

Gustavo G. de Souza¹, Leonardo O. Meneghin¹, Sandro P. Coelho¹, June F. Maia² & Ary G. da Silva³

A uva roxa, *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) – seus sucos e vinhos na prevenção de doenças cardiovasculares.⁴

The red grape *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) – its juices and wines in prevention of cardiovascular disorders.

Resumo Este trabalho é uma revisão do papel do resveratrol presente nos vinhos tintos que estão relacionados com a prevenção das doenças cardiovasculares. A etiologia da aterosclerose esta intimamente associada com a presença de espécies reativas de oxigênio e da oxidação de LDL-colesterol, como agentes iniciadores ou participantes nas varias etapas do processo aterogênico. O resveratrol possui alto poder para seqüestrar os radicais livres de oxigênio. Os vinhos são constituídos de água, álcoois, açúcares, ácidos orgânicos, proteínas e seus produtos de constituição, polifenóis, pigmentos, sais e vitaminas. O efeito cardioprotetor do vinho pode ser atribuído ao resveratrol. Os estudos epidemiológicos revelaram uma reduzida incidência do risco cardiovascular associada com os consumidores do vinho tinto, isto popularizado com o paradoxo francês.

Palavras-chave radicais livres, polifenóis, aterosclerose, antioxidantes.

Abstract This is a review paper on the role of resveratrol from red wine in the prevention of cardiovascular disorders. The atherosclerosis etiology is deeply associated with oxygen reactive species, the oxygen free radicals, and with the oxidation of LDL-cholesterol, as indicative agents or participants of several steps of the atherogenic process.

Resveratrol is a powerful free-radical scavenger. Wines are composed of water, alcohols sugars, organic acids, proteins and their constitutive micromolecules are polyphenolics, anthocianic pigments, ions and vitamins. The cardioprotector effect of red wine has been attributed to resveratrol. Epidemiological studies had shown a low incidence of cardiovascular disorder risk in France and Greece, what has been associated with a high consumption of red wine. This situation is scientific known as the cardiologic “French Paradox”.

Keywords free radicals, polyphenols, atherosclerosis, antioxidants.

Introdução

Os primeiros sinais de consumo do vinho ocorreram há 7000 anos, no Mediterrâneo, porém as referências sobre o efeito benéfico com o consumo regular surgiram em 1992 com a publicação do paradoxo francês, que despertou atenção da comunidade científica para os compostos do vinho em relação aos seus efeitos benéficos (Lamuela, *et al.*, 2004).

Num dos mais famosos estudos, foi sugerido uma explanação de um fenômeno, particularmente freqüente na população da França, com especial enfoque para doenças cardiovasculares, conhecido como o “Paradoxo Francês”. Os resultados do programa MONICA®, um sistema organizado de dados sobre doenças átero-coronarianas da Organização Mundial da Saúde – OMS - confirmaram que os níveis de mortalidade provocados por essas doenças são muito menores na França. Embora seja alto o consumo de gorduras saturadas e os níveis de colesterol sanguíneo sejam geralmente maiores que em outros países industrializados. Além do mais, outros fatores associados com o risco destas doenças, como pressão arterial sanguínea, peso corpóreo, e número de fumantes não são baixos na França quando comparado com outros países (Wu *et al.*, 2001; Alocer *et al.*, 2002; Zuhang *et al.*, 2003).

1 Curso de Farmácia do Centro Universitário Vila Velha. Rua Comissário José Dantas de Melo, n°21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770.

2 Professor Doutor I do curso de Nutrição do Centro Universitário Vila Velha (UVV). Rua Comissário José Dantas de Melo, n°21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770. june.maia@uvv.br.

3 Professor Doutor I do curso de Farmácia do Centro Universitário Vila Velha (UVV). Rua Comissário José Dantas de Melo, n°21 Boa Vista - Vila Velha, CEP 29102-770. arygomes@uvv.br

4 Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia do Centro Universitário Vila Velha.

