

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE RESVERATROL SOBRE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

EFFECTS OF RESVERATROL SUPPLEMENTATION ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

RESUMO

O resveratrol, ou 3,5,4-triidroxiestilbeno, é um polifenol encontrado principalmente em uvas, vinho tinto, amendoins, chocolate amargo e algumas frutas silvestres. Diversos estudos investigaram sua ação sobre doenças cardiovasculares, câncer, doenças neurodegenerativas, diabetes, hiperglicemia, bem como seus possíveis efeitos sobre a longevidade. No entanto, os resultados ainda são inconclusivos, principalmente no que se refere à dose necessária, que dificilmente é atingida só com a alimentação. Portanto, foi feita uma revisão da literatura recente quanto à suplementação de resveratrol em seres humanos e seus efeitos sobre os fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Foram incluídos 15 estudos que avaliaram a função endotelial, o perfil glicêmico, o perfil inflamatório, lipoproteínas, bem como a segurança do consumo por idosos. A suplementação de resveratrol mostrou-se segura em idosos e benéfica principalmente para a função endotelial em diferentes populações, tendo efeito positivo também sobre o perfil glicêmico de pacientes com resistência à insulina e inflamação. Além disso, verificou-se redução significativa da produção intestinal e hepática das lipoproteínas Apo B-48 e Apo B-100. Devido a todos esses aspectos, a suplementação com resveratrol pode exercer papel protetor contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Descritores: Polifenóis; Suplementação Nutricional; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Resveratrol, or 3,4,5-trihydroxystilbene, is a polyphenol found mainly in grapes, red wine, peanuts, dark chocolate and some berries. Several studies have investigated the impact of resveratrol on cardiovascular diseases, cancer, neurodegenerative diseases, diabetes and hyperglycemia, as well as its potential effects on longevity. However, the results are still inconclusive, especially regarding the necessary dosage, which is unlikely to be achieved through diet alone. Therefore, we have reviewed the recent literature on resveratrol supplementation in humans and its effects on risk factors for the development of cardiovascular diseases. We included fifteen studies that evaluated the endothelial function, glycemic profile, inflammatory profile, lipoproteins, and the safety of its consumption by the elderly. Resveratrol supplementation was proven to be safe for use in the elderly and mainly benefits endothelial function in different populations, also having a positive effect on the glycemic profile of patients with insulin resistance and inflammation. A significant reduction in the intestinal and hepatic production of lipoproteins Apo B-48 and Apo B-100 was also observed. Due to all these aspects, supplementation with resveratrol could play a protective role in the development of cardiovascular diseases.

Keywords: Polyphenols; Dietary Supplementation; Cardiovascular Diseases.

Gabriela Vatauvuk-Serrati¹
Renata Torres Alves¹
Edna Silva Costa²
Adriana Garcia Peloggia
de Castro¹
Valéria Arruda Machado²

1. Centro Universitário
São Camilo, São Paulo, SP, Brasil
2. Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência
Gabriela Vatauvuk-Serrati.
Rua Padre Manoel de Paiva,
401 – Santo André, SP, Brasil.
gabrielavasserrati@gmail.com

Recebido em 18/06/2018,
Aceito em 12/11/2018

INTRODUÇÃO

Os polifenóis são compostos químicos que contêm mais de um grupo hidroxila em um anel aromático, encontrados em frutas, vegetais, oleaginosas, grãos, chá, café, e conhecidos por suas propriedades antioxidantes.¹⁻³ São classificados em diversos grupos, baseados em suas estruturas, sendo os principais os flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanos.

