

Joana Rita De Oliveira Guedes

Efeitos sobre a saúde do consumo moderado de vinho tinto

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

Joana Rita de Oliveira Guedes

Efeitos sobre a saúde do consumo moderado de vinho tinto

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

Joana Rita de Oliveira Guedes

Efeitos sobre a saúde do consumo moderado de vinho tinto

Atesto a originalidade do trabalho:

(Joana Rita de Oliveira Guedes)

Projecto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Professora Doutora Cláudia Silva

Porto, 2013

RESUMO

O vinho constitui uma bebida de excelência tanto pelas suas características sensoriais ímpares, como pelos efeitos benéficos que exerce na saúde. Em Portugal, o vinho é consumido em larga escala, sendo também um dos produtos alimentares com maior produção.

Os efeitos benéficos do vinho provêm desde a antiguidade mas, apenas com o aparecimento do célebre “ Paradoxo Francês” passou a ser consumido com maior regularidade.

A relação entre o padrão alimentar e a saúde tem vindo a ser alvo de uma intensa pesquisa acerca dos compostos bioativos presentes nos alimentos. O vinho parece assumir-se como um componente essencial e parcialmente responsável por promover a saúde devido às suas propriedades únicas observadas. O consumo de vinho com moderação apresenta inúmeros benefícios para a saúde, contendo componentes na sua composição que favorecem esses benefícios.

São os polifenóis os responsáveis pela maioria dos efeitos benéficos atribuídos ao vinho. Estes efeitos benéficos dependem da biodisponibilidade dos polifenóis que apresentam diferenças devido às diferentes estruturas químicas apresentadas.

Palavras- Chave: vinho tinto, compostos fenólicos, atividade antioxidante, efeitos sobre a saúde

ABSTRACT

Wine is a drink of excellence both for its unique sensory characteristics and the beneficial effects it has on health. In Portugal, wine is consumed in large scale, and also of the food products with greater production.

The beneficial effect of wine come from antiquity, but only with the appearance of the famous “French Paradox” has come to be consumed more regularly.

The relationship between diet and health has been the subject of intensive researches on the bioactive compounds present in food. The wine seems to position itself as an essential component and partially responsible for promoting health due to their unique properties observed. Wine consumption in moderation has many health benefits, containing components in its composition that favor these benefits.

Polyphenols are responsible for most of the beneficial effects attributed to wine. These beneficial effects depend on the bioavailability of polyphenols which differ due to the different chemical structures presented.

Key words: red wine, phenolic compounds, antioxidant activity, effects on health

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada. A todos eles deixo aqui os meus sinceros agradecimentos.

Queria agradecer à Universidade Fernando Pessoa por me ter proporcionado a minha formação profissional sempre com a máxima qualidade, rigor e exigência. Muito obrigada pela oportunidade.

Gostaria de agradecer ao Museu do Douro pela informação cedida e disponibilidade demonstrada.

Gostaria de agradecer à minha orientadora Prof. Doutora Cláudia Silva a forma como orientou o meu trabalho. As notas dominantes da sua orientação foram a utilidade das suas recomendações e a cordialidade com que sempre me recebeu. Estou grata por ambas e também pela liberdade de ação que sempre me permitiu, que foi decisiva para a realização deste trabalho.

Gostaria ainda de agradecer ao João Pedro por todo o apoio e incentivo que sempre demonstrou ao longo desta fase. O meu sincero obrigada.

Por fim, queria dedicar este trabalho aos meus pais e à minha irmã. Foram eles que tornaram tudo isto possível. Sem o amor, carinho e todo o apoio que sempre me deram ao longo dos anos possivelmente não estaria aqui. Além, de todo o seu apoio, eles sempre me disponibilizaram o necessário para que o meu aproveitamento escolar dependesse apenas de mim inculcando-me, ao mesmo tempo, um grande sentido de responsabilidade desde a mais tenra idade. Obrigada!

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de figuras	v
Índice de tabelas	vi
Lista de abreviaturas	vii
I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	4
1. Definição de antioxidantes	4
2. Identificação dos principais antioxidantes	8
3. Constituintes do vinho tinto	16
4. Efeitos sobre a saúde do consumo moderado de vinho tinto	28
4.1 Aterosclerose	31
4.2 Agregação plaquetária	34
4.3 Efeitos anticancerígenos	36
4.4 Efeitos anti- inflamatórios	39
4.5 Diabetes mellitus	41
4.6 Doenças neurodegenerativas	43
4.7 Efeitos no endotélio vascular	44
4.8 Atividade antimicrobiana	45
4.9 Proteção renal	46
III. Conclusão	49
IV. Bibliografia	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principais causas e consequências da ação dos radicais livres (adaptado de Ferreira & Abreu, 2007).....	5
Figura 2. Curva-padrão relativa aos riscos de desenvolver uma determinada doença e a quantidade de álcool ingerida por dia (Lorimier,2000)	15
Figura 3. Principais classes de compostos fenólicos (Adaptado de Ferreira & Abreu, 2007).....	18
Figura 4. Estrutura básica dos flavonóides (Adaptado de Waterhouse, 2002).	19
Figura 5. Estrutura geral dos ácidos fenólicos: (A) ácidos hidroxibenzóicos e (B) ácidos hidroxicinâmicos (Adaptado de Waterhouse, 2002).	20
Figura 6. Estrutura química do resveratrol (Adaptado de Yu <i>et al.</i> , 2012).....	21
Figura 7. Efeitos benéficos do resveratrol na saúde humana (Adaptado de Das & Das, 2010).....	22
Figura 8. Estrutura básica dos vários tipos de flavonóides (Adaptado de Waterhouse, 2002).....	22
Figura 9. Estrutura química dos diferentes flavonóis (Adaptado de Waterhouse, 2002).....	23
Figura 10. Estrutura química e principais antocianidinas (Ribéreau- Gayon <i>et al.</i> , 1998).....	24
Figura 11. Estrutura química das catequinas e galocatequina (Adaptado de Waterhouse, 2002).....	25
Figura 12. Estrutura química dos taninos hidrolisáveis (Adaptado de Jackson, 2000).....	26
Figura 13. Estrutura química dos taninos condensados (Adaptado de Jackson, 2000).....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Características da função renal e da excreção de peróxidos urinários nos grupos de ratos Controlo, Vítis, FK e FK+ Vítis (adaptado de Silva <i>et al.</i> , 2011).....	48
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN- Ácido Desoxirribonucleico

AP-1- “Activator Protein 1”

ApoE- “Apolipoprotein E”- Apolipoproteína E

ATBC- “Alpha- Tocopherol Beta Carotene”

AVC- Acidente Vascular Cerebral

BHE- Barreira Hematoencefálica

Caco- 2- “Colorectal Adenocarcinoma Cells” – Células de Adenocarcinoma
Colorectais

CAT- Catalase

COX-1- “Ciclooxigenase 1”- Ciclooxigenase-1

COX- 2- “Ciclooxigenase 2”- Ciclooxigenase- 2

DM- Diabetes Mellitus

EAM- Enfarte Agudo do Miocárdio

eNOS- Sintases endoteliais do óxido nítrico

ET-1- “Endothelin 1”- Endotelina 1

FDA- “Food and Drug Administration”

GPx- “Glutathione peroxidase”- Glutathiona Peroxidase

HDL- “High Density Lipoproteins”- Lipoproteínas de Elevada Densidade

IDR- Ingestão Diária Recomendada

IL- 1- “Interleukin 1”- Interleucina- 1

IL- 6- “Interleukin 6” – Interleucina- 6

IL- 8- “Interleukin 8”- Interleucina- 8

LDL- “Low Density Lipoproteins”- Lipoproteínas de Baixa Densidade

MAPK- “Mitogen Activated Protein Kinase”

NO- “Nitric Oxide”- Óxido Nitrico

OH- Hidroxilo

RNS- “Reactive Nitrogen Species”- Espécies Reativas de Azoto

ROS- “Reactive Oxigen Species”- Espécies Reativas de Oxigénio

SIRT-1- “Sirtuin 1”- Sirtuína 1

SOD- Superóxido Dismutase

STZ- “Streptozotocin”- Estreptozotocina

TNF α - “Tumor Necrosis Fator Alpha” – Fator de Necrose Tumoral Alfa

I. INTRODUÇÃO

O vinho e a vitivinicultura apresentam-se como peça chave na cultura portuguesa e representam um dos setores mais importantes para o desenvolvimento da agricultura e da economia nacional (Balsa *et al.*, 2011).

O património relacionado com a produção de vinho é vasto, a começar pela região demarcada do Douro legitimada como Património Mundial pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO), passando pela paisagem até aos processos seculares para a produção de vinho que têm vindo a sofrer evoluções com a ajuda da tecnologia (Balsa *et al.*, 2011).

Portugal encontra-se em 4º lugar no que respeita à produção de vinho, a nível da União Europeia. A Itália encontra-se no topo da tabela, seguindo-se a França e a Espanha. Os últimos lugares são ocupados pela Eslovénia e República Checa (Instituto do Vinho e da Vinha, 2009).

A produção de vinho em Portugal ultrapassa largamente os níveis de consumo, sendo algum do vinho produzido exportado para países como Angola, França, Reino Unido, Estados Unidos da América, Brasil e Canadá, verificando-se nos últimos 11 anos um aumento das exportações em cerca de 50% (Instituto do Vinho e da Vinha, 2009).

A nível mundial Portugal assume uma posição com importância relativamente ao consumo de vinho. No entanto, de acordo com dados fornecidos pelo Instituto do Vinho e da Vinha (2009) quem preenche os primeiros lugares como maiores consumidores são o Luxemburgo e a França, com um consumo de 60L e 55L *per capita*, respetivamente, seguindo-se a Itália e Portugal (Balsa *et al.*, 2011).

Relativamente ao perfil do consumidor português, este é maioritariamente do sexo masculino, verificando-se um maior consumo nas classes sociais alta e média alta, entre os 35 e os 54 anos (Balsa *et al.*, 2011).

No nosso país o consumo de vinho ocorre predominantemente às refeições, sendo um hábito já implantado desde há muito. O vinho exerce um papel social na medida em que é a bebida preferida para celebrar eventos com importância na vida de quem o consome (Vaquero *et al.*, 2007).

A ingestão moderada de vinho pode fazer parte de um padrão alimentar equilibrado e contribuir para um estilo de vida saudável (Vaquero *et al.*, 2007).

É sabido que o consumo de vinho, nomeadamente tinto, tem influência na redução do aparecimento de doenças cardiovasculares, na diminuição do risco de desenvolvimento de doenças cancerígenas, na atividade anti- inflamatória, na atividade antimicrobiana, na proteção a nível renal e a nível neurológico (Vaquero *et al.*, 2007).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Moraes e Locatelli, 2010) o consumo moderado de vinho, que representa baixo risco para o aparecimento de doenças, passa pelo consumo uma a duas unidades de bebida por dia, correspondendo cada unidade a 150 mL de vinho. Para os homens a dose recomendada é de 30g/dia (duas doses) e de 15 g/dia para as mulheres (1 dose).

Fazendo referência ainda à OMS, a mesma afirma que o consumo de vinho deve ser prudente em determinadas situações, entre as quais, durante a gravidez e o aleitamento materno ou concomitantemente à toma de determinados medicamentos ou durante a condução e a manipulação de máquinas (Moraes & Locatelli, 2010).

Os benefícios associados ao consumo de vinho podem ser atribuídos a vários compostos, sendo, no entanto, aos polifenóis que se atribui a maioria destes efeitos, uma vez que apresentam uma potente capacidade antioxidante (López- Vélez *et al.*, 2003, Minussi *et al.*, 2003).

Pelo facto de os polifenóis se apresentarem excelentes antioxidantes têm sido realizados vários trabalhos com o objetivo de determinar o conteúdo fenólico nos vinhos assim como a sua capacidade antioxidante total (López- Vellez *et al.*, 2003, Minussi *et al.*, 2003).

O elevado consumo de vinho que se verifica em Portugal é um facto que tem vindo a adquirir cada vez maior importância, o que faz com que exista um número crescente de estudos acerca dos seus efeitos sobre a saúde. Os estudos publicados nesta área são fundamentais para reforçar as vantagens que o consumo moderado de vinho acarreta. Este facto pode ser um fator preponderante para aumentar não só a sua produção, como também instigar ao seu consumo moderado, quando recomendável, e conquistar novos mercados, aumentando desta forma a procura interna e externa de vinho.

Este Projeto de Pós Graduação que será alvo de defesa pública foi elaborado, ao longo do ano letivo 2012/13, como requisito básico para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de elaborar uma revisão sobre os efeitos benéficos do consumo moderado de vinho tinto sobre a saúde dos indivíduos, uma vez que se encontram cada vez mais benefícios associados ao consumo moderado desta bebida. Muitos dos efeitos a seguir relatados resultam da potente capacidade antioxidante demonstrada pelos compostos polifenólicos presentes no vinho.

II. DESENVOLVIMENTO

A metodologia seguida para atingir o objetivo proposto foi a pesquisa nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* utilizando-se o cruzamento das palavras-chave: “Red wine”, “Effects on Health”, “Polyphenolic Compounds” e “Antioxidant Capacity”. Os critérios para a seleção das publicações foram: ser redigidos em língua inglesa, investigações realizadas tanto em animais como em seres humanos e que se encontrassem num limite temporal de publicação dos últimos 5 anos. Foram identificadas 3675 referências de artigos científicos dos quais se encontraram disponíveis, *on-line* ou na B-On, em texto integral.

1. DEFINIÇÃO DE ANTIOXIDANTES

De acordo com Halliwell (1990) os antioxidantes são “substâncias presentes nos alimentos que reduzem significativamente os efeitos adversos de ROS (Reactive Oxygen Species - espécies reativas de oxigênio), RNS (Reactive Nitrogen Species - espécies reativas de azoto) ou ambos sobre as funções fisiológicas normais dos humanos”.

No entanto, de acordo com outros autores os antioxidantes definem-se como substâncias que impedem a atividade dos radicais livres que danificam as células. Estes compostos atuam retardando ou prevenindo, significativamente, o início ou a propagação da cadeia de reações de oxidação, mesmo quando são utilizados em concentrações relativamente diminutas quando comparadas com o substrato oxidável (Figura 1) (Grant, 2010, Valko et al., 2007).

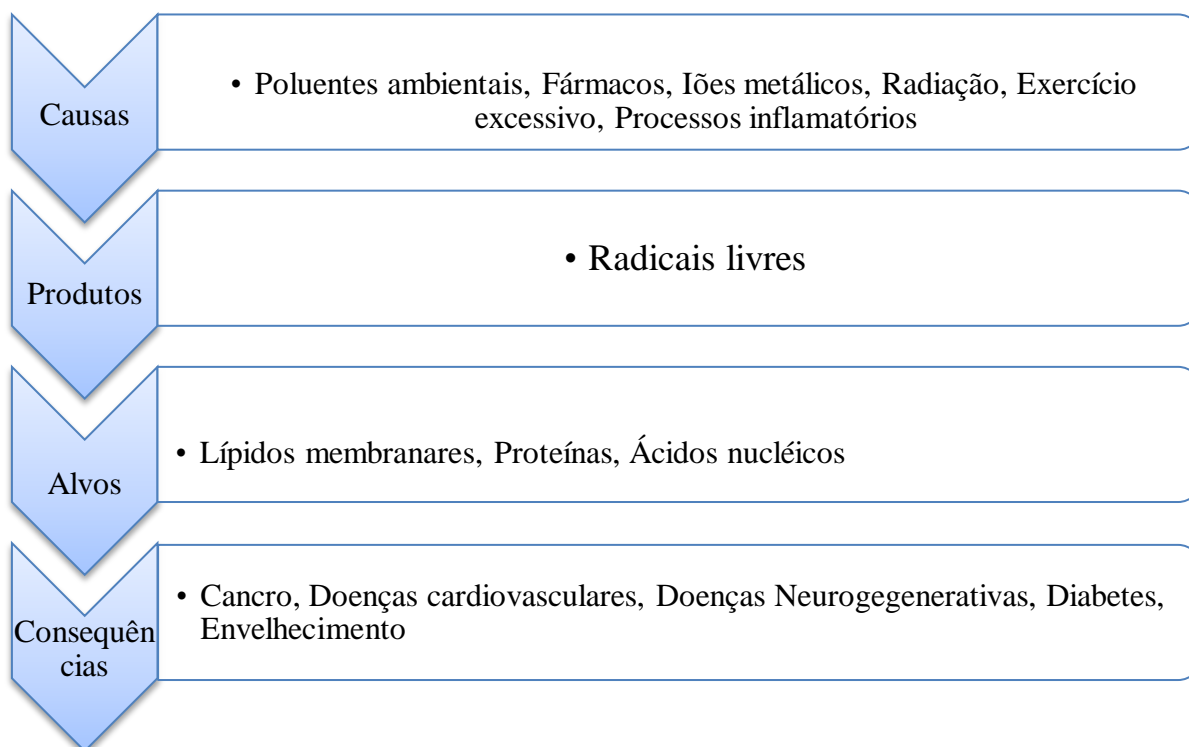


Figura 1. Principais causas e consequências da ação dos radicais livres (adaptado de Ferreira & Abreu, 2007).