Os vinhos são constituídos de água, álcoois, açúcares, ácidos orgânicos, proteínas e seus produtos de constituição, polifenóis, pigmentos, sais e vitaminas. Os fenóis podem agir como antioxidantes ativos, doando hidrogênio aos radicais livres; e como preventivos, impedindo a peroxidação de lipídeos e inibindo enzimas oxidativas (fosfolipase A2, cicloxigenase e a lipoxigenase). Além disso, os fenóis podem atuar como protetores e regeneradores dos antioxidantes primários do organismo como o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (vitamina E), o β -caroteno (vitamina A). Neste contexto, composto que chama maior atenção é o resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxiestilbeno), uma fitoalexina que seria responsável pela redução da viscosidade do sangue além de impedir a aterosclerose (Farkas, 1992; Murias *et al*, 2005).

O vinho pode atuar em diferentes patologias, como acidente cardiovascular, aterosclerose, redução do LDL. Aumenta a resistência das fibras colágenas, exercendo efeito protetor sobre as paredes dos vasos sanguíneos; inibe a formação de radicais livres, reduzindo a oxidação dos lipídios que constituem as placas de aterosclerose; impede a destruição dos linfócitos, preservando o sistema imunológico; retarda o envelhecimento celular e orgânico.

Este trabalho tem como objetivo reunir informações da literatura sobre a utilização do vinho tinto na melhoria de distúrbios cardiovasculares, evidenciando as bases farmacológicas de sua atuação.

Características gerais dos distúrbios cardiovasculares

Esclerose calcificante da camada média

Caracteriza-se por calcificações anulares nas artérias do tipo muscular, mas não tem repercussão clínica porque habitualmente não interfere no fluxo sanguíneo (Giannini, 1998).

Aterosclerose ou doença aterosclerótica

É uma afecção de artérias de grande e médio calibre, caracterizada por lesões com aspectos de placas (ateromas), segundo sua fase evolutiva podem ser; estrias gordurosas, placas fibrolipídicas, placas instáveis ou moles e placas estáveis ou duras. Portanto, a aterosclerose é um processo inflamatório e fibroproliferativo resultante da exagerada resposta a diferentes formas de insultos ao endotélio e às células musculares lisas da parede arterial (Giannini, 1998).

Isquemia

É uma redução ou interrupção do suprimento sanguíneo em determinado órgão ou estrutura. Ocorre quando toda vez que a oferta de sangue é menor do que as necessidades básicas do órgão. As principais causas são: diminuição da pressão entre artérias e veia; obstrução da luz vascular; aumento da viscosidade e aumento da demanda de sangue (Brasileiro, 1998).

Pode-se dizer que a isquemia é uma condição de privação de oxigênio, acompanhada da remoção inadequada de metabólitos conseqüente à redução na perfusão. Durante a isquemia do miocárdio, por exemplo, ocorre um desequilíbrio entre o suprimento e demanda de oxigênio, manifestando-se como um desconforto anginoso (Braunwald, 1999). A oferta reduzida de sangue é provocada por distúrbios da circulação local ou geral (Faria, 1999).

O infarto consiste em uma área circunscrita de necrose tecidual causada por isquemia prolongada devido a distúrbios da circulação arterial ou venosa. No miocárdio a força contrátil diminui gradativamente com a redução do fluxo sanguíneo (Brasileiro, 1998). No cérebro ocorre a parada da atividade neuronal, com perda da consciência (Brasileiro, 1999).

Fragilidade vascular

A camada endotelial, além da função de barreira ao livre trânsito de macromoléculas, possui efeito regulador do tônus vascular, determinando o grau de perfusão dos tecidos. Para desempenhar esta atividade, o endotélio secreta ou inativa substâncias vasodilatadoras (prostaciclina) e vasodilatadoras (angiotensina II, endotelina, tromboxano_{A₂}). Essas propriedades podem estar alteradas, a função dilatadora pode ser suprimida, predispondo a vasoconstrição e ao espasmo arterial. Em decorrência, há possibilidade de ocorrer diminuição importante da luz arterial, já comprometida por condições obstrutivas determinadas por lesões fibrolipídicas (Giannini, 1998).

Sabe-se que, LDL-colesterol alto é um fator que contribui para ocorrência de iniciação de um processo inflamatório, levando a doenças ateroscleróticas nas quais pode ocorrer a destruição de células da camada endotelial, expondo o subendotélio ao sangue circulante. Ocorre então, uma imediata migração e aderência local de plaquetas que, na verdade procuram impedir a progressão da lesão. Ou seja, tais plaquetas aderem ao local lesado, propiciando a formação de um trombo e levando a episódios de angina instável, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e, talvez morte súbita do paciente (Giannini, 1998).