O resveratrol, ou 3,5,4-triidroxiestilbeno, é um polifenol encontrado principalmente em uvas, vinho tinto, amendoins, chocolate amargo e algumas frutas silvestres.^{4,5} Fontes alimentares e suplementos contêm tanto isômeros *cis* quanto *trans* de resveratrol, porém a forma *trans* é a mais frequentemente encontrada.^{6,7} Foi identificado pela primeira vez em 1940 nas raízes de heléboro branco⁸ e, posteriormente, em 1963,

em raízes utilizadas pela medicina chinesa e japonesa no tratamento de doenças relacionadas ao fígado, pele, coração, circulação e metabolismo lipídico.⁹ Em 1976, o resveratrol foi sintetizado em folhas de uva após acometimento por fungos e exposição a raios ultravioleta.¹⁰ No entanto, os estudos com resveratrol se intensificaram a partir do chamado “paradoxo francês”, quando pesquisadores observaram uma baixa incidência de doenças cardiovasculares entre a população francesa, apesar da dieta rica em colesterol e gorduras saturadas.¹¹ Este efeito foi atribuído ao consumo frequente de vinho tinto.¹² Em 1992, Siemann e Creasy sugeriram que o efeito cardioprotetor do vinho tinto se devia ao resveratrol.¹³

De acordo com a World Health Organization (WHO), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), em 2015, foram responsáveis por 39,5 milhões de mortes no mundo todo, o que representa 70% do total. As doenças cardiovasculares (DCV) foram a principal causa das mortes por DCNT (45%), seguido por neoplasias (22%), doenças respiratórias crônicas (10,7%) e Diabetes Mellitus (DM) (4%).¹⁴

O Brasil segue a mesma tendência do restante do mundo. Em 2010, as DCNT foram responsáveis por 73,9% dos óbitos no país, sendo 31,3% por DCV, 16,7% por neoplasias, 6,0% por doenças respiratórias crônicas e 5,3% por DM.¹⁵

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013 apontam que cerca de 66 milhões de pessoas (45,1% da população brasileira) foram diagnosticadas com pelo menos uma DCNT, com maior prevalência entre as mulheres (50,4%).¹⁶

Fatores como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hiperglicemia, excesso de peso, tabagismo, comportamento sedentário e uma dieta pobre em nutrientes e com alto teor de gorduras saturadas e carboidratos refinados são considerados de risco para o desenvolvimento de DCV.¹⁷ Entretanto, há evidências de que o envelhecimento da população também desempenhe um papel no desenvolvimento dessas doenças, mesmo em indivíduos que não apresentam fatores de risco.¹⁸ Com o envelhecimento, ocorre uma lenta e progressiva degeneração, com prejuízo da função cardíaca,¹⁹ além de enrijecimento e espessamento dos vasos sanguíneos, associados a disfunção endotelial.²⁰ Evidências mostram que com o avanço da idade, há um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) tanto no coração quanto no sistema vascular.^{21,22} Sabe-se que o estresse oxidativo é um dos responsáveis pelo declínio da síntese de óxido nítrico (NO), essencial na dilatação dependente do endotélio, e consequentemente na prevenção de trombose e agregamento plaquetário característico da aterosclerose.^{23,24}

Ademais, inúmeros estudos com animais e *in vitro* demonstraram efeitos protetores do resveratrol contra câncer, doenças neurodegenerativas, DM, hiperglicemia, bem como possíveis efeitos sobre a longevidade.²⁵ No entanto, estudos com resveratrol em humanos ainda apresentam resultados inconclusivos devido, principalmente, às dificuldades relacionadas à biodisponibilidade. Este composto, além de ser metabolizado rapidamente, é degradado pela exposição à luz e ao ar.²⁵ No caso das uvas, por exemplo, estima-se que contenham entre 0,16 e 3,54 $\mu\text{g/g}$ de resveratrol, e que somente as cascas secas contenham cerca de 24 $\mu\text{g/g}$.²⁶ No entanto, as cascas não costumam ser mastigadas, o que dificulta a liberação do resveratrol. Leifer e Barberio propuseram que a

ingestão das folhas e frutos ocorra diretamente da parreira, e que as cascas das uvas sejam mastigadas lentamente, aumentando em até 100 vezes a biodisponibilidade.²⁵

O vinho tinto contém uma quantidade maior de polifenóis em relação ao branco, com uma concentração até seis vezes maior de resveratrol, chegando a 14,3 mg/L.²⁶ Acredita-se que a suplementação de uma dose considerada pequena (8 mg/dia, durante um ano) de resveratrol seja o suficiente para reduzir significativamente o risco cardiovascular.²⁷ No entanto, esta quantidade dificilmente é atingida pela alimentação, uma vez que representaria o consumo diário de um a três litros de vinho, dependendo do tipo.