Os seres vivos aeróbios são protegidos do *stress* oxidativo através de mecanismos de defesa antioxidantes. As defesas antioxidantes contra os radicais livres baseiam-se em mecanismos preventivos, mecanismos reparadores dos danos causados pelos radicais livres, defesas fisiológicas, enzimáticas e não enzimáticas (Papas, 1999, Valko *et al.*, 2007).

Normalmente, existe congruência no que respeita à produção de radicais, às defesas antioxidantes e aos níveis intracelulares de antioxidantes. É importante que exista este equilíbrio para a sobrevivência dos seres vivos bem como para que se mantenham saudáveis. (Papas, 1999, Valko *et al.*, 2007).

Os antioxidantes são moléculas capazes de atuar contra os danos normais provocados pelo processo fisiológico de oxidação, na medida em que conseguem retardar ou impedir danos oxidativos (Ferreira & Abreu, 2007).

Para o normal funcionamento do organismo é fundamental a manutenção do equilíbrio entre a formação de radicais livres e as defesas antioxidantes. No entanto, há situações em que se verifica uma maior propensão para a produção de radicais livres, o que significa que o organismo se encontra em *stress* oxidativo (Valko *et al.*, 2007, Rodrigo *et al.*, 2010).

Em situações de *stress* oxidativo os radicais livres em excesso provocam oxidação e danos nos lípidos celulares, proteínas e ácido desoxirribonucleico (ADN), estruturas que apresentam o seu funcionamento normal inibido, o que pode levar ao aparecimento de várias doenças e até ao envelhecimento (Ferreira & Abreu, 2007, Oliveira *et al.*, 2007, Valko *et al.*, 2007).

De acordo com vários estudos efetuados a produção de radicais livres de forma não comedida está relacionada com o aparecimento de inúmeras doenças, de entre as quais as cardiovasculares, a aterosclerose, as neoplasias, as neurodegenerativas, o diabetes mellitus, as oculares, as pulmonares e as inflamatórias, assim como a falência renal crónica (Cerqueira *et al.*, 2007, Rodrigo *et al.*, 2010, López- Vélez *et al.*, 2010, Basli *et al.*, 2012).

Nos seres vivos aeróbios, inevitavelmente, ocorre a produção de radicais livres de forma constante, sendo os radicais produzidos durante a atividade normal da célula, maioritariamente, na forma de ROS e de RNS (Cerqueira *et al.*, 2007, Rodrigo *et al.*, 2010).

É importante salientar que a produção de ROS e RNS não acarreta apenas efeitos deletérios. Estas espécies quando produzidas em baixas concentrações possuem benefícios como o seu envolvimento na resposta celular à anóxia, desempenham funções nas vias de sinalização celular, induzem a mitose e ajudam a manter o “ balanço redox” (Valko *et al.*, 2007).

Os antioxidantes podem ser classificados como preventivos uma vez que atuam de maneira a impedir a formação de radicais livres e ROS, antioxidantes captadores de radicais livres, os quais quebram ou inibem a cadeia de iniciação dos radicais livres,

evitando desta forma a propagação da cadeia e existem ainda as enzimas antioxidantes como as fosfolipases, as proteases, as enzimas reparadoras do ADN, as transferases, a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx) (Valko *et al.*, 2007, Constantinou *et al.*, 2009).

A função dos antioxidantes pode ser influenciada por diversos fatores, entre os quais a solubilidade, a localização, a interação dos antioxidantes entre si e o facto de existirem formas químicas e formas análogas dos antioxidantes (Constantinou *et al.*, 2009).

Os antioxidantes apresentam ainda a capacidade de atuar como pró-oxidantes, ou seja, são moléculas endógenas ou exógenas que conseguem oxidar moléculas alvo, sendo capazes de induzir o *stress* oxidativo através da formação de ROS ou inibindo os sistemas antioxidantes. No entanto, de acordo com alguns estudos efetuados os efeitos pró-oxidantes estudados *in vitro* podem não apresentar a mesma relevância dos efeitos estudados *in vivo* (Cerqueira *et al.*, 2007).

Do ponto de vista químico, os antioxidantes são compostos aromáticos que contêm pelo menos um grupo hidroxilo, podendo apresentar-se sob a forma de compostos sintéticos como o butilhidroxianisol e o butilhidroxitolueno. Os antioxidantes são largamente utilizados na indústria alimentar ou podem ser simplesmente naturais, como por exemplo compostos organossulfurados, fenólicos e terpenos que fazem parte da constituição de diversos alimentos (Oliveira *et al.*, 2010).

De acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), os antioxidantes são substâncias utilizadas para conservar alimentos uma vez que têm a capacidade de retardar a deterioração, a rancificação e a perda de cor decorrentes da auto-oxidação. (Halliwell, 1999).

No entanto, a ação dos antioxidantes não se prende apenas com a inibição da peroxidação dos lípidos, mas também inclui a oxidação de outras moléculas, como proteínas, ADN, entre outras. Assim sendo, podem definir-se de forma mais ampla os antioxidantes como substâncias que ao estarem presentes em pequenas concentrações

comparativamente com um substrato oxidável, retardam ou previnem significativamente a sua oxidação (Halliwell, 1996).

Os antioxidantes proporcionam proteção contra os danos oxidativos e vêm ganhando uma atenção crescente devido ao seu potencial como agentes quimiopreventivos (Moraes & Locatelli, 2010, Fernández- Mar, 2012).

De forma geral, denominam-se antioxidantes as substâncias que presentes em concentrações baixas, comparadas ao substrato oxidável, retardam significativamente ou inibem a oxidação desse substrato. Os radicais formados a partir de antioxidantes não são reativos para propagar a reação em cadeia, sendo neutralizados por reação com outro radical, formando produtos estáveis ou podem ser reciclados por outro antioxidante (Barreiros, 2006).

Os componentes celulares não são protegidos totalmente por antioxidantes endógenos, portanto os antioxidantes obtidos a partir dos alimentos são indispensáveis para a defesa apropriada contra a oxidação, tendo um importante papel na manutenção da saúde (Cerqueira *et al.*, 2007).

2. IDENTIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes podem ser produzidos no organismo, por via endógena, ou podem ser provenientes dos alimentos. Os antioxidantes endógenos são bastante eficazes, no entanto, não são totalmente infalíveis (Cerqueira *et al.*, 2007, Ferreira & Abreu, 2007).

Os compostos referidos anteriormente constituem uma forma de defesa imprescindível contra a oxidação, uma vez que atuam de modo sinérgico com os antioxidantes provenientes da alimentação na proteção das células e dos tecidos, tendo por isso um papel notável para a saúde humana (Bianchi & Antunes, 1999).

De acordo com Giada & Filho (2006) o consumo de frutas e hortícolas, que são os alimentos com maior riqueza em antioxidantes, está associado à diminuição de doenças relacionadas com a acumulação de radicais livres.

Diversos estudos têm demonstrado que a ingestão diária dos antioxidantes através dos alimentos pode ter um efeito protetor efetivo contra os processos oxidativos que ocorrem no organismo (Pereira, 2009).

O organismo humano apresenta um sistema de defesa antioxidante, o qual não é completo sem os antioxidantes obtidos através dos alimentos. Este facto confirma a importância da ingestão diária destes compostos. Assim sendo, o consumo de alimentos ricos em antioxidantes apresenta vários benefícios, oferecendo inclusivamente uma melhoria na qualidade de vida da população (Halliwell, 1996).

Os antioxidantes alimentares encontram-se predominantemente nos hortofrutícolas, nos cereais e nas bebidas, como por exemplo, no vinho, especificamente no vinho tinto (Bianchi & Antunes, 1999).

Entre os agentes antioxidantes encontrados nos alimentos e que têm despoletado uma intensa pesquisa é possível destacar vitaminas (vitamina C e vitamina E), carotenoides (β -caroteno e licopeno) e compostos fenólicos (ácidos fenólicos, estilbenos, taninos, cumarinas e flavonoides) (Ferreira & Abreu, 2007).

As vitaminas C e E apresentam excelentes características antioxidantes, exibindo a capacidade de sequestrar radicais livres com grande eficiência. Desta forma, são utilizadas para restabelecer as defesas antioxidantes do organismo, através de uma alimentação saudável e de suplementos vitamínicos (Bianchi & Antunes, 1999).

A vitamina C ou ácido ascórbico é, geralmente a vitamina mais consumida pelos humanos, sendo adicionada a vários produtos alimentares como conservante no sentido de inibir a formação de compostos nitrosos carcinogénicos (Bianchi & Antunes, 1999).

De acordo com ensaios realizados em animais, a vitamina C apresenta benefícios decorrentes da sua utilização como o efeito protetor contra os danos causados pela exposição às radiações e medicamentos (Amara Mokrane, 1996).

Para além de se apresentar um importante anti-escorbútico, a vitamina C possui um enorme potencial como agente redutor, tendo a capacidade de reduzir a maioria das ROS/ RNS com relevância fisiológica (Halliwell *et al.*, 2005).

Apesar da enorme eficiência como antioxidante, a vitamina C atua também com pró-oxidante *in vitro*. Sendo que, desde há décadas, soluções de vitamina C e ferro são utilizadas para induzir modificações oxidativas em lípidos, proteínas e ADN (Halliwell *et al.*, 2005).

Inúmeros estudos experimentais (intervenção) em humanos relacionam a suplementação com vitamina C e lesões oxidativas no ADN. Os resultados apresentados são contraditórios, uma vez que já se verificou o decréscimo e o aumento das lesões e em alguns casos os efeitos foram nulos (Cerqueira *et al.*, 2007).

Atualmente, existem inúmeros estudos que direcionam a vitamina C para o tratamento do cancro. Acredita-se que esta vitamina estimula o sistema imunitário, inibe a formação de nitrosaminas e bloqueia a ativação metabólica de agentes carcinogénicos (Sies & Stahl, 1995).

No entanto, pensa-se que as células tumorais parecem necessitar de ácido ascórbico e competem com as células saudáveis por este nutriente, supostamente para se defenderem da ameaça oxidativa, uma vez que os tumores tratados com vitamina C tornam-se mais resistentes aos danos oxidativos (Sies & Stahl, 1995).

A vitamina C é um importante antioxidante, considerando-se que as doses recomendadas geralmente conseguem ser garantidas através de uma alimentação saudável (Parker & Fuchs, 1997).

Estudos realizados em culturas de células demonstram que a vitamina C tem a capacidade de captar radicais livres, alterar a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória, apoptose e diferenciação celular. Pensa-se que a vitamina C altera a expressão dos genes através de um mecanismo que ainda não é conhecido, no entanto, julga-se que atua indiretamente na expressão génica, alterando a expressão de genes que respondem a espécies oxidantes ou diretamente, através da modulação da ligação de alguns fatores de transcrição ao núcleo (Jacob, 1994).

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel e pode ser encontrada na natureza sob quatro formas diferentes: β , α , γ , δ – tocoferol, sendo a forma α - tocoferol a mais antioxidante e amplamente disseminada pelos tecidos e plasma (Souza & Maia, 2003).

Desde há vários anos que são estudadas as propriedades da vitamina E contra doenças cardiovasculares, facto que se atribui à sua capacidade antioxidante (Sies & Stahl, 1995). De acordo com estudos realizados *in vitro* foi demonstrado que a forma α - tocoferol é a que apresenta maior capacidade para prevenir a peroxidação lipídica de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), uma vez que estas são as responsáveis por garantirem o transporte de ácidos gordos e colesterol do fígado para os tecidos periféricos (Burton *et al.*, 1998).

O α - tocoferol apresenta-se um antioxidante com enorme importância uma vez que tem a capacidade de retardar o desenvolvimento de aterosclerose. Para além do que foi afirmado anteriormente, a carência deste antioxidante, observada em doentes com deficiência na absorção intestinal de gordura, está relacionada com o aparecimento de doenças neurodegenerativas (Burton *et al.*, 1998).

Os benefícios antioxidantes do α - tocoferol têm sido comprovados *in vitro* e verificou-se que a quantidade de α - tocoferol presente nas LDL (cerca de 5 a 9 moléculas/partícula de LDL) é rapidamente alterada em resposta à ingestão alimentar. Pelo que não é estranho que, estudos realizados em humanos, têm vindo a constatar a eficácia da suplementação oral deste nutriente no retardamento e na prevenção de doenças que envolvam a peroxidação lipídica (Sies & Stahl, 1995).

Enquanto alguns estudos apresentam resultados favoráveis no que respeita à redução da suscetibilidade das LDL à oxidação, outros afirmam que a vitamina α - tocoferol pode apresentar atividade pró- oxidante em determinadas situações, por exemplo em indivíduos fumadores ou que ingeriram uma elevada quantidade de ácidos gordos polinsaturados (Cerqueira *et al.*, 2007).

De acordo com evidências crescentes, os mecanismos protetores do α - tocoferol não estão somente relacionados com a prevenção da oxidação das LDL, mas também com as suas funções não- oxidantes. A vitamina E consegue atuar a nível celular, inibindo a proliferação das células musculares lisas das artérias, a agregação plaquetária, a adesão de monócitos à parede endotelial, a captação das LDL oxidadas e a produção de citocinas. Todos os mecanismos referidos anteriormente parecem estar relacionados com efeitos específicos do α - tocoferol na transdução de sinal e na expressão génica (Burton *et al.*, 1998).

Entre os vários antioxidantes encontrados nos alimentos existem também os carotenoides. Estes compostos encontram-se amplamente distribuídos na natureza e são sintetizados exclusivamente pelas plantas, sendo os principais responsáveis pela cor das frutas e hortaliças (Cerqueira *et al.*, 2007).

O poder antioxidante dos referidos compostos tem vindo a ser estudado e relacionado com a proteção contra doenças crónico-degenerativas não transmissíveis (Cerqueira *et al.*, 2007).

Existem cerca de 600 carotenoides identificados, no entanto, apenas 20 podem ser encontrados nos tecidos humanos e provêm da alimentação. Entre eles, é possível destacar o licopeno, o β - caroteno, as xantofilas e a luteína (Cerqueira *et al.*, 2007).

Os carotenoides são compostos lipofílicos e podem ser encontrados no tecido adiposo, lipoproteínas e membranas celulares. As concentrações plasmáticas de carotenoides constituem excelentes indicadores do consumo de hortaliças e frutas e de acordo com evidências epidemiológicas altos níveis plasmáticos de β -caroteno e outros carotenoides associam-se com risco diminuído de cancro e doenças cardiovasculares (Naves, 1998).

A capacidade antioxidante destes compostos deve-se à estrutura dos mesmos, principalmente pelas ligações duplas conjugadas, as quais tornam possível a captação de radicais livres (Naves, 1998).

Apesar dos estudos realizados em animais demonstrarem que a suplementação com β -caroteno protege contra o cancro em algumas situações, estudos populacionais mostraram resultados nulos ou negativos (Cerqueira *et al.*, 2007).

O estudo populacional “*The Beta Carotene and Retinol Efficacy Trial*” (CARET) realizado numa amostra de 18000 fumadores norte-americanos, aos quais se administrou β - caroteno e vitamina A na forma de suplementos tinha como duração prevista 5 anos, no entanto, terminou 21 meses antes da data prevista devido a um aumento do desenvolvimento de cancro do pulmão e da mortalidade (Rowe, 1996).

