

RESVERATROL: COMPOSIÇÃO QUÍMICA E SEUS BENEFÍCIOS À SAÚDE

Juliane Barroso Leal^{1,2}, Ferdinando Oliveira Carvalho²

Daniela Caetano Gonçalves¹, Juçara Barroso Leal²

Gabriela Chamusca Lopes da Silva¹, Luiz Carlos Carnevali Júnior¹

Ana Lúcia Hoefel¹

RESUMO

Introdução: O resveratrol (*trans*-3,5,4'-trihydroxystilbene), é um composto fenólico, encontrado na uva e seus derivados, tem mostrado capacidade em diminuir os níveis de lipídeos no soro sanguíneo e agregação plaquetária, aumentar o colesterol HDL, diminuir o LDL-c e prevenir a obstrução das artérias. **Objetivo:** Esta revisão de literatura busca apresentar dados sobre o resveratrol, sua composição química e seus benefícios para a saúde, bem como suas fontes alimentares e sua recomendação nutricional como forma de prevenção para diversas doenças. **Materiais e métodos:** Foi realizada por meio de buscas nas bases de dados *PubMed*, *Scielo* e Portal de Periódicos Capes utilizando os descritores: resveratrol, composição química, alimento funcional, totalizando: 42 artigos, sendo 30 trabalhos da língua inglesa, 11 trabalhos da língua portuguesa e 1 na língua polonesa. **Resultados e Discussão:** Os resultados dos estudos mostra o resveratrol como um composto fenólico com atuações funcionais como agente antioxidante, anti-inflamatório e antifadiga. Este tem sido aplicado em várias doenças desempenhando efeito positivo na prevenção e tratamento de desordens metabólicas e degenerativas. **Conclusão:** A dose usual mais utilizada é de 15 a 20mg por dia em forma de cápsula, 250 ml de suco ou vinho tinto, ou ainda, o consumo de uvas roxas, mirtilo, cacau, entre outras, produzindo benefícios significativos à saúde.

Palavras-chave: Compostos fenólicos. Antioxidantes. Alimento funcional.

1-Universidade Estácio de Sá, Pernambuco, Brasil.

2-Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Pernambuco, Brasil.

ABSTRACT

Resveratrol: chemical composition and its benefits to health

Introduction: Resveratrol (*trans*-3,5,4'-trihydroxystilbene), a phenolic compound found in grapes and derivatives, has been shown to decrease lipid levels in serum and platelet aggregation, increase HDL cholesterol, decrease LDL-c, and prevent artery blockage. **Aim:** This literature review aims to present data on resveratrol, its chemical composition and its health benefits, as well as its dietary sources and its nutritional recommendation as a form of prevention for several diseases. **Materials and methods:** It was carried out through searches in the *PubMed*, *Scielo* and Capes Periodical Portals using the descriptors: resveratrol, chemical composition, functional food, totalizing: 42 articles, 30 English studies, 11 studies in Portuguese language and 1 in the Polish language. **Results and discussion:** The results of the studies show resveratrol as a phenolic compound with functional performances as antioxidant, anti-inflammatory and anti-fatigue agents. This has been applied in several diseases playing a positive role in the prevention and treatment of metabolic and degenerative disorders. **Conclusion:** The most commonly used dose is 15 to 20 mg per day in the form of a capsule, 250 ml of juice or red wine, or the consumption of purple grapes, blueberries, cacao, among others, producing significant health benefits.

Key words: Phenolic compounds. Antioxidants. Functional food.

E-mails dos autores:

juh_barroso@yahoo.com.br

ferdinando.carvalho@univasf.edu.br

dacaetanog@gmail.com

jucara_bl@yahoo.com.br

gabrielachamusca@gmail.com

lucarjr@ig.com.br

nutrianahoefel@gmail.com

INTRODUÇÃO

Atualmente a busca por uma alimentação saudável não está apenas pelo bem-estar físico, mas também a busca por alimentos que possuam a propriedade de nutrir e proteger o organismo de doenças (Freitas e colaboradores, 2010).

Os alimentos funcionais são partes de alimentos ou ingrediente que além de suas funções nutricionais básicas, quando consumido fazendo parte de uma dieta, produz efeitos metabólicos e/ou fisiológicos benéficas à saúde (Brasil, 1999; Ruivo e colaboradores, 2015).

Em 2004, a *American Dietetic Association*, em seu documento sobre alimentos funcionais, considerou o vinho tinto e o suco de uva como bebida com comprovações científicas atuantes na prevenção da agregação plaquetária em ensaios *in vitro*, *in vivo* e em estudos epidemiológicos (Hasler, 2004).

Os sucos de uva e o vinho tinto possuem em sua composição substâncias com ações benéficas à saúde, como os compostos fenólicos, entre eles o resveratrol (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013), seu componente mais estudado atualmente por sua função de neutralizar os radicais livres, diminuindo o estresse oxidativo (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013; Yang e colaboradores, 2016).

