

Pedro Tiago de Sousa Coutinho

O resveratrol no vinho: dos benefícios de substância natural na saúde humana ao potencial uso medicinal.

Faculdade Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Pedro Tiago de Sousa Coutinho

O resveratrol no vinho: dos benefícios de substância natural na saúde humana ao potencial uso medicinal.

Trabalho realizado sob a orientação da Prof. Doutora Ana Cristina M. F. da Vinha

Faculdade Ciências da Saúde  
Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

O resveratrol no vinho: dos benefícios de substância natural na saúde humana ao potencial uso medicinal.

*Pedro Tiago de Sousa Coutinho*

---

Pedro Tiago de Sousa Coutinho

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

## **Resumo**

O resveratrol é um polifenol (estilbeno) presente nas uvas e, por consequência, no vinho. Acredita-se que o resveratrol seja o responsável pelo “Paradoxo Francês” que o associa ao benefício do consumo moderado de vinho tinto e à baixa incidência de doenças cardiovasculares. No entanto, existem outros efeitos farmacológicos do resveratrol, tais como, atividade antioxidante, anti-inflamatória, antineoplásica e neuroprotetora. Apesar dos efeitos terapêuticos do resveratrol, as suas propriedades farmacocinéticas não são favoráveis uma vez que este composto tem fraca biodisponibilidade, apresentando uma rápida metabolização e, conseqüentemente, rápida excreção. Para superar estes problemas, os sistemas de entrega de medicamentos têm sido desenvolvidos no sentido de garantir maior estabilidade química deste composto molécula e, conseqüentemente, promover o aumento da sua biodisponibilidade e eficácia.

Este trabalho resume uma revisão bibliográfica atualizada incidindo-se no resveratrol enquanto molécula bioativa. Para além das propriedades biológicas relacionadas, enfatiza-se a vitivinicultura como recurso natural da obtenção, extração e purificação do resveratrol. Os metabolismos e os efeitos intracelulares do resveratrol, bem como os seus efeitos ao nível das membranas celulares também foram revistos, uma vez que o seu conhecimento é essencial para a compreensão das atividades farmacológicas e terapêuticas deste biocomposto.

**Palavras-Chave:** Resveratrol, vinho, propriedades biológicas, farmacocinética. .

**Abstract**

Resveratrol is a polyphenol (stilbene) found in grapes and, subsequently, in wine. Resveratrol is thought to be responsible for the "French Paradox," which links it to the benefits of moderate red wine consumption and a lower risk of cardiovascular disease. Other pharmacological effects of resveratrol include antioxidant, anti-inflammatory, antineoplastic, and neuroprotective properties. Despite its medicinal actions, resveratrol's pharmacokinetic qualities are unfavorable since it has low absorption, resulting in fast metabolism and excretion. To address these issues, drug delivery systems have been created to improve the chemical stability of this molecular compound, resulting in an improvement in its bioavailability and effectiveness.

This work contains an updated literature review that focuses on resveratrol as a bioactive compound. In addition to its biological qualities, winemaking is regarded as a natural resource for acquiring, extracting, and purifying resveratrol. The metabolism and intracellular effects of resveratrol, as well as its effects on cell membranes, were also examined, as their knowledge is critical for understanding the pharmacological and therapeutic properties of this biocompound.

**Keywords:** Resveratrol, wine, biological properties, pharmacokinetics.

## **Agradecimentos**

Ao corpo docente da Universidade Fernando Pessoa, ao staff e aos meus colegas de jornada.

Um agradecimento muito particular à Prof. Dra. Ana Vinha pela orientação da tese, pelo apoio e críticas construtivas.

## **Índice**

|   |     |
|---|-----|
| Resumo .....  | I   |
| Abstract.....   | II  |
| Agradecimentos .....  | III |
| I. Introdução.....  | 1   |
| 1.1 Enquadramento .....   | 2   |
| 1.2 Objetivos.....  | 3   |
| 1.3 Metodologia.....  | 4   |
| 1.4 Estrutura da dissertação .....  | 4   |
| II. O resveratrol no vinho .....  | 6   |
| 2.1 Das origens à atualidade .....  | 6   |
| 2.2 Componentes do vinho .....  | 8   |
| 2.3 O resveratrol .....   | 11  |
| III. Benefícios do resveratrol na saúde humana .....                          | 13  |
| 3.1 Diabetes, obesidade e síndrome metabólica .....                           | 13  |
| 3.2. Cancro.....  | 15  |
| 3.3 Doença hepática esteatótica.....  | 16  |
| 3.4 Doenças neurodegenerativas .....  | 17  |
| 3.5 Doenças cardiovasculares.....   | 19  |
| IV. Estudo exploratório sobre o potencial uso medicinal do resveratrol .....  | 21  |
| 4.1. Síntese da investigação sobre o resveratrol .....                        | 21  |
| 4.2 Avanços nos métodos de extração e purificação .....                       | 22  |
| 4.3 Estratégias de aumento da biodisponibilidade .....                        | 24  |
| 4.4 Novas fontes e derivados.....   | 26  |
| 4.4.1 Abordagens combinatórias para maximizar os benefícios terapêuticos..... | 27  |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.4.2 | Potenciais interações sinérgicas no contexto de condições de saúde específicas.. | 28 |
| 4.4.3 | Percepções mecanicistas sobre a ação do resveratrol.....                         | 29 |
| 4.5   | Aplicação do resveratrol na medicina de precisão .....                           | 29 |
| 4.6   | Obstáculos regulamentares e considerações de segurança .....                     | 31 |
| 4.7   | Considerações finais do estudo exploratório .....                                | 33 |
| V.    | Conclusão.....   | 34 |
|       | Bibliografia.....  | 35 |

## **Índice de Figuras**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Estrutura química do resveratrol .....                           | 9  |
| Figura 2 - Estrutura química dos isômeros trans-RSV (a) e cis-RSV (b) ..... | 12 |
| Figura 3 - Efeitos biológicos do resveratrol .....                          | 13 |

## **I. Introdução**

O resveratrol, composto fenólico da classe dos estilbenos, é reconhecido atualmente pelos seus benefícios para a saúde, tanto por parte dos entusiastas da enologia como pela comunidade científica (Pastor et al., 2019). Na verdade, na área da vitivinicultura, o reconhecimento das propriedades bioativas deste composto químico presente nas uvas, vinhos e subprodutos do mesmo tem sido fulcral quer para o incremento da investigação científica na área da saúde em geral bem como na implementação da Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável (Arias et al., 2024).

Desta forma, este trabalho exploratório visa, através de uma abordagem multidisciplinar, evidenciar o resveratrol enquanto composto químico, bem como enfatizar as suas propriedades biológicas. Neste trabalho, são também reportadas algumas considerações práticas no que toca à inclusão desta molécula em aplicações preventivas e/ou terapêuticas.

Esta dissertação pretende, no seu todo, estabelecer uma ponte de ligação entre diferentes “mundos”, mais concretamente entre a vitivinicultura e as ciências da saúde.

## **1.1 Enquadramento**

A viticultura e a vinicultura representam uma história cultural, social e económica na Europa e nos últimos 150 anos, a sua evolução foi revolucionada, quer como uma arte quer como uma ciência. Atualmente, os países que integram a União Europeia (UE) são os principais produtores, consumidores e exportadores de vinho a nível mundial (Šajn, 2023). Segundo os dados publicados pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2021 foram identificadas ~2,2 milhões de explorações vitícolas na UE, com uma expressão de 2% de ocupação da superfície agrícola total (INE, 2022). No entanto, nas últimas décadas, observou-se uma expansão mundial do vinho, verificando-se mudanças significativas com o aumento global do número de produtores, bem como da expansão dos mercados do mesmo e, conseqüentemente, mudanças do comportamento do consumidor à escala global (Fuentes-Fernández et al., 2022). Segundo a Organização Internacional da Vinha e do Vinho (OIV), atualmente existem cerca de 7,3 milhões de hectares de vinha em todo o mundo (OIV, 2022). Assim, a vitivinicultura está em constante crescimento e valorização pelas suas contribuições para a produção de vinho, pela atratividade das paisagens que proporciona para o turismo e para o hedonismo, pelo desenvolvimento económico e social e, mais recentemente, pelo incremento de uma economia circular sustentável (Montalvo-Falcón et al., 2023; Springmann et al., 2018).

A definição de sustentabilidade é um pouco complicada devido às questões ambientais especiais das diferentes regiões vitivinícolas. Assim, resumidamente, a sustentabilidade pode ser entendida como o processo de redução de resíduos e seu posterior tratamento, durante a elaboração do vinho. Isto implica, dentro da cadeia produtiva, uma gestão adequada dos recursos em termos de eficiência hídrica e energética, tanto nas vinhas como nas adegas (Maicas & Mateo, 2020). Como consequência, torna-se relevante desenvolver procedimentos de valorização, extração, purificação, entre outros, dos diversos compostos químicos presentes nestes resíduos, conduzindo a uma implementação de gestão de resíduos na indústria vitivinícola. Nas últimas décadas tem vindo a surgir toda uma nova indústria associada ao vinho e a um composto químico associado com a indústria vinícola, o resveratrol.

O resveratrol, um composto polihidroxifenólico natural tem vindo a despertar interesse devido aos seus potenciais benefícios para a saúde, incluindo as suas atividades antioxidante (Bononi et al., 2022), anti-inflamatória (Monmai et al., 2024), antineoplásica (Kursvietiene et al., 2023a), neuroprotetora (Wang et al., 2022), entre outras. Este

composto pode ser encontrado e extraído diretamente das plantas, vegetais, produtos e recursos residuais, como também pode ser obtido por síntese química, enzimática e biológica (Arias et al., 2024).

Assim, para além do inerente conhecimento das propriedades biológicas do resveratrol, existe uma necessidade real e crescente de transmitir informações mais fidedignas, baseadas em evidências e estudos *in vitro* e *in vivo*. Face ao exposto, o interesse por esta temática abrange um grande leque de setores do conhecimento, desde logo, as ciências farmacêuticas, as ciências da nutrição, a agronomia, a ecologia, a medicina e a economia circular (Duke, 2022).

A existência de um mercado bem estabelecido de produtos, em especial de suplementos alimentares contendo resveratrol, apoiado por grandes empresas multinacionais, sublinha a importância económica deste subsector na economia nacional e internacional. As previsões de crescimento robusto do mercado validam ainda mais a importância do avanço da investigação académica em todas as facetas relacionadas com o resveratrol. Uma vez que estes produtos estão cada vez mais acessíveis a um número crescente de cidadãos e consumidores, torna-se imperativo aprofundar e intensificar os estudos académicos para satisfazer a procura crescente de informações credíveis e de conhecimentos baseados em provas. Este alinhamento entre as tendências do mercado e a investigação académica não só melhora a nossa compreensão dos potenciais benefícios do resveratrol para a saúde, como também garante que os consumidores disponham de conhecimentos precisos para fazerem escolhas informadas sobre o seu bem-estar.

Assim, o investimento em estudos académicos abrangentes não só apoia o progresso científico, como também serve os interesses mais amplos da sociedade, promovendo a literacia em matéria de saúde e a proteção dos consumidores no mercado em rápida expansão dos produtos que contêm resveratrol.

## **1.2 Objetivos**

A partir de uma pesquisa bibliográfica preliminar, verificou-se a existência de pouca informação sobre os mecanismos das atividades biológicas do resveratrol *in vivo*. Paralelamente, no mercado de consumo, as atividades biológicas associadas com a administração tópica e oral do resveratrol tem um impacto elevado, suportada numa base publicitária agressiva.

A nível académico, as informações sobre este estilbeno também se encontra dispersa, vaga e até pouco clara.

Neste sentido, mediante os fundamentos infra, foram definidos como principais objetivos deste estudo:

- Elaboração de uma pesquisa bibliográfica exaustiva e atual sobre os principais benefícios do resveratrol na saúde;
- Esclarecer o metabolismo de síntese do resveratrol a partir de recursos naturais, em concreto, dos produtos da vitivinicultura;
- Viabilizar o uso do resveratrol como fármaco e sua ação terapêutica.

### **1.3 Metodologia**

A metodologia refere-se à forma como o investigador usa os métodos e estabelece como os dados são recolhidos e analisados (Given, 2008, p. 488). Com base nesta premissa essencial da investigação optou-se por recorrer à metodologia qualitativa. No que diz respeito à abordagem e técnicas, utilizaram-se a observação, a revisão da literatura e o estudo de caso.

Os dados foram obtidos a partir do estudo de textos (obtidos em enciclopédias, livros, teses e artigos científicos), maioritariamente disponíveis no *corpus latente* da Internet, partindo de motores de buscas reconhecidos e qualificados, incluindo *b-On*, *PubMed*, *National Library of Medicine - National Institutes of Health*, *Springer*, assim como em muitas bases de dados digitais. Posteriormente, utilizou-se uma análise dos dados, maioritariamente de natureza dedutiva.

### **1.4 Estrutura da dissertação**

O trabalho está dividido em quatro capítulos, para além desta introdução. No segundo capítulo aborda-se de forma muito sucinta a origem e evolução da vinha e do vinho. Apresentam-se ainda alguns apontamentos relacionados com a importância sociocultural atual bem como a sua importância enquanto produto económico. No capítulo terceiro, realiza-se uma revisão da literatura sobre o resveratrol, a sua presença no vinho e nas castas portuguesas, bem com uma síntese dos principais benefícios do resveratrol para a

saúde pública. No quarto capítulo, apresenta-se um estudo exploratório sobre o uso do resveratrol em medicina, com o objetivo de conhecer o estado da arte sobre o eventual uso desta substância enquanto fármaco. No último capítulo, são descritas as principais conclusões do estudo desenvolvido.

## **II. O resveratrol no vinho**

### **2.1 Das origens à atualidade**

A origem e história do vinho está intimamente ligada com o desenvolvimento das civilizações antigas e existem evidências milenares a respeito da fermentação das uvas e da produção de vinho (Maicas, 2021). De acordo com dados arqueológicos, arqueoquímicos e arqueobotânicos recentes, a vinificação surgiu durante o período Neolítico, no sul do Cáucaso, situado entre as bacias dos mares Negro e Cáspio (Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022). A partir do século VIII, Idade do Ferro, expandiu-se pela Península Ibérica e Europa Ocidental, seguindo as principais civilizações (Johnson, 2021). Desde as suas origens que o vinho foi valorizado, tanto como uma oferenda sagrada aos deuses até ao seu papel central em rituais culturais, reuniões sociais e tradições culinárias (Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022). No que toca às suas técnicas de cultivo e produção, estas foram transmitidas de geração para geração, permitindo que a vitivinicultura evoluísse a par dos avanços na agricultura, tecnologia e comércio. Na verdade, o vinho tem sido celebrado na arte, na literatura e nos textos religiosos, servindo como símbolo de abundância, hospitalidade e comunhão (Manola, 2024). Além disso, a disseminação global do cultivo do vinho e das frotas comerciais facilitou o intercâmbio cultural, promovendo ligações entre territórios e povos distantes. Atualmente, o legado do vinho continua a enriquecer as nossas vidas, inspirando o apreço pelo artesanato, pelo *terroir* e pelos prazeres intemporais do convívio. Com uma forte componente alimentar e cultural, o vinho representa também um setor de atividade económica da maior importância, especialmente para os países produtores. Em torno da atividade vitivinícola existem outras com grande relevo, tais como a gastronomia ou o enoturismo (Andrade-Suárez & Caamaño-Franco, 2020). O vinho tem sido uma mercadoria importante na economia mundial desde os tempos antigos, promovendo o comércio entre países, ajudando a difundir a cultura, ideias e muitas outras coisas para além do vinho (Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022).

As primeiras provas da existência do vinho no mundo foram encontradas na Geórgia e remontam aproximadamente a 6000 a.C.. Não obstante, McGovern et al. (2017) atestaram que o início da viticultura e da vinificação surgiu no Médio Oriente.

Por outro lado, as primeiras provas de uma produção estável de vinho são datadas desde 4100 a.C. na Arménia (Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022). O local foi descoberto em 2007 por investigadores da Universidade da Califórnia, Los Angeles.

No que diz respeito à produção de vinho, muitas das práticas modernas ainda derivam da Grécia Antiga (Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022), apesar de em 146 a.C., Roma ter conquistado a Grécia e construído um novo império. À medida que o Império e as suas tropas se expandem pela Europa, os Romanos plantam videiras em França, Itália, Portugal, Espanha, assim como em várias nações da Europa Central (Estreicher, 2013; Harutyunyan & Malfeito-Ferreira, 2022).

Na Era dos Descobrimentos, o vinho viajou para o Novo Mundo (1492 — 1600) e foi levado para o México, Perú e Brasil (Hancock, 2023). Desta forma, o vinho espalhou-se pela América do Sul a partir destes dois locais originais e, mais tarde, foi introduzido na América do Norte, África e Oceânia (Aguiar & Miwa, 2009).

No século XIX, foi estabelecida a base científica para a produção de vinho, melhorias no armazenamento e no transporte. Entre os anos 1840 e 1914 surgiu a indústria vinícola mundial. Atualmente, a produção de vinho é uma atividade global baseada no cultivo de videiras em latitudes temperadas nos hemisférios norte e sul (Haseeb et al., 2019).

