

BENEFITS OF RESVERATROL: NARRATIVE REVIEW

BENEFÍCIOS DO RESVERATROL: REVISÃO NARRATIVA



CABRA, Rafael Corrêa; SILVA, Danielly Beraldo dos Santos; MARTIN, Ricardo Lucio; TERRA, Rodrigo Aparecido; SOUTO FILHO, Sebastião Nilce; OLIVEIRA, Rafaela Bergmann S.; MIRANDA, Lidiane Paula Ardisson; SOUZA, Carolina Soares Horta de

Rafael Corrêa Cabra, UNIFENAS, Brasil

Danielly Beraldo dos Santos Silva, UNIFENAS, Brasil

Ricardo Lucio Martin, UNIFENAS, Brasil

Rodrigo Aparecido Terra, UNIFENAS, Brasil

Sebastião Nilce Souto Filho, UNIFENAS, Brasil

Rafaela Bergmann S. Oliveira, UNIFENAS, Brasil

Lidiane Paula Ardisson Miranda, UNIFENAS, Brasil

Carolina Soares Horta de Souza, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
ISSN: 2596-3481
Publicação: Trimestral
vol. 6, nº. 1, 2024
revista@unifenas.br

Recebido: 29/01/2024
Aceito: 30/01/2024
Publicado: 01/02/2024

ABSTRACT: Grape juice and red wine contain substances with beneficial effects on health, including resveratrol, the most studied component currently due to its function of neutralizing free radicals, reducing oxidative stress. In this sense, the objective of this study was to present the main properties of Resveratrol and its benefits to human health. A narrative, exploratory, qualitative, non-systematic bibliographic review was carried out with no intention of exhausting the sources of information, from August 2018 to March 2019. Resveratrol is a phenolic compound, of the stilbene type, of class of non-flavonoid polyphenols and has aroused interest due to its health effects. Several studies have shown the ability of resveratrol to reduce lipid levels in blood serum and platelet aggregation, increase HDL cholesterol, reduce LDL-c and prevent artery obstruction. Among its main characteristics are biological, antioxidant, anti-inflammatory properties and cardioprotective effects, among others. However, some results regarding its general characteristics and administrative dose seem inconclusive, even though there is evidence of its supplementation. This fact highlights the need for more research to test its effectiveness, whether in prevention or treatment, and its mechanisms of action in different diseases.

KEYWORDS: Antioxidants; Phenolic Compounds; Cardioprotective effects; Polyphenols.

RESUMO: Os sucos de uva e o vinho tinto possuem em sua composição substâncias com ações benéficas à saúde, entre elas o resveratrol seu componente mais estudado atualmente por sua função de neutralizar os radicais livres, diminuindo o estresse oxidativo. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi apresentar as principais propriedades do Resveratrol e seus benefícios a saúde humana. Foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, exploratória e de ordem qualitativa, não sistemática e sem intenção de esgotar as fontes de informação, no período de agosto de 2018 a março de 2019. O resveratrol é um composto fenólico, do tipo estilbeno, da classe dos polifenóis não flavonoides e tem despertado interesse devido a seus efeitos à saúde. 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. Dentre suas principais características estão as propriedades biológicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e efeitos cardioprotetores, dentre outras. Porém, alguns resultados quanto as suas

características gerais e dose administrativa parecem inconclusivos, mesmo tendo evidências de sua suplementação. Este fato aponta a necessidade de mais pesquisas que testem a sua eficácia, seja na prevenção ou no tratamento, e seus mecanismos de ação nas diversas enfermidades.

PALAVRAS-CHAVE: Antioxidantes;
Compostos Fenólicos; Efeitos Cardioprotetores;
Polifenóis

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)[1,2], 50 milhões de mortes ocorreu nas últimas décadas, das quais as Doenças Cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 30% desta mortalidade, equivalente a 17 milhões de pessoas. Podem ser diminuídos três quartos da mortalidade cardiovascular (CV) com adequadas mudanças no estilo de vida, e esse é o grande desafio das diretrizes existentes em prevenção[3]. Sobre a relação entre a atividade física, a alimentação e as doenças crônicas não transmissíveis, a OMS (2003) mostra que alguns componentes da dieta podem provocar efeitos maléficis ao organismo, pois aumentam o risco de DCV quando consumidos em grandes quantidades. São os alimentos que contêm ácidos graxos trans, ácidos graxos saturados, colesterol e sódio.