As lesões de endotélio arterial facilitam a

vasoconstrição impedindo o fluxo normal de sangue, aumentando-se os riscos de um acidente vascular. Entretanto quando o endotélio apresenta-se normal ele impede que o ocorra a vasoconstrição (Faria, 1999).

Após agressão ao endotélio ocorre um conjunto de alterações morfológicas, moleculares e/ou funcionais nos tecidos. Assim, a integridade do revestimento vascular pelas células endoteliais é essencial para a manutenção da fluidez do sangue, razão pela quais lesões estruturais ou funcionais de endotélio se associam muitas vezes a formação de trombos (Brasileiro, 1999).

Benefícios relacionados ao consumo do vinho tinto

O consumo diário de vinho tinto para a prevenção do acidente vascular cerebral (AVC), (Watzl, et al., 2004). Uma quantidade de 5 ml/kg do vinho tinto ou 5-10 ml/kg do suco de uva no consumo diário inibem a agregação plaquetária, aumentando a produção de óxido nítrico que é um bom vaso dilatador. O consumo regular diário da fruta da uva é recomendado pela Associação Americana de Cardiologia para ajudar reduzir o risco de desenvolver a doença cardiovascular (Folts, 2002).

Recentemente, foi observado que o elevado potencial antioxidante do vinho tinto poderia ser relacionado a um índice aumentado dos flavonóides, que são antioxidantes muito potentes e sua biossíntese é estimulada pela exposição de luz solar. O consumo do vinho tinto resultou no enriquecimento de LDL no plasma, em consequência da atividade dos flavonóides que são potentes seqüestradores de radicais livres. Desta maneira atuam protegendo do surgimento de lesões ou por inibição direta da oxidação de LDL, ou pela elevação do paraoxonase e pela remoção de lipídios oxidados da lesão arteriosclerótica e da lipoproteína (Aviram et al., 2002).

Atuação do resveratrol e demais compostos do vinho no sistema cardiovascular

Há especulações de que uma dieta rica em polifenóis pode prevenir doenças cardiovasculares devido a antioxidantes ou mecanismos anti-trombóticos. A ingestão de vinho tinto não alcoolizado não afeta a expressão de antígenos das plaquetas sanguíneas de ativação dependente (Brunello et al, 2001).

O stress oxidativo é um mecanismo central para o patogenicidade de doença isquêmicas do coração, para o

câncer e outras doenças crônicas em general, desempenhando um fator primordial no processo do envelhecimento. Os antioxidantes dietéticos constituem um grupo grande de compostos que diferem no mecanismo de ação, biodisponibilidade e outros mecanismos (pérez, 2002).

Em diversas experiências diferentes, os polifenóis selecionados, principalmente os flavonóides, mostraram-se com efeitos protetores no sistema cardiovascular, e o úteis para o tratamento do câncer, vírus e alergias. Em doenças coronarianas, os efeitos dos flavonóides incluem propriedades principalmente antitrombóticas, antioxidantes, anti-isquêmicas e vasodilatadoras. Muitos profissionais da saúde recomendam o uso moderado do vinho tinto, pois o álcool presente no mesmo pode trazer problemas psicológicos e sociais, quando consumido em excesso. No entanto, o vinho tinto consumido de maneira correta oferece uma proteção maior à saúde que outras bebidas alcoólicas, atribuídas a compostos fenólicos presentes na uva (Burns et al., 2001).

Tanto assim que há uma hipótese de que a incidência baixa da doença coronariana entre franceses seja parcialmente relacionada às propriedades farmacológicas dos compostos polifenólicos presentes no vinho tinto. Muitos estudos epidemiológicos mostraram que a ingestão de flavonóide regular está associada com o risco reduzido de doenças cardiovasculares. (Zenebe & Pechanova, 2002).