Enquanto mercadoria o vinho assume um elevado potencial económico. A produção global de vinho estimada para o ano de 2022, de acordo com a Organização Internacional da Vinha e do Vinho, situou-se entre 257.5 e 262.3 mhl. A dimensão do mercado global do vinho foi de 489,3 mil milhões de dólares em 2021 e estima-se que atinja uma dimensão de mercado de 825,5 mil milhões de dólares até 2030, crescendo a uma *Compound Annual Growth Rate* (CAGR) de 6,1% entre 2022 e 2030. As receitas do mercado vitivinícola europeu corresponderam a cerca de 45% de quota do mercado mundial em 2021 (Acumen Research And Consulting, 2022). A crescente preferência dos *millenials* pelas provas de vinhos é uma tendência global do mercado vitivinícola que alimenta a procura da indústria (Acumen Research and Consulting, 2022). Estes dados excluem o valor de outras indústrias relacionadas, como por exemplo, o enoturismo.

Na verdade, o vinho evoluiu como parte da vida, cultura e dieta desde os tempos antigos. Enquanto símbolo cultural, o papel do vinho foi-se transformando ao longo do tempo, evoluindo de uma importante fonte de nutrição para um complemento cultural, económico e social. A arte da viticultura e da vitivinicultura também evoluiu, com

algumas regiões vinícolas a serem reconhecidas pela UNESCO como Patrimônio Mundial, incluindo em Portugal, como o Vale do Douro (Portugal continental) e as vinhas da Ilha do Pico (Açores, Portugal) (Lavrador da Silva et al., 2018).

Atualmente, o vinho é um tema de estudo em várias áreas do conhecimento. Para além da importância social e económica do mesmo, a composição química dos vinhos, das uvas e dos subprodutos vinícolas têm despertado interesse no que toca à promoção da saúde. Sousa et al. (2016) atestaram que “o benefício do consumo de vinho tinto é já reconhecido, sendo associado à presença de certos compostos polifenólicos, tais como resveratrol, quercetina e catequina; no entanto, estes não são suficientes para caracterizar o vinho como alimento funcional. Por esse motivo, o interesse por ingredientes funcionais com base em extratos de vinho de uva e de videira (subprodutos e desperdícios da produção vinícola), tem vindo a aumentar, fomentando o conceito de sustentabilidade”.

## **2.2 Componentes do vinho**

Quimicamente, o vinho é uma bebida alcoólica complexa, constituído por uma série de compostos como água, etanol, ácidos orgânicos, compostos voláteis, minerais, sais ácidos, glicerina (responsável pela maciez do vinho) e polifenóis, incluindo-se estilbenos, ácidos fenólicos e flavonóides (Ivanková et al., 2021; Nemzer et al., 2021).

O vinho é um líquido complexo que contém mais de (Segundo Sainz-García et al. (2023) estão identificados mais de 500 constituintes químicos no vinho e esta heterogeneidade da composição fenólica de *Vitis vinifera* L. é muito dependente do tipo de uva (Vinha et al., 2023). Os elementos que compõem o vinho podem revelar informações importantes sobre a qualidade ou características do mesmo e podem ser classificados em dois grupos: endógenos e exógenos. Os elementos endógenos do vinho, os mais abundantes, estão relacionados com o tipo de solo da vinha, a casta e índice de maturação e as condições climáticas (Izcara et al., 2021). Os elementos exógenos são associados às impurezas externas durante o crescimento das uvas (Grindlay et al., 2011; Moehring & Harrington, 2022).

O vinho, principalmente o tinto, é composto por um espectro de compostos complexos como água, álcool, glicerol, ácidos orgânicos, hidratos de carbono, polifenóis e minerais, bem como compostos voláteis (Nemzer et al., 2021). Os principais fatores que afetam os níveis de compostos fenólicos nos vinhos são a variedade das uvas e o armazenamento

dos vinhos. Entre os constituintes do vinho, principalmente no tinto, os compostos fenólicos desempenham um papel crucial em certos atributos como cor e adstringência e conferem propriedades benéficas à saúde. Mais importante ainda, compostos fenólicos como flavanóis, flavonóis, flavanonas, flavonas, taninos, antocianinas, ácidos hidroxicinâmicos, ácidos hidroxibenzóicos e resveratrol podem prevenir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neoplasias, diabetes, processos inflamatórios e algumas outras doenças crônicas (Gutiérrez-Escobar et al., 2021; Nemzer et al., 2021). Nos bagos das uvas, os compostos fenólicos são encontrados principalmente nas sementes (60–70%) e em menor quantidade nas cascas (28–35%) e na polpa (menos de 10%) (Izcara et al., 2021; Xia et al., 2010). Segundo diversos autores, a biossíntese dos compostos fenólicos nas uvas é regulada por fatores genéticos e fatores ambientais (condições de cultivo, maturação e colheita), factos que permitem influenciar o leque diversificado de compostos bioativos nas uvas e, conseqüentemente, no vinho (Colombo et al., 2020; Izcara et al., 2021; Xia et al., 2010). Em relação aos compostos fenólicos não flavonóides presentes nas uvas, os ácidos hidroxibenzóicos são encontrados principalmente na casca, enquanto os ácidos hidroxicinâmicos (com maior atividade antioxidante) concentram-se na polpa (Vendramin et al., 2021). O resveratrol (Figura 1) é o estilbeno mais importante, concentrando-se maioritariamente nas cascas das uvas (Ferri et al., 2023).



Figura 1 - Estrutura química do resveratrol (retirado de <https://desertwineguy.blogspot.com/2018/04/the-benefits-of-resveratrol-follow-up.html>).

Os processos bioquímicos que ocorrem nas uvas durante o período de desenvolvimento e maturação não acontecem simultaneamente em todas as castas (Agudelo-Romero et al., 2013; Famiani et al., 2014; Moradi et al., 2024). Desta forma, podem distinguir-se diferentes índices de maturação que não costumam coincidir no tempo. Estes estados são a maturidade fisiológica (germinação), processo industrial (quando atinge maior peso e concentração em açúcar sem decréscimo dos ácidos) e componente tecnológica (quando atinge as características ideais para o seu destino final tendo em consideração o tipo de vinho a produzir) (Ndlovu et al., 2021; Yilmaz et al., 2024). Antigamente, só a maturação industrial era considerada como etapa fundamental da vinificação, contudo, atualmente, os enólogos procuram também outras características nas uvas, incluindo a presença dos metabolitos secundários, tais como os compostos fenólicos e os compostos terpénicos (Hornedo-Ortega et al., 2021; Niculescu & Ionete, 2023).

Um dos principais fatores que afeta a quantidade de resveratrol presente no vinho é a casta da uva. As uvas tintas contêm maior concentração de resveratrol do que as uvas brancas, o que significa que o vinho tinto, geralmente, contém mais resveratrol do que o vinho branco (Das et al., 2011; Tiraş et al., 2022). Outro facto que interfere na quantidade de resveratrol no vinho é o tempo de envelhecimento do mesmo. Independentemente da casta, nas uvas infetadas com *Botrytis cinerea*, o resveratrol é sintetizado quase inteiramente na pele das bagas e o seu teor atinge o nível mais elevado pouco antes das uvas atingirem a maturação (Hasan & Bae, 2017).

O processo de vinificação é igualmente importante. Alguns autores reportaram maior concentração de resveratrol nas variedades *Tempranillo* (vinho tinto) e *Gros Meseng* (vinho branco) (Somkuwar et al., 2018). Outros autores defenderam que os teores de resveratrol são sempre superiores nas castas de vinho tinto (Nemzer et al., 2021).

A isomeria geométrica deste composto também é afetada no decurso do processo de vinificação. Por exemplo, a forma *cis*-resveratrol encontra-se predominantemente nas bagas, porém, após vinificação, a forma *trans* torna-se predominante no vinho (Mikolajková et al., 2021). De facto, o processo de vinificação tem um efeito significativo na concentração de resveratrol. Das uvas são extraídas as formas glicosídicas (*cis*- e *trans*-resveratrol- $\beta$ -D-glicopiranosídeo) e *trans*-resveratrol. No decorrer do processo fermentativo do vinho ocorre a hidrólise dos açúcares e a isomerização do resveratrol, aumentando os teores de *trans*-resveratrol (Mikolajková et al., 2021).

Segundo Gerogiannaki-Christopoulou et al. (2006) o vinho tinto pode conter entre 0,352-1,99 mg/L de resveratrol, enquanto no vinho branco a variação é significativamente menor (0,005 e 0,57 mg/L). Naturalmente que as variações dos teores de resveratrol estão diretamente relacionadas com as castas usadas para a produção de vinho. Por exemplo, num estudo comparativo entre a quantidade de resveratrol presente em diversas castas de uvas, os seus autores concluíram que o maior teor observado foi nas uvas *Krasnostop*, 37,1% e 10,0% superiores às castas *Merlot* e *Cabernet Sauvignon*, respetivamente (Balanov et al., 2021). Os mesmos autores referiram que quanto maior a duração da maceração, maior será a concentração de resveratrol no vinho (Balanov et al., 2021).

### **2.3 O resveratrol**

O resveratrol (3, 5, 4'-trihidroxiestilbeno) é um polifenol não flavonoide que ocorre naturalmente como fitoalexina. É produzido por fontes vegetais, como uvas, maçãs, mirtilos, ameixas e amendoim, entre outros, sendo sintetizado em resposta a condições de stress, incluindo lesões e ataques microbianos (Tabeshpour et al., 2018).

Segundo registos bibliográficos, este estilbeno foi isolado pela primeira vez em 1939, tendo sido caracterizado como uma fitoalexina em 1976. A investigação deste metabolito ganhou grande relevância a partir dos anos 90 devido à sugestão de ser o componente do vinho responsável pelo "Paradoxo Francês", que sugeria que o consumo de vinho poderia exercer um efeito benéfico nas doenças cardiovasculares (Fragopoulou & Antonopoulou, 2020).

O resveratrol (RSV) contém na sua estrutura química uma ligação dupla eteno substituída por um grupo fenilo em cada átomo de carbono, podendo-se encontrar sob duas conformações, *cis* e *trans*, sendo a conformação *trans* mais abundante na natureza e biologicamente mais ativa (Figura 2) (Kaur et al., 2022; Viola, 2016).

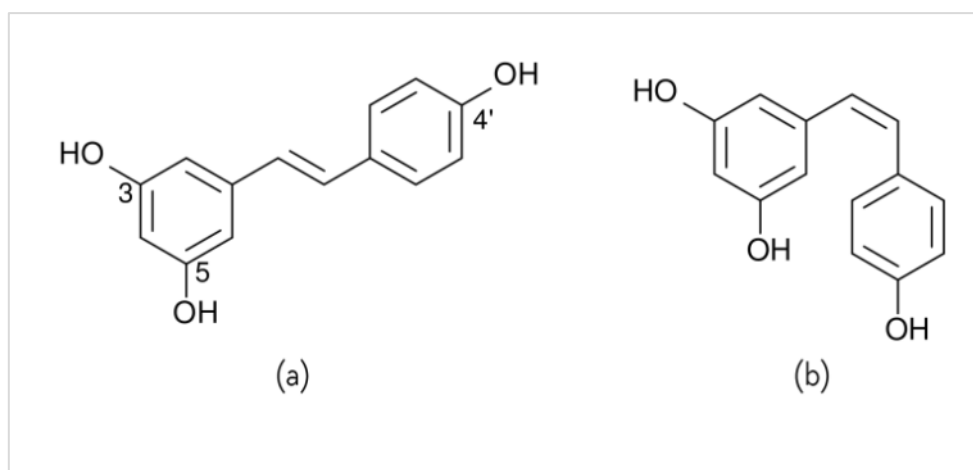


Figura 2 - Estrutura química dos isômeros trans-RSV (a) e cis-RSV (b) (retirado de Viola, 2016).

O RSV possui, em média, um peso molecular de 228 g/mol, apresentando 14 carbonos na sua estrutura química (Thirumalaisamy et al., 2022). Atualmente existem muitos análogos sintéticos do RSV, bem como compostos derivados e conjugados (glicósidos). De uma maneira geral, o RSV apresenta baixa polaridade o que afeta a sua absorção. No entanto, a estrutura química deste composto permite formar uma ampla gama de complexos moleculares orgânicos. Por exemplo, a esterilização dos grupos hidroxilo com moléculas alifáticas permitem aumentar a sua absorção intestinal pelo aumento da permeabilidade celular. A acetilação do RSV pode aumentar a sua absorção bem como a sua atividade antioxidante (Saad et al., 2020).

Um outro aspeto relevante e atual prende-se com o potencial biológico do RSV, incluindo-se atividades antioxidante, cardioprotetor, antineoplásico, neuroprotetor, anti-inflamatório, entre outros (Arias et al., 2024; Salehi et al., 2018). Este polifenol natural foi detetado em mais de 70 espécies de plantas, especialmente em peles e sementes de uvas e foi igualmente encontrado em quantidades discretas em vinhos tintos (Colica et al., 2018; Koc et al., 2024). É reconhecido como uma fitoalexina, atuando contra agentes patogénicos, incluindo bactérias e fungos (Salehi et al., 2018). Vários estudos também evidenciam a elevada atividade antioxidante deste composto, valorizando-o como aditivo natural (Arias et al., 2024; Curtis, 2023; Thirumalaisamy et al., 2022).

No entanto, a aplicação do RSV ainda é um grande desafio para a indústria farmacêutica, devido à sua fraca solubilidade e biodisponibilidade, bem como aos efeitos adversos.

### III. Benefícios do resveratrol na saúde humana

Como referido, o RSV é reconhecido por apresentar diversas atividades biológicas. Vários estudos destacam os benefícios do RSV na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, distúrbios hepáticos, diabetes, cancro, obesidade, inflamação, lesão tecidual, neurodegeneração e até envelhecimento precoce (Chinraj & Raman, 2022; Dyck et al., 2019; Jeyaraman et al., 2020; Komorowska et al., 2021; Koushki et al., 2018, 2024). A Figura 3 sumariza as atividades biológicas do RSV:

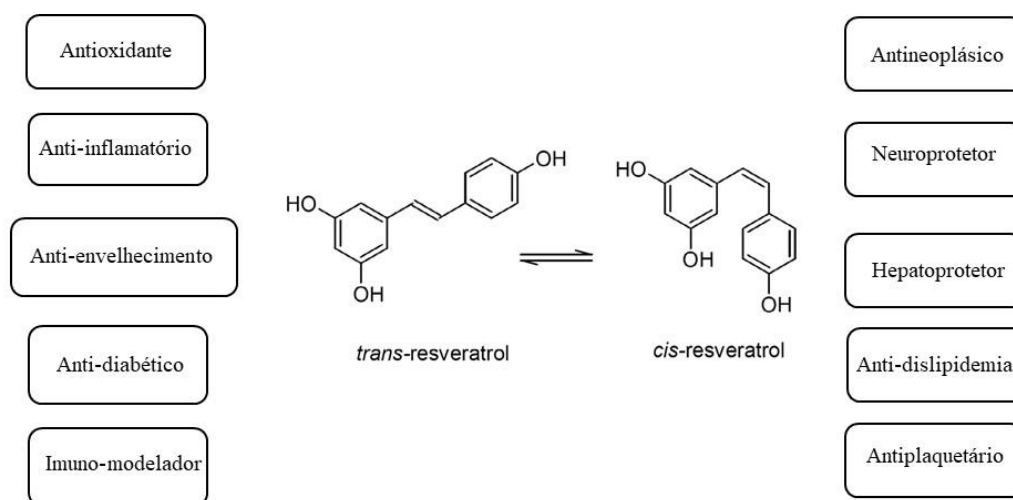


Figura 3 - Efeitos biológicos do resveratrol (adaptado de Kumar et al., 2022).

#### 3.1 Diabetes, obesidade e síndrome metabólica

A obesidade é um problema crítico da saúde pública global, estando a tomar dimensões de epidemia mundial. Por outro lado, o ganho excessivo de peso é identificado como o fator de risco mais importante e mais significativo no desenvolvimento e progressão da diabetes mellitus tipo 2 em todas as faixas etárias (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024). No que toca ao síndrome metabólico, pode-se referir como uma designação que não se refere a uma doença específica, mas a uma constelação de fatores de risco de origem metabólica que têm tendência para se agruparem: obesidade central (abdominal), triglicéridos elevados, baixo teor de lipoproteínas de alta densidade, intolerância à glucose e hipertensão (Dobrowolski et al., 2022).

Estudos recentes sugeriram o RSV como composto protetor contra a diabetes e as suas complicações (Chandrasekaran & Weiskirchen, 2024; Koushki et al., 2024). Os

mecanismos de proteção descritos envolvem regulações de várias vias de sinalização, incluindo a inibição do stresse oxidativo e hiper inflamação, melhoria da ação da insulina, indução de autofagia e efeito regulatório no metabolismo lipídico, aumentando o transportador de glicose 4 (GLUT4) (Koushki et al., 2024).