O resveratrol (*trans*-3,5,4'-trihydroxystilbene), é um composto fenólico, do tipo estilbeno, da classe dos polifenóis não flavonoides encontrados na uva e seus derivados, e tem despertado interesse devido a seus efeitos à saúde (Chang e colaboradores, 2015; Prado e colaboradores, 2013; Lançon, Frazzi e Latruffe, 2016; Mulero e colaboradores, 2015; Peredo-Escárcega e colaboradores, 2015; Pieszka e colaboradores, 2016).

A origem da busca pelos benefícios do resveratrol se deu pela descoberta e compreensão do chamado "paradoxo francês", em que os franceses possuem as mesmas taxas de colesterol dos americanos, porém a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares corresponde a um terço da mesma observada nos Estados Unidos. Alguns estudiosos acreditam que isso se deve ao hábito francês de desfrutar algumas taças

de vinho em suas refeições (Dohadwala; Vita, 2009; Frankel, Waterhouse e Kinsella, 1993).

O estresse oxidativo é causa de grandes alterações fisiológicas e patológicas no organismo humano, ocasiona fatores desencadeantes de doenças crônicas e degenerativas, envelhecimento e câncer.

Diversos trabalhos têm mostrado a capacidade do resveratrol em diminuir os níveis de lipídeos no soro sanguíneo e a agregação plaquetária, aumentar o colesterol HDL, diminuir o LDL-c e prevenir a obstrução das artérias (Peredo-Escárcega e colaboradores, 2015; Pereira-Júnior e colaboradores, 2013; Ruivo e colaboradores, 2015; Yang e colaboradores, 2016).

Dessa forma, esta revisão de literatura busca apresentar dados sobre o resveratrol, sua composição química e seus benefícios para a saúde, bem como suas fontes alimentares e sua recomendação nutricional como forma de prevenção para diversas doenças.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sistemática realizado por meio de buscas nas bases de dados *PubMed*, *Scielo* e Portal de Periódicos Capes utilizando os seguintes descritores: resveratrol, composição química, alimento funcional, no idioma correspondente ao do banco de dados consultado e agrupadas de maneiras diversas para otimizar a busca.

Os critérios de seleção foram artigos publicados nos últimos cinco anos, incluindo ensaios originais, revisões, dissertações e teses, que investigaram os processos oxidativos e inflamatórios envolvidos em diversas doenças e estudos que avaliaram os efeitos dos polifenóis, especialmente o resveratrol.

Além disso, os artigos foram selecionados quanto à originalidade e à relevância, considerando-se o rigor e a adequação do delineamento experimental. Também foram incluídos trabalhos clássicos relacionados à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 87 trabalhos pesquisados, selecionou-se 42 artigos, sendo 30 trabalhos da língua inglesa, 11 trabalhos da língua portuguesa e 1 na língua polonesa (Figura 1).

Resveratrol e sua composição química

Os compostos fenólicos ou polifenóis são compostos químicos resultantes do metabolismo das plantas, participando no desenvolvimento do fruto e desempenhando uma função protetora contra fungos, bactérias,

vírus e radiação solar. Possuem uma estrutura comum, com pelo menos um anel aromático ao qual se ligam um ou vários grupos hidroxila (Dos Santos Lima e colaboradores, 2014; Ferreira e Abreu, 2007). Com base na sua estrutura carbonada específica pode ser classificada em diferentes classes (Figura 2).