Também não há dados conclusivos quanto à toxicidade do resveratrol. Ao mesmo tempo que estudos consideram seguro o consumo de até 5 g de resveratrol ao dia,²⁸ outros afirmam que uma dose de 450 mg/dia seria segura para uma pessoa de 60 kg,²⁹ e que uma suplementação com dose superior a essa seria tóxica. Além disso, estudos demonstraram efeitos adversos independentemente da dose, como nefrotoxicidade e problemas no trato gastrointestinal.^{30,31}

Devido às divergências quanto à aplicabilidade do resveratrol na prática clínica e aos potenciais benefícios e/ou malefícios à saúde, evidências originadas por estudos recentes com seres humanos são de extrema importância. Portanto, foi feita uma revisão sobre a relação entre o consumo de resveratrol e os fatores de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

OBJETIVO

Descrever e discutir a relação entre o consumo de resveratrol e fatores de risco para doenças cardiovasculares, de acordo com a literatura.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa, buscando-se artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS, JAMA, SciELO e Scopus com os descritores: *resveratrol*, *cardiovascular*, *heart e disease*, utilizando-se os operadores booleanos AND e OR. O levantamento de dados ocorreu entre os meses de abril e maio de 2018, priorizando artigos publicados nos últimos 10 anos. Também foram incluídos artigos considerados relevantes a partir da leitura de revisões e metanálises.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos 15 estudos originais que investigaram os efeitos da suplementação de resveratrol em humanos. Os estudos foram realizados em 12 países diferentes da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania.

Sete estudos avaliaram a função endotelial,³²⁻³⁸ cinco avaliaram o perfil glicêmico,^{31,39-42} quatro estudaram o perfil inflamatório,^{27,43-45} um analisou lipoproteínas⁴⁶ e um observou a segurança do consumo de resveratrol em idosos.⁴⁷

O resumo dos estudos incluídos nesta revisão encontram-se na Tabela 1.

A suplementação com resveratrol aparenta trazer benefícios ao perfil glicêmico de indivíduos com disfunções metabólicas da glicemia,^{39,41,42} porém o mesmo efeito não foi observado em população saudável.³¹ Além disso, um dos estudos realizados com indivíduos com DM não obteve melhora significativa.⁴⁰

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na revisão, por desfecho observado.