Méndez-del Villar et al. (2014) avaliaram os efeitos do RSV na síndrome metabólica, na sensibilidade à insulina e na secreção de insulina. Vinte e quatro pacientes com síndrome metabólica ingeriram 500 mg de *trans*-resveratrol (500 mg) 3 vezes por dia durante 90 dias. Os autores observaram diferenças significativas no peso corporal total, índice de massa corporal, massa de gordura corporal e no índice glicémico. Num estudo idêntico, Zhu et al. (2017) administraram 1g de RSV a pacientes diabéticos tipo 2, durante 45 dias. Foram observados efeitos antidiabéticos importantes, como a redução da glicemia em jejum, hemoglobina A1c (HbA1c), resistência à insulina e aumento significativo dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL). Outros estudos constataram o benefício do RSV na melhoria da eficiência mitocondrial e da atividade muscular através da ativação do AMPK, juntamente com um aumento nos níveis de SIRT1 e PGC-1 $\alpha$  e na atividade da citrato sintetase, existindo um controlo da homeostase e do metabolismo da glicose pela sinalização de SIRT1 e PGC-1 $\alpha$  (Moynihan et al., 2005; Poulsen et al., 2013). Vários estudos apontam para a redução dos níveis pós-prandiais do glucagon e aumento da função vasodilatadora, além de uma redução do tamanho das células adiposas e melhoria na sensibilidade à insulina, mostrando os efeitos benéficos do resveratrol na obesidade (Davison et al., 2010; Wong et al., 2013). Hoseini et al. (2019) comprovaram a eficácia do resveratrol em pacientes com diabetes, reportando resultados positivos na melhoria de parâmetros glicémicos, lipídicos e antioxidantes (Hoseini et al., 2019). Mais recentemente, num estudo efetuado sobre o efeito do resveratrol nos marcadores do stresse oxidativo e da sirtuína 1 em 97 adultos idosos com diabetes tipo 2, foram observados resultados promissores, nomeadamente, num aumento significativo da capacidade antioxidante total, nos níveis de lipoperóxidos, isoprostanos e proteína C-reativa. Os resultados obtidos sugeriram que uma toma de 1000 mg/dia de RSV exerce um efeito antioxidante superior a uma dose de 500 mg/dia (García-Martínez et al., 2023).

Em resumo, a suplementação de RSV pode ser benéfica para a regulação da função metabólica, bem como no tratamento da diabetes e da obesidade. A dosagem, a duração

e a frequência do tratamento com resveratrol podem influenciar os resultados e a presença de comorbidades pode, igualmente, interferir na ação terapêutica do resveratrol.

### **3.2. Cancro**

Cancro é uma designação que abrange um grupo de mais de cem doenças diferentes, que têm em comum um crescimento celular descontrolado e a disseminação de células anormais (Brown et al., 2023). A investigação clínica e pré-clínica sugere que o resveratrol pode ter uma capacidade de influenciar vários alvos, tornando-o um potencial agente terapêutico no tratamento do cancro. Por isso, o resveratrol tem sido estudado com o objetivo de determinar a sua capacidade de prevenir e tratar doenças cancerígenas, através da inibição do crescimento de células tumorais, indução de apoptose e inibição de angiogénese (Bhosale et al., 2020; Han et al., 2019; Kursvietiene et al., 2023). Além disso, os efeitos benéficos do RSV também podem ser atribuídos à ação com a microbiota intestinal, uma vez que muitos dos polifenóis chegam ao intestino grosso inalterados, onde podem ser catabolizados pela microflora intestinal, produzindo metabolitos biologicamente ativos (Kumar et al., 2022).

Vários tipos de cancro parecem responder positivamente ao RSV, incluindo os carcinomas do cólon e da mama e o mieloma múltiplo (Almatroodi et al., 2022; Cotino-Nájera et al., 2023; Talib et al., 2020). Estudos clínicos mostraram que o RSV é seguro e eficaz e pode reduzir os níveis circulantes dos fatores de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), associados a vários tipos de cancro (Kumar et al., 2022; Vernousfaderani et al., 2021).

Alguns autores investigaram a resposta de duas linhas celulares de carcinoma colorretal humano (HCT116 e SW480) ao RSV, tendo estudado o efeito de inibidores farmacológicos específicos, citocalasina D (CytD) e inibidor focal de adesão da tirosina quinase (FAK), na viabilidade celular e na migração das células de cancro colorretal (Buhrmann et al., 2017). Os resultados mostraram-se promissores, uma vez que o RSV combinado com os inibidores ativou significativamente a caspase-3, promovendo a apoptose. Além disso, o RSV suprimiu a invasão, a proliferação celular, a expressão de  $\beta$ 1-integrina e a ativação de FAK nas células tumorais (Buhrmann et al., 2020).

Embora o RSV exiba propriedades anticancerígenas devido à sua capacidade de modular vários recetores, fatores de transcrição e enzimas, a sua baixa biodisponibilidade tem sido

um obstáculo para o seu uso clínico (Mascarenhas-Melo et al., 2023; Walle, 2011). Para contornar este problema, vários estudos têm sido realizados no sentido de melhorar a biodisponibilidade do RSV, através do processo de micronização. Na verdade, o processo de micronização é caracterizado pela redução do tamanho das partículas no sentido de obter alterações na estrutura física e aumentar a taxa de dissolução, o que leva ao aumento da solubilidade do composto e conseqüentemente maior biodisponibilidade. Vernousfaderani et al. (2021) demonstraram que a micronização aumentou significativamente os níveis plasmáticos de RSV, bem como da expressão da caspase-3 (indicador de apoptose, nas células cancerosas hepáticas) (Vernousfaderani et al., 2021). Já Izquierdo-Torres et al. (2019) evidenciaram efeitos benéficos na toma de RSV contra o cancro da mama, através da inibição da metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e na diminuição dos níveis de prostaglandina E2 (PGE2) (fator de crescimento cancerígeno).

Pode então dizer-se que o resveratrol é um polifenol com capacidade de modular vários genes relacionados com o cancro. Embora haja evidências da sua eficácia em estudos pré-clínicos, a maioria destes efeitos ainda não foi observada em doentes oncológicos. É importante ter em conta que ainda são escassos os estudos clínicos do resveratrol *in vivo* e, os já publicados carecem de amostragem significativa (Guthrie et al., 2017).

### **3.3 Doença hepática esteatótica**

A doença hepática esteatótica ou esteatose hepática é um distúrbio que se caracteriza pela acumulação de gordura no interior dos hepatócitos (células do fígado) (Kim et al., 2024). A fisiopatologia da esteatose hepática é frequentemente descrita como a acumulação de conteúdo lipídico no fígado, seguida pela indução de inflamação, fibrose e cirrose do fígado (Kim et al., 2024). Na verdade, as esteatoses hepáticas podem ser classificadas em alcoólicas (provocadas pelo consumo excessivo de álcool) e não alcoólicas. O sobrepeso, a diabetes, má nutrição, a perda brusca de peso, gravidez, cirurgias e o sedentarismo são alguns dos fatores de risco para o aparecimento da esteatose hepática gordurosa não alcoólica (Akter, 2022).

Estudos recentes evidenciaram a bioatividade do RSV no tratamento da esteatose hepática. Abenavoli et al. (2021) realizaram um estudo em células do fígado (HepG2), recorrendo à administração de doses elevadas de glicose para simular a doença hepática

esteatótica. Os resultados observados evidenciaram que a elevada concentração de glicose impulsionou a metilação do promotor do gene Nrf2, uma via de sinalização importante na carcinogénese. No entanto, a toma do RSV permitiu reverter esse efeito. Segundo Huang et al. (2020) o RSV inibe a expressão dos genes SREBP-1c e nas enzimas da lipogénese, sugerindo que o RSV reduz a lipogénese em modelos de esteatose hepática. Embora existam estudos sobre a bioatividade do resveratrol na doença hepática esteatótica, não há resultados concretos fundamentados. Mais estudos são necessários.

### **3.4 Doenças neurodegenerativas**

Os efeitos neuro-protetores do RSV em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, estão relacionados com a proteção dos neurónios contra danos oxidativos e toxicidade e com a prevenção da morte neuronal por apoptose (Andrade et al., 2018). Nos tumores cerebrais, o RSV induz a morte celular por apoptose e inibe a angiogénese e a invasão tumoral (Andrade et al., 2018).

Apesar do seu grande potencial como agente terapêutico no tratamento de várias doenças, o resveratrol apresenta algumas limitações como baixa polaridade, instabilidade química quando exposto a altas temperaturas, luz, radiação ultra-violeta (Gleeson et al., 2016) e mudanças de pH (Gligorijević et al., 2021). Para superar essas limitações, o resveratrol pode ser administrado por nanopartículas. Este campo da nano-medicina estuda a administração de drogas, a farmacocinética e a farmacodinâmica no uso de nanomateriais. A nanotecnologia surge no tratamento de doenças neurológicas pela necessidade de alterar as propriedades físico-químicas das substâncias terapêuticas, de forma a prolongar o seu tempo de semi-vida e sobretudo torná-las capazes de atravessar a barreira hematoencefálica. O RSV tem sido incorporado em diferentes tipos de nanossistemas, como lipossomas, nanopartículas lipídicas e poliméricas. Além disso, alguns desses sistemas podem ser modificados com moléculas de reconhecimento de áreas cerebrais (Chung et al., 2020).

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa relacionada com o stresse oxidativo (Olufunmilayo et al., 2023; Zhao & Zhao, 2013). As espécies reativas de oxigénio interagem com proteínas, ácidos nucleicos e ácidos gordos polinsaturados das membranas. Isso causa oxidação lipídica, diminuição da integridade da membrana e aumento da permeabilidade de cálcio na membrana plasmática, o que favorece a ligação

entre o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) e regiões específicas do ADN, promovendo lesões celulares e teciduais levando à morte celular (Jomova et al., 2023; Mooli et al., 2022).

Têm sido publicados estudos centrados em três aspetos críticos do potencial do RSV na luta contra a doença de Alzheimer:

- **Atividade antioxidante:** Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o resveratrol tem efeitos protetores sobre as células do cérebro, incluindo a inibição da apoptose e a melhoria da função cognitiva. Além disso, o RSV também mostrou inibir a expressão de proteínas relacionadas com o stresse oxidativo e ativar enzimas neuro protetoras (Rahman et al., 2020; Andrade et al., 2018).
- **Efeitos amiloidogénicos:** A proteína precursora de amiloide é proteoliticamente clivada para produzir peptídeos A $\beta$ , que se agregam para formar oligómeros, protofibrilas e fibrilas, ativando a via protogénica da doença. O resveratrol tem a capacidade de atrasar ou inibir a agregação de A $\beta$ , alterando a conformação dos oligómeros, inibindo a formação de fibrilas. O RSV também tem a capacidade de diminuir a produção de A $\beta$  através da ativação de SIRT1, mantendo a homeostase de colesterol (Dong et al., 2023).
- **Efeito anti-taupatia:** O RSV tem sido estudado pela sua capacidade de proteger o cérebro contra as taupatias, conjunto de doenças neurodegenerativas, onde se inclui a doença de Alzheimer, que se caracterizam pela formação de inclusões neurofibrilares tau (NFTs) e hiperfosforilação de tau. Alguns estudos mostraram que o resveratrol pode conferir proteção contra a perda de memória induzida por cloreto de cádmio (CdCl<sub>2</sub>) e por hiperfosforilação da proteína Tau (Shati & Alfai, 2019; Shi & Zhao, 2024).

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum que causa comprometimento motor em pessoas de meia-idade ou idosas (Amartumur et al., 2024). Esta doença ocorre devido à diminuição de neurónios dopaminérgicos, responsáveis pela produção de dopamina no mesencéfalo. Isso é causado por uma disfunção mitocondrial e stresse oxidativo aumentados, que podem ocorrer devido à inibição seletiva da ação do complexo I. Fatores hereditários e ambientais, sobrecarga de cálcio, alterações imunológicas, assim como várias neurotoxinas, podem ser responsáveis pela perda de

neurónios (Amartumur et al., 2024). O resveratrol tem mostrado efeitos terapêuticos relevantes no tratamento desta doença em especial devido à sua atividade antioxidante.

Neste sentido, destaca-se o efeito no stress oxidativo e na disfunção mitocondrial:

- **Efeito no stress oxidativo:** Em estudos *in vivo*, com modelos animais, foi observado que o RSV atua principalmente inibindo os radicais livres de oxigénio produzidos pelas células do hipocampo reduzindo a morte celular e ativando a proteína AMPK. Além disso, o resveratrol possui capacidade de suprimir a enzima Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e a peroxidação lipídica, aumentando a expressão de algumas enzimas antioxidantes no cérebro de animais saudáveis e, consequentemente, potenciando um efeito antioxidante (Andrade et al., 2018).
- **Disfunção mitocondrial:** A disfunção mitocondrial é uma das principais causas de produção de espécies reativas de oxigénio e está relacionada com o desenvolvimento de Parkinson (Henrich et al., 2023). Alguns estudos afirmam que o recurso ao RSV como agente terapêutico evidenciam resultados positivos no que toca à diminuição específica da atividade do complexo I mitocondrial. Assim, a diminuição da disfunção mitocondrial com antioxidantes específicos naturais, como o RSV, tem sido comprovada eficazmente em modelos *in vivo* (Andrade et al., 2018).

### **3.5 Doenças cardiovasculares**

Aas doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade em todo o mundo. Dos 20,5 milhões de mortes relacionadas com DCV em 2021, aproximadamente 80% ocorreram em países de baixo e médio rendimento (Di Cesare et al., 2024). As DCV são multifatoriais, sendo alguns dos seus fatores de risco a hipertensão, a dislipidemia e a diabetes, entre outros. O RSV tem sido reconhecido por exercer funções cardioprotetoras (Wu & Hsieh, 2011).

Estudos em animais sugerem que o resveratrol pode proteger contra várias doenças cardiovasculares, incluindo, insuficiência cardíaca (Gal et al., 2021); arritmia (Szyller et al., 2022), danos no miocárdio (Li et al., 2022), doenças vasculares (Godos et al., 2024), hipertensão (Theodotou et al., 2017), disfunção endotelial (Bueno-Pereira et al., 2022), cardiomiopatia (Gal et al., 2021), aterosclerose (Ji et al., 2022), acidente vascular cerebral (Liao et al., 2023), entre outras.

Alguns mecanismos propostos para os efeitos protetores do resveratrol incluem aumento da expressão de enzimas antioxidantes, inibição de moléculas de adesão e regulação do perfil lipídico (Gal et al., 2021; Hsu et al., 2021).

Num estudo clínico triplo cego, pacientes com DCV foram tratados com extrato de uva e RSV, extrato de uva ou placebo em combinação com estatinas. Os resultados obtidos relataram uma diminuição significativa de lipoproteínas de baixa densidade (colesterol LDL), de apolipoproteína B (ApoB) e da relação entre LDL oxidado/ApoB no grupo com administração de extrato de uva e de RSV. Ao grupo administrado apenas com extrato de uva foi observada uma diminuição do colesterol LDL (Singh et al., 2019).

Num estudo multicêntrico com 1000 participantes, foram associados os níveis elevados de resveratrol urinário com o risco reduzido de doenças cardíacas. Noutro estudo, pacientes diagnosticados com angina estável foram tratados com RSV (20 mg/dia) em combinação com frutoborato de cálcio (112 mg/dia) (Zamora-Ros et al., 2012). A hsCRP e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) são marcadores prognósticos bem conhecidos de inflamação e função ventricular esquerda em pacientes com DCV. A combinação de resveratrol e frutoborato de cálcio reduziu significativamente a hsCRP e o BNP. Além disso, foi observada uma melhoria na função endotelial e diastólica ventricular esquerda, juntamente com níveis diminuídos de LDL em pacientes pós-enfarte do miocárdio, mesmo quando tratados com doses muito baixas de resveratrol (10 mg/d; 3 meses) (Shoaei Matin et al., 2022; van Wezenbeek et al., 2018; Zamora-Ros et al., 2012).

Em conclusão, o RSV parece ter um potencial terapêutico significativo contra as doenças cardiovasculares. No entanto, apenas alguns ensaios clínicos foram efetuados para apoiar estas afirmações. Além disso, a maioria dos estudos utilizou o resveratrol como formulação ou em combinação com outros agentes. Por conseguinte, a contribuição do resveratrol para a combinação permanece incerta. As formulações de resveratrol pareceram afetar os níveis de hsCRP. Embora não tenham sido consideradas as variações devidas à etnia, ao sexo e à idade dos doentes, as formulações de resveratrol parecem afetar os níveis de hsCRP, que está associada às DCV. A questão de saber se o resveratrol afeta a pressão sanguínea em doentes com DCV também não foi amplamente analisada. Futuros estudos clínicos sobre a eficácia do resveratrol nas doenças cardiovasculares devem ter em conta estes diferentes fatores.

#### **IV. Estudo exploratório sobre o potencial uso medicinal do resveratrol**

Nos últimos anos, o RSV tem atraído uma atenção considerável pelas suas potenciais propriedades terapêuticas, que vão desde os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes até à sua suposta capacidade de promover a longevidade. Este estudo exploratório pretende aprofundar o potencial multifacetado do uso medicinal do RSV, através de uma análise de estudos científicos disponíveis. Pretende-se também compreender as oportunidades e os desafios associados ao aproveitamento do potencial terapêutico do RSV. Para tal, abordam-se aspetos diversificados, desde os mecanismos de ação, aos efeitos sinérgicos, à medicina de precisão, as perspetivas futuras da investigação e questões éticas.