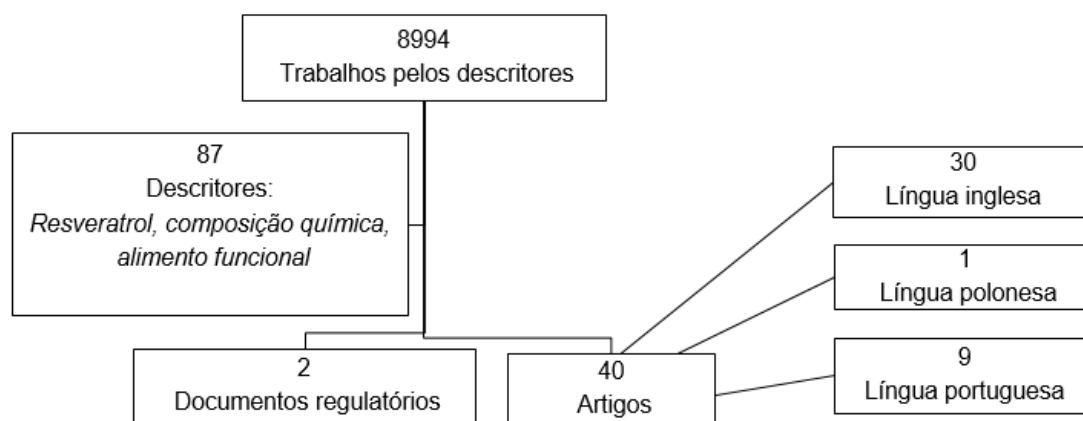
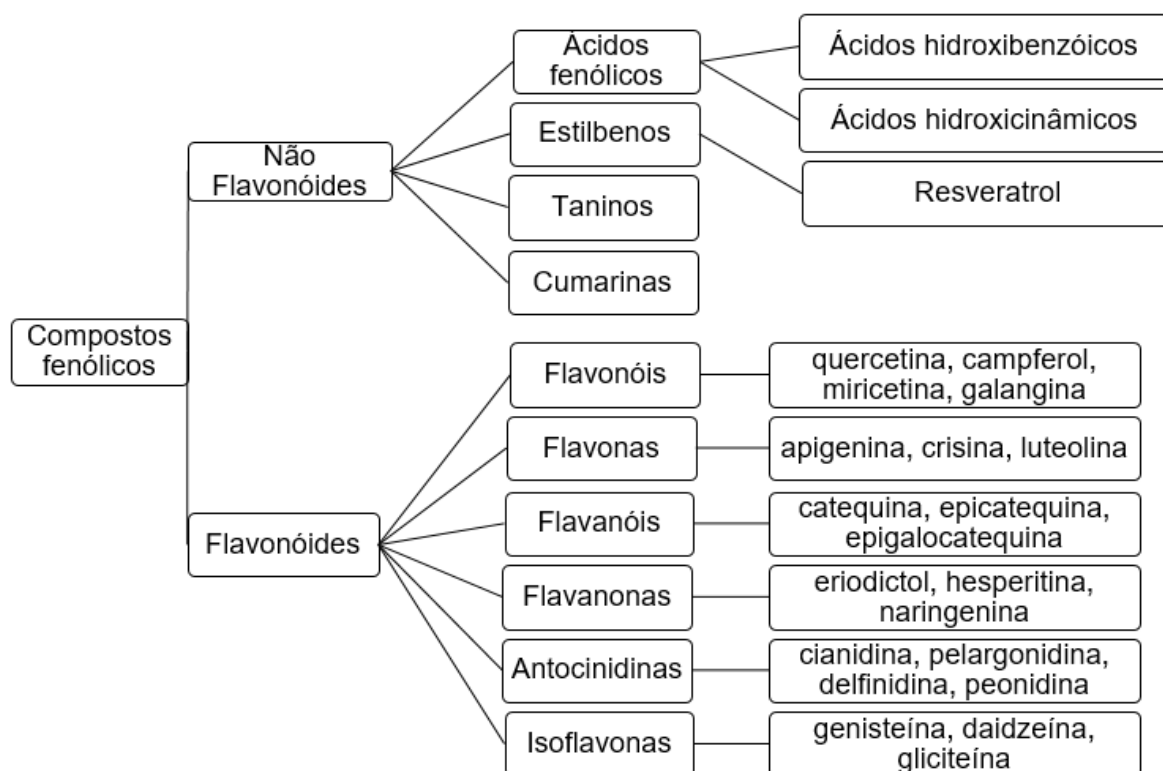


Figura 1 - Fluxograma de trabalhos incluídos na pesquisa.



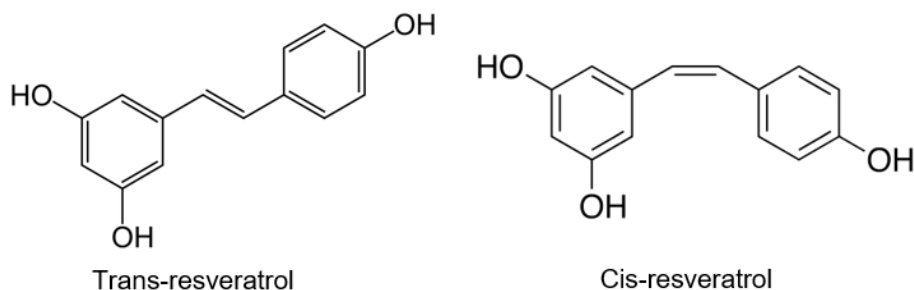
Fonte: Adaptado de Ferreira e Abreu, 2007.

Figura 2 - Principais classes de compostos fenólicos.

Os polifenóis encontram-se no bago da uva, principalmente na película e pode ser encontrado na forma livre ou ligado a açúcares ou proteínas (Lutz e colaboradores, 2011). No vinho e no suco de uva, os polifenóis apresentam estrutura e concentrações variáveis que dependem da variedade da uva, cultivo e condições ambientais (Lutz e colaboradores, 2011; Polonio, Rocha e Clemente, 2014). Os compostos fenólicos são responsáveis pelos aspectos organolépticos dos vinhos tintos e sucos de uva como cor, sabor amargo e adstringente, aroma, e também é a maior fonte de substâncias antioxidantes, como o resveratrol (Dos Santos Lima e colaboradores, 2014).

O resveratrol foi identificado pela primeira vez em 1940, nas raízes de um tipo de lírio, e posteriormente, nas raízes do *Polygonum cuspidatum* (Nonomura, Kanagawa e Makimoto, 1963; Ruivo e colaboradores, 2015; Takaoka, 1940). No ano de 1976, o resveratrol foi identificado nas uvas da espécie *Vitis vinífera* e este vem sendo alvo de estudos (Langcake e Pryce, 1976).

