e amendoim, ou ingerir suco de uva tinto ou vinho tinto, em vez de, simplesmente, utilizar suplementos em cápsulas ou tabletes. Assim, os efeitos positivos do composto são mais significativos.

REFERÊNCIAS

ABE, L. et al. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* e *Vitis vinífera*. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 394-400, abr-jun. 2007.

AGGARWAL, B. B. et al. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. **Anticancer Research**. v. 24, n. 5A, p. 2783-2840, sep/oct. 2004.

ARAÚJO, J. M. **Química de Alimentos: Teoria e Prática**. 4. ed. Viçosa: Editora UFV, 2008. 477p.

BRASNYÓ, P. et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. **British Journal of Nutrition**. v. 106, n. 28, p. 383-389, mar. 2011.

CARDOZO, M. et al. Effect of chronic treatment with conventional and organic purple grape juices (*Vitis labrusca*) on rats fed with high-fat diet. **Cellular and molecular neurobiology**. v. 33, n. 8, p. 1123-1133, nov. 2013.

CATALGOL, B. et al. Resveratrol: French paradox revisited. **Frontiers in Pharmacology**. v. 3, n. 141, p. 1-18, jul. 2012.

CHANG, G. et al. Resveratrol protects against diet-induced atherosclerosis by reducing low-density lipoprotein cholesterol and inhibiting inflammation in apolipoprotein E-deficient mice. **Iranian journal of basic medical sciences**. v. 18, n. 11, p. 1063-1071, nov. 2015.

CHIU, H. et al. Cardioprotective efficacy of red wine extract of onion in healthy hypercholesterolemic subjects. **Phytotherapy Research**. v. 30, n. 3, p. 380-385, dec. 2015.

CHO, S. et al. Cardiovascular protective effects and clinical applications of resveratrol. **Journal of Medicinal Food**. v. 20, n. 4, p. 323-334, apr. 2017.

CICHEWICZ, R. H and KOUZI, S. A. Resveratrol oligomers: structure, chemistry and biological activity. **Journal of Natural Products**. v. 26, n. g, p. 507-579, set. 2002.

CREASY, L. L. and COFFEE, M. Phytoalexin production potential of grape berries. **Journal of the American Society for Horticultural Science**. v. 113, n. 2, p. 230-234. 1988.

DE SOUZA, A. A. et al. Efeito da ingestão de dose única de vinho tinto na hipotensão pós-exercício. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 18, n. 4, p. 3-10. 2014.

DOHADWALA, M. M and VITA, J. A. Grapes and cardiovascular disease. **The Journal of Nutrition**. v. 139, n. 9, p. 1788S-1793S, jul. 2009.

LIMA, D. S. et al. Phenolic compounds, organic acids and antioxidant activity of grape juices produced from new Brazilian varieties planted in the Northeast Region of Brazil. **Food Chemistry**. v. 161, p. 94-103, oct. 2014.

EFRAIM, P. et al. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. **Brazilian Journal of Food Technology**. v. 14, n. 3, p. 181-201, mar. 2011.

FRANCIS, F. J. Anthocyanins and betalains: composition and applications. **Cereal Foods World**. v. 45, p. 208-213, may. 2000.

FRANKEL, E. et al. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. **The Lancet**. v. 341, n. 8852, p. 1103-1104, apr. 1993.

FREITAS, A. A. et al. Determinação de resveratrol e características químicas em sucos de uvas produzidas em sistemas orgânico e convencional. **Revista Ceres**. v. 57, n. 1, p. 1-5, jan/fev. 2010.

GALLICE, W. C. et al. Caracterização espectroscópica multivariada do potencial antioxidante de vinhos. **Química Nova**. v. 34, n. 3, p. 397-403, jan. 2011.

GU, J. et al. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v. 19, n. 10, p. 2324-2328, jul. 2015.