##### **4.1. Síntese da investigação sobre o resveratrol**

No domínio da investigação científica, o RSV é uma molécula que apresenta um espectro de potenciais benefícios para a saúde que continuam a intrigar os investigadores em todo o mundo. À medida que a compreensão dos seus complexos mecanismos de ação se expande, surgem novas tendências na investigação do RSV, demonstrando novas aplicações, métodos de administração inovadores e opções terapêuticas promissoras.

Desde a descoberta das vias moleculares até à exploração de sinergias com outros compostos e ao aproveitamento do poder da medicina de precisão, com base nos estudos consultados, infere-se que a investigação sobre o RSV acompanha a vanguarda da inovação biomédica, como se verá mais adiante.

Com as suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, o RSV “emergiu como um agente terapêutico promissor com potenciais aplicações na prevenção e tratamento de numerosas doenças, incluindo cancro, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e distúrbios metabólicos” (Meng et al., 2020; Salehi et al., 2018; Smoliga et al., 2011). Aliás, como demonstrado no capítulo anterior.

A capacidade do RSV em modular as vias de sinalização celular, regular a expressão genética e influenciar os mecanismos epigenéticos evidencia o seu papel multifacetado na saúde e na terapêutica. Alguns estudos demonstram a capacidade do RV na melhoria da função mitocondrial e na promoção da longevidade, despertando particular interesse dos seus potenciais efeitos anti-envelhecimento (Baur & Sinclair, 2006; Berman et al., 2017; Zhou et al., 2021).

É neste contexto que os investigadores têm exercido esforços para desbloquear todo o potencial do RSV com foco na medicina preventiva e terapêutica, oferecendo esperança de melhores resultados na saúde e maior bem-estar físico e emocional.

Nesse sentido, acompanha-se a perspectiva de Salehi et. al (2018) quando referem que as atualizações contínuas sobre as tendências emergentes na investigação do RSV são essenciais para identificar novos alvos terapêuticos e aperfeiçoar as estratégias de tratamento existentes. Na mesma linha, observa-se que o campo de investigação do RSV é dinâmico, com novas descobertas e inovações a remodelarem constantemente o nosso panorama de conhecimento. Daí que, uma compreensão abrangente das tendências emergentes na pesquisa do RSV é crucial para orientar futuras investigações e esforços de tradução destinados a aproveitar todo o seu potencial terapêutico. Portanto, acompanhar o ritmo da evolução do panorama da investigação permite-nos aprofundar o conhecimento das complexidades dos mecanismos de ação deste composto, bem como identificar as vias promissoras para aplicação clínica e perceber os principais desafios emergentes atuais. Em última análise, a divulgação sobre as tendências emergentes na do RSV permite que as partes interessadas, seja no meio académico, na indústria ou nos cuidados de saúde, tomem decisões informadas e promovam o progresso no sentido de concretizar toda a promessa terapêutica deste composto notável.

#### **4.2 Avanços nos métodos de extração e purificação**

Os métodos de extração tradicionais implicam frequentemente tempos de processamento prolongados e a utilização de solventes orgânicos, o que coloca desafios em termos de escalabilidade e sustentabilidade. A evolução nos métodos de extração e purificação do RSV contribuíram significativamente para a melhoria do seu rendimento, pureza e qualidade global. As técnicas de extração inovadoras permitiram uma produção mais eficiente e ecológica do RSV a partir de fontes naturais (Chen & Chen, 2007; Kowalczewski & Zembrzuska, 2023; Oubannin et al., 2024).

No entanto, avanços recentes, como extração de fluido supercrítico, extração assistida por ultrassom e extração assistida por micro-ondas, oferecem taxas de extração mais rápidas, rendimentos mais altos e consumo reduzido de solventes (Aryati et al., 2020; Fletes-Vargas et al., 2023; Zhou et al., 2019). Estes métodos não apenas aumentam a produtividade, como também minimizam o impacto ambiental associado aos processos

de extração convencionais. Outras metodologias de extração, como a extração assistida por enzimas, por exemplo, surgiram como alternativas promissoras às técnicas tradicionais, permitindo maiores eficiências de extração e menor impacto ambiental (Cheng et al., 2021; Powell et al., 2016). A extração com água subcrítica utiliza água a temperaturas e pressões elevadas, explorando as suas propriedades únicas de solvente para extrair eficientemente o RSV de materiais vegetais, minimizando a necessidade de solventes orgânicos (Da Porto et al., 2022; Kalli et al., 2018).

Da mesma forma, a extração assistida por enzimas aproveita a atividade catalítica das enzimas para aumentar a liberação do RSV das matrizes vegetais, resultando em rendimentos mais elevados e tempos de processamento reduzidos (Liu et al., 2023; Song et al., 2023).

Complementarmente, as novas técnicas de purificação, incluindo métodos cromatográficos e tecnologias de separação por membrana, permitem o isolamento do resveratrol com níveis de pureza mais elevados (Baker, 2012; Fane et al., 2011; P. Kumar et al., 2013; Othman et al., 2021; Premnath & Zubair, 2024).

Logo, ao adotar estas técnicas inovadoras, os investigadores podem simplificar o processo de produção, otimizar a utilização de recursos e facilitar o desenvolvimento de produtos farmacêuticos e nutracêuticos à base de resveratrol com melhor qualidade e eficácia.

Para além disso, a importância da pureza na investigação e aplicações do RSV não deverá ser negligenciada, uma vez que tem um impacto direto na eficácia, segurança e reprodutibilidade do composto. Níveis elevados de pureza são essenciais para avaliar com precisão as atividades biológicas e as propriedades farmacológicas do resveratrol, uma vez que mesmo as impurezas menores podem confundir os resultados experimentais e levar a conclusões enganosas. Como defendem vários autores, a pureza é um fator crítico na investigação do RSV, uma vez que as impurezas podem afetar significativamente a sua estabilidade, biodisponibilidade e perfil farmacocinético (Francioso et al., 2014; Li et al., 2022; Zupančič et al., 2015).

Mais, no contexto das formulações farmacêuticas e nutracêuticas, a pureza é fundamental para garantir a segurança e a eficácia do produto. Os contaminantes ou impurezas presentes nas preparações de resveratrol podem não só diminuir os efeitos terapêuticos, mas também representar potenciais riscos para a saúde dos consumidores (Costa et al., 2019; Sivakumar, 2013). Por conseguinte, são imperativas medidas rigorosas de controlo

da qualidade e técnicas analíticas para verificar a pureza dos produtos com RSV e cumprir as normas regulamentares (Fibigr et al., 2018).

Em síntese, ao dar prioridade à pureza na investigação e aplicações do RSV, os investigadores e fabricantes podem manter a integridade e fiabilidade das suas descobertas e produtos, maximizando assim o potencial do composto para utilização terapêutica e promovendo a saúde pública e o bem-estar. Ou seja, ao otimizar os processos de extração e purificação, os investigadores podem obter RSV de qualidade de grau farmacêutico, facilitando assim o seu desenvolvimento como um potente agente terapêutico para várias aplicações médicas.

### **4.3 Estratégias de aumento da biodisponibilidade**

O aumento da biodisponibilidade do RSV é crucial para maximizar o seu potencial terapêutico e melhorar a sua eficácia em aplicações clínicas (Sergides et al., 2016; Walle, 2011).

A investigação de análogos estruturais desta molécula também tem crescido com o objetivo de encontrar compostos químicos naturais que possam ser usados na terapia de doenças malignas (Kuršvietienė et al., 2016). Devido às importantes propriedades biológicas do RSV, há um maior interesse pela produção de produtos enriquecidos com este composto (Das & Das, 2010). Uma opção poderá passar pela produção de uvas e vinhos com alto conteúdo de RSV, com recurso a castas adequadas, práticas agrícolas sustentáveis e tecnologias de vinificação (Balanov et al., 2021; Bavaresco et al., 2016; González-Barrio et al., 2009).

Sabe-se que o RSV é rapidamente metabolizado no fígado e liga-se a lipoproteínas e à albumina, facilitando a sua entrada nas células (Kuršvietienė et al., 2016). Após a administração oral ou intravenosa, a absorção torna-se superior (pelo menos 70%), contudo, existe uma rápida metabolização, levando à formação de sulfatos e glicuronídeos conjugados, diminuindo a sua biodisponibilidade. Por essa razão, a biodisponibilidade do RSV é considerada baixa (Kuršvietienė et al., 2016). Desta forma, a baixa biodisponibilidade do RSV representa um desafio significativo na sua tradução clínica, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias inovadoras para melhorar a sua absorção e disponibilidade sistémica (Intagliata et al., 2019; Prakash et al., 2024).

Várias abordagens têm sido exploradas para superar as limitações associadas à baixa biodisponibilidade do RSV, incluindo a utilização de novos sistemas de entrega e técnicas de formulação. Por exemplo, os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) e as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) surgiram como plataformas promissoras para encapsular e integrar o RSV, melhorando assim a sua solubilidade e permeabilidade intestinal (Altammar, 2023; El-Kady et al., 2023; Xuan et al., 2023).

Do mesmo modo, a coadministração com potenciadores de absorção ou o encapsulamento em polímeros biocompatíveis pode melhorar a absorção e a circulação sistêmica do RSV, levando a um aumento da biodisponibilidade e da eficácia terapêutica (Sergides et al., 2016; Walle, 2011).

Portanto, como apresentado em alguns estudos, o desenvolvimento de pró-fármacos e conjugados oferece uma abordagem inovadora para contornar os desafios associados ao rápido metabolismo e eliminação do RSV, prolongando assim a sua semi-vida e aumentando a sua biodisponibilidade (Khandare & Minko, 2006; Lou et al., 2023; Nguyen et al., 2019; Silva et al., 2023).

Citam-se como exemplo, o desenvolvimento dos transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) e as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) como estratégias de encapsulamento do RSV, facilitando a sua solubilização e protegendo-o da degradação no trato gastrointestinal. Estes sistemas oferecem maior estabilidade e cinética de libertação controlada, permitindo a libertação sustentada do fármaco e a circulação prolongada no organismo (Altammar, 2023; Khan et al., 2023; Tang et al., 2023).

No mesmo sentido, as formulações à base de lípidos podem melhorar a permeação do RSV através de barreiras biológicas, como o epitélio intestinal, levando a uma maior absorção e biodisponibilidade sistêmica (Ghosh et al., 2012; Sato et al., 2020).

Portanto, os desafios associados à fraca biodisponibilidade do RSV incluem a sua solubilidade limitada, o seu metabolismo rápido e a sua fraca absorção intestinal, o que dificulta a sua eficácia terapêutica. Porém, ao tirar partido das estratégias de biodisponibilidade melhorada, os investigadores podem contribuir com metodologias para ultrapassar as barreiras à administração eficaz do resveratrol e desbloquear todo o seu potencial terapêutico na prevenção e tratamento de várias doenças.

As abordagens baseadas na nanotecnologia oferecem também soluções inovadoras para melhorar a biodisponibilidade do RSV, respondendo aos desafios associados à sua fraca

solubilidade e limitada absorção intestinal. As formulações de nanopartículas apresentam uma estratégia promissora para melhorar a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica do resveratrol através de uma melhor solubilização, libertação controlada e administração direcionada (Fernandes et al., 2021; Haleem et al., 2023).

As nanopartículas, como as nanopartículas poliméricas e os lipossomas, permitem encapsular o RSV, protegendo-o da degradação e facilitando o seu transporte através das barreiras biológicas. Estes nanocarregadores podem aumentar a solubilidade aquosa do resveratrol, promovendo assim a sua dissolução e absorção no trato gastrointestinal, como já evidenciado (Fernandes et al., 2021; Gupta et al., 2023; kazemi et al., 2023; Lv et al., 2024; Petrovic & Barbinta-Patrascu, 2023). Além disso, o pequeno tamanho e a grande relação área de superfície/volume das nanopartículas permite uma absorção e distribuição celular eficientes, levando a uma maior biodisponibilidade e resultados terapêuticos (Gupta et al., 2023; Kazemi et al., 2023).

Por outro lado, a modificação da superfície das nanopartículas com ligandos ou moléculas de orientação permite a entrega específica do RSV aos tecidos ou células desejadas, minimizando os efeitos fora do alvo e maximizando os benefícios terapêuticos (Ahmad et al., 2021; Chavda et al., 2023; Koklesova et al., 2023; Patel et al., 2024).

Desta forma, ao aproveitar as capacidades das abordagens baseadas na nanotecnologia, os investigadores contribuem com formas de ultrapassar as barreiras à administração eficaz do RSVe libertar todo o seu potencial.

#### **4.4 Novas fontes e derivados**

O estudo de novas fontes e derivados do RSV, como já mencionado, é fundamental para aumentar a sua disponibilidade e diversificar as suas aplicações na medicina e nos cuidados de saúde.

Como referem Mocan et al. (2016), "a procura de novas fontes de resveratrol e seus derivados é motivada pelo desejo de ultrapassar as limitações de fornecimento e aumentar a sua bioatividade".

Assim, atualmente, os investigadores procuram recursos naturais, incluindo frutos, vegetais e plantas medicinais, para identificar reservatórios alternativos de RSV (Salehi et al., 2018). No entanto, atualmente também estão em desenvolvimento derivados

sintéticos e semi-sintéticos do RSV para otimizar o seu perfil farmacocinético e aumentar a sua eficácia (Capperucci & Tanini, 2022; Y. Liu et al., 2015; Nawaz et al., 2017). Segundo os mesmos autores, os novos derivados podem apresentar melhor estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, abrindo novos caminhos para o desenvolvimento e formulação de medicamentos. Complementarmente, o estudo de modificações estruturais e estratégias de conjugação química é promissor para aumentar o potencial terapêutico dos derivados de resveratrol e superar as limitações inerentes associadas ao composto original, como se verá mais adiante.

A investigação, para além das fontes tradicionais, tal como referem alguns estudos, não só alarga a disponibilidade do RSV, como também permite antecipar os perfis químicos únicos e os efeitos sinérgicos presentes em diferentes reservatórios botânicos, melhorando a nossa compreensão do seu potencial terapêutico (Čulina et al., 2024; Wu et al., 2024).

Em suma, o estudo contínuo de novas fontes e derivados do RSV, pode expandir a diversidade de compostos bioativos disponíveis para intervenção terapêutica, abrindo caminho para tratamentos inovadores e estratégias preventivas contra várias doenças.

#### **4.4.1 Abordagens combinatórias para maximizar os benefícios terapêuticos**

As abordagens combinatórias oferecem uma estratégia promissora para maximizar os benefícios terapêuticos do RSV, aproveitando as suas interações sinérgicas com outros compostos. A combinação do RSV com fitoquímicos complementares ou medicamentos convencionais tem um imenso potencial para aumentar a sua eficácia e expandir as suas aplicações terapêuticas. Vários estudos indicam que a integração do RSV com outros compostos bioativos, como a curcumina, quercetina ou o galato de epigallocatequina (EGCG), formam interações sinérgicas benéficas, permitindo ampliar os resultados terapêuticos do RSV (Di Sotto & Di Giacomo, 2023; Pan et al., 2011; Pandey & Rizvi, 2009).

Além disso, de acordo com Rauf et. al (2018) as abordagens combinatórias permitem o direcionamento de múltiplas vias implicadas na patogénese da doença, permitindo uma estratégia integrada na gestão da doença. Mais ainda, as terapias combinadas podem mitigar os potenciais efeitos adversos associados à monoterapia de alta dose, melhorando assim a tolerabilidade do tratamento e a adesão do paciente (Baryakova et al., 2023; Xie

et al., 2023). Logo, a investigação focada nas sinergias entre o RSV e outros fitoquímicos representa uma via promissora para o desenvolvimento e compreensão dos efeitos terapêuticos combinados.

#### **4.4.2 Potenciais interações sinérgicas no contexto de condições de saúde específicas**

A pesquisa de potenciais interações sinérgicas entre o RSV e outros compostos no contexto de condições de saúde específicas é fundamental para otimizar os resultados do tratamento e melhorar o bem-estar dos doentes.

Conforme referido por Salehi et al. (2020) a compreensão dos efeitos sinérgicos do RSV em combinação com outros compostos bioativos pode oferecer informações valiosas sobre os seus mecanismos de ação complementares e potencial terapêutico". Por exemplo, no contexto da saúde cardiovascular, a combinação do RSV com ácidos gordos essenciais, principalmente os ómega 3, ou com os polifenóis presentes chá verde pode exercer efeitos sinérgicos na modulação do metabolismo lipídico, na redução da inflamação e na melhoria da função endotelial (Bo et al., 2018).

Do mesmo modo, em doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, as interações sinérgicas entre o resveratrol e a curcumina ou os flavonoides, podem aumentar a neuroproteção, atenuar o stress oxidativo e inibir a neuroinflamação, permitindo uma melhor gestão da doença (Arias-Sánchez et al., 2023; Minocha et al., 2022; Yadav et al., 2024; Zhang et al., 2024).