Como representante da classe dos estilbenos, o resveratrol é o mais reconhecido no vinho e suco de uva. Possui duas formas isômeras, *trans* e *cis*-resveratrol, ambas ligadas por uma molécula de glucose (Figura 3).



Fonte: Sautter e colaboradores (2005).

Figura 3 - Formas isômeras Trans-resveratrol e Cis-resveratrol.

É difícil prever a concentração de resveratrol em vinhos e sucos, por sua biossíntese ser afetada por vários fatores. A estilbeno sintetase é a principal enzima na biossíntese de resveratrol, esta é ativada em resposta a fatores exógenos, tais como, radiação ultravioleta, agentes químicos e estresse oxidativo. Essa enzima catalisa a reação entre a molécula p-cumaril-coenzima A e três moléculas de malonil-coenzima A, levando à síntese do resveratrol na área afetada (Lazzarotto e Guedes, 2015).

Na uva, o resveratrol é sintetizado ainda na película do fruto em concentrações que dependem de diversos fatores, como o tipo, a intensidade e a duração do estresse sob o qual a videira se encontra, ou ainda do desenvolvimento do fruto (Freitas e colaboradores, 2010).

Estudos tem mostrado que o resveratrol atinge concentrações plasmáticas máximas aos 15 minutos em ratos, e entre 30

a 60 minutos em humanos. Uma vez absorvida, este é metabolizado nas células intestinais ou no fígado, através dos metabólitos resveratrol-3-glucuronídeo e o resveratrol-3-sulfato, as formas principais circulantes no plasma (Soares Filho, Castro e Stahlschmidt, 2011). Depois disto, o resveratrol e seus metabólitos distribuem-se por vários órgãos, nomeadamente o fígado, o coração e os rins, sendo este último a principal via de excreção (Mulero e colaboradores, 2015).

O resveratrol é portanto uma fitoalexina sintetizada na uva, precisamente na pele da uva, que quando exposta a stress causado por fatores como infecção e radiação ultravioleta pode aumentar sua concentração, beneficiando as características funcionais (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013; Polonio, Rocha e Clemente, 2014). Os vinhos brasileiros possuem em sua composição elevados níveis de resveratrol, assim como os

sucos de uva (Dos Santos Lima e colaboradores, 2014; Pereira-Júnior e colaboradores, 2013).

A produção destas bebidas na região nordeste do Brasil tem sido beneficiada nutricionalmente pelos aspectos climáticos da região, com altas concentrações de resveratrol e duas safras ao ano, aumentando a comercialização desses produtos nessa região (Dos Santos Lima e colaboradores, 2014).

Fontes alimentares de resveratrol

Aproximadamente 72 espécies de plantas distribuídas por 31 gêneros e 12 famílias são capazes de sintetizar resveratrol (Tosun e Inkaya, 2010). Dentre essas temos o amendoim (*Arachis hypogaea*), o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*) e a uva (*Vitis vinifera* e *Vitis labrusca*) (Langcake e Pryce, 1976; Pieszka e colaboradores, 2016).

Além desses existem concentrações baixas de trans-resveratrol presente em alimentos do nosso cotidiano como: mirtilo, uvas de outras espécies, cacau, chocolates,

morango, amendoins torrados, chocolate, e vinho tinto e branco (Pieszka e colaboradores, 2016).

As concentrações significativas de resveratrol são encontradas nos vinhos e sucos de uvas brasileiros, porém essas concentrações variam de acordo com a origem e o tipo da uva, o processo de vinificação ou extração do suco e a infecção fúngica ocorrente na videira (Freitas e colaboradores, 2010; Tresserra-Rimbau e colaboradores, 2015).

Benefícios do resveratrol na saúde

Após sua descoberta em 1940, o resveratrol tem sido alvo de estudos para prevenção e diminuição na progressão de várias doenças, incluindo as doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas, cancerígenas e aumento da longevidade, por possuir propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifadiga, como encontrados em estudos apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais benefícios do resveratrol.