Um estudo realizado anteriormente ao estudo em cima citado, denominado “*Alfa-Tocopherol Beta- Carotene*” (ATBC) efetuado em fumadores apresentou a mesma tendência nos grupos que foram sujeitos a suplementos de β - caroteno e α - tocoferol, no entanto, o desenvolvimento de cancro do pulmão e da mortalidade não se observa apenas quando os grupos foram sujeitos à suplementação com α - tocoferol (Malila *et al.*, 2002).

Os compostos fenólicos são os antioxidantes mais abundantes, ativos e frequentemente encontrados nos alimentos. A ingestão diária destes compostos pode atingir até 1g, o que é muito superior relativamente à ingestão de todos os outros antioxidantes do padrão alimentar (Valko *et al.*, 2007).

Apesar de se apresentarem amplamente distribuídos nas plantas, os efeitos dos compostos fenólicos na saúde humana tornaram-se alvo de atenção apenas na década de 90 (Cerqueira *et al.*, 2007).

As plantas apresentam a capacidade de sintetizar centenas de compostos fenólicos que possuem variadas estruturas e funções. Entre os compostos citados anteriormente, os

que apresentam maior interesse como antioxidantes são sobretudo os flavonoides e os ácidos fenólicos (Cerqueira *et al.*, 2007).

As propriedades benéficas destes compostos são atribuídas à capacidade que apresentam para sequestrar radicais livres (Bianchi & Antunes, 1999).

De acordo com numerosos estudos *in vitro* os polifenóis possuem reconhecidas ações como anti- carcinogénicos, anti- arterioscleróticos, anti- inflamatórios, anti- trombóticos e anti- osteoporóticos (Goupy, 1999).

O poder antioxidante dos polifenóis é influenciado pelo número e posição dos grupos hidroxilo (- OH), tal como pelas posições de glicosilação. Os flavonoides conseguem atuar tanto em meio aquoso como na camada fosfolipídica, ao contrário, do ácido ascórbico que tem atividade apenas em meio aquoso e do α - tocoferol que só manifesta atividade quando se encontra na fase lipídica (Goupy, 1999).

Chaillou & Nazareno (2006) reportaram que os compostos fenólicos, presentes no vinho, possuem atividade antioxidante, sendo que os vinhos tintos oferecem maiores benefícios do que os rosés e brancos em função do teor de compostos fenólicos, que é consideravelmente maior nos vinhos tintos.

Guendez *et al.* (2005) ao avaliarem a quantidade de compostos fenólicos presentes no sumo de uva encontraram concentrações totais dos mesmos compostos e antocianinas semelhantes às encontradas no vinho tinto.

Os frutos além de conterem vitaminas C e E, também possuem compostos fenólicos com ação antioxidante (Kuskoski *et al.*, 2006).

Entre os vários frutos, a uva consiste numa das maiores fontes de compostos fenólicos. Os principais compostos fenólicos presentes na uva são os flavonóides, entre os quais, as antocianinas, os flavanóis, os flavonóis e os ácidos fenólicos (derivados dos ácidos cinâmicos e benzóicos) (García- Alonso, 2006).

A eficácia antioxidante dos polifenóis *in vivo* ainda precisa de ser melhor estudada e avaliada, pois pouco se conhece acerca da sua biodisponibilidade (Pereira, 2009).

Para além do que foi referido anteriormente, o consumo de vinho tinto tem sido associado à proteção contra doenças relacionadas com a idade, facto que é conhecido como “Paradoxo Francês” (Providência, 2006).

O vinho tinto, particularmente, apresenta benefícios (Figura 2) que estão associados ao seu conteúdo vasto em flavonóides, principalmente o resveratrol e a quercetina (Providência, 2006).

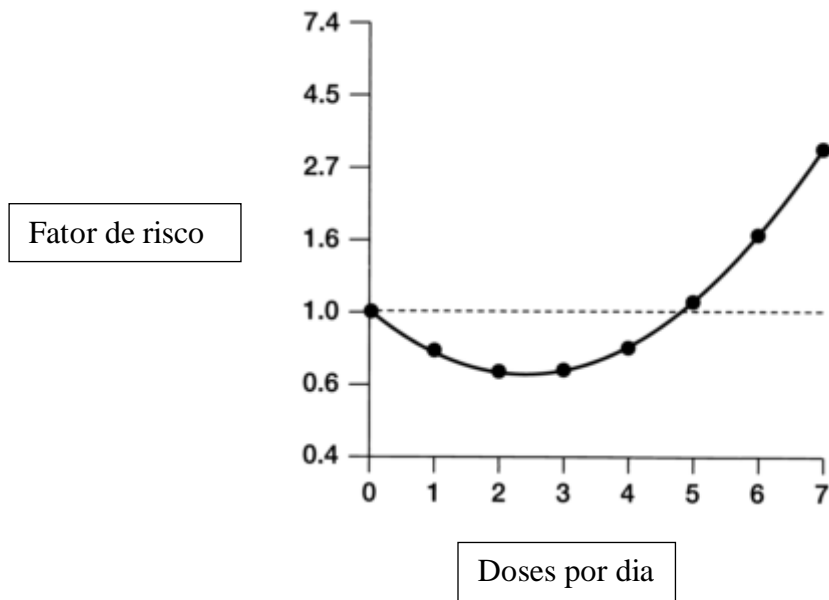


Figura 2. Curva-padrão relativa aos riscos de desenvolver uma determinada doença e a quantidade de álcool ingerida por dia, considerando a população controlo com risco de 1 (Lorimier, 2000).

Ainda que estudos *in vitro* revelem a eficácia dos polifenóis como antioxidantes, e a possível relação entre estas substâncias e a diminuição das oxidações envolvidas em doenças cardiovasculares, resultados favoráveis são obtidos apenas com concentrações que variam desde 0,1 a 100 $\mu\text{mol/L}$. Os níveis fisiológicos destes compostos,

normalmente, encontram-se em torno de 1µmol/L, assim sendo, nem todos os polifenóis consumidos exibem atividade antioxidante (Pereira, 2009).

Estudos efetuados em humanos para avaliar a relação entre a ingestão elevada de polifenóis e a proteção que conferem na saúde têm mostrado, em determinados casos, reduções em indicadores de danos oxidativos a biomoléculas como a quebra das cadeias de ADN e LDL oxidada (Cerqueira *et al.*, 2007).

É de salientar que na maioria dos estudos citados anteriormente recorreu-se à administração de fontes alimentares de polifenóis específicos, contrariamente aos estudos populacionais realizados com outros antioxidantes (Pereira, 2009).

Os polifenóis para além de atuarem como antioxidantes, conseguem ainda exercer efeitos diretos no trato gastrointestinal. Entre esses efeitos é possível incluir a ligação a inibidores da telomerase, a regulação das vias de transdução de sinal, a inibição da ciclooxigenase e lipooxigenase, redução da atividade da xantina oxidase e a alteração da função das plaquetas (Cerqueira *et al.*, 2007).

3. CONSTITUINTES DO VINHO TINTO

O vinho tinto é composto por diversas substâncias químicas que apresentam características próprias, de concentrações variadas e que se combinam entre si, originando uma das mais apreciadas bebidas e com maior complexidade alimentar (Jackson, 2000).

As substâncias químicas presentes no vinho podem ter diversas origens, isto é, podem fazer parte da constituição das próprias uvas, podem ser metabolitos produzidos por micro-organismos durante a fermentação alcoólica do vinho ou ainda serem constituintes da madeira utilizada na construção das barricas onde o vinho é acondicionado durante o processo de envelhecimento (Jackson, 2000).

A composição química das uvas depende da casta utilizada no processo de fabrico do vinho e de diversos fatores edafoclimáticos que incluem a textura do solo, o pH, a profundidade, a matéria orgânica, a capacidade de drenagem, a exposição solar, a exposição ao vento e a altitude, bem como as condições atmosféricas que incluem fatores como a temperatura, a pluviosidade e a radiação solar (Jackson, 2000).

A maioria dos fatores anteriormente referidos não é estática, o que faz com que a composição e a qualidade do vinho possam vir a ser diferentes de ano para ano (Souza *et al.*, 2006).

No entanto, mesmo com a enorme variabilidade descrita, com o avanço da tecnologia em termos de equipamentos e da química, a nível de técnicas de química analítica, é possível identificar muitos dos constituintes do vinho (Souza *et al.*, 2006).

As principais substâncias que fazem parte da composição do vinho são os açúcares, os álcoois, os ácidos orgânicos, os compostos fenólicos, os pigmentos, as substâncias nitrogenadas, as pectinas, as gomas, as mucilagens, os compostos voláteis e aromáticos (ésteres, aldeídos e cetonas) e ainda vitaminas e sais (Souza *et al.*, 2006).

Os compostos fenólicos ou polifenóis são compostos químicos que resultam do metabolismo das plantas e são os responsáveis pela pigmentação, para além de terem como função proteger as plantas contra os fungos, as bactérias, os vírus e a radiação solar (Souza *et al.*, 2006, Horst & Lajolo, 2007).

De acordo com Waterhouse (2002) os polifenóis fazem parte de uma família de compostos com mais de 8000 substâncias e têm em comum uma estrutura com pelo menos um anel aromático ao qual se ligam um ou mais grupos hidroxilo. Nesta família de compostos químicos existem moléculas simples e moléculas mais complexas que apresentam elevado grau de polimerização e de acordo com a sua estrutura carbonada específica podem ser divididas em diferentes classes (Figura 3).

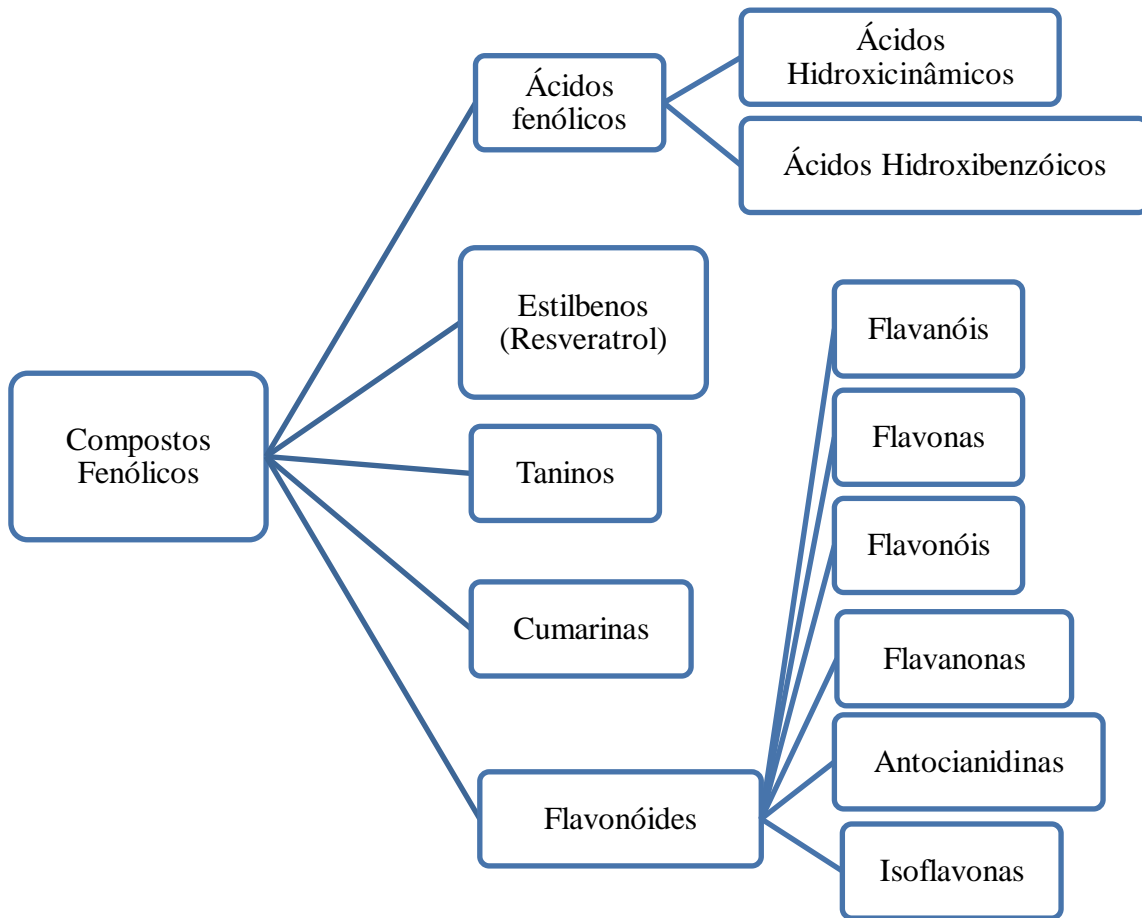


Figura 3. Principais classes de compostos fenólicos (Adaptado de Ferreira & Abreu, 2007).

De acordo com Cataneo *et al.* (2008) os polifenóis podem ser encontrados no bago da uva, principalmente na casca e na gráinha e encontram-se livres ou agregados a açúcares ou proteínas.

Os polifenóis presentes no vinho apresentam estruturas e concentrações que variam dependendo da casta, da área de cultivo, dos fatores edafoclimáticos e dos métodos utilizados para produção do vinho (Souza *et al.*, 2006).

Durante o processo de fermentação alcoólica as leveduras podem originar compostos fenólicos que subsistem no vinho, nomeadamente, o tirosol e o triptofol (Jackson, 2000).

Os polifenóis podem ainda ter origem nos recipientes onde o vinho está armazenado ou podem ser adicionados propositalmente por enólogos, isto porque colaboram para o equilíbrio físico- químico do vinho (Hipólito-Reis, 2008, Sanza *et al.*, 2012).

Os compostos fenólicos exercem um papel primordial na qualidade do vinho, sendo os responsáveis pela sua coloração e propriedades organolépticas. Estes compostos interferem ainda nas transformações do vinho que ocorrem durante o processo de produção, como a maceração e o envelhecimento. Os referidos compostos conferem proteção contra o processo de oxidação e desempenham um papel importante na formação e estabilidade da cor e adstringência do vinho (Moraes & Locatelli, 2010).

De acordo com Ferreira & Abreu (2007) os flavonoides caracterizam-se por apresentarem uma estrutura comum composta por dois anéis benzênicos ou aromáticos (denominados anel A e B) unidos por um anel heterocíclico que contém um átomo de oxigênio (anel C) (Figura 4).

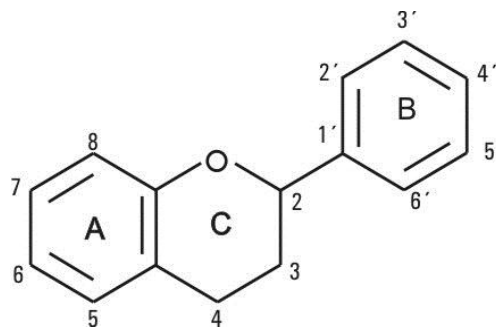


Figura 4. Estrutura básica dos flavonoides (Adaptado de Waterhouse, 2002).

Os compostos fenólicos encontram-se distribuídos na uva, no entanto, é nas grainhas que se encontram em maior concentração, principalmente nos tecidos mais externos é possível encontrar os flavanóis e o ácido gálico, enquanto os ácidos tartáricos podem ser encontrados na polpa. A nível dos vasos fibrovasculares estão presentes os flavonóis e as antocianinas (Cabrita *et al.*, 2003).

A quantidade de polifenóis que um vinho possui varia de forma considerável entre os vinhos brancos e tintos, novos e velhos. Esta variação vai desde 1000 mg/L a 4000 mg/L no vinho tinto e entre 200 a 300 mg/L no vinho branco (Bravo, 1998).

A diferença significativa que se observa relativamente ao teor em polifenóis deve-se ao facto de serem utilizados diferentes processos na produção dos vinhos brancos e tintos. Na produção do vinho tinto verifica-se um maior tempo de contacto com as partes sólidas da uva (Bravo, 1998).