No domínio da terapia do cancro, a combinação do RSV com agentes quimioterapêuticos ou compostos naturais como o sulforafano pode potenciar os efeitos anticancerígenos ao ter como objetivo múltiplas vias de sinalização envolvidas na progressão tumoral e na metástase (Tomé-Carneiro et al., 2013).

Observa-se, então, que as combinações sinérgicas podem permitir a redução da dose de compostos individuais, minimizando os potenciais efeitos adversos e melhorando a tolerância do paciente, como defende (Lu, 2015).

Assim, através de estudos pré-clínicos e clínicos, os investigadores continuam a clarificar os mecanismos moleculares subjacentes às interações sinérgicas e a identificar as combinações ideais para doenças específicas (Duarte & Vale, 2022).

#### **4.4.3 Percepções mecanicistas sobre a ação do resveratrol**

Os conhecimentos mecânicos sobre a ação do RSV permitem compreender melhor os seus diversos benefícios para a saúde e o seu potencial terapêutico.

Como referido por Gambini et al. (2015) o RSV apresenta efeitos pleiotrópicos através da modulação de múltiplas vias de sinalização envolvidas em processos celulares como a inflamação, stresse oxidativo e a apoptose. Através das suas interações com vários alvos moleculares, incluindo sirtuínas, NF- $\kappa$ B e AMPK, o RSV exerce efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e anticancerígenos contribuindo para as suas amplas propriedades de promoção da saúde (Cucciolla et al., 2007; Shaito et al., 2020).

É, por isso, possível inferir que existem evidências emergentes que sugerem que o RSV pode exercer efeitos horméticos (fenómeno bifásico de dose-resposta) que, em que doses baixas, podem conferir efeitos benefícios através da ativação de vias de resposta ao stresse celular (Calabrese et al., 2010).

#### **4.5 Aplicação do resveratrol na medicina de precisão**

A utilização do RSV na medicina de precisão representa uma fronteira promissora nos cuidados de saúde personalizados, aproveitando os seus diversos alvos moleculares e efeitos pleiotrópicos para adaptar as estratégias de tratamento a pacientes individuais. A já referida capacidade do RSV de modular várias vias envolvidas na patogénese da doença torna-o um candidato atraente para abordagens de medicina de precisão (Salehi et al., 2018). Ao interrelacionar dados genómicos, proteómicos e metabólicos, os médicos podem identificar os doentes com maior probabilidade de beneficiar de intervenções baseadas no RSV, otimizando assim os resultados terapêuticos e minimizando os efeitos adversos (Bagchi et al., 2015; Kopustinskiene et al., 2020).

A procura de biomarcadores para prever a resposta individual ao resveratrol representa um esforço crítico na medicina personalizada, com o objetivo de identificar os doentes com maior probabilidade de beneficiar de tratamentos ou terapias baseadas no resveratrol. Na visão de vários autores, o desenvolvimento de biomarcadores preditivos da resposta à terapia com RSV permite a estratificação das populações de pacientes e a seleção personalizada do tratamento (Higashida et al., 2013; Qiu et al., 2023).

Como referido por Almeida et al. (2020), os biomarcadores podem fornecer informações valiosas sobre os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos do RSV e ajudar a estratificar as populações de doentes com base na sua probabilidade de resposta.

Alguns estudos reportaram que as variações nos genes que codificam alvos do RSV, como as sirtuínas e a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), têm sido implicadas na modulação das respostas individuais à suplementação com RSV (Bayele, 2020; Moraes et al., 2020). Para além disso, o perfil metabolómico revelou marcas metabólicas preditivas da eficácia do resveratrol, permitindo obter informações valiosas para a estratificação dos doentes e a seleção do tratamento (Nikdouz & Orso, 2023; Qiu et al., 2023).

Com a aplicação dos dados dos biomarcadores na prática clínica, os médicos podem identificar os doentes com maior probabilidade de beneficiar da terapêutica com resveratrol, otimizando assim os resultados do tratamento e aumentando a precisão na prestação de cuidados de saúde (Brown et al., 2024). Importa ainda salientar que o desenvolvimento dos sistemas de administração de medicamentos e das tecnologias de formulação permitem a dosagem precisa e a administração direcionada do RSV a tecidos ou compartimentos celulares específicos, maximizando a eficácia terapêutica (Mansour et al., 2023).

Apesar da evolução registada e dos estudos promissores, a implementação da medicina de precisão na investigação do resveratrol apresenta desafios e oportunidades, refletindo a complexidade de adaptar os tratamentos a pacientes individuais, enquanto aproveita o potencial deste composto. Vejam-se alguns aspetos relevantes:

- A tradução dos princípios da medicina de precisão na pesquisa do resveratrol enfrenta obstáculos na identificação de biomarcadores confiáveis e no estabelecimento de protocolos padronizados. De facto, a falta de biomarcadores bem definidos para prever a resposta individual ao RSV continua a ser um obstáculo significativo, dificultando a otimização das estratégias de tratamento e a seleção de grupos (*cohorts*) de doentes adequadas (Qiu et al., 2023; Smoliga et al., 2012; Toader et al., 2023).
- As variações na biodisponibilidade e no metabolismo do RSV (Walle, 2011).

No entanto, os desafios descritos também apresentam oportunidades de inovação e desenvolvimento.

Do ponto de vista das oportunidades, salienta-se que ao aproveitar o desenvolvimento das tecnologias ómicas e na modelação computacional, os cientistas podem clarificar as assinaturas moleculares associadas à capacidade de resposta do RSV e desenvolver algoritmos preditivos para a estratificação dos doentes (Dara et al., 2022). Um outro aspeto relevante prende-se com o a colaboração entre investigadores, clínicos e partes interessadas da indústria. Segundo Stenzinger et. al (2023) as colaborações e partilhas de resultados científicos são essenciais para estabelecer desenhos de ensaios clínicos robustos e integrar abordagens de medicina de precisão na prática clínica.

#### **4.6 Obstáculos regulamentares e considerações de segurança**

Segundo Patel et al. (2010) o desenvolvimento de terapêuticas com RSV requer uma avaliação rigorosa dos perfis de segurança e o cumprimento das normas regulamentares no mesmo sentido, Brown et. al. (2010) indicaram que, embora o RSV demonstre benefícios promissores para a saúde, a sua utilização como agente terapêutico requer uma avaliação exaustiva dos potenciais efeitos adversos e interações, particularmente em populações vulneráveis.

Salla et al. (2024) defendem que é imperativo caracterizar cuidadosamente quaisquer efeitos fora do alvo das combinações de RSV, derivados ou terapêuticas incorporadas. De acordo com os mesmos autores, para além de a eficácia biológica ainda estar a ser extensivamente investigada para modificações potencialmente eficazes, a transição do RSV para a utilização clínica é dificultada por vários fatores. Sendo um nutracêutico, vários organismos reguladores impõem diferentes normas para garantir a segurança e a conformidade. A FDA emitiu um parecer (FDA Advisory No. 2020-029) contra a compra de alguns suplementos de RSV (PIPING ROCK Resveratrol Defense + C Dietary Supplement) devido à falta de informação suficiente na rotulagem e avaliação. Por outro lado, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (European Food Safety Authority, EFSA) concluiu que uma ingestão de 150 mg/dia para adultos não suscita preocupações em termos de segurança (Salla et al., 2024). Neste contexto, as agências reguladoras desempenham um papel fundamental para garantir a segurança e a eficácia dos produtos que contêm resveratrol através de uma supervisão rigorosa e da avaliação de dados pré-clínicos e clínicos (Dolinsky et al., 2012).

De igual forma, os desafios relacionados com a normalização das formulações de RSV e dos regimes de dosagem exigem uma análise cuidadosa para garantir uma qualidade consistente e a reprodutibilidade dos resultados terapêuticos (Desai et al., 2013; Salehi et al., 2018). Assim, a resolução destes obstáculos regulamentares e considerações de segurança é essencial para promover a confiança do público, facilitar o acesso ao mercado e, em última análise, concretizar o potencial terapêutico do resveratrol na melhoria da saúde humana.

Uma outra abordagem relacionada com as atuais tendências emergentes do uso do RSV prendem-se com questões éticas. Por exemplo, a Diversidade, a Equidade e a Inclusão (DEI) na investigação são importantes. Isto acontece não só porque é simplesmente a coisa certa a fazer, mas também porque a DEI promove a colaboração, a empatia e a segurança psicológica entre cientistas e clínicos, bem como nas nossas atitudes e relações com os doentes (El-Galaly et al., 2023). A inclusão de amostras de doentes de diversas populações é fundamental para garantir que toda a gama de variabilidades biológicas esteja representada na investigação básica e clínica. Um aspeto importante é garantir a possibilidade de todos os investigadores utilizarem os seus talentos ao máximo, sem limitações estruturais. Por outro lado, tal como já haviam defendido Salehi et al. (2018), as implicações éticas da investigação do resveratrol estendem-se a questões de acesso equitativo, consentimento informado e potencial comercialização. Para além disso, à medida que a investigação evolui, a comunicação transparente dos resultados e os processos de consentimento informado tornam-se essenciais para capacitar os indivíduos a tomarem decisões autónomas relativamente à participação em ensaios clínicos (Robinson, 2014).

A comunicação e a comercialização de produtos com RSV é igualmente importante Schirmacher et al. (2023) enfatizam as preocupações éticas em torno das alegações terapêuticas dos produtos, das práticas de marketing e das expectativas dos consumidores. Encontrar um equilíbrio entre a inovação e as considerações éticas é, por isso, crucial para promover a confiança e a responsabilidade no seio da comunidade científica e entre o público em geral. Ao integrar os princípios éticos nas práticas de investigação do resveratrol, as partes interessadas podem navegar pelas tendências emergentes de forma responsável e defender padrões éticos que dão prioridade ao bem-estar e à autonomia dos indivíduos (Cordell, 2024).

#### **4.7 Considerações finais do estudo exploratório**

Na nossa perspectiva, este estudo exploratório permitiu agregar informações relevantes sobre o potencial do resveratrol. Uma dos principais aspetos a destacar é o crescente conjunto de provas que apoiam o potencial terapêutico do mesmo em terapias relacionadas com doenças como o cancro, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas.

Outro aspeto muito relevante é a identificação de novos alvos e vias moleculares, que juntamente com os avanços nos sistemas de distribuição e nas tecnologias de formulação, representam oportunidades promissoras para aumentar a eficácia e a biodisponibilidade das intervenções baseadas no resveratrol.

Em termos de aplicações clínicas, o resveratrol parece demonstrar um potencial como terapia complementar ou intervenção preventiva para várias doenças crónicas, particularmente quando integrado em regimes de tratamento personalizados baseados em perfis genéticos e metabólicos individuais.

No entanto, as considerações éticas em torno do acesso equitativo, do consentimento informado e da comercialização deverão ser cuidadosamente abordadas para garantir a tradução responsável da investigação sobre o resveratrol para a prática clínica.

Relativamente às perspectivas de futuro, entende-se que as tendências da investigação sobre o resveratrol se poderão focar na clarificação dos mecanismos de ação, na pesquisa de interações sinérgicas com outros compostos e na resolução de obstáculos regulamentares e considerações de segurança.

Paralelamente, serão necessários ensaios clínicos em grande escala para validar a eficácia do resveratrol em diversas populações de pacientes e para compreender os seus efeitos a longo prazo nos resultados de saúde.

O estudo que desenvolvemos permite-nos inferir que, embora subsistam desafios e incertezas, o potencial terapêutico promissor do resveratrol como medicamento justifica uma investigação e pesquisa contínuas. Uma das formas de obter mais resultados será, do nosso ponto de vista e, com base em estudos consultados a este propósito, através da colaboração interdisciplinar.

## **V. Conclusão**

O resveratrol é uma molécula estudada há mais de duas décadas, nomeadamente desde que foi descrita a sua atividade anticancerígena em 1997. Contudo, no intervalo deste tempo, os mecanismos moleculares responsáveis pelas suas propriedades terapêuticas ainda permanecem dúbias.

A pesquisa bibliográfica deste trabalho permitiu descrever as principais propriedades bioativas deste composto, nomeadamente, atividades antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora e neuroprotetora. Para além destas atividades, o resveratrol também atua no nível hormonal, na função reguladora dos metabolismos glicídico e lipídico. Através desta regulação, constata-se que as propriedades bioativas do resveratrol também atuam na prevenção de diversas doenças crónicas, como neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, diabetes, entre outras.

Por outro lado, e tendo em consideração que a vitivinicultura tem uma expressão social, cultural e económica significativa em Portugal, neste trabalho foi igualmente salientada a importância do resveratrol como composto bioativo presente no vinho, nas uvas e subprodutos e/ou resíduos industriais relacionados. Face ao exposto, acredita-se que a extração, isolamento, purificação, biodisponibilidade e terapêutica do resveratrol neste segmento industrial possa trazer benefícios para a indústria farmacêutica.

Um dos focos mais importantes neste trabalho incide na pesquisa bibliográfica realizada sobre o resveratrol como fármaco. Embora os primeiros estudos pré-clínicos tenham demonstrado resultados promissores, a transposição destas descobertas para aplicações clínicas apresenta desafios relacionados com a biodisponibilidade, a otimização da dose, considerações de segurança, entre outros. O estudo permitiu inferir que, em especial, os sistemas de administração de medicamentos, as tecnologias de formulação e as abordagens de medicina personalizada constituem oportunidades para ultrapassar estes obstáculos, através do aproveitamento do potencial terapêutico do resveratrol em contexto clínico.

Este trabalho permitiu observar que além das propriedades bioativas do resveratrol, uma maior investigação científica sobre os seus mecanismos de ação, propriedades farmacocinéticas e toxicidade é essencial e de grande interesse para as ciências médicas e farmacêuticas, e em última instância para a sociedade.

## **Bibliografia**

- Acumen Research And Consulting. (2022). *Wine Market Size - Global Industry, Share, Analysis, Trends and Forecast 2022 - 2030*.  
<https://www.acumenresearchandconsulting.com/wine-market>
- Acumen Research and Consulting. (2022). *Wine Market Size Will Attain USD 825.5 Billion* .
- Agudelo-Romero, P., Erban, A., Sousa, L., Pais, M. S., Kopka, J., & Fortes, A. M. (2013). Search for Transcriptional and Metabolic Markers of Grape Pre-Ripening and Ripening and Insights into Specific Aroma Development in Three Portuguese Cultivars. *PLoS ONE*, 8(4), e60422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060422>
- Aguiar, J. E., & Miwa, M. (2009). O vinho e sua história. *Adega* .  
[https://revistaadega.uol.com.br/artigo/o-vinho-e-sua-historia\\_1064.html](https://revistaadega.uol.com.br/artigo/o-vinho-e-sua-historia_1064.html)
- Ahmad, R., Srivastava, S., Ghosh, S., & Khare, S. K. (2021). Phytochemical delivery through nanocarriers: a review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 197, 111389. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111389>
- Akter, S. (2022). Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis: Risk Factors and Pathophysiology. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 14(2), 167–181. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.270>
- Almatroodi, S. A., A. Alsahli, M., S. M. Aljohani, A., Alhumaydhi, F. A., Babiker, A. Y., Khan, A. A., & Rahmani, A. H. (2022). Potential Therapeutic Targets of Resveratrol, a Plant Polyphenol, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. *Molecules*, 27(9), 2665. <https://doi.org/10.3390/molecules27092665>
- Altammar, K. A. (2023). A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155622>
- Amartumur, S., Nguyen, H., Huynh, T., Kim, T. S., Woo, R.-S., Oh, E., Kim, K. K., Lee, L. P., & Heo, C. (2024). Neuropathogenesis-on-chips for neurodegenerative diseases. *Nature Communications*, 15(1), 2219. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46554-8>

- Andrade, S., Ramalho, M. J., Pereira, M. do C., & Loureiro, J. A. (2018a). Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01261>
- Andrade, S., Ramalho, M. J., Pereira, M. do C., & Loureiro, J. A. (2018b). Resveratrol Brain Delivery for Neurological Disorders Prevention and Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01261>
- Andrade-Suárez, M., & Caamaño-Franco, I. (2020). The Relationship between Industrial Heritage, Wine Tourism, and Sustainability: A Case of Local Community Perspective. *Sustainability*, 12(18), 7453. <https://doi.org/10.3390/su12187453>
- Arias, A., Costa, C. E., Moreira, M. T., Feijoo, G., & Domingues, L. (2024). Resveratrol-based biorefinery models for favoring its inclusion along the market value-added chains: A critical review. *Science of The Total Environment*, 908, 168199. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.168199>
- Arias-Sánchez, R. A., Torner, L., & Fenton Navarro, B. (2023). Polyphenols and Neurodegenerative Diseases: Potential Effects and Mechanisms of Neuroprotection. *Molecules*, 28(14), 5415. <https://doi.org/10.3390/molecules28145415>
- Aryati, W. D., AZKA, K. M., & MUN'IM, A. (2020). ULTRASONIC-ASSISTED EXTRACTION USING A BETAIN-BASED NATURAL DEEP EUTECTIC SOLVENT FOR RESVERATROL EXTRACTION FROM MELINJO (GNETUM GNEMON) SEEDS. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 26–31. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s1.FF001>
- Bagchi, D., Swaroop, A., & Bagchi, M. (Eds.). (2015). *Genomics, Proteomics and Metabolomics in Nutraceuticals and Functional Foods*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118930458>
- Baker, R. W. (2012). *Membrane Technology and Applications* (3rd ed.). John Wiley and Sons Ltd.
- Balanov, P. E., Smotraeva, I. V., Abdullaeva, M. S., Volkova, D. A., & Ivanchenko, O. B. (2021). Study on resveratrol content in grapes and wine products. *E3S Web of Conferences*, 247, 01063. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202124701063>
- Baryakova, T. H., Pogostin, B. H., Langer, R., & McHugh, K. J. (2023). Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery

- systems. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(5), 387–409. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
- Baur, J. A., & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493–506. <https://doi.org/10.1038/nrd2060>
- Bavaresco, L., Lucini, L., Busconi, M., Flamini, R., & De Rosso, M. (2016). Wine Resveratrol: From the Ground Up. *Nutrients*, 8(4), 222. <https://doi.org/10.3390/nu8040222>
- Bayele, H. K. (2020). Sirtuins transduce STACs signals through steroid hormone receptors. *Scientific Reports*, 10(1), 5338. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62162-0>
- Berman, A. Y., Motechin, R. A., Wiesenfeld, M. Y., & Holz, M. K. (2017). The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *Npj Precision Oncology*, 1(1), 35. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>
- Bhosale, P. B., Ha, S. E., Vetrivel, P., Kim, H. H., Kim, S. M., & Kim, G. S. (2020). Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: a narrative review. *Translational Cancer Research*, 9(12), 7619–7631. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2359>
- Bo, S., Togliatto, G., Gambino, R., Ponzo, V., Lombardo, G., Rosato, R., Cassader, M., & Brizzi, M. F. (2018). Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetologica*, 55(4), 331–340. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1097-4>
- Bononi, I., Tedeschi, P., Mantovani, V., Maietti, A., Mazzoni, E., Pancaldi, C., Brandolini, V., & Tognon, M. (2022). Antioxidant Activity of Resveratrol Diastereomeric Forms Assayed in Fluorescent-Engineered Human Keratinocytes. *Antioxidants*, 11(2), 196. <https://doi.org/10.3390/antiox11020196>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>

- Brown, K., Theofanous, D., Britton, R. G., Aburido, G., Pepper, C., Sri Undru, S., & Howells, L. (2024). Resveratrol for the Management of Human Health: How Far Have We Come? A Systematic Review of Resveratrol Clinical Trials to Highlight Gaps and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 747. <https://doi.org/10.3390/ijms25020747>
- Bueno-Pereira, T. O., Bertozzi-Matheus, M., Zampieri, G. M., Abbade, J. F., Cavalli, R. C., Nunes, P. R., & Sandrim, V. C. (2022). Markers of Endothelial Dysfunction Are Attenuated by Resveratrol in Preeclampsia. *Antioxidants*, 11(11), 2111. <https://doi.org/10.3390/antiox11112111>
- Buhrmann, C., Shayan, P., Brockmueller, A., & Shakibaei, M. (2020). Resveratrol Suppresses Cross-Talk between Colorectal Cancer Cells and Stromal Cells in Multicellular Tumor Microenvironment: A Bridge between In Vitro and In Vivo Tumor Microenvironment Study. *Molecules*, 25(18), 4292. <https://doi.org/10.3390/molecules25184292>
- Buhrmann, C., Shayan, P., Goel, A., & Shakibaei, M. (2017). Resveratrol Regulates Colorectal Cancer Cell Invasion by Modulation of Focal Adhesion Molecules. *Nutrients*, 9(10), 1073. <https://doi.org/10.3390/nu9101073>
- Calabrese, E. J., Mattson, M. P., & Calabrese, V. (2010). Resveratrol commonly displays hormesis: Occurrence and biomedical significance. *Human & Experimental Toxicology*, 29(12), 980–1015. <https://doi.org/10.1177/0960327110383625>
- Capperucci, A., & Tanini, D. (2022). Semisynthetic Resveratrol-derived Systems: A Synergism between Nature and Organic Synthesis. In *Flavonoids and Phenolics* (pp. 249–271). BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS. <https://doi.org/10.2174/9789815079098122010011>
- Chandrasekaran, P., & Weiskirchen, R. (2024). The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1882. <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
- Chavda, V. P., Nalla, L. V., Balar, P., Bezbaruah, R., Apostolopoulos, V., Singla, R. K., Khadela, A., Vora, L., & Uversky, V. N. (2023). Advanced Phytochemical-Based Nanocarrier Systems for the Treatment of Breast Cancer. *Cancers*, 15(4), 1023. <https://doi.org/10.3390/cancers15041023>

- CHEN, Y.-B., & CHEN, K. (2007). Study on Extraction of Resveratrol. *FOOD SCIENCE*, 28(12), 197–199.
- Cheng, Y., Xue, F., Yu, S., Du, S., & Yang, Y. (2021). Subcritical Water Extraction of Natural Products. *Molecules*, 26(13), 4004. <https://doi.org/10.3390/molecules26134004>
- Chinraj, V., & Raman, S. (2022). Neuroprotection by resveratrol: A review on brain delivery strategies for Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01–17. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120701>
- Chung, I.-M., Subramanian, U., Thirupathi, P., Venkidasamy, B., Samynathan, R., Gangadhar, B. H., Rajakumar, G., & Thiruvengadam, M. (2020). Resveratrol Nanoparticles: A Promising Therapeutic Advancement over Native Resveratrol. *Processes*, 8(4), 458. <https://doi.org/10.3390/pr8040458>
- Colica, C., Milanović, M., Milić, N., Aiello, V., De Lorenzo, A., & Abenavoli, L. (2018). A Systematic Review on Natural Antioxidant Properties of Resveratrol. *Natural Product Communications*, 13(9), 1934578X1801300. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300923>
- Colombo, R. C., Roberto, S. R., Nixdorf, S. L., Pérez-Navarro, J., Gómez-Alonso, S., Mena-Morales, A., García-Romero, E., Azeredo Gonçalves, L. S., da Cruz, M. A., de Carvalho, D. U., Madeira, T. B., Watanabe, L. S., de Souza, R. T., & Hermosín-Gutiérrez, I. (2020). Analysis of the phenolic composition and yield of ‘BRS Vitoria’ seedless table grape under different bunch densities using HPLC–DAD–ESI-MS/MS. *Food Research International*, 130, 108955. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108955>
- Cordell, G. A. (2024). The contemporary nexus of medicines security and bioprospecting: a future perspective for prioritizing the patient. *Natural Products and Bioprospecting*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1007/s13659-024-00431-5>
- Costa, J. G., Vidovic, B., Saraiva, N., do Céu Costa, M., Del Favero, G., Marko, D., Oliveira, N. G., & Fernandes, A. S. (2019). Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radical Research*, 53(sup1), 1113–1135. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1636045>

- Cotino-Nájera, S., Herrera, L. A., Domínguez-Gómez, G., & Díaz-Chávez, J. (2023). Molecular mechanisms of resveratrol as chemo and radiosensitizer in cancer. *Frontiers in Pharmacology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1287505>
- Cucciolla, V., Borriello, A., Oliva, A., Galletti, P., Zappia, V., & Ragione, F. Della. (2007). Resveratrol: From Basic Science to the Clinic. *Cell Cycle*, *6*(20), 2495–2510. <https://doi.org/10.4161/cc.6.20.4815>
- Čulina, P., Repajić, M., Elez Garofulić, I., Dragović-Uzelac, V., & Pedisić, S. (2024). Evaluation of Polyphenolic Profile and Antioxidant Activity of Sea Buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) Leaf and Berry Extracts Obtained via Optimized Microwave-Assisted and Accelerated Solvent Extraction. *Processes*, *12*(1), 126. <https://doi.org/10.3390/pr12010126>
- Curtis, L. (2023, March 29). *What Is Resveratrol?* Verywell Health. <https://www.verywellhealth.com/resveratrol-7112785>
- Da Porto, C., Natolino, A., & Scalet, M. (2022). Improved Sustainability in Wine Industry Byproducts: A Scale-up and Economical Feasibility Study for High-Value Compounds Extraction Using Modified SC-CO<sub>2</sub>. *ACS Omega*, *7*(38), 33845–33857. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02631>
- Dara, S., Dhamecherla, S., Jadav, S. S., Babu, C. M., & Ahsan, M. J. (2022). Machine Learning in Drug Discovery: A Review. *Artificial Intelligence Review*, *55*(3), 1947–1999. <https://doi.org/10.1007/s10462-021-10058-4>
- Das, D. K., Mukherjee, S., & Ray, D. (2011). Erratum to: Resveratrol and red wine, healthy heart and longevity. *Heart Failure Reviews*, *16*(4), 425–435. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9234-6>
- Davison, K., Bircher, S., Hill, A., Coates, A. M., Howe, P. R. C., & Buckley, J. D. (2010). Relationships between Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Function. *Journal of Obesity*, *2010*, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2010/191253>
- Desai, D., Wang, J., Wen, H., Li, X., & Timmins, P. (2013). Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology*, *18*(6), 1265–1276. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.660699>

- Di Cesare, M., Perel, P., Taylor, S., Kabudula, C., Bixby, H., Gaziano, T. A., McGhie, D. V., Mwangi, J., Pervan, B., Narula, J., Pineiro, D., & Pinto, F. J. (2024). The Heart of the World. *Global Heart*, *19*(1). <https://doi.org/10.5334/gh.1288>
- Di Sotto, A., & Di Giacomo, S. (2023). Plant Polyphenols and Human Health: Novel Findings for Future Therapeutic Developments. *Nutrients*, *15*(17), 3764. <https://doi.org/10.3390/nu15173764>
- Dobrowolski, P., Prejbisz, A., Kuryłowicz, A., Baska, A., Burchardt, P., Chlebus, K., Dzida, G., Jankowski, P., Jaroszewicz, J., Jaworski, P., Kamiński, K., Kapłon-Cieślicka, A., Klocek, M., Kukla, M., Mamcarz, A., Mastalerz-Migas, A., Narkiewicz, K., Ostrowska, L., Śliż, D., ... Bogdański, P. (2022). Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Archives of Medical Science*, *18*(5), 1133–1156. <https://doi.org/10.5114/aoms/152921>
- Dolinsky, V. W., Jones, K. E., Sidhu, R. S., Haykowsky, M., Czubyrt, M. P., Gordon, T., & Dyck, J. R. B. (2012). Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. *The Journal of Physiology*, *590*(11), 2783–2799. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230490>
- Dong, Y.-T., Cao, K., Xiang, J., Qi, X.-L., Xiao, Y., Yu, W.-F., He, Y., Hong, W., & Guan, Z.-Z. (2023). Resveratrol Attenuates the Disruption of Lipid Metabolism Observed in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mouse Brains and Cultured Primary Neurons Exposed to A $\beta$ . *Neuroscience*, *521*, 134–147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.04.023>
- Duarte, D., & Vale, N. (2022). Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, *3*, 100110. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100110>

- Duke, S. O. (2022). Benefits of Resveratrol and Pterostilbene to Crops and Their Potential Nutraceutical Value to Mammals. *Agriculture*, 12(3), 368. <https://doi.org/10.3390/agriculture12030368>
- Dyck, G., Raj, P., Zieroth, S., Dyck, J., & Ezekowitz, J. (2019). The Effects of Resveratrol in Patients with Cardiovascular Disease and Heart Failure: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 904. <https://doi.org/10.3390/ijms20040904>
- El-Kady, M. M., Ansari, I., Arora, C., Rai, N., Soni, S., Verma, D. K., Singh, P., & Mahmoud, A. E. D. (2023). Nanomaterials: A comprehensive review of applications, toxicity, impact, and fate to environment. *Journal of Molecular Liquids*, 370, 121046. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.121046>
- Estreicher, S. K. (2013). A Brief History of Wine in Spain. *European Review*, 21(2), 209–239. <https://doi.org/10.1017/S1062798712000373>
- Famiani, F., Moscatello, S., Ferradini, N., Gardi, T., Battistelli, A., & Walker, R. P. (2014). Occurrence of a number of enzymes involved in either gluconeogenesis or other processes in the pericarp of three cultivars of grape ( *Vitis vinifera* L.) during development. *Plant Physiology and Biochemistry*, 84, 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2014.10.003>
- Fane, A. G., Wang, R., & Jia, Y. (2011). Membrane Technology: Past, Present and Future. In *Membrane and Desalination Technologies* (pp. 1–45). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-278-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-278-6_1)
- Fernandes, F., Dias-Teixeira, M., Delerue-Matos, C., & Grosso, C. (2021a). Critical Review of Lipid-Based Nanoparticles as Carriers of Neuroprotective Drugs and Extracts. *Nanomaterials*, 11(3), 563. <https://doi.org/10.3390/nano11030563>
- Fernandes, F., Dias-Teixeira, M., Delerue-Matos, C., & Grosso, C. (2021b). Critical Review of Lipid-Based Nanoparticles as Carriers of Neuroprotective Drugs and Extracts. *Nanomaterials*, 11(3), 563. <https://doi.org/10.3390/nano11030563>
- Ferri, M., Lima, V., Zappi, A., Fernando, A., Melucci, D., & Tassoni, A. (2023). Phytochemicals Recovery from Grape Pomace: Extraction Improvement and Chemometric Study. *Foods*, 12(5), 959. <https://doi.org/10.3390/foods12050959>

- Fibigr, J., Šatínský, D., & Solich, P. (2018). Current trends in the analysis and quality control of food supplements based on plant extracts. *Analytica Chimica Acta*, *1036*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.08.017>
- Fletes-Vargas, G., Rodríguez-Rodríguez, R., Pacheco, N., Pérez-Larios, A., & Espinosa-Andrews, H. (2023). Evaluation of the Biological Properties of an Optimized Extract of *Polygonum cuspidatum* Using Ultrasonic-Assisted Extraction. *Molecules*, *28*(10), 4079. <https://doi.org/10.3390/molecules28104079>
- Fragopoulou, E., & Antonopoulou, S. (2020). The French paradox three decades later: Role of inflammation and thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, *510*, 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.013>
- Francioso, A., Mastromarino, P., Restignoli, R., Boffi, A., d’Erme, M., & Mosca, L. (2014). Improved Stability of *trans*-Resveratrol in Aqueous Solutions by Carboxymethylated (1,3/1,6)- $\beta$ -D-Glucan. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *62*(7), 1520–1525. <https://doi.org/10.1021/jf404155e>
- Fuentes-Fernández, R., Martínez-Falcó, J., Sánchez-García, E., & Marco-Lajara, B. (2022). Does Ecological Agriculture Moderate the Relationship between Wine Tourism and Economic Performance? A Structural Equation Analysis Applied to the Ribera del Duero Wine Context. *Agriculture*, *12*(12), 2143. <https://doi.org/10.3390/agriculture12122143>
- Gal, R., Deres, L., Toth, K., Halmosi, R., & Habon, T. (2021). The Effect of Resveratrol on the Cardiovascular System from Molecular Mechanisms to Clinical Results. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(18), 10152. <https://doi.org/10.3390/ijms221810152>
- García-Martínez, B. I., Ruiz-Ramos, M., Pedraza-Chaverri, J., Santiago-Osorio, E., & Mendoza-Núñez, V. M. (2023). Effect of Resveratrol on Markers of Oxidative Stress and Sirtuin 1 in Elderly Adults with Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(8), 7422. <https://doi.org/10.3390/ijms24087422>
- Ghosh, S., Chisti, Y., & Banerjee, U. C. (2012). Production of shikimic acid. *Biotechnology Advances*, *30*(6), 1425–1431. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.03.001>

- Gleeson, J. P., Ryan, S. M., & Brayden, D. J. (2016). Oral delivery strategies for nutraceuticals: Delivery vehicles and absorption enhancers. *Trends in Food Science & Technology*, *53*, 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.05.007>
- Gligorijević, N., Stanić-Vučinić, D., Radomirović, M., Stojadinović, M., Khulal, U., Nedić, O., & Ćirković Veličković, T. (2021). Role of Resveratrol in Prevention and Control of Cardiovascular Disorders and Cardiovascular Complications Related to COVID-19 Disease: Mode of Action and Approaches Explored to Increase Its Bioavailability. *Molecules*, *26*(10), 2834. <https://doi.org/10.3390/molecules26102834>
- Godos, J., Romano, G. L., Gozzo, L., Laudani, S., Paladino, N., Dominguez Azpíroz, I., Martínez López, N. M., Giampieri, F., Quiles, J. L., Battino, M., Galvano, F., Drago, F., & Grosso, G. (2024). Resveratrol and vascular health: evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Frontiers in Pharmacology*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368949>
- González-Barrio, R., Vidal-Guevara, M. L., Tomás-Barberán, F. A., & Espín, J. C. (2009). Preparation of a resveratrol-enriched grape juice based on ultraviolet C-treated berries. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, *10*(3), 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2009.01.004>
- Grindlay, G., Mora, J., Gras, L., & de Loos-Vollebregt, M. T. C. (2011). Atomic spectrometry methods for wine analysis: A critical evaluation and discussion of recent applications. *Analytica Chimica Acta*, *691*(1–2), 18–32. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.02.050>
- Gupta, D., Boora, A., Thakur, A., & Gupta, T. K. (2023). Green and sustainable synthesis of nanomaterials: Recent advancements and limitations. *Environmental Research*, *231*, 116316. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116316>
- Guthrie, A. R., Chow, H.-H. S., & Martinez, J. A. (2017). Effects of resveratrol on drug- and carcinogen-metabolizing enzymes, implications for cancer prevention. *Pharmacology Research & Perspectives*, *5*(1), e00294. <https://doi.org/10.1002/prp2.294>