Autor	Metodologia	Resultados
Banaszewska e colaboradores (2016)	30 mulheres com SOP, suplementadas com 1.500mg/d de RES, via oral durante 3 meses	Redução significativa de andrógenos ovarianos e adrenais, melhoria na sensibilidade à insulina e declínio no nível de insulina.
Kan e colaboradores (2016)	Camundongos submetidos a teste de desempenho e exaustão, suplementados com 25mg/kg peso/dia de RES durante 28 dias	Aumentou força muscular, resistência, diminuindo fadiga após exercício.
Yang e colaboradores (2016)	28 ratos submetidos a isquemia e suplementados com 10 µmol/L de RES 15 min antes da isquemia.	Melhorou significativamente a FVE, inibiu a liberação de CK-MB e reduziu o tamanho do enfarte, prevenido a geração de ERO's, melhorando quadros de isquemia/reperfusão miocárdica.
Zare Javid e colaboradores (2016)	43 pacientes com DM2 com periodontite crônica, suplementados com 480mg/dia de RES em cápsula, durante 4 semanas.	Diminuiu insulina de jejum e resistência a insulina, melhorando o estado periodontal em pacientes com DM2.
Chang e colaboradores (2015)	Ratos induzidos à aterosclerose, suplementados oralmente com 5 e 25mg/kg/dia de RES, durante 8 semanas.	Redução acentuada na deposição de gordura, redução dos níveis de LDL-c e supressão da inflamação aterosclerótica.
Faghihzadeh, Adibi e Hekmatdoost (2015)	50 pacientes com DHGNA, suplementados com cápsula de 500mg de RES, durante 12 semanas.	Redução de AA e EH, CC, aspartato aminotransferase, bilirrubina, HDL-c foram reduzidos.
Peredo-Escarcega e colaboradores (2015)	Ratos Wistar induzidos a SM e suplementados com RES (10 e 50 mg/kg/dia) e quercetina (0,19 e 0,95mg/kg/dia) durante 4 semanas.	Aumentou ácidos graxos poli-insaturados, diminuiu ácidos gordos monoinsaturados e ácidos graxos séricos não esterificados, regulou SIRT 1 e 2, ajudando no tratamento de SM.
Liu e Zhang (2014)	Análise celular SGC7901 induzida por RES, avaliadas por citometria de fluxo e expressão proteica.	Inibiu a proliferação de células cancerosas SGC7901, induziu apoptose celular e reduziu expressão proteica de survivina.
Witte e colaboradores (2014)	23 pessoas com sobrepeso foram suplementadas com 200mg/d de RES durante 26 semanas.	Aumento significativo de CFH, diminuição de peso corporal e aumento de leptina, melhorando desempenho de memória.
Matos e colaboradores (2012)	20 coelhos hipercolesterolêmicos, suplementados com 2mg/kg peso/dia de RES, durante 27 dias.	Teve efeitos anti-aterogênicos e anti-inflamatórios significativos, redução de concentrações de MCP-1 e IL-6.

Legenda: SOP= síndrome do ovário policístico; RES= resveratrol; DHGNA= doença hepática gordurosa não alcoólica; AA= alanina aminotransferase; EH= esteatose hepática; CC= circunferência da cintura; SM= síndrome metabólica; CFH= conectividade funcional do hipocampo; FVE= função ventricular esquerda; ERO's= espécies reativas de oxigênio; DM2= diabetes mellitus tipo 2.

Capacidade antioxidante

Grande parte das reações metabólicas do organismo humano é realizada em meio aeróbio, o que irremediavelmente leva à geração de inúmeras espécies reativas de oxigênio (EROs). Normalmente, o organismo controla a concentração deste tipo de espécies, principalmente por meio da produção de enzimas que catalisam reações de inativação de radicais (Gallice, Messerschmidt e Peralta-Zamora, 2011; Séfora-Sousa e De Angelis-Pereira, 2013). O estresse oxidativo é induzido por um desequilíbrio entre a produção de EROs e as defesas antioxidantes (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013; Séfora-Sousa e De Angelis-Pereira, 2013).

As ERO's são responsáveis por produzirem energia, fagocitose, regular o crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de substâncias de defesa contra infecção. Quando existem muitas espécies reativas, ocasiona estresse oxidativo e pode gerar danos a moléculas como proteínas, lipídios e DNA, afetando a saúde. Para reduzir o estresse oxidativo existe moléculas que neutralizam as ERO's, dentre elas vitaminas, minerais, flavonoides e não-flavonóides, como o resveratrol (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013).

Efeito cardioprotetor

No estresse oxidativo, a LDL-c penetra no vaso sanguíneo, sofrendo oxidação por meio das mieloperoxidases, lipoxigenases e EROs, esta então é citotóxica e gera lesões as células endoteliais. Em resposta a agressão, ocorre à produção de moléculas de adesão intercelular, e promovem adesão destas células no vaso. Os receptores de LDL-c oxidada não apresentam resposta ao excesso de colesterol celular, e leva a um acúmulo de gordura (Pereira-Júnior e colaboradores, 2013; Séfora-Sousa e De Angelis-Pereira, 2013).

Após sofrerem metabolização no intestino delgado, os polifenóis atuam como antioxidantes, através da alteração da produção de radicais livres, eliminação de precursores dos radicais livres, quelação de metais e elevação de antioxidantes endógenos (Gu, Hu e Zhang, 2015; Liu e colaboradores, 2016; Prado e colaboradores, 2013).

As plaquetas estão presentes no sangue para reduzir a perda sanguínea em casos de danos sofridos e auxiliar a cicatrização de ferimentos, episódio muito frequente em casos de doenças cardiovasculares, fazendo aumentar a atividade das plaquetas. O aumento contínuo leva a agregação das plaquetas e formação de coágulos que podem desencadear um ataque cardíaco (Efraim, Alves e Jardim, 2011).