Apresentam baixa incidência de aterosclerose coronária as populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes[4], vêm sendo associados com a redução de risco para coronariopatias, já que os antioxidantes aumentam a resistência da LDL-c à oxidação[5]. A capacidade do resveratrol tem mostrado em diversos trabalhos que diminui os níveis de lipídeos no soro sanguíneo e a agregação plaquetária, aumentando o colesterol HDL, diminuindo o LDL-c e ajuda na prevenção da obstrução das artérias[6,7,8,9].

O resveratrol é um composto fenólico, da classe dos polifenóis não flavonoides, do tipo estilbeno encontrados na uva e seus derivados, devido a seus efeitos à saúde tem despertado interesse[10,11,12,13,6,14]. Os sucos de uva e seus derivados possuem em sua composição substâncias benéficas à saúde, os compostos fenólicos como o resveratrol[17], por sua função de neutralizar os radicais livres, diminuindo o estresse oxidativo é o seu componente mais estudado atualmente[7,9]. A nutrição vem conquistando cada vez mais espaço, contribuindo para uma melhor qualidade de vida, transformando a rotina de quem opta por ter uma boa alimentação e cuidados diferenciados com o corpo, o que justifica a realização deste trabalho que pretendeu demonstrar os benefícios do resveratrol, através de uma revisão de literatura.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, exploratória e de ordem qualitativa, não sistemática e sem intenção de esgotar as fontes de informação, no período de agosto de 2018 a março de 2019. A seleção dos estudos baseou-se nas principais propriedades do Resveratrol e seus benefícios a saúde humana. Foram utilizados artigos científicos e teses disponíveis nas bases de dados Lilacs, Bireme e Scielo, além de livros publicados na área de estudo. A pesquisa se deu através dos seguintes indexadores: resveratrol, polifenóis, antioxidantes, alimentação saudável, prevenção de DCNT, radicais livres, inibidor de agregação plaquetária, anti-inflamatórios, cardioprotetores, anti-envelhecimento, neuroprotetor.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) é um dos principais problemas de saúde em todo mundo, principalmente nos países de baixa e média renda. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que dos 36 milhões de mortes ocorridas em 2008, 63% foram ocasionados por DCNT15. Os países de baixa e média renda, respondem 80% das mortes no mundo, sendo em igual número homens e mulheres[16]. No Brasil, as DCNT foram responsáveis por 72% dos óbitos em 2007, doenças do aparelho circulatório se destaca (31,3%), neoplasias (16,3%) e diabetes (5,2%)[17].

No Brasil as transformações a partir de 1960 modificaram os perfis de morbidade e mortalidade dos brasileiros. As doenças parasitárias e infecciosas, no século passado foi a principal causa de morte, cederam lugar às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em especial às doenças cardiovasculares18. As DCNT com a transição epidemiológica superaram proporcionalmente as doenças infecto-contagiosas e hoje são responsáveis por 72% das causas de morte da população brasileira[17].

3.1 Dieta X Doenças Crônicas Não Transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) são responsáveis, por 60% do total de mortes e 40% das morbidades existentes no mundo [19]. Dentro do grupo das DCNT encontram-se as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus alguns tipos de cânceres e a obesidade19. Estão comprovado alguns fatores de risco associados a essas enfermidades crônicas, como a inatividade física, o tabagismo, o consumo excessivo de álcool, hábitos alimentares inadequados e a obesidade[19,20].

Dentro do campo da saúde pública, a importância da obesidade diz respeito principalmente à sua forte associação com outras enfermidades crônicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doenças coronarianas, hiperlipidemia [21]. Ocorre diferentes alterações no metabolismo da glicose em uma dieta hipercalórica, podendo elevar a concentração de triacilgliceróis e modificar a composição de apolipoproteínas[22]. Esse tipo de dieta aumenta a produção de radicais livres e o “Estresse Oxidativo” [23]. Diante desse fato, é necessário o conhecimento do consumo alimentar, um dos fatores

associados a essas enfermidades. A alimentação do brasileiro vem elevando o consumo de gordura saturada, gordura trans, sódio e carboidratos simples, além de um menor consumo de fibras, vitaminas e minerais, tudo isso contribui para o aumento da incidência de DCNT[24].