- Gutiérrez-Escobar, R., Aliaño-González, M. J., & Cantos-Villar, E. (2021). Wine Polyphenol Content and Its Influence on Wine Quality and Properties: A Review. *Molecules*, 26(3), 718. <https://doi.org/10.3390/molecules26030718>
- Haleem, A., Javaid, M., Singh, R. P., Rab, S., & Suman, R. (2023). Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Global Health Journal*, 7(2), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2023.02.008>
- Han, Y., Jo, H., Cho, J. H., Dhanasekaran, D. N., & Song, Y. S. (2019). Resveratrol as a Tumor-Suppressive Nutraceutical Modulating Tumor Microenvironment and Malignant Behaviors of Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 925. <https://doi.org/10.3390/ijms20040925>
- Hancock, J. F. (2023). Fifty Years Later—The Legacy of Alfred Crosby’s “The Columbian Exchange: Biological and Cultural Consequences of 1492.” *Economic Botany*, 77(1), 82–102. <https://doi.org/10.1007/s12231-022-09563-6>
- Harutyunyan, M., & Malfeito-Ferreira, M. (2022a). The Rise of Wine among Ancient Civilizations across the Mediterranean Basin. *Heritage*, 5(2), 788–812. <https://doi.org/10.3390/heritage5020043>
- Harutyunyan, M., & Malfeito-Ferreira, M. T. (2022b). *The Rise of Wine among Ancient Civilizations across the Mediterranean Basin* [Mestrado, Universidade de Lisboa]. <https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/24195>
- Hasan, M., & Bae, H. (2017). An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products. *Molecules*, 22(2), 294. <https://doi.org/10.3390/molecules22020294>
- Haseeb, S., Alexander, B., Santi, R. L., Liprandi, A. S., & Baranchuk, A. (2019). What’s in wine? A clinician’s perspective. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 29(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.06.010>
- Henrich, M. T., Oertel, W. H., Surmeier, D. J., & Geibl, F. F. (2023). Mitochondrial dysfunction in Parkinson’s disease – a key disease hallmark with therapeutic potential. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00676-7>
- Higashida, K., Kim, S. H., Jung, S. R., Asaka, M., Holloszy, J. O., & Han, D.-H. (2013). Effects of Resveratrol and SIRT1 on PGC-1 $\alpha$  Activity and Mitochondrial

- Biogenesis: A Reevaluation. *PLoS Biology*, 11(7), e1001603.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001603>
- Hornedo-Ortega, R., Reyes González-Centeno, M., Chira, K., Jourdes, M., & Teissedre, P.-L. (2021). Phenolic Compounds of Grapes and Wines: Key Compounds and Implications in Sensory Perception. In *Chemistry and Biochemistry of Winemaking, Wine Stabilization and Aging*. IntechOpen.  
<https://doi.org/10.5772/intechopen.93127>
- Hoseini, A., Namazi, G., Farrokhian, A., Reiner, Ž., Aghadavod, E., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). The effects of resveratrol on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Food & Function*, 10(9), 6042–6051.  
<https://doi.org/10.1039/C9FO01075K>
- Hsu, C.-N., Hou, C.-Y., & Tain, Y.-L. (2021). Preventive Aspects of Early Resveratrol Supplementation in Cardiovascular and Kidney Disease of Developmental Origins. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4210.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22084210>
- INE. (2022). *Instituto Nacional de Estatística. Estatísticas Agrícolas, 2021*. Estatísticas Agrícolas  
[https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_publicacoes&PUBLICACOESpub\\_boui=31589846&PUBLICACOESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=31589846&PUBLICACOESmodo=2)
- Intagliata, S., Modica, M. N., Santagati, L. M., & Montenegro, L. (2019). Strategies to Improve Resveratrol Systemic and Topical Bioavailability: An Update. *Antioxidants*, 8(8), 244. <https://doi.org/10.3390/antiox8080244>
- Izcarra, S., Morante-Zarcelo, S., de Andrés, M. T., Arroyo, T., & Sierra, I. (2021). A comparative study of phenolic composition and antioxidant activity in commercial and experimental seedless table grapes cultivated in a Mediterranean climate. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(2), 1916–1930.  
<https://doi.org/10.1007/s11694-020-00760-2>
- Jeyaraman, M. M., Al-Yousif, N. S. H., Singh Mann, A., Dolinsky, V. W., Rabbani, R., Zarychanski, R., & Abou-Setta, A. M. (2020). Resveratrol for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011919.pub2>

- Ji, W., Sun, J., Hu, Z., & Sun, B. (2022). Resveratrol protects against atherosclerosis by downregulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis model mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(6), 414. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11341>
- Johnson, H. (2021). *The Story of Wine: From Noah to Now*. Academie Du Vin Library Ltd.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Kalli, E., Lappa, I., Bouchagier, P., Tarantilis, P. A., & Skotti, E. (2018). Novel application and industrial exploitation of winery by-products. *Bioresources and Bioprocessing*, 5(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s40643-018-0232-6>
- Kaur, A., Tiwari, R., Tiwari, G., & Ramachandran, V. (2022). Resveratrol: A Vital Therapeutic Agent with Multiple Health Benefits. *Drug Research*, 72(01), 5–17. <https://doi.org/10.1055/a-1555-2919>
- kazemi, S., Hosseingholian, A., Gohari, S. D., Feirahi, F., Moammeri, F., Mesbahian, G., Moghaddam, Z. S., & Ren, Q. (2023). Recent advances in green synthesized nanoparticles: from production to application. *Materials Today Sustainability*, 24, 100500. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2023.100500>
- Khan, S., Sharma, A., & Jain, V. (2023). An Overview of Nanostructured Lipid Carriers and its Application in Drug Delivery through Different Routes. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 13(3), 446–460. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.056>
- Khandare, J., & Minko, T. (2006). Polymer–drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. *Progress in Polymer Science*, 31(4), 359–397. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004>
- Kim, D., Wijarnprecha, K., Cholankeril, G., & Ahmed, A. (2024). Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and all-cause/cause-specific mortality among adults in the United States. *Journal of Hepatology*, 80(2), e79–e81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.014>

- Koc, T. Y., Dogan, S., & Karadayi, M. (2024). Potential Using of Resveratrol and Its Derivatives in Medicine. *The Eurasian Journal of Medicine*, 56(2), 136–141. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2024.24392>
- Koklesova, L., Jakubikova, J., Cholujova, D., Samec, M., Mazurakova, A., Šudomová, M., Pec, M., Hassan, S. T. S., Biringer, K., Büsselberg, D., Hurtova, T., Golubnitschaja, O., & Kubatka, P. (2023). Phytochemical-based nanodrugs going beyond the state-of-the-art in cancer management—Targeting cancer stem cells in the framework of predictive, preventive, personalized medicine. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1121950>
- Komorowska, D., Gajewska, A., Hikisz, P., Bartosz, G., & Rodacka, A. (2021). Comparison of the Effects of Resveratrol and Its Derivatives on the Radiation Response of MCF-7 Breast Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9511. <https://doi.org/10.3390/ijms22179511>
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390/nu12020457>
- Koushki, M., Amiri-Dashatan, N., Ahmadi, N., Abbaszadeh, H., & Rezaei-Tavirani, M. (2018). Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Science & Nutrition*, 6(8), 2473–2490. <https://doi.org/10.1002/fsn3.855>
- Koushki, M., Farahani, M., Farrokhi Yekta, R., Frazizadeh, N., Bahari, P., Parsamanesh, N., Chiti, H., Chahkandi, S., Fridoni, M., & Amiri-Dashatan, N. (2024). Potential role of resveratrol in prevention and therapy of diabetic complications: a critical review. *Food & Nutrition Research*. <https://doi.org/10.29219/fnr.v68.9731>
- Koushki, M., Farahani, M., Yekta, R. F., Frazizadeh, N., Bahari, P., Parsamanesh, N., Chiti, H., Chahkandi, S., Fridoni, M., & Amiri-Dashatan, N. (2024). Potential role of resveratrol in prevention and therapy of diabetic complications: a critical review. *Food & Nutrition Research*, 68. <https://doi.org/10.29219/fnr.v68.9731>
- Kowalczewski, P. Ł., & Zembrzuska, J. (2023). Advances in Biological Activities and Application of Plant Extracts. *Applied Sciences*, 13(16), 9324. <https://doi.org/10.3390/app13169324>

- Kumar, A., Kurmi, B. Das, Singh, A., & Singh, D. (2022). Potential role of resveratrol and its nano-formulation as anti-cancer agent. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, 643–658. <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00105>
- Kumar, P., Sharma, N., Ranjan, R., Kumar, S., Bhat, Z. F., & Jeong, D. K. (2013). Perspective of Membrane Technology in Dairy Industry: A Review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 26(9), 1347–1358. <https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13082>
- Kursvietiene, L., Kopustinskiene, D. M., Staneviciene, I., Mongirdiene, A., Kubová, K., Masteikova, R., & Bernatoniene, J. (2023a). Anti-Cancer Properties of Resveratrol: A Focus on Its Impact on Mitochondrial Functions. *Antioxidants*, 12(12), 2056. <https://doi.org/10.3390/antiox12122056>
- Kursvietiene, L., Kopustinskiene, D. M., Staneviciene, I., Mongirdiene, A., Kubová, K., Masteikova, R., & Bernatoniene, J. (2023b). Anti-Cancer Properties of Resveratrol: A Focus on Its Impact on Mitochondrial Functions. *Antioxidants*, 12(12), 2056. <https://doi.org/10.3390/antiox12122056>
- Kuršvietienė, L., Stanevičienė, I., Mongirdienė, A., & Bernatoniėnė, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina*, 52(3), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.03.003>
- Lavrador da Silva, A., João Fernão-Pires, M., & Bianchi-de-Aguiar, F. (2018). Portuguese vines and wines: heritage, quality symbol, tourism asset. *Ciência e Técnica Vitivinícola*, 33(1), 31–46. <https://doi.org/10.1051/ctv/20183301031>
- Li, H., Zheng, F., Zhang, Y., Sun, J., Gao, F., & Shi, G. (2022). Resveratrol, novel application by preconditioning to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury in mice through regulate <sc>AMPK</sc> pathway and autophagy level. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(15), 4216–4229. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17431>
- Li, W., Jiao, B., Li, S., Faisal, S., Shi, A., Fu, W., Chen, Y., & Wang, Q. (2022). Recent Advances on Pickering Emulsions Stabilized by Diverse Edible Particles: Stability Mechanism and Applications. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.864943>

- Liao, H., Huang, J., Liu, J., Chen, Y., Zhu, H., Li, X., Wen, J., Xiang, Q., & Yang, Q. (2023). Resveratrol Inhibits Activation of Microglia after Stroke through Triggering Translocation of Smo to Primary Cilia. *Journal of Personalized Medicine*, *13*(2), 268. <https://doi.org/10.3390/jpm13020268>
- Liu, J., Bai, J., Shao, C., Yao, S., Xu, R., Duan, S., Wang, L., Xu, Y., & Yang, Y. (2023). Optimization of ultrasound-assisted aqueous two-phase extraction of polysaccharides from seabuckthorn fruits using response methodology, physicochemical characterization and bioactivities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *103*(6), 3168–3183. <https://doi.org/10.1002/jsfa.12283>
- Liu, Y., Liu, Y., Chen, H., Yao, X., Xiao, Y., Zeng, X., Zheng, Q., Wei, Y., Song, C., Zhang, Y., Zhu, P., Wang, J., & Zheng, X. (2015). Synthetic Resveratrol Derivatives and Their Biological Activities: A Review. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, *05*(04), 97–105. <https://doi.org/10.4236/ojmc.2015.54006>
- Lu, D.-Y. (2015). Drug combinations. In *Personalized Cancer Chemotherapy* (pp. 37–41). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100346-6.00006-6>
- Lv, Y., Li, W., Liao, W., Jiang, H., Liu, Y., Cao, J., Lu, W., & Feng, Y. (2024). Nano-Drug Delivery Systems Based on Natural Products. *International Journal of Nanomedicine*, *Volume 19*, 541–569. <https://doi.org/10.2147/IJN.S443692>
- Maicas, S., & Mateo, J. J. (2020). Sustainability of Wine Production. *Sustainability*, *12*(2), 559. <https://doi.org/10.3390/su12020559>
- Mansour, A., Romani, M., Acharya, A. B., Rahman, B., Verron, E., & Badran, Z. (2023). Drug Delivery Systems in Regenerative Medicine: An Updated Review. *Pharmaceutics*, *15*(2), 695. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020695>
- Mascarenhas-Melo, F., Araújo, A., Rodrigues, M., Mathur, A., Gonçalves, M., Tanwar, K., Heidarizadeh, F., Nejaddehbashi, F., Rahdar, A., Mazzola, P., Veiga, F., & Paiva-Santos, A. (2023). Dermatological Bioactivities of Resveratrol and Nanotechnology Strategies to Boost Its Efficacy—An Updated Review. *Cosmetics*, *10*(3), 68. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030068>
- Meng, X., Zhou, J., Zhao, C.-N., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2020). Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods*, *9*(3), 340. <https://doi.org/10.3390/foods9030340>

- Mikolajková, M., Ladicka, N., Janusova, M., Ondrova, K., Mikulaskova, H. K., & Dordevic, D. (2021). Resveratrol content in wine – resveratrol biochemical properties. *MASO INTERNATIONAL – JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*, *11*(1), 31–38. <https://doi.org/10.2478/mjfst-2022-0005>
- Minocha, T., Birla, H., Obaid, A. A., Rai, V., Sushma, P., Shivamallu, C., Moustafa, M., Al-Shehri, M., Al-Emam, A., Tikhonova, M. A., Yadav, S. K., Poeggeler, B., Singh, D., & Singh, S. K. (2022). Flavonoids as Promising Neuroprotectants and Their Therapeutic Potential against Alzheimer’s Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2022*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2022/6038996>
- Moehring, M. J., & Harrington, P. de B. (2022). Analysis of Wine and Its Use in Tracing the Origin of Grape Cultivation. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, *52*(8), 1901–1912. <https://doi.org/10.1080/10408347.2021.1925082>
- Monmai, C., Kim, J.-S., & Baek, S.-H. (2024). Anti-Inflammatory Efficacy of Resveratrol-Enriched Rice Callus Extract on Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Macrophages. *Immuno*, *4*(2), 131–146. <https://doi.org/10.3390/immuno4020009>
- Montalvo-Falcón, J. V., Sánchez-García, E., Marco-Lajara, B., & Martínez-Falcó, J. (2023). Sustainability Research in the Wine Industry: A Bibliometric Approach. *Agronomy*, *13*(3), 871. <https://doi.org/10.3390/agronomy13030871>
- Mooli, R. G. R., Mukhi, D., & Ramakrishnan, S. K. (2022). Oxidative Stress and Redox Signaling in the Pathophysiology of Liver Diseases. In *Comprehensive Physiology* (pp. 3167–3192). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c200021>
- Moradi, S., Koushesh Saba, M., Sadeghi, S., Inglese, P., & Liguori, G. (2024). Changes in Biochemical and Bioactive Compounds in Two Red Grape Cultivars during Ripening and Cold Storage. *Agronomy*, *14*(3), 487. <https://doi.org/10.3390/agronomy14030487>
- Moraes, D. S., Moreira, D. C., Andrade, J. M. O., & Santos, S. H. S. (2020). Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects. *IBRO Reports*, *9*, 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2020.06.004>
- Moynihan, K. A., Grimm, A. A., Plueger, M. M., Bernal-Mizrachi, E., Ford, E., Cras-Méneur, C., Permutt, M. A., & Imai, S. (2005). Increased dosage of mammalian Sir2