GUTIÉRREZ, A. M. Café, antioxidantes y protección a la salud. **Medisan**, v. 6, n. 4, p. 72-81. 2002.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 352, n. 16, p. 1685-1695, apr. 2005.

- KAN, N. et al. Effects of resveratrol supplementation and exercise training on exercise performance in middle-aged mice. **Molecules**. v. 21, n. 5, p. 661-673, may. 2016.
- KITADA, M and KOYA, D. Renal protective effects of resveratrol. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v. 2013, nov. 2013.
- KONDRATYUK, T. P. et al. Resveratrol derivatives as promising chemopreventive agents with improved potency and selectivity **Molecular Nutrition & Food Research**. v. 55, n. 8, p. 1249-1265, jun. 2011.
- KUTCHAN, T. M. Ecological arsenal and developmental dispatcher: the paradigm of secondary metabolism. **Plant Physiology**. v. 125, p. 58-60, jan. 2001.
- LANÇON, A. et al. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-angiogenic properties of resveratrol in ocular diseases. **Molecules**. v. 21, n. 3, p. 304-311, mar. 2016.
- LANGCAKE, P and PRYCE, R. J. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury. **Physiological Plant Pathology**. v. 9, n. 1, p. 77-86, jul. 1976.
- LANGCAKE, P and MCCARTHY, W. The relationship of resveratrol production to infection of grapevine leaves by *Botrytis cinerea*. **Vitis**. v. 18, n. 4, p. 244-253, apr. 1979.
- LEE, S. K. et al. Evaluation of the antioxidant potential of natural products. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**. v. 1, n. 1, p. 35-46, apr. 1998.
- LI, X. et al. Resveratrol lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via calcium-dependent endothelial NO production. **Clinical and Experimental Hypertension**. v. 38, n. 3, p. 287-293, mar. 2016.
- MAGYAR, K. et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**. v. 50, n. 3, p. 179-187, jan. 2012.
- MARKAKIS, P. **Anthocyanins as Food Colors**. 1nd ed. New York: Academic Press, 1982. p. 163-180.
- MARRONI, N. P and MARRONI, C. A. **Estresse Oxidativo e Antioxidante**. 1. Ed. Porto Alegre: Editora Ulbra, 2002. p. 33-48.
- MATOS, R. S. et al. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. v. 98, n. 2, p. 136-142, jan. 2012.
- MULERO, J. et al. Bioactive substances with preventive effect in cardiovascular diseases. **Nutrición Hospitalaria**. v. 32, n. 4, p. 1462-1467, jul. 2015.
- NACZK, M and SHAHIDI, F. Extraction and analysis of phenolics in food. **Journal of Chromatography A**. v. 1054, n. 1-2, p. 95-111, oct. 2004.
- NASS, L. L. **Recursos genéticos vegetais**. 1. Ed. Brasília: Embrapa Recursos Genéticos Vegetais e

Biotecnologia, 2007. p. 858.

OMS, OPAS BRASIL. **Doenças cardiovasculares**. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencascardiovasculares&catid=845:noticias&Itemid=839>. Acesso em: 7 jul. 2018.

PACE-ASCIAK, C. R. et al. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. **Clinica Chimica Acta**. v. 246, n. 1-2, p. 163-182, mar. 1996.

PENDURTHI, U. S and RAO, L. V. Resveratrol suppresses agonist-induced monocyte adhesion to cultured human endothelial cells. **Thrombosis Research**. v. 106, n. 4-5, p. 243-248, may. 2002.

PENNA, N. G. and HECKTHEUER, L. H. R. Vinho e Saúde: uma revisão. **Infarma**. v. 16, n. 1-2, p. 64-67, jan/fev. 2004.

PEREDO-ESCÁRCEGA, A. E. et al. The combination of resveratrol and quercetin attenuates metabolic syndrome in rats by modifying the serum fatty acid composition and by upregulating SIRT 1 and SIRT 2 expression in white adipose tissue. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2015, p. 1-9, oct. 2015.