3.2 Estresse Oxidativo

Diversos estudos tem demonstrado que o aumento no consumo de calorias exerce efeitos prejudiciais na saúde induzindo danos oxidativos[25,26]. Pela incompleta redução de oxigênio na cadeia respiratória mitocondrial é constituído o estresse oxidativo, produzindo radical superóxido[27].

O estresse oxidativo é denominado pelo desequilíbrio entre produção de oxidantes e defesas antioxidantes. As espécies reativas de oxigênio (ERO) são formadas pela redução incompleta de oxigênio na cadeia respiratória e sistemas de defesa dos indivíduos[28].

O organismo possui mecanismos de defesa endógeno contra a ação toxica dos radicais livre, divididos pelos antioxidantes não-enzimáticos e pelos enzimáticos., que correspondem principalmente as enzimas catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase. Os antioxidantes não-enzimáticos compreendem as vitaminas E (a-tocoferol) e C e peptídeos ativos representados por glutathione reduzida (GSH)[29]. As defesas endógenas podem não ser suficientes para impedir a ação com uma liberação elevada de radicais livres. Nesse caso, antioxidantes compostos pela dieta, podem exercer efeitos benéficos, aumentando as defesas celulares contra o dano oxidativo[30].

3.3 Antioxidantes

Os antioxidantes são substancias que podem inibir a oxidação de lipídios ou de outras moléculas, em cadeia de oxidação evita o inicio ou a propagação das reações[31]. Antioxidantes exógenos são consumidos através da alimentação, atuando no organismo pelos mecanismos não enzimáticos. A introdução dos antioxidantes por meio da dieta, auxilia o sistema endógeno de defesa de forma benéfica[32,33]. As principais classes dos compostos naturais com atividades antioxidantes são: carotenoides (carotenos e xantofilas), vitaminas (C e E) e polifenóis (lavonoides, ácidos fenólicos, lignanas e estilbenos)[34, 35, 36]. Resveratrol é um polifenol da classe dos estilbeno com forte atividade antioxidante[37], sendo abundante em vinho tinto. Com o consumo moderado de vinho, é responsável pelos efeitos benéficos cardiovasculares[38].

3.4 Resveratrol (RSV)

Os alimentos ou ingrediente são classificados alimentos funcionais, além de suas funções nutricionais básicas, quando consumido fazendo parte de uma dieta, produz efeitos fisiológicos

benéficas à saúde[39, 40]. O resveratrol (RSV) foi primeiramente isolado das raízes do lírio heléboro-branco (*Veratum grandiflorum*) em 1940 e, em 1963, das raízes de *Polygonum cuspidatum*. Esta última planta contem maior concentração de RSV (181-350mg/100g), sendo utilizada na medicina Japonesa e tradicional Chinesa no tratamento de dermatite supurativa, gonorreia e dislipidemia. Somente em 1992, quando este composto polifenólico foi identificado como responsável pelo efeito cardioprotector do vinho, com isso aumentou um especial interesse nesta molécula[41,42].

Muitos estudos têm vindo a ser publicados, demonstrando não só os efeitos cardioprotetores e anti-cancerígenos mas também os seus efeitos: neuroprotector, anti-envelhecimento, anti-oxidante, anti-inflamatório e mais recentemente, no tratamento da obesidade e diabetes. O RSV tem vindo a ser evidenciado que terá a capacidade de aumentar a esperança de vida através da mimetização dos efeitos da restrição calórica, prevenindo diversos processos de envelhecimento geneticamente programados[43]. Também reduz a agregação de plaquetas, regulando o metabolismo dos lipídios e inibindo a oxidação de lipoproteína de baixa densidade[44, 45 ,46]

3.5 Caracterização do Resveratrol

O resveratrol é constituído por dois anéis benzênicos, um portando duas hidroxilas e outro apenas uma, (caracterizando um polifenol). O resveratrol é sintetizado na forma cis-resveratrol e a forma trans resveratrol. Com a ligação dupla entre os anéis aromáticos estende a deslocalização eletrônica e leva a possibilidade de isomeria cis e trans. A forma trans resveratrol é fotossensível, na presença de luz visível é transformada em cis[47].