O grupo dos ácidos fenólicos é composto por ácidos hidroxibenzóicos (Figura 5 (A)) e por ácidos hidroxicinâmicos (Figura 5 (B)). Nas uvas, os ácidos fenólicos encontrados são os ácidos hidroxicinâmicos e encontram-se ao nível dos vacúolos das células da casca e na polpa da uva (Cabrita *et al.*, 2003).

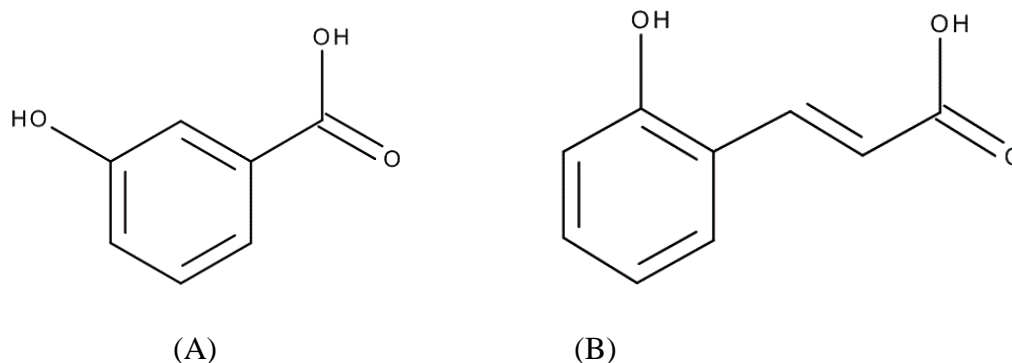


Figura 5. Estrutura geral dos ácidos fenólicos: (A) ácidos hidroxibenzóicos e (B) ácidos hidroxicinâmicos (Adaptado de Waterhouse, 2002).

Os ácidos fenólicos representam os compostos de maior importância nos vinhos brancos, pelo facto de existirem na polpa da uva e serem extraídos com facilidade para o mosto. No entanto, encontram-se em maior concentração no vinho tinto, com valores que oscilam de 100 até 200 mg/L, enquanto no vinho branco existem entre 10 a 20 mg/L. Constituem exemplos de ácidos fenólicos presentes nos vinhos os ácidos cafeíco, ferúlico, *p*-cumárico e gálico (Ribéreau- Gayon *et al.*, 1998, Jackson, 2000).

O resveratrol (Figura 6) pertence à classe dos estilbenos e representa um dos compostos fenólicos mais conhecidos do vinho. O referido composto apresenta duas formas isoméricas, cis e trans- resveratrol e ambas as formas podem ligar-se a uma molécula de glucose de maneira a formar os respetivos glicosídeos (Athar, 2009).

O resveratrol é frequentemente encontrado na casca e na gráinha da uva e extraído durante o processo de maceração. Devido à sua localização, o resveratrol surge em maior abundância no vinho tinto (Penna e Hecktheuer, 2004, Schmatz, 2009, Moraes e Locatelli, 2010, Fernández-Mar *et al.*, 2012).

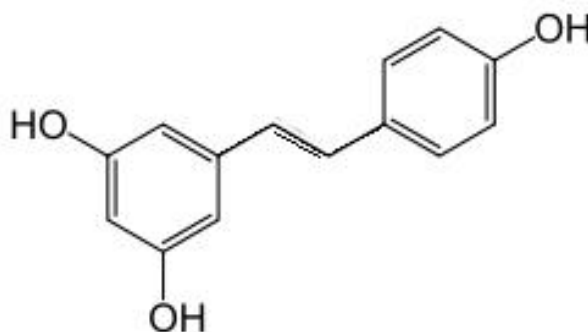


Figura 6. Estrutura química do resveratrol (Adaptado de Yu *et al.*, 2012).

A biossíntese de resveratrol é influenciada por diversos fatores, o que faz com que a sua concentração nos vinhos seja difícil de prever (Fernández-Mar *et al.*, 2012).

De acordo com Neto e Cosenza (1994), Ribéreau- Gayon *et al.* (1998) e Penna e Hecktheuer (2004), o resveratrol é um estilbeno sintetizado pela uva como resposta ao *stress* provocado por diversos fatores, nomeadamente, a exposição à radiação ultravioleta, uma infeção, etc. Assim sendo, os autores referidos anteriormente afirmam que a exposição das uvas a fatores de *stress* pode conduzir a um aumento da concentração de resveratrol presente quer nas próprias uvas, quer nos vinhos.

O resveratrol tem vindo a despertar um interesse crescente na comunidade científica pelo facto de apresentar inúmeros benefícios para a saúde, o que se deve à sua capacidade antioxidante (Figura 7) (Das & Das, 2010).

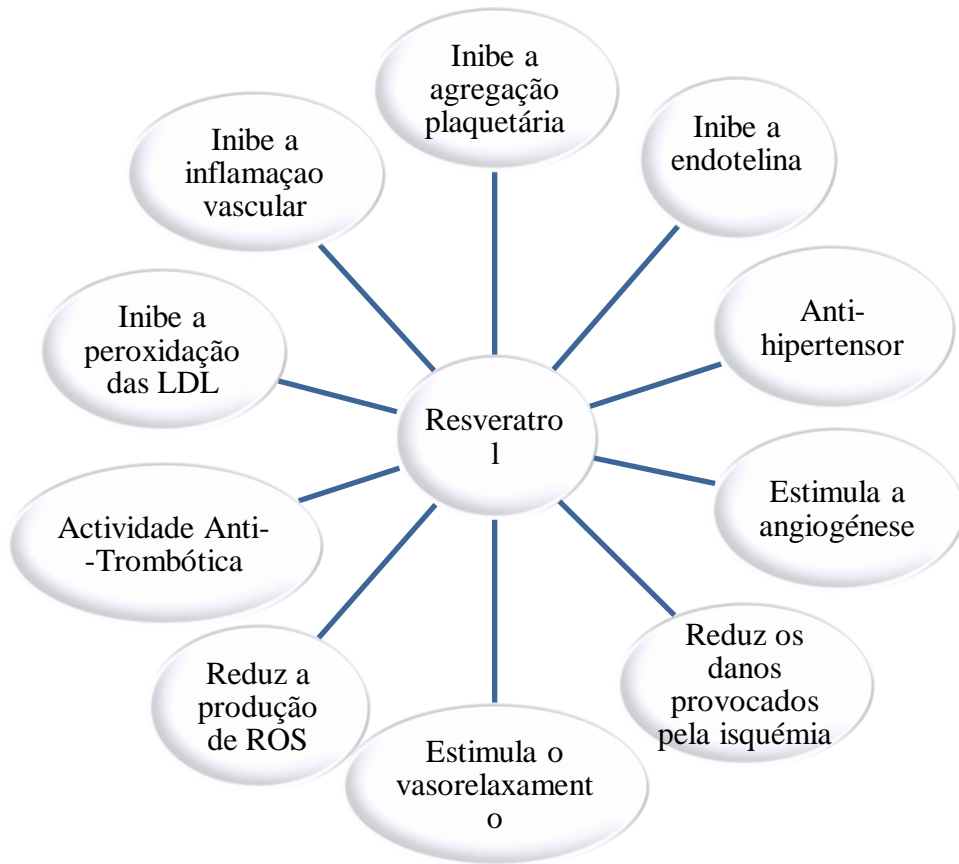


Figura 7. Efeitos benéficos do resveratrol na saúde humana (Adaptado de Das & Das, 2010).

A estrutura dos flavonoides possibilita que estes compostos sejam divididos em vários sub- grupos que incluem as flavonas, os flavanóis, os flavonóis, as flavanonas, as isoflavonas e as antocianidinas (Figura 8) (Ferreira & Abreu, 2007).

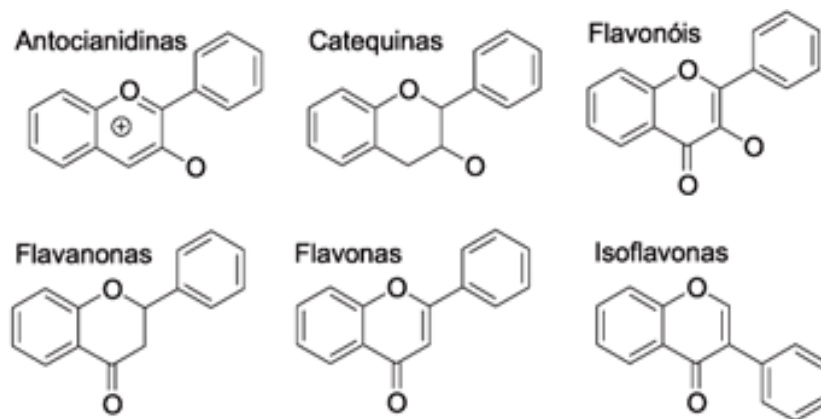


Figura 8. Estrutura básica dos vários tipos de flavonoides (Adaptado de Waterhouse, 2002).

Dependendo da quantidade de flavonoides existentes nas uvas, assim se processa a sua extração para o vinho. A quantidade destes compostos é influenciada por diversos fatores, entre os quais o clima e a variedade e grau de maturação da uva, processo de vinificação, pH e temperatura. O teor de flavonoides pode variar significativamente de vinho para vinho, facto que pode ser explicado pela variação dos fatores anteriormente mencionados (Jackson, 2000).

A quercetina, o campferol e a miricetina (Figura 9) são compostos fenólicos que pertencem ao grupo dos flavonóis. Todos os compostos referidos podem ser encontrados no vinho tinto, no entanto, apenas a quercetina e o campferol estão presentes no vinho branco (Ribéreau- Gayon *et al.*, 1998, Cabrita *et al.*, 2003).

De acordo com Silva (2006) os flavonóis existem na casca da uva em concentrações que oscilam de 10 a 100 mg/ kg, sendo por este facto que se encontram em maior quantidade no vinho tinto.

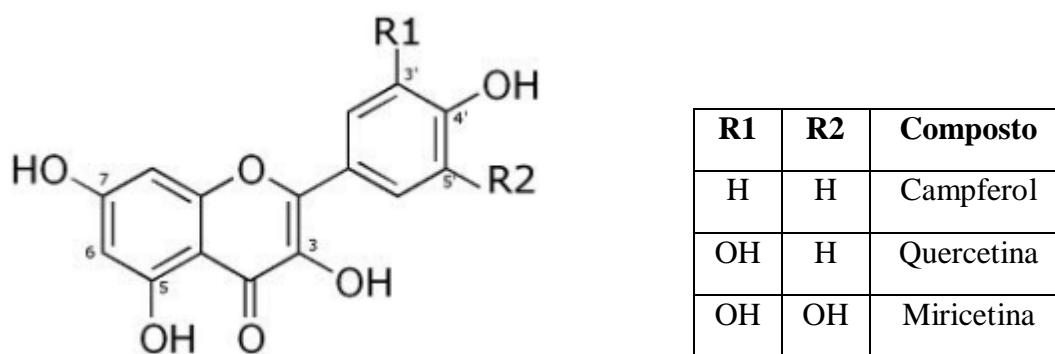
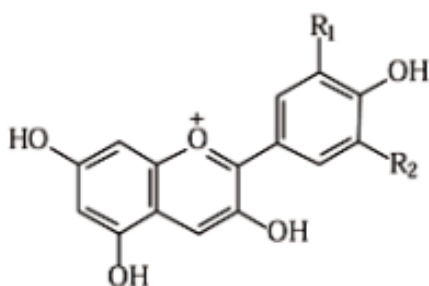


Figura 9. Estrutura química dos diferentes flavonóis (Adaptado de Waterhouse, 2002).

O flavonol mais abundante no vinho tinto é a quercetina uma vez que apresenta valores no mesmo entre 4 a 16 mg/L, enquanto no vinho branco o seu doseamento apresenta valores de 1 mg/L (Behling *et al.*, 2004).

As antocianidinas (Figura 10) apresentam formas glicosiladas (as antocianinas) que representam outro grupo de flavonoides existentes no vinho. As antocianinas são espécies reativas, nas quais a glicosilação concede uma maior estabilidade. Os tons vermelho violeta ou azulados das plantas e do vinho tinto devem-se a estes compostos (Ribéreau- Gayon *et al.*, 1998).



R1	R2	Composto
OH	H	Cianidina
OCH ₃	H	Peonidina
OH	OH	Delfinidina
OH	OCH ₃	Petunidina
OCH ₃	OCH ₃	Malvidina
H	H	Pelargonidina

Figura 10. Estrutura química e principais antocianidinas (Ribéreau- Gayon *et al.*, 1998).

Foram analisadas amostras de uvas tintas de diferentes regiões para se obter uma comparação do teor de compostos fenólicos. Os resultados de tal pesquisa mostraram que existem diferenças significativas no perfil de antocianidinas totais das várias amostras analisadas, mesmo sendo estas provenientes do mesmo local. Antocianidinas como a cianidina, a delfinidina, a peonidina, a petunidina, a malvidina e a pelargonidina foram identificadas nas uvas analisadas, no entanto, a malvidina e os seus derivados são as formas com maior predominância. A malvidina pode representar na casta *Vitis vinífera* (espécie de videira mais cultivada para produção do vinho na Europa) cerca de 77,8 % do total de antocianidinas (Zhu *et al.*, 2012).

No padrão alimentar mediterrânico podem ser encontradas antocianinas em elevadas proporções, apresentando concentrações no vinho tinto de 100 a 1000 mg/L. A concentração dos referidos compostos pode ainda variar consoante se trate de um vinho novo (400 mg/L) e num vinho de dois anos (90 mg/L) (Villiers *et al.*, 2011).

A diferença de concentrações que se verifica durante o envelhecimento ocorre uma vez que a quantidade de polifenóis pode tornar-se mais complexa, o que pode ser explicado pela formação de pigmentos devido às reações entre as antocianinas e outros compostos fenólicos, assim como a adição de outros compostos (Villiers *et al.*, 2011).

Segundo Jackson (2000) o fenómeno de polimerização que ocorre entre as antocianinas e os taninos exerce um efeito protetor sobre as antocianinas, na medida em que as protege da oxidação e de sofrerem modificações químicas, revelando-se por isso importante na estabilização da cor dos vinhos.

Os flavanóis são flavonoides também existentes no vinho. Os flavanóis que apresentam maior importância são a catequina, as epicatequinas, o galato e a galocatequina (Figura 11) (Jordão, 2000).

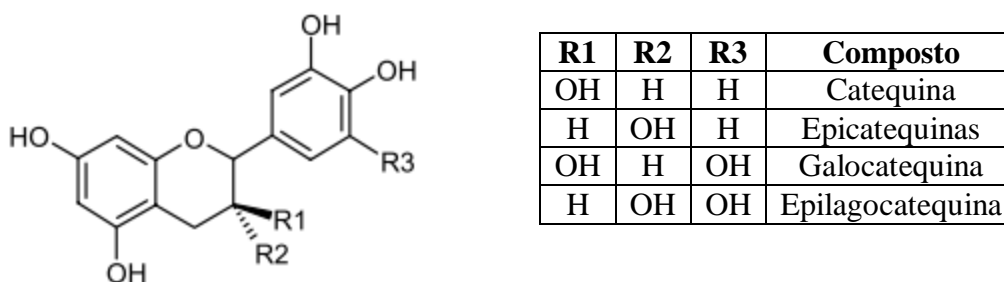


Figura 11. Estrutura química das catequinas e galocatequina (Adaptado de Waterhouse, 2002).

Os taninos são um grupo de compostos fenólicos que possuem a capacidade de se ligarem a proteínas e precipitá-las. Estes compostos são os responsáveis pela sensação

de adstringência ou seja pela “perda” momentânea da capacidade das glândulas salivares produzirem saliva e exercerem o seu efeito lubrificante (Cabrita *et al.*, 2003).

Nas uvas os taninos encontram-se principalmente na casca e na gráinha. Tal como os açúcares, também os taninos passam por um amadurecimento perdendo a agressividade e sensação de “amargor” que por vezes conferem aos vinhos (Cabrita *et al.*, 2003).

Os taninos podem ser classificados em hidrolisáveis e não hidrolisáveis (ou condensados ou protoantocianidinas). Os primeiros resultam da ligação de um açúcar (normalmente a glucose) com um composto fenólico, principalmente o ácido gálico ou o ácido elágico (Figura 12) (Ribéreau-Gayon *et al.*, 1998).