Compostos fenólicos e principalmente o resveratrol (Figura 1) estão naturalmente presentes em grande quantidade no vinho tinto. O resveratrol demonstrou ter propriedades antioxidantes significativas tanto *in vitro* e como em modelos *in vivo*. Podem reduzir os danos em lesões de reperfusão-isquêmica no coração e também no cérebro, observados em modelos experimentais de ratos. Devido à taxa elevada do consumo de oxigênio no cérebro, e especialmente aos níveis baixos de enzimas antioxidantes de defesa, este órgão é particularmente suscetível à danos provocados pelos radicais livres. A maioria das ações biológicas protetoras foi associada com o resveratrol por suas propriedades intrínsecas de seqüestradores de radicais livres (Zhuang, 2003).

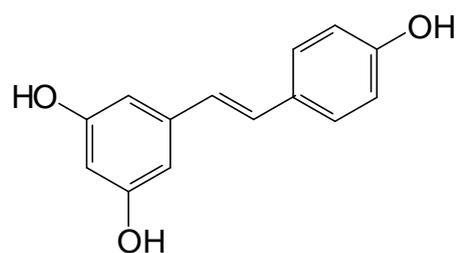


Figura 1. Estrutura molecular plana do resveratrol

O efeito cardioprotetor do vinho pode ser atribuído ao resveratrol. Ele induz uma proteção contra a lesão provocada pela reperfusão após isquemia (R/I), foi documentada no coração, no rim e no cérebro. O resveratrol possui alto poder para seqüestrar os radicais livres de oxigênio e aumentar a produção de óxido nítrico. (Kiziltepe *et al.*, 2004).

Os componentes fenólicos, presentes na semente da uva e consumidos através do vinho, reduzem o nível de colesterol no plasma em média de 11%, porém sem afetar a capacidade antioxidante no plasma. Os flavonóides impedem também o desenvolvimento da aterosclerose aórtica em 68%, para o extrato de sementes de uva, em 63% para o extrato total das bagas de uva. Estes extratos também induziram o relaxamento do endotélio em ratos (Auger *et al.*, 2004).

O resveratrol interage *in vitro* com as células endoteliais para evidenciar mudanças morfológicas e estruturais, como a regulação da proliferação e da forma, modulação do crescimento resultando em células mais alongadas, sendo estes tipos celulares cujo desenvolvimento era dependente de cálcio e da atividade da tirosino-quinase. Houve também um crescimento da atividade da oxidonítrico-sintetase. Estes achados suportam a interpretação que o resveratrol age como um agente cardioprotetor (Bruder *et al.*, 2001).

Proantocianidinas melhoram a recuperação cardíaca durante reperfusão que segue a isquemia em coração isolado de ratos. As proantocianidinas da semente da uva têm efeitos cardioprotetores para os danos provocados pela reperfusão induzida (Pataki *et al.*, 2002).

Os estudos relataram que os efeitos cardioprotetores do vinho tinto são maiores do que aqueles atribuídos unicamente ao etanol e aos outros tipos de bebidas alcoólicas. O mecanismo subjacente aos benefícios protetores do vinho tinto são maiores para doença coronariana idiopática. Recentemente o resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno), mais abundante vinho tinto, quando comparado ao vinho branco, à cerveja, foi apontado como responsável por um amplo espectro de respostas biológicas *in vitro* e nos estudos *in vivo*, incluindo os efeitos que são compatíveis com os papéis cardioprotetores propostos para o vinho tinto (Wu *et al.*, 2001).

O vinho tinto e as dislipidemias

Os compostos fenólicos do vinho tinto, principalmente polifenóis e flavonóides são, os responsáveis pelo aumento plasmático do HDL-colesterol e, entre estes fenólicos o

trans-resveratrol é tido como o principal composto em importância (Rosenkranz *et al.*, 2002).

Quando comparada com a ingestão de um placebo alcoólico, a ingestão de vinho produziu aumentos significativos na produção de HDL-colesterol e na diminuição de oxidação do colesterol ligado a LDL (Gaetano & Cerletti, 2001)

A ação hipocolesterolêmica do resveratrol é atribuída, ao menos em parte, ao aumento da excreção de esteróides neutros e ácidos da bile nas fezes. Estes resultados sugerem que o resveratrol dietético é hipolipidêmico com uma tendência para efeitos inibitórios no crescimento do tumor e de metástases em ratos com hepatoma (Miura *et al.*, 2003).