Sua fórmula molecular apresentam propriedades físico-químicas e respectiva massa molecular 228,24 g/mol46. Encontra-se no estado sólido a temperatura ambiente, sendo um pó esbranquiçado e apresenta um intervalo de fusão de 253-255°C. Trazendo um LogP de 3,4, é uma molécula lipofílica que se dissolve facilmente em solventes orgânicos como etanol (50mg/mL) e DMSO (16mg/mL), sendo pouco solúvel em água (3mg/100mL)[48,49].

O RSV induzida por radiação ultravioleta é um composto fotossensível susceptível a isomerização, se exposto a luz durante 1 h mais de 80% de trans-resveratrol presente em solução é convertido no 4 isômero cis[50, 51]. Este é também instável ao ar por sofrer oxidação. Todos os suplementos e soluções produzidos contendo RSV deverão controlar estes parâmetros (radiação ultravioleta e oxigênio) durante os processos de produção, acondicionamento e conservação do suplemento[52]. Em humanos, se ligam às proteínas plasmáticas cerca de 50% do 5 RSV total (p. ex.: lipoproteínas, albumina e hemoglobina)[41].

3.6 Propriedades Biológicas

Têm sido apontadas diversas propriedades biológicas para o resveratrol, incluindo ação antidiabetes, proteção cardiovascular, anticancerígena, antiobesidade, reversão de doença hepática gordurosa não alcoólica[53, 54, 55]. As propriedades mais importantes é a sua alta capacidade antioxidante atenuando os efeitos das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) no organismo[56]. Pode ter o potencial de

alterar os efeitos de uma variedade de medicamentos quando administrado concomitante com outras drogas, através da sua ação de inibir enzimas do complexo citocromo P45057. Devido as suas propriedades antimutagênicas, anti-inflamatórias, antioxidantes e sua ação similar à restrição calórica, surge como uma possível alternativa natural, que pode atuar no tratamento e a prevenção de obesidade, doenças cardiovasculares, câncer e diabetes [58].

3.7 Propriedades Antioxidantes

Com a capacidade do composto em se ligar aos radicais livres presentes no meio celular apresenta a atividade antioxidante, iniciam processos oxidativos devido a sua capacidade de desencadear reações envolvidas em diversos processos patológicos em efeito do seu aumento ou diminuição de antioxidantes (LEONARD et al, 2003). É importante a capacidade antioxidante do resveratrol pelo mecanismo de prevenção ou inibição de determinados estresse oxidativos que acometem diversas células[59].

As espécies reativas de oxigênio (ERO's) produzem energia, fagocitose, regular o crescimento celular, síntese de substâncias de defesa contra infecção e sinalização intercelular. Ocasionalmente estresse oxidativo quando existem muitas espécies reativas e pode gerar danos a moléculas como proteínas, lipídios e DNA, afetando a saúde. Para diminuir o estresse oxidativo existem moléculas que neutralizam as ERO's, são os minerais, vitaminas, não-flavonóides, como o resveratrol e os flavonóides[60].

A prevenção das doenças cardiovasculares foi entre os efeitos proporcionados pela atividade antioxidante do resveratrol, com o resultado de uma variedade de efeitos antioxidantes exercidos pelo composto, principalmente na prevenção da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL)[61].

3.8 Propriedades Anti-inflamatórias

Ocorre uma redução dos níveis de marcadores inflamatórios (quimiocinas e citocinas) devido as suas propriedades anti-inflamatórias. O RSV através das suas propriedades antioxidantes tem capacidade de atuar nos processos inflamatórios, pois ao diminuir o stress oxidativo irá reduzir a inflamação subjacente, aumentam a atividade de fatores de transcrição relacionados com a inflamação devido a ativação de proteínas quinases (JNK, p38, ERK). Ainda tem capacidade de inibir as enzimas prostaglandina H sintetase (PHS), expressão da proteína C reativa, lipooxigenases (LOX) e ciclooxigenases (COX), a partir do ácido araquidônico atuam na síntese de eicosanóides[62].

3.9 Efeitos Cardioprotetores

O resveratrol atua nos mecanismos de agregação plaquetária, possui propriedades vasodilatadoras, atividade antioxidante e efeitos benéficos reduzindo os níveis de colesterol e triglicéridos, tendo proteção cardiovasculares[63, 64].