- in pancreatic  $\beta$  cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metabolism*, 2(2), 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.07.001>
- Nawaz, W., Zhou, Z., Deng, S., Ma, X., Ma, X., Li, C., & Shu, X. (2017). Therapeutic Versatility of Resveratrol Derivatives. *Nutrients*, 9(11), 1188. <https://doi.org/10.3390/nu9111188>
- Ndlovu, E., van Staden, J., & Maphosa, M. (2021). Morpho-physiological effects of moisture, heat and combined stresses on *Sorghum bicolor* [Moench (L.)] and its acclimation mechanisms. *Plant Stress*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.stress.2021.100018>
- Nemzer, B., Kalita, D., Yashin, A. Y., & Yashin, Y. I. (2021a). Chemical Composition and Polyphenolic Compounds of Red Wines: Their Antioxidant Activities and Effects on Human Health—A Review. *Beverages*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.3390/beverages8010001>
- Nemzer, B., Kalita, D., Yashin, A. Y., & Yashin, Y. I. (2021b). Chemical Composition and Polyphenolic Compounds of Red Wines: Their Antioxidant Activities and Effects on Human Health—A Review. *Beverages*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.3390/beverages8010001>
- Nguyen, L., Li, M., Woo, S., & You, Y. (2019). Development of Prodrugs for PDT-Based Combination Therapy Using a Singlet-Oxygen-Sensitive Linker and Quantitative Systems Pharmacology. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2198. <https://doi.org/10.3390/jcm8122198>
- Niculescu, V.-C., & Ionete, R.-E. (2023). An Overview on Management and Valorisation of Winery Wastes. *Applied Sciences*, 13(8), 5063. <https://doi.org/10.3390/app13085063>
- Nikdouz, A., & Orso, F. (2023). Emerging roles of 3D-culture systems in tackling tumor drug resistance. *Cancer Drug Resistance*, 6(4), 788–804. <https://doi.org/10.20517/cdr.2023.93>
- OIV. (2022). *State of the World Vine and Wine Sector., 2021.* <https://www.oiv.int/public/medias/8778/eng-state-of-the-world-vine-and-wine-sector-april-2022-v6.pdf>

- Olufunmilayo, E. O., Gerke-Duncan, M. B., & Holsinger, R. M. D. (2023). Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants*, *12*(2), 517. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>
- Othman, N. H., Alias, N. H., Fuzil, N. S., Marpani, F., Shahrudin, M. Z., Chew, C. M., David Ng, K. M., Lau, W. J., & Ismail, A. F. (2021). A Review on the Use of Membrane Technology Systems in Developing Countries. *Membranes*, *12*(1), 30. <https://doi.org/10.3390/membranes12010030>
- Oubannin, S., Bijla, L., Ahmed, M. N., Ibourki, M., El Kharrassi, Y., Devkota, K., Bouyahya, A., Maggi, F., Caprioli, G., Sakar, E. H., & Gharby, S. (2024). Recent advances in the extraction of bioactive compounds from plant matrices and their use as potential antioxidants for vegetable oils enrichment. *Journal of Food Composition and Analysis*, *128*, 105995. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2024.105995>
- Pan, M., Lai, C., Wu, J., & Ho, C. (2011). Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds. *Molecular Nutrition & Food Research*, *55*(1), 32–45. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000412>
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2*(5), 270–278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- Pastor, R. F., Restani, P., Di Lorenzo, C., Orgiu, F., Teissedre, P.-L., Stockley, C., Ruf, J. C., Quini, C. I., García Tejedor, N., Gargantini, R., Aruani, C., Prieto, S., Murgo, M., Videla, R., Penissi, A., & Iermoli, R. H. (2019). Resveratrol, human health and winemaking perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(8), 1237–1255. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1400517>
- Patel, P., Garala, K., Singh, S., Prajapati, B. G., & Chittasupho, C. (2024). Lipid-Based Nanoparticles in Delivering Bioactive Compounds for Improving Therapeutic Efficacy. *Pharmaceuticals*, *17*(3), 329. <https://doi.org/10.3390/ph17030329>
- Petrovic, S. M., & Barbinta-Patrascu, M.-E. (2023). Organic and Biogenic Nanocarriers as Bio-Friendly Systems for Bioactive Compounds' Delivery: State-of-the Art and Challenges. *Materials*, *16*(24), 7550. <https://doi.org/10.3390/ma16247550>
- Poulsen, M. M., Vestergaard, P. F., Clasen, B. F., Radko, Y., Christensen, L. P., Stødkilde-Jørgensen, H., Møller, N., Jessen, N., Pedersen, S. B., & Jørgensen, J. O.

- L. (2013). High-Dose Resveratrol Supplementation in Obese Men. *Diabetes*, 62(4), 1186–1195. <https://doi.org/10.2337/db12-0975>
- Powell, T., Bowra, S., & Cooper, H. J. (2016). Subcritical Water Processing of Proteins: An Alternative to Enzymatic Digestion? *Analytical Chemistry*, 88(12), 6425–6432. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01013>
- Prakash, V., Bose, C., Sunilkumar, D., Cherian, R. M., Thomas, S. S., & Nair, B. G. (2024). Resveratrol as a Promising Nutraceutical: Implications in Gut Microbiota Modulation, Inflammatory Disorders, and Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3370. <https://doi.org/10.3390/ijms25063370>
- Premnath, M., & Zubair, M. (2024). *Chromatography*. StatPearls .
- Qiu, S., Cai, Y., Yao, H., Lin, C., Xie, Y., Tang, S., & Zhang, A. (2023a). Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
- Qiu, S., Cai, Y., Yao, H., Lin, C., Xie, Y., Tang, S., & Zhang, A. (2023b). Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
- Robinson, E. T. (2014). *Communications Handbook for Clinical Trials: Strategies, Tips and Tools to Manage Controversy, Convey Your Message and Disseminate Results* . Family Health International.
- Saad, N. M., Sekar, M., Gan, S. H., Lum, P. T., Vaijanathappa, J., & Ravi, S. (2020). Resveratrol: Latest Scientific Evidences of its Chemical, Biological Activities and Therapeutic Potentials. *Pharmacognosy Journal*, 12(6s), 1779–1791. <https://doi.org/10.5530/pj.2020.12.240>
- Sainz-García, A., González-Marcos, A., Múgica-Vidal, R., Muro-Fraguas, I., Gallarta-González, F., González-Arenzana, L., López-Alfaro, I., Santamaría, P., Escribano-Viana, R., Sainz-García, E., & Alba-Elías, F. (2023). Wine corks decontamination using plasma activated water. *Current Research in Food Science*, 7, 100639. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2023.100639>
- Šajin, N. (2023). *Geographical indications for wine, spirit drinks and agricultural product*.

[https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2023/747899/EPRS\\_ATA\(2023\)747899\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/ATAG/2023/747899/EPRS_ATA(2023)747899_EN.pdf)

Salehi, B., Mishra, A., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2018a). Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>

Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P. V. T., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2018b). Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>

Salla, M., Karaki, N., El Kaderi, B., Ayoub, A. J., Younes, S., Abou Chahla, M. N., Baksh, S., & El Khatib, S. (2024). Enhancing the Bioavailability of Resveratrol: Combine It, Derivatize It, or Encapsulate It? *Pharmaceutics*, 16(4), 569. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040569>

Sato, N., Kishida, M., Nakano, M., Hirata, Y., & Tanaka, T. (2020). Metabolic Engineering of Shikimic Acid-Producing *Corynebacterium glutamicum* From Glucose and Cellobiose Retaining Its Phosphotransferase System Function and Pyruvate Kinase Activities. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.569406>

Sergides, C., CHIRILĂ, M., SILVESTRO, L., PITTA, D., & PITTAS, A. (2016). Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11(1), 164–170. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2895>

Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2084. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>

Shati, A. A., & Alfaifi, M. Y. (2019). Trans-resveratrol Inhibits Tau Phosphorylation in the Brains of Control and Cadmium Chloride-Treated Rats by Activating PP2A and PI3K/Akt Induced-Inhibition of GSK3 $\beta$ . *Neurochemical Research*, 44(2), 357–373. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2683-8>

- Shi, H., & Zhao, Y. (2024). Modulation of Tau Pathology in Alzheimer's Disease by Dietary Bioactive Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 831. <https://doi.org/10.3390/ijms25020831>
- Shoaei Matin, S., Shidfar, F., Naderi, N., Amin, A., Hosseini-Baharanchi, F. S., & Dehnad, A. (2022). The Effect of Synbiotic Consumption on Serum NTproBNP, hsCRP and Blood Pressure in Patients With Chronic Heart Failure: A Randomized, Triple-Blind, Controlled Trial. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.822498>
- Singh, A. P., Singh, R., Verma, S. S., Rai, V., Kaschula, C. H., Maiti, P., & Gupta, S. C. (2019). Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Medicinal Research Reviews*, 39(5), 1851–1891. <https://doi.org/10.1002/med.21565>
- Sivakumar, B. (2013). Identification and Characterization of Process Related Impurities of Trans-Resveratrol. *Scientia Pharmaceutica*, 81(3), 683–695. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1301-17>
- Smoliga, J. M., Baur, J. A., & Hausenblas, H. A. (2011). Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 55(8), 1129–1141. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100143>
- Smoliga, J. M., Vang, O., & Baur, J. A. (2012). Challenges of Translating Basic Research Into Therapeutics: Resveratrol as an Example. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 67A(2), 158–167. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr062>
- Somkuwar, R. G., Bhange, M. A., Oulkar, D. P., Sharma, A. K., & Ahammed Shabeer, T. P. (2018). Estimation of polyphenols by using HPLC–DAD in red and white wine grape varieties grown under tropical conditions of India. *Journal of Food Science and Technology*, 55(12), 4994–5002. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3438-x>
- Song, X., Liu, C., Zhang, Y., Xiao, X., Han, G., Sun, K., Liu, S., Zhang, Z., Dong, C., Zheng, Y., Chen, X., Xu, T., Liu, Y., & Li, Y. (2023). Sustainable extraction of ligustilide and ferulic acid from Angelicae Sinensis Radix, for antioxidant and anti-inflammatory activities. *Ultrasonics Sonochemistry*, 94, 106344. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2023.106344>

- Springmann, M., Clark, M., Mason-D’Croz, D., Wiebe, K., Bodirsky, B. L., Lassaletta, L., de Vries, W., Vermeulen, S. J., Herrero, M., Carlson, K. M., Jonell, M., Troell, M., DeClerck, F., Gordon, L. J., Zurayk, R., Scarborough, P., Rayner, M., Loken, B., Fanzo, J., ... Willett, W. (2018). Options for keeping the food system within environmental limits. *Nature*, *562*(7728), 519–525. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0594-0>
- Szyller, J., Jagielski, D., & Bil-Lula, I. (2022). Antioxidants in Arrhythmia Treatment—Still a Controversy? A Review of Selected Clinical and Laboratory Research. *Antioxidants*, *11*(6), 1109. <https://doi.org/10.3390/antiox11061109>
- Tabeshpour, J., Mehri, S., Shaebani Behbahani, F., & Hosseinzadeh, H. (2018). Protective effects of *Vitis vinifera* (grapes) and one of its biologically active constituents, resveratrol, against natural and chemical toxicities: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, *32*(11), 2164–2190. <https://doi.org/10.1002/ptr.6168>
- Talib, W. H., Alsayed, A. R., Farhan, F., & Al Kury, L. T. (2020). Resveratrol and Tumor Microenvironment: Mechanistic Basis and Therapeutic Targets. *Molecules*, *25*(18), 4282. <https://doi.org/10.3390/molecules25184282>
- Tang, C.-H., Chen, H.-L., & Dong, J.-R. (2023). Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) and Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) as Food-Grade Nanovehicles for Hydrophobic Nutraceuticals or Bioactives. *Applied Sciences*, *13*(3), 1726. <https://doi.org/10.3390/app13031726>
- Theodotou, M., Fokianos, K., Mouzouridou, A., Konstantinou, C., Aristotelous, A., Prodromou, D., & Chrysikou, A. (2017). The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *13*(1), 295–301. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3958>
- Tıraş, Z. Ş. E., Okur, H. H., Günay, Z., & Yıldırım, H. K. (2022). Different approaches to enhance resveratrol content in wine. *Ciência e Técnica Vitivinícola*, *37*(1), 13–28. <https://doi.org/10.1051/ctv/ctv20223701013>
- Toader, C., Dobrin, N., Brehar, F.-M., Popa, C., Covache-Busuioc, R.-A., Glavan, L. A., Costin, H. P., Bratu, B.-G., Corlatescu, A. D., Popa, A. A., & Ciurea, A. V. (2023). From Recognition to Remedy: The Significance of Biomarkers in

- Neurodegenerative Disease Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16119. <https://doi.org/10.3390/ijms242216119>
- Tomé-Carneiro, J., Larrosa, M., González-Sarriás, A., Tomás-Barberán, F., García-Conesa, M., & Espín, J. (2013). Resveratrol and Clinical Trials: The Crossroad from In Vitro Studies to Human Evidence. *Current Pharmaceutical Design*, 19(34), 6064–6093. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990407>
- van Wezenbeek, J., Canada, J. M., Ravindra, K., Carbone, S., Trankle, C. R., Kadariya, D., Buckley, L. F., Del Buono, M., Billingsley, H., Viscusi, M., Wohlford, G. F., Arena, R., Van Tassell, B., & Abbate, A. (2018). C-Reactive Protein and N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Levels Correlate With Impaired Cardiorespiratory Fitness in Patients With Heart Failure Across a Wide Range of Ejection Fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00178>
- Vendramin, V., Viel, A., & Vincenzi, S. (2021). Caftaric Acid Isolation from Unripe Grape: A “Green” Alternative for Hydroxycinnamic Acids Recovery. *Molecules*, 26(4), 1148. <https://doi.org/10.3390/molecules26041148>
- Vernousfaderani, E. K., Akhtari, N., Rezaei, S., Rezaee, Y., Shiranirad, S., Mashhadi, M., Hashemi, A., Khankandi, H. P., & Behzad, S. (2021). Resveratrol and Colorectal Cancer: A Molecular Approach to Clinical Researches. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(29), 2634–2646. <https://doi.org/10.2174/1568026621666211105093658>
- Vinha, A. F. da, Silva, C. S. e, Sousa, G. de M. e, Moutinho, C. G., Brenha, J., & Sampaio, R. (2023). Nutraceuticals based on Portuguese grape pomaces as a potential additive in food products. *Brazilian Journal of Food Technology*, 26. <https://doi.org/10.1590/1981-6723.02023>
- Viola, A. M. C. (2016). *RESVERATROL: DO LABORATÓRIO À CLÍNICA* [Mestrado ]. UNIVERSIDADE DE COIMBRA.
- Walle, T. (2011a). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9–15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>
- Walle, T. (2011b). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9–15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>

- Walle, T. (2011c). Bioavailability of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 9–15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>
- Wang, Q., Yu, Q., & Wu, M. (2022). Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948889>
- Williamson, R. , et. al. (2018). *The Future of Precision Medicine in Australia*.
- Wong, R. H. X., Berry, N. M., Coates, A. M., Buckley, J. D., Bryan, J., Kunz, I., & Howe, P. R. C. (2013). Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *Journal of Hypertension*, 31(9), 1819–1827. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328362b9d6>
- Wu, D., Yang, Z., Li, J., Huang, H., Xia, Q., Ye, X., & Liu, D. (2024). Optimizing the Solvent Selection of the Ultrasound-Assisted Extraction of Sea Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Pomace: Phenolic Profiles and Antioxidant Activity. *Foods*, 13(3), 482. <https://doi.org/10.3390/foods13030482>
- Wu, J. M., & Hsieh, T. (2011). Resveratrol: a cardioprotective substance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 16–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05854.x>
- Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., & Li, H.-B. (2010). Biological Activities of Polyphenols from Grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(2), 622–646. <https://doi.org/10.3390/ijms11020622>
- Xie, X., Wu, C., Hao, Y., Wang, T., Yang, Y., Cai, P., Zhang, Y., Huang, J., Deng, K., Yan, D., & Lin, H. (2023). Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1301093>
- Xuan, L., Ju, Z., Skonieczna, M., Zhou, P., & Huang, R. (2023). Nanoparticles-induced potential toxicity on human health: Applications, toxicity mechanisms, and evaluation models. *MedComm*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/mco2.327>
- Yadav, V., C, M., & Kumarasamy, M. (2024). Natural products as potential modulators of pro-inflammatory cytokines signalling in Alzheimer’s disease. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, 5, 100048. <https://doi.org/10.1016/j.bbii.2024.100048>

- Yilmaz, T., Ates, F., Turan, M., Hatterman-Valenti, H., & Kaya, O. (2024). Dynamics of Sugars, Organic Acids, Hormones, and Antioxidants in Grape Varieties ‘Italia’ and ‘Bronx Seedless’ during Berry Development and Ripening. *Horticulturae*, *10*(3), 229. <https://doi.org/10.3390/horticulturae10030229>
- Zamora-Ros, R., Urpi-Sarda, M., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., Arós, F., Fitó, M., Lapetra, J., Estruch, R., & Andres-Lacueva, C. (2012). High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacological Research*, *65*(6), 615–620. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.03.009>
- Zhang, T., Kim, B. M., & Lee, T. H. (2024). Death-associated protein kinase 1 as a therapeutic target for Alzheimer’s disease. *Translational Neurodegeneration*, *13*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40035-023-00395-5>
- Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2013*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/316523>
- Zhou, D.-D., Luo, M., Huang, S.-Y., Saimaiti, A., Shang, A., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2021). Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2021*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2021/9932218>
- Zhou, L., Jiang, B., Zhang, T., & Li, S. (2019). Ultrasound-assisted aqueous two-phase extraction of resveratrol from the enzymatic hydrolysates of *Polygonum cuspidatum*. *Food Bioscience*, *31*, 100442. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2019.100442>
- Zupančič, Š., Lavrič, Z., & Kristl, J. (2015). Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *93*, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.002>