Assim, o efeito cardioprotetor do resveratrol vai desde a inibição da agregação plaquetária, a prevenção da oxidação de LDL-c, o vasorelaxamento e vasodilatação, proteção do endotélio vascular contra disfunções e danos oriundos de dietas inadequadas, até a redução da obesidade (Chang e colaboradores, 2015; Dohadwala e Vita, 2009; Li e colaboradores, 2016). No estudo de Chang e colaboradores (2015), foi observado redução de LDL-c e potente ação anti-aterosclerótica em ratos suplementados com 5mg/kg peso/dia de resveratrol durante 8 semanas.

Efeito anti-inflamatório

Como agente anti-inflamatório o resveratrol tem a função de diminuir o estresse oxidativo e atenuar a inflamação. O estresse oxidativo ocorre por um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade de defesa do organismo contra essas espécies, levando a um progressivo dano oxidativo, o resveratrol age no aumento da capacidade de defesa do organismo contra aos radicais livres (Gu, Hu e Zhang, 2015; Ruivo e colaboradores, 2015).

No estudo de Chang e colaboradores (2015), ratos induzidos a aterosclerose, foram suplementados com 5 e 25 mg/kg/dia de resveratrol e houve redução dos níveis de LDL-c, assim como supressão de inflamação aterosclerótica. O mesmo foi encontrado no estudo de Matos e colaboradores (2012), em que mostrou efeito anti-aterogênico e anti-inflamatório significativo em coelhos que foram suplementados com 2mg/kg peso/dia de resveratrol em dieta hipercolesterolêmica.

Autores têm atribuído tal função a inibição da atividade da esfingosina quinase, e regulação negativa da expressão de interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Ruivo e colaboradores, 2015). O resveratrol tem mostrado também inibir a

liberação de citocinas, diminuindo a infiltração de macrófagos, evindeciado por diminuição de interleucina-6 (IL-6) e citoquinas reduzindo a expressão inflamatória em resposta (Chang e colaboradores, 2015).

Suplementação e dosagem

Estudos tem mostrado o papel da suplementação do resveratrol, tanto na forma de cápsulas, tabletes, ou como na forma de doses diárias através de alimentos fonte. O estudo de De Souza e colaboradores (2014), mostrou eficaz em humanos hipertensos a ingestão de 100ml de vinho tinto 30 minutos antes do exercício na potencialização de hipotensão pós-exercício. No estudo de Cardozo e colaboradores (2013) ratos foram induzidos a dieta rica em gordura e suplementados com suco de uva via oral ad libitum, apresentou potenciou a peroxidação lipídica e aumentou defesas oxidativas.

Mesmo assim, a maioria dos estudos com resveratrol são utilizadas dosagem em cápsulas e tabletes. Chang e colaboradores (2015), ratos induzidos à aterosclerose foram suplementados com 5 e 25mg/kg/dia de resveratrol durante 8 semanas, reduzindo níveis de LDL-c e inflamação aterosclerótica. Em outro estudo em ratos submetidos a teste de desempenho e exaustão, foram suplementados 25mg/kg/dia de resveratrol durante 28 dias, resultando em aumento de força muscular, resistência e diminuição da fadiga após exercício (Kan e colaboradores, 2016).

A formulação fitoterápica em cápsula com o extrato seco de *Vitis vinífera* L, a 20mg por dia, 15mg associado a outras vitaminas, e a dose de 2 a 5mg/kg de peso/dia, foram as prescrições mais encontradas nos estudos (Chang e colaboradores, 2015; Kan e colaboradores, 2016; Matos e colaboradores, 2012). Porém a maior quantidade de estudos de benefícios dos compostos fenólicos foi para o consumo de vinho tinto e suco de uva integral com melhores respostas ao organismo (Cardozo e colaboradores, 2013; Chiu e colaboradores, 2016; De Souza e colaboradores, 2014).

Porém não existem ainda estudos concretos sobre a recomendação de resveratrol e suas apresentações, no entanto, estudos apoiam fortemente a recomendação de uso de vinho tinto e suco de uva associado

a uma dieta rica em frutas e vegetais, incluindo as uvas, podendo diminuir o risco de diversas doenças (Dohadwala e Vita, 2009).

CONCLUSÃO

Os dados expostos na literatura indicam a grande importância do resveratrol no combate à várias doenças.

Por ser um composto fenólico com atuações funcionais como agente antioxidante, anti-inflamatório e antifadiga, tem sido aplicado em várias doenças desempenhando efeito positivo na prevenção e tratamento de desordens metabólicas e degenerativas.

Com uma dose usual de 15 a 20mg por dia em forma de cápsula, 250 ml de suco ou vinho tinto, ou ainda, o consumo de uvas roxas, mirtilo, cacau, entre outras, o resveratrol produz benefícios significativos à saúde.

Apesar da grande quantidade de resultados, muitas pesquisas necessitam serem realizadas, para elucidar a apresentação e a dosagem na suplementação do resveratrol como formulação fitoquímica no organismo humano, uma vez que a maioria dos estudos possuem suplementação diferente. Mais estudos devem ser desenvolvidos usando os modelos, celular e animal, antes que venham a ser aplicados ao uso humano.