As lipoproteínas LDL-c penetra no vaso sanguíneo na estresse oxidativo, sofrendo oxidação por meio das lipoxigenases, mieloperoxidases e EROs, gerando lesões as células endoteliais, ocorrendo uma produção de moléculas de adesão intercelular, e promovem ligação destas células no vaso. Os receptores de LDL-c oxidada levam a um acúmulo de gordura, por não apresentarem uma resposta ao excesso de colesterol celular[60, 62]. Com a alteração da produção de radicais livres, eliminação de precursores, elevação de antioxidantes endógenos e quelação de metais, os polifenóis atuam como antioxidantes[65, 66, 11].

O efeito cardioprotetor vai desde o vasorelaxamento, vasodilatação, a prevenção da oxidação de LDL-c, a inibição da agregação plaquetária, proteção do endotélio vascular contra disfunções e danos causados por dietas inadequadas[67, 68, 69]. Em um ensaio clínico aleatório foi realizado um estudo por seis meses, triplo cego, controlado por placebo, os efeitos que um suplemento de uva enriquecido com resveratrol proporcionava nos níveis sanguíneos de apolipoproteína B (ApoB) e no colesterol LDL, em pacientes com um risco elevado de doenças cardiovasculares, tratados com estatinas (n=75). Encontraram uma redução significativa no colesterol LDL e ApoB, o que demonstrou um benefício no consumo de resveratrol[70].

Foi realizado outro estudo aleatório, duplo cego, controlado por placebo, em pacientes com histórico de infarto do miocárdio (n=40), durante 3 meses receberam 10mg de resveratrol por dia, identificou que após o tratamento, teve inibição da agregação plaquetária, diminuição dos níveis de colesterol LDL e melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo. Concluíram que o RVS exerce varios efeitos de proteção cardiovascular em pacientes com doença arterial coronariana, com tratamento adicional à rotina medicamentosa de prevenção secundária de infarto do miocárdio, o resveratrol pode ser benéfico[71].

3.10 Efeitos Carcinogênicos

Descobrir terapias anticâncer é uma necessidade crescente, a fim de promover além da cura, qualidade de vida para os indivíduos com essa patologia e prevenção para os indivíduos saudáveis[72]. Em todos os estágios do câncer o RVS tem mostrado atividade (iniciação, promoção e progressão), no controle do ciclo celular e indução da apoptose principalmente[73]. Não estão totalmente compreendidos os mecanismos de ação do resveratrol no câncer, mas tem sido refletido as suas propriedades quimiopreventivas na sua capacidade de bloquear a ativação de vários agentes cancerígenos e estimular a sua desintoxicação, reduzir respostas inflamatórias, prevenir danos oxidativos ao DNA celular e diminuir a proliferação de células cancerosas[74].

Pesquisas em relação do hepatocarcinoma mostram resultados consistentemente positivos com a utilização de suplementos a base de RVS em animais com câncer hepático, mostrando seu potencial benefício na prevenção

ou tratamento dessa condição[75, 76, 77, 78].

O uso do resveratrol como um suplemento eficaz para a prevenção e tratamento do câncer é insuficiente para tirar conclusões, os estudos com animais mostram amostras pequenas, doses e vias de administração diferentes, diversos origens para o tumor e presença de outros componentes alimentares ofertados[74]. Portanto, devem ser interpretados com cautela esses estudos, pois o RVS deve ser mais investigado para que ele represente uma opção de tratamento viável para o câncer[79]. Seu uso parece ser mais bem-sucedido na prevenção do que no tratamento[80].

3.11 Dose e Toxicidade

O Resveratrol possui interesse clínico em várias áreas como a saúde cardiovascular, neuroproteção, osteoporose, artrite, desregulações metabólicas, diabetes tipo 2, anti-envelhecimento e obesidade[41]. Consumido em doses baixas (~5mg/kg/dia) o RVS exibe efeito bifásico, ratos alimentados com uma dieta de elevado teor lipídico tem um aumento do peso corporal, em doses elevadas (400mg/kg/dia), verifica-se uma perda muito grande de peso[81]. Efeito bifásico do RSV: em doses baixas este é anti-oxidante em doses elevadas é pro-oxidante[82]. Esta molécula dissolve-se facilmente em lipídios, pois se trata de uma molécula lipofílica como é o caso de membranas e lipoproteínas, fazendo com que os níveis de RSV nos tecidos possam ser maiores aos sugeridos, de acordo com os dados plasmáticos. Através de estudos em humanos ainda não está definida a dose ótima a administrar, devido aos alvos moleculares deve-se assumir que a dose ótima irá depender da doença e em particular a tratar aos diferentes mecanismos de ação[83].