Ref.	Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População	n	Dose	Duração	Resultado
32	Fujitaka et al.	2011	Japão	Duplo-cego randomizado cruzado	Pacientes com síndrome metabólica	34	100mg/dia	três meses	Melhora da função endotelial, sem alterações significativas na PA, RI, perfil lipídico e marcadores inflamatórios
33	Wong et al.	2011	Austrália	Duplo-cego randomizado com crossover	Homens e mulheres pós menopausa com HA limitrofe não tratada	19	Placebo, 30mg/dia, 90mg/dia e 270mg/dia	1 intervenção por semana, totalizando quatro semanas	Efeito significante dose-dependente de resveratrol na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial
34	Magyar et al.	2012	Hungria	Duplo-cego controlado por placebo	Pacientes caucasianos pós-infarto	40	10mg/dia	três meses	Melhora significativa na função diastólica ventricular esquerda, função endotelial e LDL-colesterol
35	Wong et al.	2013	Austrália	Duplo-cego randomizado, controlado com crossover	Homens obesos e mulheres obesas em pós menopausa saudáveis	28	75mg/dia	seis semanas	↑ dilatação mediada por fluxo, sem mudanças na complacência arterial e PA
36	Chekalina et al.	2016	Ucrânia	Ensaio clínico controlado	Pacientes com DAC: angina pectoris estável	93	Terapia básica com beta bloqueadores, estatinas e aspirina (controle) + 100mg/dia de resveratrol ou 3g/dia de quercetina	dois meses	Todos os grupos mostraram ↓ no colesterol total e LDL, sem diferenças significativas entre si; no grupo resveratrol houve ↓ da inflamação sistêmica e melhora da função endotelial
37	Imamura et al.	2017	Japão	Duplo-cego randomizado controlado	Pacientes DM2	50	100mg/dia	12 semanas	Houve melhora do índice tornozelo-braquial, rigidez arterial e stress oxidativo
38	Marques et al.	2017	Brasil	Duplo cego randomizado com cross-over	Pacientes hipertensos	24	Dose aguda de 300mg de resveratrol ou placebo, com uma semana de wash-out e depois cross-over	dois dias de intervenção, intervalo de uma semana entre eles	Melhora da função endotelial, mais expressiva em mulheres e pessoas com LDL-c alto
39	Crandall et al.	2012	Estados Unidos	Randomizado controlado	Idosos com sobrepeso ou obesidade e RI	10	1g/dia, 1,5g/dia e 2g/dia	quatro semanas	Sem mudanças no peso, pressão arterial e lipídios, diminuição da RI
40	Kumar e Joghee	2013	Índia	Randomizado controlado	Pacientes DM2	57	Metformina e/ou glibenclamida (controle) + 250mg/dia	seis meses	No grupo intervenção houve ↓ significativa do peso corporal, IMC, pressão arterial sistólica, perfil inflamatório, colesterol total, TG e proteína total, e ↓ não significativa da glicemia e hemoglobina glicada
41	Movahed et al.	2013	Irã	Duplo-cego randomizado	DM 2	66	1g/dia	45 dias	↓ significativa da PA, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina e RI, ↑ significativo do HDL
31	Poulsen et al.	2013	Dinamarca	Duplo -cego randomizado controlado	Pacientes com obesidade	24	500mg 3x/dia	quatro semanas	Sem mudanças significativas na pressão arterial, composição corporal, perfil glicêmico, lipídico e inflamatório

Ref.	Autor	Ano	País	Tipo de estudo	População	n	Dose	Duração	Resultado
42	Khodabandehloo et al.	2018	Irã	Duplo cego randomizado	Pacientes DM2	45	2x de 400mg/dia	oito semanas	↓ significativa da glicemia de jejum, PA
43	Bo et al.	2013	Itália	Duplo-cego randomizado controlado com crossover	Indivíduos saudáveis fumantes	50	500mg/dia	90 dias	↓ TG e ↑ resposta anti-inflamatória e antioxidante
27	-Carneiro et al.	2013	Espanha	Triplo-cego randomizado controlado	Homens hipertensos e DM2 com angina pectoris ou síndrome coronariana aguda estáveis há pelo menos 6 meses	35	1 cápsula de 350mg/dia de extrato de uva (GE) ou GE + 8mg de resveratrol (GE-RES) ou maltodextrina (controle) por 6 meses, e 2 cápsulas/dia por 6 meses	um ano	A suplementação com GE e GE-RES não afetou o peso corporal, PA e perfil glicêmico além dos valores alcançados pelos medicamentos padrão-ouro, mas houve ↓ significativa da fosfatase alcalina e perfil inflamatório no grupo GE-RES.
44	Apostolidou et al.	2016	Grécia	Randomizado controlado com crossover	Pacientes com normo ou hipercolesterolemia assintomática	33	150mg/dia por 30 dias, washout de 30 dias, e placebo por 30 dias	90 dias	Nos pacientes com colesterol em níveis normais o resveratrol teve efeito antioxidante, enquanto que nos pacientes hipercolesterolêmicos o resveratrol atuou facilitando o ↑ de vitamina E, ↓ o risco de DCV
45	Seyyedebrahimi et al.	2018	Irã	Duplo cego randomizado	Pacientes DM2	48	800mg/dia	dois meses	Melhora significativa do perfil anti-inflamatório, ↓ significativa da PA e não significativa da glicemia de jejum
46	Dash et al.	2013	Canadá	Duplo-cego randomizado com crossover	Indivíduos com sobrepeso ou obesidade e hipertrigliceridemia leve	8	1g/dia na primeira semana e 2g/dia na segunda semana	duas semanas	↓ produção intestinal e hepática das lipoproteínas Apo B48 e Apo B100, sem alterações nos TG e RI
47	Anton et al.	2014	Estados Unidos	Duplo-cego randomizado controlado	Idosos com sobrepeso	32	Placebo, 300mg/dia e 1000mg/dia	12 semanas	↓ significativa da glicemia nos grupos controle, sem relação com marcadores séricos; boa tolerância