Os taninos existem na madeira de carvalho e não nas uvas, portanto, a sua presença no vinho é o resultado do processo de envelhecimento efetuado em barricas de carvalho ou devido à adição por enólogos, que tem como objetivo melhorar o sabor do vinho (Cabrita *et al.*, 2003).

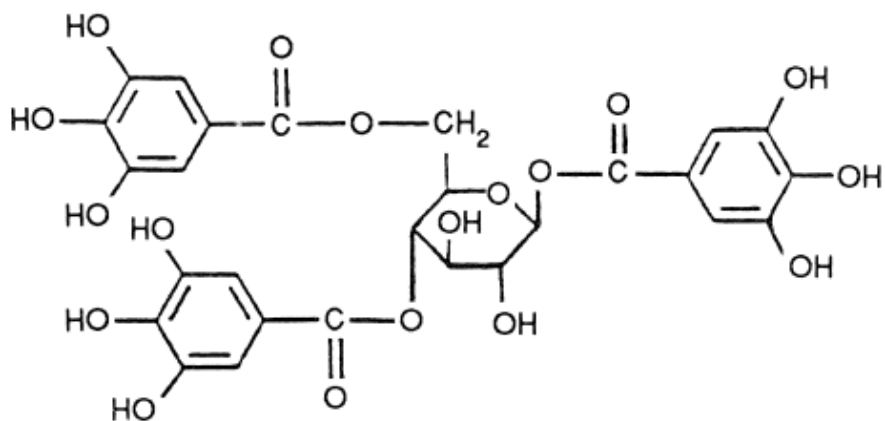


Figura 12. Estrutura química dos taninos hidrolisáveis (Adaptado de Jackson, 2000).

As protoantocianidinas ou taninos condensados (Figura 13) existem naturalmente nas uvas e são formados por moléculas de flavanóis, as quais não sofrem hidrólise facilmente (Jordão, 2000).

As protoantocianidinas têm como unidade básica os flavanóis que conforme se repetem conferem às antocianidinas a possibilidade de serem dímeros, trímeros, oligoméricas ou polímeros. Os taninos condensados com maior relevância são os polímeros catequina e epicatequinas (Jordão, 2000).

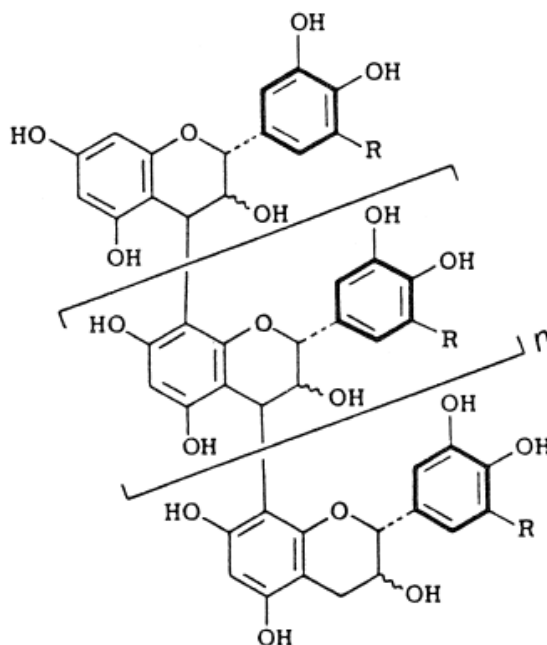


Figura 13. Estrutura química dos taninos condensados (Adaptado de Jackson, 2000).

Pelo facto de estarem localizados na casca e na gráinha das uvas, a concentração de taninos condensados no vinho tinto é superior à existente no vinho branco, facto que pode ser explicado devido à maceração que ocorre durante o processo de vinificação do vinho tinto. Para além do que foi referido, o maior teor alcoólico que o vinho tinto possui e que facilita a extração dos taninos, o que se torna também um fator preponderante para que o vinho tinto apresente uma maior concentração em taninos do que o vinho branco. A concentração de taninos condensados presentes no vinho tinto encontra-se, geralmente, entre 1 e 4 g/L (Ribéreau-Gayon *et al.*,1998).

4. EFEITOS SOBRE A SAÚDE DO CONSUMO MODERADO DE VINHO TINTO

O vinho é, entre todas as bebidas alcoólicas, a mais favorável à saúde. Isto se for consumido às refeições, regularmente, com moderação e por pessoas que não apresentem contra-indicações na sua ingestão (Souza & Maia, 2003).

O que captou a atenção dos investigadores, em particular, para as virtudes terapêuticas do vinho foi o “Paradoxo Francês”. Este termo ficou conhecido quando o cientista Serge Renaud afirmou num programa televisivo que a ingestão moderada de bebidas alcoólicas, sobretudo de vinho tinto, reduz o risco de morbimortalidade cardiovascular em cerca de 40 a 60% (Providência, 2006).

Comer gorduras saturadas, fumar e possuir hábitos sedentários são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Os franceses quando comparados com outros povos do mesmo nível sócio-económico são mais sedentários, fumam mais e consomem mais gorduras saturadas, nomeadamente, em alimentos como queijos, patés e manteigas e, no entanto, apresentam uma taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares cerca de 2,5 vezes menor do que os americanos (Sun, 2002).

A reduzida dose de etanol e os polifenóis são os grandes responsáveis, mas não os únicos, pelos benefícios do vinho para a saúde. Os polifenóis presentes principalmente na casca e na grânha da uva tornam o vinho não só uma bebida, mas também um alimento diferente de todos os outros. São os polifenóis que conferem ainda ao “néctar dos deuses” ação antibiótica e um potente efeito antioxidante (Souza & Maia, 2003).

Os vinhos tintos sofrem o processo de fermentação na presença da casca e da grânha da uva e contêm cerca de 10 vezes mais polifenóis que os vinhos brancos (que fermentam na ausência das cascas e das grânhas) e apresentam mais benefícios para a saúde (Souza & Maia, 2003).

Embora existam evidências epidemiológicas que mostram uma relação direta entre o elevado consumo de alimentos ricos em antioxidantes naturais e a saúde dos consumidores, estudos observacionais frequentemente apresentam resultados discordantes. Algumas das explicações para tais resultados são a falta de conhecimento acerca da dose/resposta e efeito nos tecidos em seres humanos, a composição variável dos suplementos antioxidantes e a utilização de concentrações muito elevadas de antioxidantes isolados, não tendo em consideração o sinergismo entre eles e o conhecimento limitado da biodisponibilidade dos compostos antioxidantes da alimentação, isoladamente ou em conjunto (Oliveira, *et al.*, 2010).

De acordo com evidências recentes, o consumo de vinho, principalmente vinho tinto, confere proteção contra doenças cardiovasculares, o que se deve à presença de polifenóis na grãinha da uva e em extratos de vinho tinto (Bertelli, 2007).

A doença cardiovascular constitui uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em países economicamente desenvolvidos e com economias emergentes. Esta doença inclui um grupo muito vasto de patologias que afetam o coração e os vasos sanguíneos (artérias e veias) que constituem a rede de distribuição do sangue no organismo. As formas mais comuns de manifestação da doença são o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) (Bertelli, 2007, Leifert & Abeywardena, 2008)

Alguns dos mecanismos preventivos das doenças cardiovasculares que estão relacionados com a ingestão de polifenóis devem-se à sua atividade antioxidante. O efeito protetor atribuído aos compostos citados anteriormente deve-se em parte à capacidade que os mesmos apresentam para retardar o desenvolvimento e a progressão de lesões ateroscleróticas precoces, evitando que evoluam para placas ateroscleróticas (Providência, 2006).

De acordo com estudos efetuados foi descoberto que os flavonoides antioxidantes encontrados no vinho tinto conseguem reduzir a oxidação das LDL, o que é fundamental para evitar o desenvolvimento do processo aterogénico (Providência, 2006).

Outros potenciais mecanismos através dos quais os polifenóis conseguem exercer efeitos cardioprotectores incluem a redução do *stress* oxidativo, a modulação da cascata inflamatória, a melhoria da função vascular endotelial e a proteção contra episódios ateroscleróticos, incluindo isquemia do miocárdio e a inibição da agregação plaquetária (Providência, 2006).

Produtos como extrato de vinho tinto, a casca da uva, a graíinha da uva, extratos da casca da uva e o próprio sumo são conhecidos por possuírem um conjunto de potentes antioxidantes na forma de polifenóis, que incluem os ácidos fenólicos (ácido gálico, antocianinas e flavonoides simples ou complexos como as protoantocianidinas (Leifert & Abeywardena, 2008).

A composição dos polifenóis presentes nas uvas assim como a variedade dos mesmos difere conforme o cultivo, a localização geográfica e as condições climáticas (Leifert & Abeywardena, 2008).

Apesar de a casca e a graíinha da uva terem sido apontadas como as responsáveis pelo efeito cardioprotector, uma vez que possuem antioxidantes polifenólicos, um estudo recente efetuado em animais revelou que extratos da polpa da uva também possuem ação cardioprotectora (Paixão *et al.*, 2007).

De acordo com o estudo anteriormente citado, a quantidade de polifenóis presentes na polpa da uva é menor do que a quantidade de polifenóis presentes na casca, no entanto, a polpa apresenta efeito cardioprotector, mesmo não apresentando antocianinas (Paixão *et al.*, 2007).

Um dos componentes ativos que está presente no vinho tinto é o resveratrol. Este composto é uma fitoalexina que tem origem na casca da uva. As fitoalexinas, incluindo o resveratrol possuem atividade antifúngica e antibacteriana, produzidas pelas plantas como forma de defesa contra infecções (Das, 2010).

A quantidade de resveratrol encontrada na casca da uva oscila de acordo com a exposição a infecções fúngicas e a sua origem geográfica. Os níveis de resveratrol no vinho também podem ser influenciados pelo processo de vinificação, por exemplo, a quantidade de tempo que o vinho fermenta em contacto com a casta da uva (Das, 2010).

4.1 ATEROSCLEROSE

As doenças cardiovasculares caracterizam-se por estarem associadas ao aumento do colesterol, das LDL (que se depositam nas artérias) e dos triglicéridos. Foram realizados estudos nos parâmetros anteriormente referidos acerca do efeito do consumo de vinho e verificou-se que a ingestão de vinho apresenta um efeito benéfico (Penna & Hecktheuer, 2004).

O consumo moderado e regular de vinho leva a um aumento das HDL, que têm como função remover a gordura acumulada nas artérias, e a diminuição das LDL no sangue (Penna & Hecktheuer, 2004).

Shrikhande (1999) afirma que num estudo realizado *in vitro* com dois vinhos brancos e dois vinhos tintos da Califórnia foi possível observar uma inibição da oxidação das LDL entre 37% e 65%, no caso dos vinhos tintos, e entre 3% e 7%, no caso dos vinhos brancos. Os resultados foram posteriormente relacionados com as diferenças na composição fenólica em ambos os tipos de vinho, atribuindo a estes compostos a capacidade de prevenirem a ocorrência de doenças cardiovasculares, devido ao seu efeito protetor contra a oxidação das LDL.

A aterosclerose pode ser definida como uma doença inflamatória crónica que engloba elementos celulares circulantes e células da parede arterial. Esta doença ocorre quando as LDL sofrem oxidação e se tornam citotóxicas e aterogénicas e o resultado da oxidação passa pela desagregação da parede interna dos vasos sanguíneos (Araújo *et al.*, 2005, Rocha & Guerra, 2008).

O acréscimo exagerado dos lípidos oxidados e elementos fibrosos nas artérias leva à formação de células degeneradas e placas de ateroma, “trombos” ou coágulos sanguíneos que começam o desenvolvimento da aterosclerose. Por conseguinte, as placas formadas podem originar calcificações que com o passar do tempo vão restringir a circulação sanguínea devido à formação de coágulos sanguíneos (Araújo *et al.*, 2005, Rocha & Guerra, 2008).

De acordo com estudos realizados em modelos animais (ratos hipercolesterolémicos), o tratamento com resveratrol reduz o tamanho, a densidade e a área das placas de ateroma (Wang *et al.*, 2005).

O vinho tinto e o vinho tinto desalcoholizado apresentam efeitos análogos relativamente ao resveratrol, o que indica que os compostos polifenólicos presentes no vinho tinto são os principais responsáveis pelo efeito protetor a nível cardiovascular (Wang *et al.*, 2005).

Estudos efetuados em animais apontam que a administração de vinho tinto, sumo de uva e vinho tinto desalcoholizado atenuam o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas (Yu *et al.*, 2010).

Yu e colaboradores (2010) estudaram as lesões ateroscleróticas recorrendo a ratos deficientes em Apolipoproteína E (ApoE), aos quais foi administrada uma dieta com extratos liofilizados de uvas frescas. Relativamente aos ratos deficientes em ApoE, estes consumiram 150 µg de polifenóis totais durante 10 semanas, ocorrendo uma redução de cerca de 41 % nas lesões ateroscleróticas em comparação com o grupo controlo, ao qual não foram administrados suplementos ou ao grupo placebo que recebeu suplementos de glucose e frutose.

Este efeito está associado a uma redução significativa do *stress* oxidativo no soro como é indicado através de uma redução de 8% na concentração de peróxidos de lípidos e por um aumento da capacidade antioxidante (16- 20%) e uma redução (33%) na captação por macrófagos das LDL oxidadas (Yu *et al.*, 2010).

De acordo com Das & Das (2010) foi realizado um estudo utilizando ratos *hamsters* como modelos de aterosclerose. Neste estudo descobriram que a gráinha da uva induz uma pronunciada redução no colesterol existente no plasma (cerca de 25%) e nos níveis de triglicerídeos (até 34%). Verificou-se ainda uma redução na percentagem da aorta que estava coberta com células espumosas. Ao longo do estudo constatou-se uma redução ainda maior no colesterol (cerca de 50%) e nos níveis de triglicerídeos (cerca de 63%) após a suplementação dos animais estudados com 50 e 100 mg/ kg de protoantocianidinas da gráinha da uva, respetivamente.

Para além do que foi referido anteriormente, estes efeitos benéficos também foram associados a uma redução significativa dos níveis de peroxidação lipídica no plasma (Das & Das 2010).

Através de um estudo comparativo sobre o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular em pessoas consumidoras de vinho e abstémicos foi possível concluir que o consumo de forma moderada apresenta efeitos cardioprotectores (Lorimier, 2000).

O consumo moderado de bebidas alcoólicas pode reduzir entre 20 a 50% o aparecimento de doenças cardiovasculares e consequentemente, morte, relativamente aos consumidores desmedidos (homens e mulheres) ou abstémicos (Lorimier, 2000).

Um estudo comparativo sobre os efeitos do consumo de vinho tinto e branco nos lípidos séricos (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) foi realizado em 29 indivíduos saudáveis e com uma alimentação variável, com idades entre os 20 e os 54 anos. Com este estudo foi possível concluir que a ingestão de vinho consegue melhorar algumas frações lipídicas. Desta forma, verificou-se um aumento significativo das HDL e uma diminuição das LDL nos grupos que foram submetidos à administração de ambos os vinhos. Os resultados obtidos podem ser atribuídos aos compostos fenólicos presentes nesta bebida (Silva & Salvini, 2009).

Um estudo realizado apenas em mulheres com idades compreendidas entre os 33 e os 55 anos teve como objetivo avaliar a associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e o risco de AVC isquémico ou hemorrágico. Foram estudadas antigas consumidoras e mulheres que nunca consumiram bebidas alcoólicas ao longo da sua vida. Com este estudo foi possível constatar que tanto o consumo baixo (de 0 a 4,9 g/dia) como o consumo moderado (5 a 14,9 g/dia) estão relacionados com o baixo risco de AVC comparativamente com o grupo de mulheres abstémicas. No entanto, o consumo de 30 a 45 g/dia de bebidas alcoólicas não aumenta significativamente o risco da patologia em estudo. Relativamente às antigas consumidoras, estas não apresentaram risco elevado em comparação com as abstémicas. Em conformidade com outros estudos, para elevadas quantidades de vinho ingerido observa-se um aumento considerável do risco de AVC, tal como aparece mensurado na curva- padrão (Figura 2) (Jimenez *et al.*, 2012).