4 CONCLUSÃO

O resveratrol tem sido associado como alternativa terapêutica no tratamento de diversas doenças. Embora sua função antioxidante pareça ser seu maior benefício para a saúde humana, estudos apontam diversas propriedades biológicas deste composto, incluindo ação antidiabetes, proteção cardiovascular, anticancerígena, antiobesidade, reversão de doença hepática gordurosa não alcoólica. Entretanto, alguns resultados quanto as suas características gerais e dose administrativa parecem inconclusivos, mesmo tendo evidências de sua suplementação, o que aponta a necessidade de mais pesquisas que testem a sua eficácia, seja na prevenção ou no tratamento, e seus mecanismos de ação nas diversas enfermidades.

REFERÊNCIAS

[1] BUTTLER D. Un targets top killers. *Nature*.2011;477:260-1.

[2] BEAGLEHOLE R, BONITA R. Global public

health: a scorecard. *Lancet*. 2008;372(9654):1988-96.

[3] World Health Organization(WHO). 65th World Health Assembly closes with new global health measures. Access in 2013 Nov 1.

[4] WILLETT WC. *Eat, drink and be healthy*. New York: Simon & Schuster, 2001;299p.

[5] GORDON NF. Conceptual basic for coronary artery disease factor assessment. In: *ACSM Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. 3rd ed. USA: Williams & Wilkins, 1998;3-12

[6] 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

[7] 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.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Lançon, A.; Frazzi, R.; Latruffe, N. Antioxidant, anti-inflammatory and anti-angiogenic properties of resveratrol in ocular diseases. *Molecules*. Vol. 21. Num. 3. p. 304. 2016.

[13] 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

[14] 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.

[15] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2011. (WHO Technical Report Series 916)

[16] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing chronic diseases a vital investment. Geneva: WHO, 2005.

[17] SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; et al. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, v.377, p. 1949-79, 2011.

[18] ARAÚJO, D. Polarização Epidemiológica no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, p. 533-38, 2012.

[19] World health organization. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2003. WHO Technical Report Series 916.

[20] PEIXOTO MRG, MONEGO ET, ALEXANDRE VP, SOUZA RGM, MOURA EC. Monitoramento por entrevistas telefônicas de fatores de risco para doenças crônicas: experiência de Goiânia, Goiás, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008; 24(6):1323-33.

[21] Pi-sunyer X. A clinical view of the obesity problem. *Science*. 2003; 299,5608:859-860.

[22] STROBL W, GORDER NL, FIENUP GA, LEE Y, GOTTO AM, PASTSCH W. Effect of sucrose diet on apolipoprotein biosynthesis in rat liver. *The J. of Biol. Chemistry*. 1989; 264 (2): 1190-1194

[23] BECKMAN KD, AMES BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev*. 1998; 78: 574-581.

[24] Brasil. Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008- 2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro; 2010. NOVELLE, MG et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and

whereshould we go? *Ageing Research Reviews*. v.21, p.1-15, 2002.

[25] Novelli ELB. *Nutrição e Vida Saudável – estresse oxidativo e metabolismo energético*. Ribeirão Preto: Tecmed, 2002. 288p.

[26] Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Burneiko RC, Almeida JA, Ribas BO, Novelli ELB. Antioxidant effect of saponin: potential action of a soybean flavonoid on glucose tolerance and risk factors for atherosclerosis. *Int J Food Sci Nutr* 2005; 56:79-85.

[27] Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chem Acta Amsterdam* 2001; 306:1-17.

[28] NOVELLE, MG et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and whereshould, *Ageing Research Reviews*. v.24, p.2-15, 2005.

[29] FERRARI, B.; GIANINETTI, A. A study of biodiversity of flavonoid content in the rice caryopsis evidencing simultaneous accumulation of anthocyanins and proanthocyanidins in a black-grained genotype. *Journal of cereal Science*, v. 51, p. 28-34, 2010.

[30] BENZIE, I. F.; STRAIN, J. J. The ferric reducing ability of plasma as a measure of "antioxidante power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996.

[31] ZACARI, C, Z. Estabilidade oxidativa de óleo extraído de castanha do para com ervas aromáticas antioxidantes. 2008. Dissertação (Mestrado em ciência e tecnologia de alimento) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo Piracicaba/SP.