REFERÊNCIAS

- 1-Banaszewska, B.; Wrotyńska-Barczyńska, J.; Spaczynski, R.Z.; Pawelczyk, L.; Duleba, A. J. Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 101. Num. p. 4322-4328. 2016.
- 2-Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 398, de 30 de abril de 1999c. Estabelece as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. 1999.
- 3-Cardozo, M.G.; Medeiros, N.; dos Santos Lacerda, D.; de Almeida, D.C.; Henriques, J.A.P.; Dani, C.; Funchal, C. Effect of chronic treatment with conventional and organic purple grape juices (*Vitis labrusca*) on rats fed with high-fat diet. *Cellular and molecular*

neurobiology. Vol. 33. Num. 8. p. 1123-1133. 2013.

4-Chang, G.R.; Chen, P.L.; Hou, P.H.; Mao, F.C. 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. Vol. 18. Num. 11. p. 1063. 2015.

5-Chiu, H.F.; Shen, Y.C.; Huang, T.Y.; Venkatakrishnan, K.; Wang, C.K. Cardioprotective efficacy of red wine extract of onion in healthy hypercholesterolemic subjects. Phytotherapy Research. Vol. 30. Num. 3. p. 380-385. 2016.

6-De Souza, A.A.; De França, A.C.L.; Bastos, V.M.L.; Toscano, L.T.; Silva, A.S. Efeito da Ingestão de Dose Única de Vinho Tinto na Hipotensão Pós-Exercício. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. Vol. 18. p. 3-10. 2014.

7-Dohadwala, M.M.; Vita, J.A. Grapes and cardiovascular disease. The Journal of nutrition. Vol. 139. Num. 9. p. 1788S-1793S. 2009.

8-Dos Santos Lima, M.; Silani, I.D.S.V.; Toaldo, I.M.; Corrêa, L.C.; Biasoto, A.C.T.; Pereira, G.E.; Bordignon-Luiz, M.T.; Ninow, J.L. Phenolic compounds, organic acids and antioxidant activity of grape juices produced from new Brazilian varieties planted in the Northeast Region of Brazil. Food chemistry. Vol. 161. p. 94-103. 2014.

9-Efraim, P.; Alves, A.B.; Jardim, D.C.P. Revisão: Polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. Brazilian Journal of Food Technology. 2011.

10-Faghihzadeh, F.; Adibi, P.; Hekmatdoost, A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. British Journal of Nutrition. Vol. 114. Num. 5. p. 796-803. 2015.

11-Ferreira, I.C.F.R.; Abreu, R. Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. Bioanálise. p. 32-39. 2007.

12-Frankel, E.N.; Waterhouse, A.L.; Kinsella, J.E. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. The Lancet. Vol. 341. Num. 8852. p. 1103-1104. 1993.

13-Freitas, A.A.; Detoni, A.M.; Clemente, E.; Oliveira, C.C. Determinação de resveratrol e características químicas de sucos de uvas produzidas em sistemas orgânico e convencional. Revista Ceres. Vol. 57. Num. 1. p. 1-5. 2010.

14-Gallice, W.C.; Messerschmidt, I.; Peralta-Zamora, P. Caracterização espectroscópica multivariada do potencial antioxidante de vinhos. Quim. Nova. Vol. 34. Num. 3. p. 397-403. 2011.

15-Gu, J.; Hu, W.; Zhang, D. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Journal of cellular and molecular medicine. Vol. 19. Num. 10. p. 2324-2328. 2015.

16-Hasler, C.M.; Bloch, A.S.; Thomson, C.A.; Enrione, E.; Manning, C. Position of the American Dietetic Association: functional foods. Journal of the American Dietetic Association. Vol. 104. Num. 5. p. 814-826. 2004.

17-Kan, N.W.; Ho, C.S.; Chiu, Y.S.; Huang, W.C.; Chen, P.Y.; Tung, Y.T.; Huang, C.C. Effects of resveratrol supplementation and exercise training on exercise performance in middle-aged mice. Molecules. Vol. 21. Num. 5. p. 661. 2016.

18-Lançon, A.; Frazzi, R.; Latruffe, N. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-angiogenic properties of resveratrol in ocular diseases. Molecules. Vol. 21. Num. 3. p. 304. 2016.

19-Langcake, P.; 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. Vol. 9. Num. 1. p. 77-86. 1976.

20-Lazzarotto, I.P.; Guedes, F.F. Avaliação do conteúdo de trans-resveratrol em vinhos elaborados a partir das variedades de uva bordô e isabel. Revista de Iniciação Científica da ULBRA. Vol. 1. Num. 13. 2015.