RI = resistência à insulina; PA = pressão arterial; TG = triglicérides; DCV = doença cardiovascular; DAC = doença arterial coronariana; DM = Diabetes Mellitus; IMC = Índice de Massa Corporal.

Entre as possíveis explicações está o fato de que um hipoglicemiante já estava em uso e, portanto, a suplementação com resveratrol não traria nenhum benefício adicional, além da dose ser menor que as usadas nos outros estudos.

Estudos que avaliaram a inflamação sugerem que o resveratrol tenha potencial anti-inflamatório em doses a partir de 150mg/dia em indivíduos saudáveis e hipercolesterolêmicos,^{44,45} e 500mg/dia em fumantes.⁴³ Também foi observado efeito anti-inflamatório em estudo que utilizou dose diária pequena (8mg) de resveratrol combinada a 350mg de extrato de uva, possivelmente pelo efeito sinérgico entre os polifenóis.²⁷

Em indivíduos com sobrepeso ou obesidade que apresentavam hipertrigliceridemia leve, a suplementação de resveratrol gerou redução na produção intestinal e hepática das lipoproteínas Apo B-48 e Apo B-100,⁴⁶ consideradas fator de risco independente para doenças arteriais coronarianas.⁴⁸

Quanto à função endotelial, diversos estudos apontam que doses entre 10 a 100mg/dia seriam suficientes para conferir efeitos positivos em pacientes com síndrome metabólica,³²

pressão arterial limítrofe não tratada,³³ homens obesos e mulheres pós menopausa também obesas,³⁵ caucasianos pós-infarto,³⁴ angina *pectoris* estável³⁶ e DM.³⁷ Em um estudo que avaliou a suplementação aguda de resveratrol na dose de 300mg, houve uma resposta mais expressiva em mulheres, sugerindo que há diferenças de resposta entre os gêneros; e também em pacientes com LDL colesterol alto, possivelmente por estes terem uma produção aumentada de EROS e consequentemente maior comprometimento endotelial.³⁸

A parede vascular possui vários sistemas de enzimas produtoras de espécies reativas de oxigênio (ERO), dentre eles o NADPH oxidase, xantina oxidase, enzimas da cadeia respiratória mitocondrial, e uma disfunção na óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Em situações fisiológicas, a eNOS produz óxido nítrico, que exerce função vasoprotetora no endotélio. Porém, em situação de patologia, esta enzima pode tornar-se disfuncional, produzindo ERO. O resveratrol, como polifenol, age como sequestrador de uma série de oxidantes como radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito.⁴⁹

Na população idosa, mais suscetível ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, não foi encontrada relação positiva entre os níveis de resveratrol obtidos pela dieta ocidental e proteção contra mortalidade por todas as causas em uma coorte realizada durante nove anos.⁵⁰ Apesar de não terem sido observados benefícios, um estudo que suplementou idosos por 12 semanas não mostrou nenhum efeito deletério sobre os marcadores séricos ou efeitos colaterais, caracterizando-o como um suplemento seguro para essa população.⁴⁷