PEREIRA JÚNIOR, E. S. et al. Suco de uva: fonte de compostos bioativos com benefício à saúde. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. v. 12, n. 3, p. 620-629, jan/dez. 2013.

PIESZKA, M. et al. Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. **Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej**. v. 70, p. 1117-1123, feb. 2016.

POLONIO, N. C. V. et al. Trans-resveratrol concentrations and antimutagenic potential of juice from the grape cultivars Vênus, BRS Violeta and Isabel. **Genetics and Molecular Research**. v. 13, n. 1, p. 1152-1159, feb. 2014.

PRADO, A. K. M. et al. Os efeitos do consumo de vinho na saúde humana. **Revista Científica Unilago**. v. 1.1, n. 1, p. 109-128. 2013.

RENAUD, S and DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and french paradox for coronary heart disease. **The Lancet**. v. 339, n. 8808, p. 1523-1526, jun. 1992.

ROSS, R. Atherosclerosis an inflammatory disease. **New England Journal of Medicine**. v. 340, n. 2, p. 115-126, jan. 1999.

RUIVO, J. et al. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 51, n.3, p. 499-513, jul/sep. 2015.

SAUTTER, C. K. et al. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Cienc. tecnol. aliment.**, v. 25, n. 3, p. 437-442, jul/set. 2005.

SBC. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia.** Disponível em: < http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIAS.pdf> Acesso em: 10 de jun. 2018.

SBC. **Cardiômetro da Sociedade Brasileira de Cardiologia já registra mais de 10 mil mortes por doenças cardíacas nos primeiros dias do ano.** Disponível em: <<http://socios.cardiol.br/2014/20160119-cardiometro.asp>> Acesso em: 20 de jun. 2018.

SÉFORA, M. S. and DE ANGELIS, P. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais.** v. 15, n. 4, p. 617-626, fev. 2013.

TAIZ, L. and ZEIGER, E. Plant physiology. **Annals of Botany.** v. 91, n. 6, p. 750-751, may. 2003.

TAKAOKA, M. J. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum loe. fil.*). **Journal of the Faculty of science, Hokkaido Imperial University.** v. 3, p. 1-16. 1940.

TIMMERS, S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. **Cellular Metabolism.** v. 14, n. 5, p. 612- 622, nov. 2011.

TOSUN, I. and INKAYA, A. N. Resveratrol as a health and disease benefit agent. **Food Reviews International.** v. 26, n. 1, p. 85-101, dec. 2009.

TRESSERRA-RIMBAU, A. et al. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. **The British Journal of Nutrition.** v. 113, n. S2, p. S121-S130, apr. 2015.

VASTANO, B. C. et al. Isolation and identification of stilbenes in two varieties of *Polygonum cuspidatum*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.** v.48, n. 2, p. 253-256, feb. 2000.

VINSON, J. A. et al. Vitamins and especially flavonoids in common beverages are powerful in vitro antioxidants which enrich lower density lipoproteins and increase their oxidative resistance after ex vivo spiking in human plasma. **Journal of Agricultural and Food Chemistry.** v. 47, n. 7, p. 2502-2504, jul. 1999

VOLOSHYNA, I. et al. Resveratrol in cholesterol metabolism and atherosclerosis. **Journal of Medicinal Food.** v. 15, n. 9, p. 763-773, sep. 2012.

WILSON, T. et al. Resveratrol promotes atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits. **Life Sciences.** v. 59, n. 1, p. 15-21, may. 1996.

YANG, L. et al. Resveratrol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through up-regulation of vascular endothelial growth factor B. **Free Radical Biology and Medicine.** v. 101, p. 1-9, dec. 2016.

ZORTEA, K. et al. Resveratrol supplementation in schizophrenia patients: a randomized clinical trial evaluating serum glucose and cardiovascular risk factors. **Nutrients**. v. 8, n. 2, p. 73-81, feb. 2016.