- 21-Li, X.; Dai, Y.; Yan, S.; Shi, Y.; Li, J.; Liu, J.; Cha, L.; Mu, J. Resveratrol lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats via calcium-dependent endothelial NO production. *Clinical and Experimental Hypertension*. Vol. 38. Num. 3. p. 287-293. 2016.
- 22-Liu, H.; Zhang, S.; Zhao, L.; Zhang, Y.; Li, Q.; Chai, X.; Zhang, Y. Resveratrol enhances cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells through inhibiting canonical WNT signal pathway and enhancing serum response factor-miR-1 axis. *Stem cells international*. 2016.
- 23-Liu, M.L.; Zhang, S.J. Effects of resveratrol on the protein expression of survivin and cell apoptosis in human gastric cancer cells. *J BUON*. Vol. 19. p. 713-717. 2014.
- 24-Lutz, M.; Jorquera, K.; Cancino, B.; Ruby, R.; Henriquez, C. Phenolics and antioxidant capacity of table grape (*Vitis vinifera* L.) cultivars grown in Chile. *Journal of food Science*. Vol. 76. Num. 7. p. C1088-C1093. 2011.
- 25-Matos, R.S.; Baroncini, L.A.V.; Précoma, L. B.; Winter, G.; Lambach, P.H.; Kaiber, F.; Précoma, D.B. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. Vol. 98. Num. 2. p. 136-142. 2012.
- 26-Mulero, J.; Abellán, J.; Zafrilla, P.; Amores, D.; Hernández Sánchez, P. Bioactive substances with preventive effect in cardiovascular diseases. *Nutr Hosp*. Vol. 32. Num. 4. p. 1462-1467. 2015.
- 27-Nonomura, S.; Kanagawa, H.; Makimoto, A. Chemical constituents of polygonaceous plants. i. studies on the components of ko-j o-kon. (*polygonum cuspidatum* sieb. et zucc.). *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. Vol. 83. p. 988-990. 1963.
- 28-Peredo-Escárcega, A.E.; Guarner-Lans, V.; Pérez-Torres, I.; Ortega-Ocampo, S.; Carreón-Torres, E.; Castrejón-Tellez, V.; Diaz-Diaz, E.; Rubio-Ruiz, M. E. 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*. 2015.
- 29-Pereira Júnior, E.S.; Medeiros, N.S.; Dani, C.; Funchal, C. Suco de uva: fonte de compostos bioativos com benefício à saúde. *Nutrição Brasil*. Vol. 12. Num. 3. 2013.
- 30-Pieszka, M.; Szczurek, P.; Ropka-Molik, K., Oczkowicz, M.; Pieszka, M. Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. Vol. 70. p. 1117-1123. 2016.
- 31-Polonio, N.C.V.; Rocha, C.L.M.S.C.; Clemente, E. Trans-resveratrol concentrations and antimutagenic potential of juice from the grape cultivars Vênus, BRS Violeta and Isabel. *Genetics and Molecular Research*. Vol. 13. Num. 1. p. 1152-1159. 2014;
- 32-Prado, A.K.M.; Caetano, M.H.; Benedetti, R.; Benedetti, P.D.C.D. Os efeitos do consumo de vinho na saúde humana. *Revista Científica Unilago*. Vol. 1. Num. 1. p. 109-128. 2013.
- 33-Ruivo, J.; Francisco, C.; Oliveira, R.; Figueiras, A. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 51. Num. 3. p. 499-513. 2015.
- 34-Sautter, C.K.; Denardin, S.; Alves, A.O.; Mallmann, C.A.; Penna, N.G.; Hecktheuer, L.H. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*. Vol. 25. Num. 3. p. 437-442. 2005.
- 35-Séfora-Sousa, M.; Angelis-Pereira, De. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. *Rev. bras. plantas med*. Vol. 15. Num. 4. p. 617-626. 2013.
- 36-Soares Filho, P.R.; Castro, I.; Stahlschmidt, A. Efeito do vinho tinto associado ao exercício físico no sistema cardiovascular de ratos espontaneamente hipertensos. *Arq. Bras. Cardiol*. Vol. 96 Num. 4. p. 277-283. 2011.
- 37-Takaoka, M.J. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum*

Loes. fil.). J Faculty Sci Hokkaido Imperial University. Vol. 3. p. 1-16. 1940.

38-Tosun, I.; Inkaya, A.N. Resveratrol as a health and disease benefit agent. Food Reviews International. Vol. 26. Num. 1. p. 85-101. 2009.

39-Tresserra-Rimbau, A.; Medina-Remón, A.; Lamuela-Raventós, R.M.; Bulló, M.; Salas-Salvadó, J.; Corella, D.; ... Arós, F. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. British Journal of Nutrition. Vol. 113. Num. S2. p. S121-S130. 2015.

40-Witte, A.V.; Kerti, L.; Margulies, D.S.; Flöel, A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. Journal of Neuroscience. Vol. 34. Num. 23. p. 7862-7870. 2014.

41-Yang, L.; Zhang, Y.; Zhu, M.; Zhang, Q.; Wang, X.; Wang, Y.; Liu, F. Resveratrol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through up-regulation of vascular endothelial growth factor B. Free Radical Biology and Medicine. Vol. 101. p. 1-9. 2016.

42-Zare Javid, A.; Hormoznejad, R.; Zakerkish, M.; Haghighi-zadeh, M.H.; Dehghan, P.; Ravanbakhsh, M. The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. Phytotherapy Research. Vol. 31. Num. 1. p. 108-114. 2017.

Recebido para publicação em 24/02/2017

Aceito em 21/05/2017