Estudos mostraram previamente que o consumo moderado de vinho tinto, mas não do vinho branco, por voluntários saudáveis, resultou na elevação em seu plasma de LDL-colesterol. O consumo do vinho tinto age prevenindo o acúmulo de LDL oxidado nas lesões, num primeiro momento, pela inibição direta da oxidação de LDL, e num segundo momento, a elevação da *p*-oxonase com a conseqüente remoção de lipídeos oxidados aterogênicos de lesões por lipoproteínas (Aviram & Fuhrman, 2002).

A ação hipocolesterolêmica do resveratrol é atribuída, ao menos em parte, pelo aumento da excreção de esteróides neutros e ácidos da bile nas fezes. Estes resultados sugerem que o resveratrol dietético é hipolipidêmico (Miura *et al.*, 2003).

As conclusões da investigação indicam que o resveratrol e os flavonóides encontrados no vinho tinto reduzem significativamente o nível total do colesterol no rato hipercolesterolêmico. O efeito resultante do resveratrol e dos flavonóides em enzimas do fígado em nossa experiência não é inequívoco (Kollár *et al.*, 2001).

Os extratos da semente da uva e os extratos da casca da uva exibem um grande efeito anti-plaquetário, quando ambos os extratos são combinados, como em vinho tinto, suco de uva e outras preparações comerciais. Quando se utiliza os extratos isolados, não apresenta a mesma eficácia. (Shanmuganayagam *et al.*, 2002).

Os polifenóis do vinho tinto podem preservar uma reatividade vascular normal, agindo em diferentes estágios da cascata que conduz a oxidação de lipídios, da disfunção do endotélio e do vaso-espasmo (Deckert, *et al.*, 2002).

Foram detectados apenas relaxamentos vasculares discretos pela ação de polifenóis do vinho tinto, produzidos pelas catequinas e epicatequinas, que não são dependentes da integridade do endotélio. Já as antocianinas da uva induzem um efeito relaxante, que está relacionado à integridade do endotélio e da síntese de liberação do óxido nítrico (NO). Além disso, considerando a inibição pela apirase e o aumento pela inibição de ecto-ATPase e do relaxamento induzido pela antocianina, sugere-se que estas substâncias poderiam

agir através de uma liberação inicial dos nucleotídeos, que por sua vez poderiam ativar os purinoceptores P2Y1 e/ou P2Y2 de células endoteliais, para provocar a síntese e a liberação do NO e para conduzi-los ao relaxamento (Mendes *et al.*, 2003).

O vinho e a atividade antioxidante

Os compostos fenólicos presentes em produtos derivados da uva, *Vitis vinifera* L., como suco de uva e vinhos, em especial vinho tinto, apresentam atividade antioxidante que combate a radicais livres. Estudos direcionados a avaliar a atividade antioxidantes e quantificar compostos fenólicos, comprovaram que o vinho tinto apresentou maiores teores de compostos fenólicos e melhor atividade antioxidantes (Ishimoto, 2003).

Os compostos polifenólicos do vinho tinto (CFVT) demonstraram possuir propriedades antioxidante, e em diversos estudos sugeriram que podem constituir um fator dietético relevante na proteção das doenças coronarianas. A capacidade dos CFVT de impedir a oxidação de LDL-colesterol é diretamente dependente do índice de alfa-tocoferol. Quando o alfa-tocoferol não é consumido, os CFVT não são eficazes por muito tempo, indicando que os CFVT poupam o alfa-tocoferol endógeno. Em consequência da preservação do índice endógeno de alfa-tocoferol, os CFVT poderiam impedir a inibição do relaxamento do endotélio dependente de acetilcolina. De fato os CFVT podem preservar a reatividade vascular normal, agindo em estágios diferentes da cascata que conduz à oxidação de lipídios, da disfunção do endotélio e de vaso-espasmos (Deckert, 2002).

O resveratrol foi demonstrado por ter propriedades antioxidantes significativas *in vitro* e em modelos *in vivo*. Podem ser reduzidos os danos em lesões de reperfusão após isquemia no coração e também no cérebro, observados em modelos experimentais de ratos. Devido à taxa elevada do consumo de oxigênio no cérebro, e especialmente aos níveis baixos de enzimas antioxidantes de defesa, este órgão é particularmente suscetível aos danos provocados pelos radicais livres. A maioria das ações biológicas protetoras foi associada com o resveratrol por suas propriedades intrínsecas de limpadores de radicais livres (Zhuang, 2003).

