

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

SÍNTESE E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS DERIVADOS DE ESTILBENOS

MONIQUE GONÇALVES

Araraquara-SP
2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

SÍNTESE E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS DERIVADOS DE ESTILBENOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista, para obtenção do grau de
Farmacêutica-Bioquímica.

Acadêmica: Monique Gonçalves
Orientador: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

Araraquara-SP
2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pais Rozeli e Aparecido pelo amor, dedicação e companheirismo durante a realização deste trabalho e por todos os anos que se passaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda força e amparo nos momentos que mais precisei.

Aos meus pais Rozeli e Aparecido por todo apoio, amor e carinho que me deram durante esses anos.

Ao meu orientador, Profº Dr. Jean Leandro dos Santos, pela orientação, generosidade, incentivo e ensinamentos prestados.

As minhas amigas Luana e Mayara, que mesmo distante me acompanharam nessa trajetória torcendo pelas minhas conquistas e sucesso e as amigas, Marina, Camila e Lenita pela força, carinho e amizade que me deram nesses anos de faculdade.

Aos graduandos, pós-graduandos, professores e técnicos dos Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (Lapdesf) e de Farmacognosia, pela amizade e companheirismo.

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	17
3. JUSTIFICATIVA.....	18
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
5. DESENVOLVIMENTO.....	20
5.1. RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	20
5.1.1. ATHEROSCLEROSE.....	21
5.1.2. HIPERTENSÃO.....	26
5.2. RESVERATROL NAS DOENÇAS METABÓLICAS.....	27
5.2.1. DIABETES.....	28
5.2.2. OBESIDADE.....	30
5.2.3. DISLIPIDEMIAS.....	34
5.3. RESVERATROL NOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS.....	38
5.3.1. OSTEOPATRIA.....	38
5.4. RESVERATROL EM NEOPLASIAS.....	43
5.5. SÍNTESE DO RESVERATROL.....	48
5.5.1. SÍNTESE QUÍMICA DO RESVERATROL.....	49
5.5.1.1. SÍNTESE DE WITTIG.....	49
5.5.1.2. SÍNTESE DE HECK.....	52
6. CONCLUSÃO.....	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56

RESUMO

O resveratrol (3, 5, 4'-trihidroxiestilbeno) é um polifenol natural encontrado, principalmente nas cascas das uvas. Este composto possui propriedades anti-inflamatórias, auxiliando assim nas doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, devido a sua ação de inibição de vasodilatadores como o NO, possui atividades antioxidantes agindo na inibição da oxidação das LDLs e contribui no tratamento das neoplasias atuando principalmente, em cânceres como o uterino, ovariano e o colorretal.

Apesar de inúmeras comprovações de suas propriedades farmacológicas, há poucos estudos sobre sua síntese, as principais rotas existentes são as de Wittig e Heck.

Nesta revisão bibliográfica serão abordadas as principais propriedades farmacológicas deste composto, mostrando seus benefícios e sua eficácia à sua saúde humana, além de rotas sintéticas de baixo custo e complexidade de execução para a produção industrial deste estilbeno de origem natural.

Palavras chaves: resveratrol, propriedades farmacológicas, rotas sintéticas.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estrutura molecular plana do resveratrol.....	14
FIGURA 2. Reação de Mizoroki-Heck.....	16
FIGURA 3. Fisiopatologia da Aterosclerose.....	22
FIGURA 4. Fatores de risco para aterosclerose.....	32
FIGURA 5. Representação esquemática do processo de biossíntese do resveratrol.....	48
FIGURA 6. Reação de Wittig.....	50
FIGURA 7. Estrutura química do resveratrol e do DMU-212.....	51
FIGURA 8. Representação simplificada da reação de Heck.....	52
FIGURA 9. Acoplamento de Heck descarbonilativo para síntese do resveratrol.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
ROS	Espécies reativas de oxigênio
ET-1	Endotelina-1
NF-κB	Fator de transcrição nuclear kappa-beta
TNF-α	Fator de necrose tumoral
NOS	Óxido nítrico sintase
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
ICAM-1	Molécula intercelular de adesão-1
AP-1	Ativador de proteína-1
SN₂	Substituição nucleofílica 2
DCVs	Doença cardiovasculares
AVC	Acidente vascular cerebral
IL-6	Interleucina-6
NO	Óxido nítrico
eNOS	Óxido nítrico endotelial
ERK	Quinases signal regulamentadas
PGE2	Prostaglandinas-2
IL-8	Interleucina-8
ADP	Adenosina difosfato
iNOS	Induzível de óxido nítrico sintase
DNA	Ácido desoxirribonucleico dependente proteína quinase