4.2 AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

Os extratos da grãinha da uva apresentam-se ricos em polifenóis exibindo uma redução da adesão e da agregação plaquetária, bem como a diminuição da formação do anião superóxido (Rodrigo *et al.*, 2010).

As plaquetas desempenham um papel fundamental em todas as fases da aterosclerose. Os fármacos antiplaquetários, em particular, a aspirina, têm vindo a demonstrar efeitos benéficos no risco cardiovascular (Rodrigo *et al.*, 2010).

Pelo facto de os polifenóis terem demonstrado possuir efeito como anti- agregantes plaquetários existe a enorme possibilidade de o consumo de uvas e de vinho, principalmente, tinto, proporcionar uma proteção similar (Rodrigo *et al.*, 2010).

A inibição da reatividade plaquetária através do consumo de vinho pode, em parte ser explicada devido aos seus efeitos cardioprotectores como aborda o “Paradoxo Francês” mencionado anteriormente (Providência, 2006, Fernández- Mar *et al.*, 2012).

De acordo com Pérez- Jiménez & Saura- Calixto (2008) o vinho tinto e o sumo de uva quando administrados por via intravenosa ou intragástrica em cães anestesiados, aumentou o fluxo sanguíneo através da artéria coronária e inibiu a agregação plaquetária. O estudo anteriormente mencionado sugere que os efeitos protetores observados a nível cardiovascular podem estar relacionados com os flavonoides presentes no vinho tinto e no sumo de uva.

Segundo estudos realizados em humanos o consumo de vinho tinto demonstrou ter capacidade para diminuir a agregação plaquetária, aumentar a libertação de óxido nítrico (NO) derivada das plaquetas e diminuir a formação de superóxido. A pesquisa em causa foi realizada *in vitro* e foi administrado sumo de uvas tintas às pessoas em estudo, tendo em atenção a absorção e a biodisponibilidade dos compostos ativos do sumo das referidas uvas (Freedman *et al.*, 2001).

Através da comparação dos efeitos combinados da gráinha da uva e de extratos da casca da uva na atividade plaquetária de cães verificada *ex vivo* ou *in vitro* utilizando plaquetas humanas incubadas, foi descoberto que as concentrações de extrato de gráinha da uva (5mg/kg de peso corporal) e de extrato de casca da uva (100 mg/L sangue) inibem a agregação plaquetária. Contudo, em ambos os modelos foi observado um enorme efeito antiplaquetário quando se utiliza a combinação de extrato da gráinha da uva e extrato de casca da uva (Pérez- Jiménez & Saura- Calixto, 2008).

Os efeitos anti- agregantes do resveratrol são observados em concentrações relativamente baixas (1,2 µg/L) e conseguem inibir a agregação plaquetária em cerca de 41,9 % (Bertelli, 2007).

4.3 EFEITOS ANTICANCERÍGENOS

As diversas mutações provocadas no ADN por radicais livres podem culminar na formação de tumores e conseqüentemente, na malignidade (Behling *et al.*, 2004).

Neste sentido, os compostos antioxidantes presentes na alimentação são considerados agentes com capacidade para inibir a iniciação, a progressão e a incidência de cancro (Behling *et al.*, 2004).

Embora, os estudos observacionais acerca do efeito dos antioxidantes, isolados ou em conjunto, sejam limitados relativamente ao cancro, verifica-se uma forte correlação entre a elevada ingestão de frutas e hortaliças e a menor incidência desta doença (Behling *et al.*, 2004).

Existem, ainda, poucas pesquisas que avaliam os efeitos dos antioxidantes na prevenção do cancro. No entanto, um estudo realizado na China por Moraes & Locatelli (2010) avaliaram cerca de 29.584 indivíduos, utilizando para tal suplementação com diferentes combinações de vitaminas e minerais como retinol e zinco, riboflavina e niacina, vitamina C e molibdénio e betacaroteno, vitamina E e selénio em doses que variam de uma a duas vezes o valor da ingestão diária recomendada (IDR).

Os resultados deste estudo mostraram uma redução significativa da mortalidade por cancro do estômago e do esófago entre os indivíduos que receberam suplementação com betacaroteno, vitamina E e selénio. Relativamente à suplementação com vitamina C, esta demonstrou uma associação inversa com o risco de cancro da bexiga em idosos.

Os mesmos autores do estudo abordado anteriormente também mostraram que, apesar de não ter sido estatisticamente significativa, houve uma redução do risco de cancro do pulmão em mulheres que receberam o suplemento de vitamina A, E e C.

Por outro lado, Sies & Stahl (1995) ao avaliarem a associação entre a mortalidade por cancro do cólon e o consumo de suplementos de vitaminas C e E em indivíduos que participaram no estudo de “*Cohort American Cancer Society’s – Cancer Prevention Study II*” não verificaram efeitos significativos desses compostos sobre a mortalidade desse tipo de cancro.

Para além do provável efeito quimiopreventivo, outro aspeto que tem vindo a suscitar interesse está relacionado com a possibilidade de utilização de compostos antioxidantes durante o tratamento do cancro, uma vez que as referidas substâncias podem induzir a apoptose de células cancerosas (Fernández- Mar, 2012).

Quanto aos compostos fenólicos, Marier *et al.* (2004) observaram, num estudo com culturas de células cancerosas, que os polifenóis presentes no chá verde induzem a morte celular por apoptose e o controlo do ciclo celular.

Os mesmos autores atribuíram tal efeito aos polifenóis, que afetaram várias vias de amplificação de sinais intracelulares, culminando no efeito anticancerígeno desses compostos.

No entanto, os resultados encontrados em pesquisas epidemiológicas, no que se refere ao consumo de chá verde e à redução do risco de cancro, ainda não são conclusivos, pois há diversos fatores etiológicos relativamente aos diferentes tipos de cancro, da heterogeneidade das populações estudadas e da diferença de composição dos chás avaliados (Marier *et al.*, 2004).

O vinho tinto é considerado uma fonte de polifenóis e foi utilizado no estudo de linhagens de células de cancro da mama. O estudo em causa aponta que os polifenóis conseguem reduzir a proliferação celular e que o consumo de vinho e de outros alimentos ricos em polifenóis podem ter efeito antiproliferativo sobre o crescimento desordenado de células mamárias (Marier *et al.*, 2004).

Os efeitos anticancerígenos dos compostos fenólicos das uvas têm vindo a ser estudados. Estes compostos exercem ações como a modulação e a proliferação celular dependentes da dose em que se encontram (Marier *et al.*, 2004).

A relação entre a atividade anti- cancerígena e a estrutura dos compostos fenólicos está a ser estudada. O resveratrol, um potente agente quimiopreventivo, demonstrou conseguir a inibição da iniciação, promoção e progressão dos tumores (Athar *et al.*, 2009).

O resveratrol atua a vários níveis, controlando o ciclo de progressão celular, regulando os sinais de apoptose, inibindo o crescimento de tumores e a angiogénese e ainda, modulando a atividade de fatores de transcrição relacionados com o desenvolvimento do cancro (Brown *et al.*, 2009).

Para além do que foi referido, o resveratrol demonstra também a capacidade de reduzir a inflamação através da inibição da produção de prostaglandinas e a atividade da ciclooxigenase-2, o que potencia os efeitos apoptóticos das citocinas, agentes quimioterapêuticos e radiação gama (Brown *et al.*, 2009).

Hudson *et al.*, (2007) demonstraram que extratos de uvas e os seus produtos possuem atividade anticancerígena e revelaram ainda que o extrato de casca da uva induz, em taxas elevadas, a apoptose de células tumorais da próstata.

Para além das propriedades do vinho, o extrato de bagaço restante da produção do vinho inibe a atividade de metaloproteinases de matriz 2 e 9 e apresenta ainda um efeito antiproliferativo significativo nas células de adenocarcinoma (Caco-2) do cólon humano, o que leva a querer que os subprodutos do vinho poderão ajudar no combate da carcinogénese (Hudson *et al.*, 2007).

O estrogénio desempenha um papel importante no desenvolvimento do cancro da mama. A aromatase é a enzima responsável pela síntese de estrogénio. Esta enzima é expressa em níveis mais elevados nos tecidos afetados pelo cancro do que em tecido mamário normal. Devido à sua semelhança estrutural com o estrogénio, o resveratrol

apresenta propriedades agonista e antagonistas aos recetores do estrogénio. Este composto fenólico consegue ainda inibir a atividade da enzima aromatase e a transcrição de linhas celulares mamárias com adenocarcinoma. A exposição ao vinho tinto desalcoholizado diminui a proliferação celular de hormonas sensíveis e linhas celulares cancerígenas resistentes. Por outro lado, a exposição aos polifenóis presentes no vinho tinto induz a apoptose dependendo da dose em que se encontram as células neoplásicas do cólon humano estudadas *in vitro* (Wang *et al.*, 2006, Brown *et al.*, 2009).

Um efeito quimiopreventivo semelhante foi observado em células de hepatocarcinoma de ratos tratados com resveratrol, assim como a diminuição dos efeitos carcinogénicos e da progressão para metaplasia em caso de refluxo esofágico na síndrome de Barrett em ratos suplementados com resveratrol (Wang *et al.*, 2006).

Para além do que foi anteriormente referido, o resveratrol tem a capacidade de vencer a resistência induzida pela quimioterapia no mieloma múltiplo, o que constitui um grande desafio para o tratamento desta doença (Athar *et al.*, 2009).

O consumo moderado de vinho tinto demonstra uma correlação inversa com o risco de aparecimento de cancro pulmonar (Marier *et al.*, 2004).

4.4 EFEITOS ANTI- INFLAMATÓRIOS

A inflamação, também designada por processo inflamatório baseia-se numa reação do organismo para tentar repor a sua homeostasia face a uma infeção ou lesão dos tecidos, para tal ocorre uma remoção do estímulo lesivo e inicia-se o processo de reparação (Dandona *et al.*, 2005).

A inflamação suscita a ativação de mediadores inflamatórios que respondem a um estímulo (resposta inflamatória) ocorrendo dor, rubor, calor e edema que podem ser originados devido à conversão do ácido araquidónico por ação da COX ou da prostaglandinas sintase (Das & Das, 2007).

A COX apresenta-se sob duas formas diferentes, a ciclooxigenase 1 (COX-1) e a ciclooxigenase 2 (COX-2). A COX-1 encontra-se em tecidos normais, enquanto a COX-2 pode ser encontrada numa concentração relativamente baixa e que nem sempre é detetável (Das & Das, 2007).

Nesta área foram desenvolvidos diversos trabalhos que demonstram a capacidade dos compostos fenólicos para inibirem as referidas enzimas, apresentando-se desta forma como agentes protetores de inúmeras patologias nas quais o processo inflamatório desempenha um papel relevante. Entre essas patologias é possível referir a asma, a aterosclerose e o cancro (Moraes & Locatelli, 2010).

Os polifenóis que têm evidenciado atividade anti- inflamatória são o ácido cafeico, assim como os seus ésteres e o resveratrol (Moraes & Locatelli, 2010).

O resveratrol é descrito como cardioprotector e preventivo do cancro, o que se pode atribuir aos seus efeitos anti- inflamatórios através da inibição da síntese e libertação de mediadores pró- inflamatórios (histamina, leucotrienos, serotonina e as prostaglandinas), modificações na síntese de eicosanóides, inibição de células imunes ativadas ou a inibição de enzimas como a COX-1 e a COX-2 e “Activator Protein- 1” (AP-1) (Das & Das, 2007).

AP- 1 é um fator de transcrição que regula a expressão de vários genes que estão envolvidos na diferenciação e na proliferação celular. Este fator de transcrição consegue regular genes como a IL- 8, entre outros (Karin *et al.*, 1997).

Numerosos estudos defendem que o resveratrol apresenta ainda a capacidade de inibir a ativação do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) assim como de IL-1 (interleucina- 1), IL-6 (interleucina- 6) e IL-8 (interleucina- 8). De acordo com estudos efetuados *in vivo* o resveratrol inibe também a formação de moléculas de adesão (Aggarwal *et al.*, 2004, Donnelly *et al.*, 2004, Marier *et al.*, 2004, Das *et al.*, 2006).

Os vários polifenóis presentes nas uvas têm demonstrado efeitos anti- inflamatórios significativos tanto em ratos como em humanos. Extratos da casca e da graíinha da uva inibem a inflamação do ouvido, edema e a infiltração de leucócitos polimorfonucleares (Das & Das, 2007).

Os polifenóis modulam a expressão genética de citocinas, exercendo desta forma o seu efeito anti-inflamatório. Os adipócitos humanos e os macrófagos como linhas celulares pré- tratadas com extratos de procianidinas da graíinha de uva produzem menos IL-6 induzida por estímulos inflamatórios e aumentam os anti-inflamatórios adiponectina e adipocina. Os extratos de procianidinas da graíinha da uva conseguem ainda inibir o aumento da proteína C reativa no plasma dos ratos induzida pela ingestão elevada de gordura alimentar (Das & Das, 2007).

4.5 DIABETES MELLITUS

Os compostos fenólicos também apresentam atividade como antidiabéticos, na medida em que atenuam o risco de desenvolvimento da diabetes do tipo II, isto deve-se ao facto de conseguirem atuar no metabolismo da glucose e nos níveis de insulina (Moraes e Locatelli, 2010).

O resveratrol é um potencial agente no tratamento da diabetes e da obesidade uma vez que diminui a glucose presente no sangue em situações de hiperglicemia e não afeta os níveis de glucose normais, entre os muitos outros benefícios que apresenta para a saúde (Leifert & Abeywardena, 2008).

Palsamy & Subramanian (2009) afirmam que a administração do resveratrol a ratos diabéticos melhora o teor de glicogénio hepático, o que leva a querer que o resveratrol possui potencial como anti- hiperglicémico.

Segundo Zhang e colaboradores (2009) o resveratrol melhora significativamente não apenas o metabolismo da glucose, mas também danos oxidativos, no entanto, também prejudica a resposta vascular da estreptozotocina (STZ) que é uma nitrosamina utilizada para induzir diabetes em ratos que participam em experiências.

O tratamento com resveratrol exibe um potencial efeito antidiabético através da atenuação da hiperglicemia, melhorando a secreção de insulina e devido à capacidade antioxidante verificada nas células β - pancreáticas de ratos diabéticos (Palsamy & Subramanian, 2010).

Na diabetes mellitus (DM), a hiperglicemia induz a glicosilação não enzimática de proteínas, o que altera a estrutura e a função das mesmas, constituindo uma importante fonte de radicais livres (Garg & Bansal, 2000).

O aumento do *stress* oxidativo descrito nos diabéticos não está relacionado apenas com a produção acelerada de radicais livres, mas também com a diminuição das defesas antioxidantes (Oliveira *et al.*, 2010).

De acordo com Fernández- Mar *et al.* (2012) o resveratrol desempenha uma função importante na prevenção da diabetes bem como das complicações diabéticas.

Estudos realizados *in vivo* revelam que o resveratrol administrado em ratos normais, numa dose de 50 mg/ Kg de peso corporal, consegue diminuir as concentrações de insulina no sangue, em cerca de 30 minutos, sem haver alterações na glicemia. Estes estudos sugerem ainda que o resveratrol demonstra ainda a capacidade de suprimir a ação da insulina nos ratos (Szkudelski, 2008).

4.6 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Existem centenas de polifenóis que demonstram uma potente atividade antioxidante e ao mesmo tempo efeitos neuroprotectores (Oliveira *et al.*, 2010).

A maioria dos estudos realizados reporta que os efeitos benéficos dos polifenóis ocorrem tanto *in vivo* como *in vitro* e em culturas celulares ou em modelos animais, nos quais não existem danos neuronais extensivos (Oliveira *et al.*, 2010).

Em estudos realizados em humanos, os doentes apresentam perdas neuronais e danos extensivos pelo que os benefícios não têm sido tão notórios nas investigações realizadas (Oliveira *et al.*, 2010).

A disfunção neuronal e os desequilíbrios metabólicos subjacentes levam a várias doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a doença de Huntington e doença de Parkinson (Sinclair, 2005).