[32] SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; et al. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, v.377, p. 1949-79, 2005.

[33] VALKO, M; RHODES, C. J; MONCOL, J; IZAKOVIC; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, v. 160,p. 1-40, 2006.

[34] OROIAN, M; ESCRICHE, I. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. *Food Research International*, v. 74, p. 10-36, 2015.

[35] SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects, a review. *Journal of functional foods*, 2015.

[36] SINDHI, V.; GUPATA, V.; SHARMA, K.; BHATNAGAR, S.; KUMARI, R.; DHAKA, N. Potential

- applications of antioxidants, a review. *Journal of Pharmacy Research*, v. 7, n. 9, p. 828-835, 2013.
- [37] MIURA D, MIURA Y, YAGASAKI K. Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats. *Life Sci.* 2003; 73: 1393-1400.
- [38] HUNG L, CHEN J, HUANG S, LEE R, SU M. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardio. Research.* 2000; 47: 549-555
- [39] BRASIL. Ministério da agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 11, de 20 de outubro de 2000. Aprova o Regulamento Técnico de Identidade e Quantidade do mel diário oficial da união, de 20 de outubro de 2000, 2000.
- [40] 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
- [41] CHACHAY V. ET AL.. "Resveratrol - pills to replace a healthy diet," *British Journal Of Clinical Pharmacology.*, vol. 71:1, pp. 27-38, 2011.
- [42] TIMMERS S., AUWERX J. E SCHRAUWEN P., "The journey of resveratrol from yeast to human," setembro 2014.
- [43] AGARWAL B. E BAUR J. A., "Resveratrol and life extension," *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1215, pp 138-143, 2011.
- [44] FRANKEL, E. N; GERMAN, J.B.; KINSELLA, J.E.; PARKS, E.; KANNER, J., Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *The Lancet*, fevereiro de 1993.
- [45] WANG, Z.; HUANG, Y.; ZOY, J.; CAO K.; XU, Y.; WU, J.M. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int. J. Mol. Med.* V9, janeiro de 2002.
- [46] SHIMA, N.N.S. HASHIM; LACHLAN J. S.; REINHARD I. B.; YUANZHONG Y.B.1 D.; HEARN M.T.W. Hearn; Rapid solid-phase extraction and analysis of resveratrol and other polyphenols in red wine, *Journal of Chromatography A*, Australia, 28 June 2013.
- [47] SAUTTER, C. K; DENARDIN, S. O; ALVES, A. O; MALLMANN, C. A; PENNA, N.G; KECKTHEUER, L.H. Determinação de resveratrol em suco de uva no Brasil. *Ciência e tecnologia de alimentos, Campinas*, v. 25, n.3, p. 437-442, jul/set., 2005.
- [48] "PubChem Compound," [Online]. Disponível em: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=445154&loc=ec_rcs. [Consultado em: 9 Junho 2014].
- [49] "DrugBank," [Online]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB02709>. [Consultado em: 9 Junho 2014].
- [50] TRELAWAY B. E WATERHOUSE A., "Resveratrol: Isomeric molar absorptivities and stability," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, nº 5, pp. 1253-1257, 1996.
- [51] VIAN M. ET AL. "Simple and rapid method for cis- and trans-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using Chromolith columns," *J. Chromatogr. A*, vol. 1085, nº 2, pp. 224-229, 2005.
- [52] Baxter R., "Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation," *Journal of cosmetic dermatology*, vol. 7, pp. 2- 7, 2008.
- [53] Timmers S., Auwerx J. e Schrauwen P., "The journey of resveratrol from yeast to human," março 2012. [Online]. Disponível em: <http://www.impactaging.com>. [Consultado em: 6 Janeiro 2014].
- [54] KING, R.E; BOMSER, J.A.; MIN, D.B Bioactivity of Resveratrol. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v.5, p. 65 – 70, 2006.
- [55] BUJANDA, L et al. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats. *BMC Gastroenterology.* v.8, n.40, 2008.
- [56] FABRIS, S; MOMO, F; RAVAGNAN, G; STEVANATO, R. Antioxidant properties of resveratrol and piceid on lipid peroxidation in micelles and monolamellar liposomes. *Biophysical Chemistry*, v. 135, p. 76-83, 2008.