O extrato da casca da uva preta reduz a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO's), protegendo a membrana celular dos danos oxidativos, impedindo, conseqüentemente, a fragmentação do DNA, podendo assim, este composto ser usado para melhorar a progressão na terapia patológica de doenças (Russo *et al.*, 2003).

Há relatos na literatura de que o resveratrol faz com que células mononucleares do sangue periférico tenham capacidade antioxidante. O efeito do resveratrol se manifesta com uma redução significativa de caspases-3 e -8, de gama-GT, de atividades da glutatona-S-transferase e do índice de peroxidação lipídica, podendo assim fazer um suplemento dietético útil para minimizar danos oxidativos em estados imunes depressivos e em doenças degenerativas crônicas (Losa, 2003).

O resveratrol tem a capacidade de proteger as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) contra o ataque oxidativo da ferril-mioglobina e do peroxinitrito. Ele diminui eficientemente a acumulação dos hidroperoxidases em LDL, causado pela ferril-mioglobina, um potencial oxidante formado pela reação de uma de metamioglobina, com os hidroperóxidos, num mecanismo concentração-dependente, reduzindo prontamente o complexo da oxoferril a metamioglobina. Considerando que o ferril-mioglobina ou o peroxinitrito são fisiologicamente importantes oxidantes relacionados a diversas patologias, incluindo a aterosclerose, a ação antioxidante do resveratrol fornece, conseqüentemente, uma nova abordagem para os benefícios cardiovasculares associados com o consumo moderado do vinho tinto (Brito *et al.*, 2002).

Conclusões

As doenças cardiovasculares podem ser caracterizadas por processos degenerativos. A integridade do revestimento vascular pelas células endoteliais é essencial para a manutenção da fluidez do sangue. A degeneração funcional das células endoteliais parece, em parte, contribuir para essas doenças. As recentes publicações apresentam evidências indicando que o resveratrol presente naturalmente nos vinhos tintos possui um papel significativo contra os agentes agressores das macromoléculas como proteínas ou lipídios e lipoproteínas, conforme observações em sistema *in vitro*.

Revisando estudos sobre o resveratrol, mais especificamente do vinho tinto, percebeu-se que a saúde cardiovascular pode ser melhorada com o consumo moderado de vinho tinto. Além disto, o vinho tinto também pode conferir certa proteção contra distúrbios cuja etiopatologia se fundamente nos danos oxidativos, tais como o câncer, as doenças cardiovasculares, a hipercolesterolemia e a trombose.