De acordo com Sinclair (2005), o resveratrol apresenta a capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica. O estudo realizado por este autor foi efetuado em ratos adultos jovens, aos quais foi administrada uma dose elevada de resveratrol, e revelou que o resveratrol consegue proteger contra danos causados por uma injeção sistémica de excitotoxina de ácido caínico no córtex olfativo e no hipocampo.

Segundo Parker *et al.* (2005) o resveratrol evidencia a capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica (BHE) e exercer um efeito neuroprotector de excelência mesmo em doses relativamente baixas. Este composto tem demonstrado aptidão para combater a disfunção neuronal nas doenças de Huntington e Alzheimer, estimulando a proteína SIRT-1.

Os mesmos autores citados anteriormente afirmam que apenas 500 nM por dia, quantidade fornecida por apenas um copo de vinho tinto, é suficiente para proteger os neurónios.

Um estudo promissor realizado por Karuppagounder *et al.* (2009) consistiu na administração de resveratrol durante 45 dias a ratos clinicamente viáveis. Neste estudo, nem o resveratrol nem os seus metabolitos conjugados foram detetados no cérebro. No entanto, o resveratrol conseguiu diminuir a formação de placas numa região específica do cérebro. As maiores reduções na formação de placas foram observadas em zonas como o córtex médio (-48%), córtex estriado (-89%) e no hipotálamo (-90%).

As alterações ocorreram sem variações detetáveis na SIRT-1 ou no processamento do APP, no entanto, a glutatona no cérebro diminuiu cerca de 21% e a cisteína aumentou para 54%, o que pode estar relacionado com a reduzida formação de placas (Karuppagounder *et al.* 2009).

Este estudo baseia-se no conceito de que o início das doenças neurodegenerativas pode ser atrasado ou atenuado através de agentes quimiopreventivo presentes na alimentação que protegem contra a formação das placas de β - amiloide e danos oxidativos (Karuppagounder *et al.* 2009).

4.7 EFEITOS NO ENDOTÉLIO VASCULAR

A síntese de substâncias envolvidas na manutenção do tónus vascular é assegurada pelo endotélio vascular. O endotélio vascular é capaz de sintetizar substâncias vasodilatadoras (NO), antiproliferativas, antiagregantes plaquetárias (endotelina) e substâncias vasoconstritoras (endotelina) (Mansur, 1999, Batlouni, 2001).

Para que o endotélio vascular que mantenha íntegro é necessário um funcionamento eficiente dos reguladores da vasodilatação e de vasoconstrição. Caso esta situação não se verifique ocorre o processo inflamatório que estimula a disfunção endotelial presente na hipertensão e hipercolesterolemia (Mansur, 1999, Leighton & Urquiaga, 2007).

A disfunção endotelial apresenta uma enorme expressão nas doenças coronárias. O resveratrol aparece como um protetor endotelial a vários níveis. Num modelo animal utilizando ratos com danos a nível da artéria aorta, uma dose relativamente baixa de resveratrol (10 mg/kg) demonstrou ter a capacidade de aumentar a atividade proliferativa, migrativa e adesiva das células endoteliais progenitoras, bem como de melhorar a expressão de sintases endoteliais do óxido nítrico (eNOS) e acelerar a reparação de artérias lesadas. Contudo, em doses elevadas (50 mg/kg), o resveratrol apresenta efeitos mínimos (Leighton & Urquiaga, 2007).

Em células isoladas, o resveratrol previne a formação de óxido nítrico, o que se deve ao facto deste composto fenólico conseguir regular a expressão protéica ou inibir a atividade do NO sintase (Cavallaro *et al.*, 2003, Lorenz *et al.*, 2003, Donnelly *et al.*, 2004).

Os flavonóides como a quercetina e os polifenóis presentes no vinho previnem a disfunção endotelial, reduzem a pressão arterial, o *stress* oxidativo e danos em vários órgãos em animais com hipertensão, enquanto certos alimentos ricos em flavonóides melhoram a função endotelial em doentes com problemas cardiovasculares (Perez-Vizcaino *et al.*, 2006).

4.8 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

O sistema digestivo humano apresenta uma flora microbiana vasta que desempenha um papel essencial para o normal funcionamento do mesmo. No intestino humano habitam inúmeras bactérias que fazem parte da flora intestinal e que ajudam na digestão dos alimentos e controlam o crescimento de microorganismos patogénicos, por isso é fundamental manter o equilíbrio entre as populações de microorganismos (essenciais e patogénicos) (Boban *et al.*, 2010).

De acordo com Boban *et al.* (2010) o vinho tem vindo a ser estudado como um potencial agente antimicrobiano. São os polifenóis presentes no vinho que demonstram capacidade para influenciar a viabilidade de bolores, leveduras, vírus e bactérias.

O resveratrol para além das propriedades biológicas referidas anteriormente, é um dos compostos presentes no vinho que apresenta capacidade para inibir o crescimento de microorganismos patogénicos, nomeadamente bactérias Gram positivas, Gram negativas e fungos (Paulo *et al.*, 2011).

De acordo com o autor citado anteriormente, ensaios realizados *in vitro* demonstraram que o resveratrol presente no vinho tinto com concentrações mínimas de inibição entre 25 e 100 µg/mL consegue inibir o crescimento de várias estirpes de *Helicobacter pylori*. Esta bactéria aloja-se na mucosa do estômago e do duodeno e é a responsável pelo aparecimento de algumas patologias, entre as quais, gastrite, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico.

Estudos realizados recentemente sugeriram que não só o resveratrol, mas também o vinho tinto consegue inibir a atividade da enzima urease que é produzida pela bactéria *Helicobacter pylori* em elevadas quantidades. Esta enzima converte ureia em amónia originando um ambiente alcalino que permite à bactéria sobreviver à acidez que caracteriza o ambiente estomacal (Paulo *et al.*, 2011).

É plausível que os restantes constituintes do vinho (álcool - etanol, antocianinas, taninos e ácidos orgânicos) também consigam inibir a atividade da enzima urease ou possam contribuir para intensificar os efeitos do resveratrol (Paulo *et al.*, 2011).

4.9 PROTEÇÃO RENAL

Os flavonóides são compostos que aparecem naturalmente nos alimentos e pertencem a uma classe de substâncias com elevada atividade nefroprotectora.

De acordo com Shoskes (1998) num estudo experimental realizado em ratos que foram sujeitos à administração de quercitina relevou que este flavonol apresenta capacidade de preservar a integridade histológica renal diminuindo os danos a nível tubular e a inflamação intersticial.

Reiter *et al.* (2009) revelaram através de estudos realizados *in vitro* que a quercitina protege as células epiteliais renais da toxicidade da cisplatina. Esta proteção ocorre contra os danos funcionais e estruturais dependendo da dose de quercitina. Os resultados mais eficientes ocorrem quando o composto fenólico anteriormente referido se encontra entre os 50 e 100 μM .

A administração de compostos fenólicos, a ratos, numa dose de 50 mg/kg cerca de 60 minutos antes da indução da isquemia/reperfusão renal levou a uma diminuição das substâncias reativas nos níveis de ácido tiobarbitúrico, TNF α e na atividade da enzima mieloperoxidase (Kahram, 2003).

Um estudo realizado em ratos indica que o vinho pode exercer ações marcadamente benéficas sobre o funcionamento renal. Desta forma, após a administração de um extrato de vinho a ratos submetidos a tratamento com tacrolimus, foi possível constatar a atenuação da nefrotoxicidade induzida pelo composto referido (Silva *et al.*,2011).

O tacrolimus é um imunossupressor aplicado em situações de transplante renal e exerce a sua ação inibindo a enzima que ativa a proteína responsável pelo crescimento diferenciado dos linfócitos, a calcineurina (Silva *et al.*,2011).

Contudo, um dos efeitos indesejáveis do tacrolimus é a redução da função renal e consequente aumento da creatinina, podendo originar lesão renal aguda após o transplante (Silva *et al.*, 2011).

Segundo Moraes & Locatelli (2010) e Silva *et al.* (2011) os ratos utilizados no referido estudo foram distribuídos por 4 grupos, o grupo controlo que era constituído por 4 ratos, aos quais, foi administrado cloreto de sódio, o grupo FK constituído por 7 ratos, aos quais, foi administrado tacrolimus, o grupo Vitis composto por 7 ratos que receberam o extrato de vinho e o grupo FK+ Vitis, do qual faziam parte 7 ratos que receberam tacrolimus e extrato de vinho. É de salientar que todos os animais receberam os tratamentos durante 5 dias uma vez por dia. Os peróxidos foram utilizados como marcadores indiretos de *stress* oxidativo pelo facto de se acreditar que possam ser possíveis indicadores da formação de ROS ou resultarem da sua ação.

Na presença dos resultados enunciados na tabela 1 é possível verificar que os grupos controlo e Vítis não exibem variabilidade significativa da função renal. No entanto, no grupo FK observou-se um aumento considerável de peróxidos urinários. Em compensação, os ratos do grupo FK+ Vítis apresentaram uma melhoria considerável da função renal, expressando valores mais baixos do que os do grupo FK. Apesar da nefrotoxicidade do tacrolimus, o extrato estudado apresenta proteção renal, o que pode dever-se ao facto de ter a capacidade para sequestrar radicais livres, inibir a peroxidação lipídica ou atuar em ambas as vias (Moraes e Locatelli, 2010, Silva *et al.* 2011).

Grupos	Fluxo urinário	Peróxidos urinários (nmol/g de creatinina)
Controlo	0,008±0,0002	0,6±0,02
Vítis	0,011±0,0002	0,6±0,01
FK	0,011±0,0004	4,2±0,26
FK+ Vítis	0,011±0,0004	2,6±0,19

Tabela 1. Características da função renal e da excreção de peróxidos urinários nos grupos de ratos Controlo, Vítis, FK e FK+ Vítis (adaptado de Silva *et al.*, 2011).

O vinho, juntamente com os seus polifenóis têm consolidado cada vez mais o facto de possuírem efeitos positivos no funcionamento renal. Desta forma, o vinho reduz a cristalização do oxalato de cálcio que leva à formação de cálculos renais (Jackson, 2000).

Múltiplos estudos epidemiológicos sugerem que o consumo moderado de vinho pode ser benéfico em doentes renais. No entanto, são indispensáveis mais estudos clínicos que constatem esta hipótese e atestem a ausência de outros efeitos contraditórios (Presti *et al.*, 2007).

III. CONCLUSÃO

O vinho é um produto alimentar extremamente reconhecido e, em Portugal, a sua produção constitui uma mais-valia para a sustentabilidade económica.

A qualidade do vinho e a quantidade que é ingerida são fatores importantes, existindo algumas oscilações na concentração de diversas substâncias presentes em cada casta e consequentemente no tipo de vinho, sendo a casta mais cultivada em Portugal a “*Vitis vinífera*”. A OMS estabeleceu um padrão de consumo de vinho no qual os homens podem ingerir até 30g por dia (cerca de duas doses) e as mulheres 15g (uma dose).

No entanto, em Portugal verifica-se um elevado consumo de vinho o que faz com que sejam elaboradas cada vez mais pesquisas acerca dos seus efeitos na saúde humana. Estes efeitos podem ser prejudiciais quando a dose recomendada é largamente ultrapassada e são desde há muito conhecidos por todos, contudo é sobre os inesperados efeitos benéficos relacionados com o consumo moderado desta bebida que estão a ser realizadas intensas pesquisas. Os trabalhos efetuados têm sido preponderantes para demonstrar os benefícios associados ao consumo moderado e regular de vinho, nomeadamente vinho tinto.

O consumo de vinho de forma moderada apresenta inúmeros benefícios para a saúde humana, sendo de salientar a atividade antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatória e a proteção cardiovascular e renal. O “néctar dos deuses” é uma bebida com carácter antioxidante constituída por compostos fenólicos aos quais se atribuem os efeitos benéficos anteriormente referidos.

Um dos compostos fenólicos com maior relevância é o resveratrol. Este composto tem sido alvo de diversos estudos que avaliam a sua presença no vinho. No entanto, também outros compostos fenólicos exercem funções igualmente relevantes como a quercetina, as catequinas e as antocianinas.

Embora o vinho nos apresente com múltiplos benefícios para a saúde, também exibe efeitos negativos quando consumido de forma excessiva e crônica.

Perante aquilo que foi dito nesta revisão bibliográfica o vinho está presente na história do Homem desde sempre e pode ser perfeitamente integrado num plano de alimentação saudável em adultos pois apresenta benefícios para a saúde de quem o ingere de forma moderada, sobretudo devido ao seu elevado teor em polifenóis e pela sua capacidade antioxidante. É de extrema importância salientar que os efeitos benéficos apresentados apenas se verificam se forem resultado do consumo moderado e regular desta bebida, caso contrário pode também ser prejudicial à saúde dos consumidores.

Apesar de existirem ainda algumas dúvidas e teorias contraditórias acerca deste assunto, a maioria dos estudos realizados até à data evidenciam os efeitos positivos do consumo de vinho resultantes da ação protetora exercida pelos compostos fenólicos nele presentes. Existem também algumas reticências no que toca aos efeitos dos polifenóis *in vivo* e *in vitro* serem equivalentes.

IV. BIBLIOGRAFIA

Aggarwal, B. B., Bhardwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., Takada, Y. (2004). Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 24, pp. 2783- 2840.

Ali, K. (2010). Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products. *Phytochemistry Reviews*, 9, p. 357-378, sept. 2010.

Amara Mokrane, Y., A., Lehu- Michel, M., P., Balansard, G., Duménil, G. & Botta (1996). A protective effects of α - heredin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronucleic by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*, 11, pp. 161- 167.

Andrade, A., G. & Oliveira, L., G. (2009). Principais consequências em longo prazo relacionadas ao consumo moderado de álcool. *In: Andrade AG, Anthony JC e Silveira CM (Eds.) Álcool e as suas consequências: uma abordagem multiconceitual*. Editora Manole Ltda. Tamboré, Brasil, pp. 37-67.

André De Villiers, D., C., Frédéric Lynen Gert Desmet & Pat Sandra (2011). High-efficiency high performance liquid chromatographic analysis of red wine anthocyanins. *Journal of Chromatography A*, 1218, pp. 4660- 4670.

Araújo, P., W., B., Júnior, L., J., Q., Vasconcelos, H., D. & Almeida, J., R., G., S. (2005). Flavonoides e Hipertensão. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 12 (3), pp. 188-189.

Ates, O., Cayli, S., Altinoz, E., Gurses, I., Yucel, N., Sener, M., Kocak, A. & Yologlu, S. (2007). Neuroprotection by resveratrol against traumatic brain injury in rats. *Molecular Cellular Biochemistry*, 294, pp. 137 - 144.

Athar, M., Back, J., H., Kopelovich, L., Bickers, D., R. & Kim A., L. (2009). Multiple molecular targets of resveratrol: Anti- carcinogenic mechanisms. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 486, pp. 95 - 102.

Balsa, C., Vital, C. & Pascueiro, L. (2011). Indicadores de consumo a nível nacional. *In: Balsa, C., Vital, C., Pascueiro, L. (Ed.). O Consumo de Bebidas Alcoólicas em Portugal*. Instituto da Droga e da Toxicodependência, I. P. Lisboa, pp. 39- 48.

Barreiros, A., L., D., J., M. & David, J., P. (2006). Estresse oxidativo: relação entre a geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, 29, pp. 113- 123.

Basli, A., Soulet, S., Chaher, N., Merillon, J., M., Chibane, M., Monti, J., P. & Richard, T. (2012). Wine polyphenols: potencial agents in neuroprotection. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, pp. 762 - 805.

Batlouni, M. (2001). Endotélio e hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 8, pp. 328- 338.

Bertelli, A., A., E. (2007). Wine, research and cardiovascular disease: Instructions for use. *Atherosclerosis*, 195, pp. 242- 247.

Behling, E., B., Sendão, M., C., Francescato, H., D., C., Antunes, L., M., G. & Bianchi, M., L., P. (2004). Flavonóide Quercetina: Aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição*, 15 (3), pp. 285-292.

Bianchi, M., D., L., P. & Antunes, L.,M., G. (1999). Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista de Nutrição*, 12, pp. 123- 130.

Bravo, L. (1998). Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 56 (11), pp. 317-333.

Brown, L., Kroon, P., A., Das, D., K., Das, S., Tosaki, A., Chan, V., Singer, M., V. & Feick P. (2009). The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33 (9), pp. 1513-1523.