Uma grande limitação do trabalho deve-se à escassez de estudos originais com humanos observando fatores de risco cardiovascular, principalmente de 2014 em diante. A grande maioria dos estudos encontrados consistia em revisões, estudos com animais ou células *in vitro* ou observavam os efeitos do resveratrol em doenças, principalmente o câncer. Ademais, os estudos incluídos na revisão apresentam grandes variações tanto na dosagem quanto na duração das intervenções aplicadas, o que dificulta uma comparação mais precisa dos resultados e impossibilita um consenso sobre a aplicabilidade do resveratrol na prática clínica. No entanto, o mesmo ocorre com outros compostos bioativos.⁵¹

Segundo Tomé-Carneiro et al., a dificuldade de realização de estudos de maior porte ou multicêntricos sobre a suplementação de resveratrol em humanos seria decorrente da falta de financiamento, principalmente pela indústria farmacêutica, uma vez que o resveratrol não é uma molécula patenteada e, portanto, os ensaios clínicos são conduzidos utilizando-se compostos análogos ou formulações patenteadas.⁵²

CONCLUSÃO

A suplementação de resveratrol se mostrou segura para a população idosa e benéfica principalmente para a função endotelial em diferentes populações, tendo efeito positivo também sobre o perfil glicêmico de pacientes com resistência insulínica e a inflamação. Além disso, apresentou redução significativa na produção intestinal e hepática de lipoproteínas.

Devido a todos esses aspectos, a suplementação com resveratrol pode exercer papel protetor para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Entretanto, são necessários novos estudos a fim de elucidar completamente os mecanismos pelos quais o resveratrol pode ser benéfico na prevenção de doenças, bem como das dosagens seguras e necessárias para obtenção dos efeitos positivos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a toda a equipe de nutrição do Setor de Lípidios, Aterosclerose e Biologia Vascular, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pela troca de conhecimento.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: GVS, RTA, ESC, AGPC e VAM foram responsáveis pelo conceito e desenho do estudo. GVS e RTA realizaram as buscas e extração dos dados dos artigos incluídos na revisão, e redigiram o manuscrito. ESC, AGPC e VAM supervisionaram o estudo e revisaram o artigo.

REFERÊNCIAS

1. Vermeir W, Nicholson R. Phenolic Compounds Biochemistry. Dordrecht, Suíça: Springer. 2006.
2. Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L, Frajese GV, Tresoldi I, Modesti A, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9236–82.
3. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727–47.
4. Birrell MA, McCluskie K, Wong S, Donnelly LE, Barnes PJ, Belvisi MG. Resveratrol, an extract of red wine, inhibits lipopolysaccharide induced airway neutrophilia and inflammatory mediators through an NF-kappaB-independent mechanism. *FASEB J*. 2005;19(7):840–1.
5. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(11):1439–52.
6. Wang S, Wang Z, Yang S, Yin T, Zhang Y, Qin Y, et al. Tissue distribution of trans-resveratrol and its metabolites after oral administration in human eyes. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4052094.
7. Abu-Amro KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and ophthalmic diseases. *Nutrients*. 2016;8(4):200.
8. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2004;24(5A):2783–840.
9. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?. *Clin Biochem*. 1997;30(2):91–113.
10. Langcake P, Pryce RJ. The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultraviolet radiation. *Phytochemistry*. 1977;16(8):1193–96.
11. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Eno Vitic*. 1992;43:49–52.
12. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992;339(8808):1523–6.
13. Liu BL, Zhang X, Zhang W, Zhen HN. New enlightenment of French paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2007;6(12):1833–36.
14. World Health Organization. NCD mortality and morbidity. Global Health Observatory (GHO) data. Available from: URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
15. Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília: Editora do Ministério da Saúde. 2012.
16. Malta DC, Stopa SR, Szwarcwald CL, Gomes NL, Silva Júnior JB, Dos Reis AA. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil

- Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(Suppl 2):3-16.
17. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
 18. Lakatta, EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med*. 2000;16(3):419-44.
 19. Brodsky SV, Gealekman O, Chen J, Zhang F, Togashi N, Crabtree M, et al. Prevention and reversal of premature endothelial cell senescence and vasculopathy in obesity-induced diabetes by ensemblen. *Circ Res*. 2004;94(3):377-84.
 20. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012;110(8):1097-108.
 21. Judge S, Jand YM, Smith A, Hagen T, Leeuwenburgh C. Age-associated increases in oxidative stress and antioxidant enzyme activities in cardiac interfibrillar mitochondria: implications for the mitochondrial theory of aging. *FASEB J*. 2005;19(3):419-21.
 22. Ungvari Z, Orosz Z, Labinskyy N, Rivera A, Xiangmin Z, Smith K, et al. Increased mitochondrial H2O2 production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(1):H37-H47.
 23. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart*. 2006;92(4):441-4.
 24. Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, et al. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. *Circ Res*. 1997;80(6):810-8.
 25. Leifer A, Barberio DM. Direct ingestion method for enhancing production and bioavailability of resveratrol and other phytoalexins in *Vitis vinifera*. *Med Hypotheses*. 2016;88:1-5.
 26. Mukherjee S, Dudley JI, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response*. 2010;8(4):478-500.
 27. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, García-Almagro FJ, et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):356-63.
 28. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:161-9.
 29. Moon RT, Kohn AD, De Ferrari GV, Kaykas A. WNT and beta-catenin signaling: diseases and therapies. *Nat Rev Genet*. 2004;5(9):691-701.
 30. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases – safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1419-25.
 31. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Stødkilde-Jørgensen H, et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes*. 2013;62(4):1186-95.
 32. Fujitaka K, Otani H, Jo F, Jo H, Nomura E, Iwasaki M, et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr Res*. 2011;31(11):842-7.
 33. Wong RH, Howe PR, Buckley JD, Coates AM, Kunz I, Berry NM. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(11):851-6.
 34. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(3):179-87.
 35. Wong RH, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens*. 2013;31(9):1819-27.
 36. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashchev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 pt 2):479-83.
 37. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J*. 2017;58(4):577-83.
 38. Marques BCAA, Trindade M, Aquino JCF, Cunha AR, Gismondi RO, Neves M, et al. Beneficial effects of acute trans-resveratrol supplementation in treated hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Clin Ex Hypertens*. 2018;40(3):218-23.
 39. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, Reid M, Kishore P, Hawkins M, et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1307-12.
 40. Kumar BJ, Joghee NM. Resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open label, randomized controlled trial. *Int Res J Pharm*. 2013;4(8):245-9.
 41. Movahed A, Nabipour I, Lieben-Louis X, Thandapilly SJ, Yu L, Kalantarhormozi M, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;1-11.
 42. Khodabandehloo H, Seyyedebrahimi S, Esfahani EN, Razi F, Meshkani R. Resveratrol supplementation decreases blood glucose without changing the circulating CD14+CD16+ monocytes and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res*. 2018;54:40-51.
 43. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Micheli F, Villosi P et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1323-1331.
 44. Apostolidou C, Adamopoulos K, Iliadis S, Kourtidou-Papadeli C. Alterations of antioxidant status in asymptomatic hypercholesterolemic individuals after resveratrol intake. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;67(5):541-52.
 45. Seyyedebrahimi S, Khodabandehloo H, Nasli Esfahani E., Meshkani R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(4):341-53.
 46. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Szeto L, Lewis GF. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2895-901.
 47. Anton SD, Embry C, Marsiske M, Lu X, Doss H, Leeuwenburgh C, et al. Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study. *Exp Gerontol*. 2014;57:181-7.
 48. Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther*. 2006;111(3):893-908.
 49. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-46.
 50. Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, Urpí-Sarda M, Zamora-Ros R, Sun K, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1077-84.
 51. Kay CD. The future of flavonoid research. *Br J Nutr*. 2010;104(S3):S91-S95.
 52. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón M, García-Almagro FJ, Ruiz-Ros JA, et al. Resveratrol in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: a dietary and clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1290:37-51.