Referências

- Alcocer F, Whitley D, Salazar-Gonzalez JF, Jordan WD, Sellers MT, Eckhoff DE, Suzuki K, Macrae C & Bland KI (2002) Quercetin inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. **Surgery** 131: 198-204, 2002.
- Auger C, Gérain P, Laurent-Bichon F, Portet K, Bornet A, Caporiccio B, Cros G, Teissédre PL & Rouanet JM (2004) Phenolics from commercialized grape extracts prevent early atherosclerotic lesions in hamsters by mechanisms other than antioxidant effect. **Journal of Agriculture and Food Chemistry** 52: 5297-5302.
- Aviram M & Fuhrman B (2002) Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences** 957: 146-161.
- Brasileiro FG (1998) **Bogliolo patologia geral**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Brasileiro FG (1999) **Bogliolo patologia geral**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Braunwald E (1999) **Tratado de medicina cardiovascular** 5 ed, Porto Alegre: Artmed, 2v.
- Brito P, Almeida LM & Dinis TC (2002) The interaction of resveratrol with ferrylmyoglobin and peroxynitrite, protection against LDL oxidation. **Free Radical Research** 36: 621-631.
- Bruder JL, Hsieh T, Lerea KM, Olson SC & Wu JM (2001) Induced cytoskeletal changes in bovine pulmonary artery endothelial cells by resveratrol and the accompanying modified responses to arterial shear stress. **BMC Cell Biology** 2: 1.
- Brunello T, Campos T, Chino M, Dammous R, Moretti D, Neri L, Prates A, Araújo T (2001) **Uvas e vinhos como alimentos funcionais**. NutriMais. Disponível em http://www.nutrimais.com/nutri/trabalho/uvas_vinhos.asp, acesso em 25.11.2005.
- Gaetano G & Cerletti C (2001) Wine and cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases** 11: 47-50.
- Deckert V, Desrumaux C, Athias A, Duverneuill L, Palleau V, Gambert P, Masson D & Lagrost L (2002) Prevention of LDL alfa-tocoferol consumption, cholesterol oxidation, and vascular endothelium dysfunction by polyphenolic compounds from red wine. **Atherosclerosis** 165: 41-50,.
- Faria JL (1999) **Patologia especial: com aplicações clínicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2 ed. 2 v.
- Farkas A (1992) Um copo de vinho faz bem ao coração. **Revista do Vinho** 6: 31.
- Folts JD (2002) Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. **Advances in Experimental Medicine and Biology** 505: 95-111.
- Giannini SD (1998) **Aterosclerose e dislipidemia: clínica e terapêutica: fundamentos práticos**. São Paulo, BG Cultural.
- Ishimoto EY (2003) **Atividade antioxidante in vitro em vinhos e sucos de uva**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo.
- Kollár P, Kotolová H, Necas J, Karpíšek M, Bartosíková L & Karesová P (2000) Experimental study of resveratrol and flavonoids in red wine with regard to their possible hypolipemic effects. **Vnitraní Lékarství** 46: 856-860.
- Lamuella-Raventos RM & Andres-Lacueva C (2004) Wine in mediterranean diet. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición** 54: 79-82.
- Losa GA (2003) Resveratrol modulates apoptosis and oxidation in human blood mononuclear cells. **European Journal of Clinical Investigation** 33: 818-823.
- Mendes A, Desgranges C, Chèze C, Vercauteren J & Freslon JL (2003) Vasorelaxant effects of grape polyphenols in rat isolated aorta: possible involvement of a purinergic pathway. **Fundamental & Clinical Pharmacology** 17: 673-681.
- Miura D, Miura Y & Yagasaki K (2003) Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats. **Life Sciences** 73: 1393-1400.
- Murias M, Jager W, Handler N, Erker T, Horvath Z, Szekeres T, Nohl H & Gille L (2005) Antioxidant, prooxidant and cytotoxic activity of hydroxylated resveratrol analogues: structure-activity relationship. **Biochemical Pharmacology** 69: 903-912.
- Pataki T, Bak I, Kovacs P, Bagchi D, Das DK & Tosaki A (2002) Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts. **American Journal of Clinical Nutrition** 75: 894-899.
- Pérez DD, Strobel P, Foncea R, Díez MS, Vásquez L, Urquiaga I, Castillo O, Cuevas A, San Martín A & Leighton F (2002) Wine, diet, antioxidant defenses, and oxidative damage. **Annals of the New York Academy of Sciences** 957: 136-145.
- Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, Fleisch M, Erdmann E & Böhm M (2002) Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the "French paradox". **Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology** 16: 1958-1960.
- Russo A, Palumbo M, Aliano C, Lempereur L, Scoto G & Renis M (2003) Red wine micronutrients as protective agents in Alzheimer-like induced insult. **Life Sciences** 72: 2369-2379.
- Shanmuganayagam D, Beahm MR, Osman HE, Krueger CG, Reed JD & Folts JD (2002) Grape seed and grape skin extracts elicit a greater antiplatelet effect when used in combination than when used individually in dogs and humans. **Journal of Nutrition** 132: 3592-3598.
- Stocker R & O'halloran RA (2004) Dealcoholized red wine decreases atherosclerosis in apolipoprotein E gene-deficient mice independently of inhibition of lipid peroxidation in the artery wall. **American Journal of Clinical Nutrition** 79: 123-130.
- Watzl B, Bub A, Pretzer G, Roser S, Barth SW & Rechkemmer G (2004) Daily moderate amounts of red wine or alcohol have no effect on the immune system of healthy men. **European Journal of Clinical Nutrition** 58: 40-45.
- Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG & Huang YZ (2001) Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. **International Journal of Molecular Medicine** 8: 3-17.

- Zenebe W & Pechanova O (2002) Effects of red wine polyphenolic compounds on the cardiovascular system. **Bratislavske Lekarske Listy** 103: 159-165.
- Zhuang H, Kim YS, Koehler RC & Doré S (2003) Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. **Annals of the New York Academy of Sciences** 993: 276-288.