Burton, G., W., Traber M., G., Acuff R., V., Walters, D., N., Kayden, H., Hughes, L., Ingold, K. (1998). Human plasma and tissue alpha- tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, pp. 669- 684.

Cabrita, M., J., Ricardo-da-Silva, J. & Laureano, O. (2003). Os compostos polifenólicos das uvas e dos vinhos. *Livro de atas do I Seminário Internacional de Vitivinicultura, Instituto Superior de Agronomia*, Lisboa pp. 61- 102.

Cataneo, C., B., Caliari, V., Gonzaga, L. V., Kuskoski, E., M. & Fett, R. (2008). Atividade antioxidante e conteúdo fenólico do resíduo agroindustrial da produção de vinho. *Ciências Agrárias*, 29 (1), pp. 93-102.

Cavallaro, A., Ainis, T. & Bottari, C. (2003). Effect of resveratrol on some activities of isolated and in whole blood human neutrophils. *Physiology Research*, 52, pp. 555- 562.

Cerqueira, F., M., Medeiros, M., H., G., D. & Augusto, O. (2007). Antioxidantes Dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova* 30, p. 449.

Chaillou, L., L. & Nazareno, M., A. (2006). New method to determine antioxidant activity of polyphenols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, pp. 8297-8302.

Constantinou, C., Hyatt, J., A., Vraka, P., S., Papas, A., Papas, K., A., Neophytou, C., Hadjivassilou, V. & Constantinou, A., I. (2009). Induction of caspase- independent programmed cell death by vitamin E natural homologs and synthetic derivatives. *Nutr Cancer*, 61, pp. 864- 874.

Daluz, P., L. & Coimbra, S., R. (2001). Alcohol and Atherosclerosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 73 (1), pp. 51-55.

Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., Mohanty, P. & Garg, R. (2005). Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*, 111, pp. 1448- 1454.

Das, D., K. (2010). Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Fail Reviews*, 15, pp. 467- 477.

Das, S., Falchi M., Bertelli A., Maulik N. & Das, D., K. (2006). Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by the anti- inflammatory action of resveratrol. *Arzneimittel Forschung Drug Res*, 56, 700- 706.

Das, S., Das D., K. (2007). Anti - inflammatory responses of resveratrol. *Inflammatory Allergy Drug Targets*, 6, pp. 168- 173.

Das, S. & Das D., K. (2007). Resveratrol: a therapeutic promise for cardiovascular disease. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, 2, pp. 133- 138.

Das, M. & Das, D., K. (2010). Resveratrol and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine* 31, pp. 503- 512.

Dong, W., Li, N., Gao, D., Zhen, H., Zhang, X. & Li, F. (2008). Resveratrol attenuates ischemic brain damage in the delayed phase after stroke and induces messenger RNA and protein express for angiogenic factors. *Journal of Vascular Surgery*, 48, pp. 709- 714.

Donnelly, L., E., Newton, R., Kennedy, G., E., Fenwick, P., S., Leung, R., H., Russell, R., E. & Barnes P., J. (2004). Anti- Inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *American Journal of Physiology- Lung Cellular and Molecular Physiology*, 287, pp. 774- 783.

Ferreira, I., C., F., R. & Abreu, R. (2007). *Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. Bioanalise*, IV (2), pp. 32 - 39.

Fernández- Mar, M. I., Mateos, R., García- Parrilla, M. C., Puertas B. & Cantos- Villar E. (2012). Bioactive compounds in wine: Resveratrol, Hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chemistry*, 130, pp. 797- 813.

Freedman, J., E., Parker, C. & Li, L. (2001). Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation*, 103, pp. 2792- 2798.

García- Alonso, J., R., G., Vidalguevara, M. & Periago, M., J. (2006). Acute intake of phenolic- rich juice improves antioxidant status in healthy subjects. *Nutrition Research*, 26, pp. 330- 339.

Goupy, M., H., P. (1999). Antioxidant composition and activity of barley (*Hordeum vulgare*) and malt extracts and of isolated phenolic compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 12, pp. 1625- 1634.

Grant, B. (2010). Terapia Nutricional para o cancro. In: Grant, B. (Ed.). *Alimento, nutrição e dietoterapia*, Brasil, Elsevier Editora Ltda.

Guendez, R., Kallithraka, S., Makris, D., P. & Kefalas, P. (2005). Determination of low molecular weight polyphenolic constituents in grape (*Vitis vinifera* sp.) seed extracts: Correlation with antiradical activity. *Food Chemistry*, 89, pp. 1-9.

Halliwel, B. (1990). How to characterize a biological antioxidant. *Free Radical Research Community*, 9, pp. 1- 32.

Halliwel, B. (1996). Antioxidant in Human Health and Disease. *Annual Review of Nutrition*, 50, pp. 1-18.

Halliwel, B., Rafter, J. & Jenner, A. (2005). Health promoting by flavonoids, tocopherols, tocotrienols and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81, pp. 268S- 276S.

Hipólito-Reis C. (2008). Vinho, gastronomia e saúde. 1ª Edição, Editora da Universidade do Porto, Porto, Portugal, p. 460.

Horst, M., A. & Lajolo F., M. (2007). Biodisponibilidade dos compostos bioativos de alimentos. Cozzolino SMF, *Biodisponibilidade de Nutrientes*, volume 1, 2º Edição, Manole, São Paulo, Brasil, pp. 697- 731.

Instituto do vinho e da vinha, I., P. [Em linha]. Disponível em <http://www.ivv.min-agricultura.pt/np4/1736.html>. [Consultado em 03/08/2013].

Jackson, R., S. (2000). *Wine Science- Principles, practice, perception*. 2ª Edição, Academic Press, San Diego, Califórnia, EUA, p.649.

Jacob, R., A. (1994). Vitamin C. *In: Jacob, R., A. (ed.). Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th edition. Philadelphia: Lea & Febiger.

Jimenez, M., Chiuve, S., E, Glynn, R., J., Stampfer, M., J., Camargo, C., A., Willet, W., C., Manson, J., E. & Rexrode, K., M. (2012). Alcohol consumption and risk of stroke in women. *American Heart Association*, 43, pp. 939-945.

Jordão, A. (2000). Estrutura e composição das proantocianidinas da uva: Evolução ao longo da maturação. *Miilllenium*, 19, pp. 1-21.

Kahraman, A. (2003). The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol- induced gastric lesion. *Toxicology*, Amsterdam, 183, pp. 133- 142.

Karin, M., Liu, Z. & Zandi, E. (1997). AP- 1 function and regulation. *Current Opinion in Cellular Biology*, 9, pp. 240- 246.

Karuppagounder, S. S., Pinto, J. T. & Xu, H. (2009). Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochemistry*, 54, pp. 111–118.

Kuskoski, E., A., A., Morales, M., Fett, R. (2006). Frutos tropicais silvestres e polpas de frutas congeladas: atividade antioxidante, polifenóis e antocianinas. *Ciência Rural*, 36, pp. 1238- 1287.

Leighton, F. & Urquiaga, I. (2007). Changes in cardiovascular risk factors associated with wine consumption in intervention studies in humans. *Annals of Epidemiology*, 17 (5), pp. 32- 36.

Lorenz, P., Roychowdhury S. & Engelmann M.(2003). Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: Effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide*, 9, pp. 64 - 76.

Lorimier, A., A. (2000). Alcohol, wine and health. *The American Journal of Surgery*, 180, pp.357- 361.

Malila, N., Taylor, R., P., Virtanen, M., J., Korhonen, J., Huttunen, J., K., Albanes, D. & Virtamo, J. (2002). *Cancer Causes Control*, 13, p. 617.

Mansur, A., P. (1999). Comportamento da função endotelial em hipertensos coronariopatas. *HiperAtivo*, 6 (1), pp. 23-25.

Marier, J., F., Chen, K., Prince, P., Scott, G., Castillo, J., R. & Vachon, P. (2004). Production of ex vivo lipopolysaccharide- induced tumor necrosis factor- alpha, interleukin- 1 beta and interleukine-6 is suppressed by trans- resveratrol in a concentration- dependent manner. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 69, pp. 151- 154.

Minussi, R. C., Rossi, M., Bologna, L. & Cordi L. (2003). *Food Chemistry*, 82, pp. 409 – 416.

Moraes, V. & Locatelli, C. (2010). Vinho: uma revisão sobre a composição química e benefícios à saúde. *Evidência*, 10 (1-2), pp. 57-68.

Natasa Boban, M., T., Danijela Budimir, Darko Modun, Davorka Sutlovic & Volga Punda- Polic, Mladen Boban (2010). Antimicrobial Effects of Wine: Separating the Role of Polyphenols, pH, Ethanol and Other Wine Components. *Journal of Food and Science*, 75 (5), pp. 322- 326.

Naves, M., M., V. (1998). β - caroteno e cancro. *Revista de Nutrição*, 12, pp. 99- 115.

Neto, J., A., S. & Cosenza, R., M. (1994). Efeitos do vinho no sistema cardiovascular. *Revista Médica de Minas Gerais*, 4 (3), pp. 27-32.

Oliveira, T., T., D., Rosa, C., D., O., B., Stringheta, P., C. & Vilela, M., A., P. (2010). Ação antioxidante dos flavonóides. *In: Oliveira, T., T., D., Rosa, C., D., O., B., Stringheta, P., C. & Vilela, M., A., P. (Ed.) Alimentos Funcionais- Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos.*

Paixão, N., Perestrelo, R., Marques, J., C. & Câmara, J., S. (2007). Relationship between antioxidant capacity and total phenolic content of red rosé and white wines. *Food Chemistry*, 105, pp. 204- 214.

Palsamy, P. & Subramanian, S. (2009). Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin- nicotinamide- induced diabetic rats. *Chemico- Biological Interactions*, 179, pp. 356- 362.

Palsamy, P. & Subramanian S. (2010). Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress and pancreatic beta- cell dysfunction in streptozotocin- nicotinamide- induced diabetic rats. *Journal of Cellular Physiology*, 224, pp. 423- 432.

Papas, A., M. (1999). *Antioxidant Status, Diet, Nutrition and Health*, Tennessee, USA, CRC Press.

Parker, J. A., Arango M., Abderrahmane, S., Lambert, E., Tourette, C., Catoire, H. & (2005). Resveratrol rescues mutant polyglutamine cytotoxicity in nematode and mammalian neurons. *Nature Genetics*, 37, pp. 349- 350.

Packer, L. & Fuchs J. (1997). *Vitamin C in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker.

Paulo, L., Oleastro, M., Gallardo, E., Queiroz, J.,A. & Domingues, F. (2011). Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibitory activities of resveratrol and red wine. *Food Research International*, 44(4), pp.964- 969.

Penna, N., G. & Hecktheuer, L., H., R. (2004). Vinho e Saúde: uma revisão. *Infarma*, 16 (1-2), pp. 64- 67.

Pereira, A., L., F., T., V., P., B., L. & Constant (2009). Antioxidantes alimentares: importância química e biológica. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, 27, pp. 55-68.

Perez- Vizcaino F., Duarte J. & Andriantsitohaina R. E. (2006). Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radicals Research*, 40, pp. 1054- 1065.

Pérez- Jimenez, J. & Saura- Calixto, F. (2008). Grape products and cardiovascular disease risk factors. *Nutrition Research Reviews*, 21, pp. 158- 173.

Presti, R., L., Carollo, C. & Caimi, G. (2007). Wine consumption and renal diseases: new perspectives. *Nutrition*, 23 (7-8), pp. 598- 602.

Providência, R. (2006). Proteção Cardiovascular por Bebidas Alcoólicas: Bases Científicas do Paradoxo Francês. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25 (11), pp. 1043- 1058.

Reiter, M., Rupp, K., Baumeister, P., Zieger, S. & Harréus, U. (2009). Antioxidant Effects of Quercetin and Coenzyme Q10 in Mini Organ Cultures of Human Mucosa Cells. *Anticancer Research*, 29, pp. 33- 40.

Ribéreau-Gayon, P., Glories, Y., Maujean, A. & Dubourdieu, D. (1998) *Traité d'oenologie: Tome 2, Chimie du vin, Stabilisation et traitement*. Dunod, Paris, França.

Rocha, A., H. & Guerra, B., N. (2008). Polifenóis em vinhos tintos: fatores envolvidos, propriedades funcionais e biodisponibilidade. *Revista Iberoamericana de Tecnologia Postcosecha*, 9 (2), pp. 93-105.

Rodrigo, R., Miranda, A. & Vergara, L. (2010). Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease, *Clínica Chimica Acta*, 412, pp. 410- 424.

Rowe, M. P. (1996). *Lancet*, 347, p. 249.

Rubbo, H., Trostchansky, A. & Botti, H. (2002). Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low - density lipoprotein. *Biological Chemistry*, 383, pp. 547- 552.

Sanza, M., Simón, B., F., Esteruelas, E., Muñoz, A., M., Cadahía, E., Hernández, M., T. & Estrella, J. (2012). Polyphenols in red wine aged in acacia (*Robinia pseudoacacia*) and oak wood barrels. *Analytica Chimica Acta*, 732, pp. 83- 90.

Shoskes, D., A. (1998). Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury. *Transplantation*, Baltimore, 66 (2), pp. 147- 152.

Shrikhande, A., J. (1999). Wine by products with health benefits. *Food Research International*, 33, pp. 469- 474.

Sies, H. & Stahl, W. (1995). Vitamins E and C, beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62, pp. 1315S- 1321S .

Silva, J. & Salvini, D., V. (2009). Efeitos da vinhoterapia em parâmetros sanguíneos (colesterol, glicose e triglicerídeos). *Visão Académica*, 10 (1), pp. 54-67.

Silva J., M., R. (2006). Composição da uva, do mosto e do vinho. 100º Curso Intensivo de Vinificação, 4 a 8 de setembro de 2006, Instituto Superior de Agronomia da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, p. 75.

Silva, W., T., Santos, J., G., Watanabe, M. & Vattimo, M., F., F. (2011). Efeito renoprotector dos flavonoides do vinho na nefrotoxicidade do imunossupressor tacrolimus. *Ata Paulista de Enfermagem*, 24 (3), pp. 388-392.

Sinclair, D. (2005). Sirtuins for healthy neurons. *Nature Genetics*, 37, pp. 339- 340.

Souza, G., G. (2006). A uva roxa, *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) – seus sucos e vinhos na prevenção de doenças vasculares. *Natureza on-line*, 4, pp. 80-86.

Souza, P., H., S., N., M., H. & Maia, G., A. (2003). Componentes funcionais nos alimentos. *Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 37, pp. 127-135.

Stolp, H., B. & Dziegielewska, K., M. (2008). Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, pp. 1365 - 2990.

Sun, A., Y., S., A., S., G., Y. (2002). The “French Paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radical Biology and Medicine*, 32, pp. 314- 318.

Szkudelski, T. (2008). The insulin- suppressive effect of resveratrol: An *in vitro* and *in vivo* phenomenon. *Life Sciences*, 82, pp. 430- 435.

Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M., T., Mazur, M. & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cellular Biology*, 39, pp. 44- 84.

Vaquero, M., J., R., Alberto, M., R. & Nandra, M., C., M., D. (2007). Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. *Food Control*, 18, pp. 93 - 101.

Wang, C., Q., Fan, H., H., Ding, H., Y., Xie, X., L., Lu, Y., M., Wang, B., Y. & Huang, D., J. (2006). Effects of resveratrol on endothelial progenitor cells and their contributions to reendothelialization in intima- injured rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, pp. 711- 721.

Waterhouse, A., L. (2002). Wine Phenolics. *Annals of the New York Academy Sciences*, 957, pp. 21- 36.

Yu, W., Fu, Y., C. & Wang, W. (2012). Cellular and Molecular Effects of Resveratrol in Health and Disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 113, pp. 752 - 759.

Zhang, H., Zhang, J. & Ungvari, Z. (2009). Resveratrol improves endothelial function: Role of TNF (alpha) and vascular oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 29, pp. 1164 - 1171.

Zhu, L., Zhang, Y. & Jiang, L. (2012). Phenolic contents and compositions in skins of red wine grape cultivars among various genetic backgrounds and originations. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, pp. 3492-3510.