DNA-PKcs	Ácido desoxirribonucleico
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
STZ	Estreptozotocina
SIRT1	Sirtuína-1
NAD⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
PGC-1α	Proliferador de peroxissomo desacetilase alfa-1
NADH	Adenina nicotinamida dinucleótido-dependente
GPDH	Glicerol-3-fosfato desidrogenase
vs	Versus
PAI	Plasminogênio-1
t-PA	tecidos ativadores de plasminogênio
NO-cGMP	Óxido nítrico de guanosina-monofosfato cíclica
apo E^{-/-}	Apoliprotéina E
HDL-C/ total-C	Lipoproteínas de alta densidade de colesterol total
apo AI	Apoliprotéina A um
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HMG-CoA	Hidroxi-3-metil-glutaril-CoA
IL-1	Interleucina-1
OA	Osteoartrite
MMPs	Metaloproteinases de matriz
VEFG	Fator de crescimento vascular endotelial
IL-1β	Interleucina- 1 beta
IκB-α	Fator nuclear-kappa-B-alfa

RNS	Espécies de nitrogênio reativo
CIT	Células Intersticiais da Teca
SOP	Síndrome do ovário policístico
G2-M	Fase de intervalo da mitose-2
S	Fase de síntese da mitose
G0-G1	Fase de intervalo da mitose-0/ Fase de intervalo da mitose-1
MCF7	Células de linha celular de adenocarcinoma de mama humana
HL60	Modelo de células de leucemia promielocítica humana
G1	Fase de intervalo da mitose-1
A431	Modelo de células de carcinoma epidermóide
Bcl-2	Células B de linfoma 2
COXs	Ciclo-oxigenases
COX-1	Ciclo-oxigenases-1
E6	Oncogenes virais-6
E7	Oncogenes virais-7
HPV-16	Papiloma vírus humano-16
HIF-1α	Fator induzível de hipóxia-1alfa
C-33 A	Modelo de célula de carcinoma cervical
Akt	Modelo de Proteína quinase
ERK1/ 2	Modelo de Proteína quinase 1 e 2
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
CCR	Câncer de colorretal
p53	Fator de supressão de tumores

BAX	Modelo de célula proteica de indução de apoptose
IKB	Proteína inibitória kappa B
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
DMSO	Dimetilsulfóxido ou sulfóxido de dimetilo
NiNPs	Nanopartículas de níquel
DMU-212	3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

β Letra grega beta

κ Letra grega kappa

μ Letra grega mi

α Letra grega alfa

γ Letra grega gama

1. INTRODUÇÃO

O consumo inicial de vinho ocorreu a 7000 anos, no Mediterrâneo, entretanto os estudos sobre seus efeitos benéficos surgiram em 1992 com a publicação do paradoxo francês, despertando à atenção da comunidade científica para os benefícios à saúde que os compostos do vinho apresentam (LAMUELA-RAVENTOS, 2004).

Em um dos mais conhecidos estudos, chamado “Paradoxo Francês”, explanam que, embora seja elevado na França o número de fumantes, o consumo de gorduras saturadas, níveis de colesterol e hipertensão em relação a outros países industrializados, os franceses possuem menor incidência de doenças cardiovasculares (WU et al., 2001; ALOCER et al., 2002; ZHUANG et al., 2003).

Profissionais da saúde recomendam o uso moderado do vinho tinto, pois o álcool presente no mesmo pode trazer problemas psicológicos e sociais, quando consumido em excesso. No entanto, o consumo de vinho tinto adequado oferece ao ser humano uma proteção maior à saúde que outras bebidas alcoólicas, atribuídas a compostos fenólicos presentes na casca da uva (BURNS et al., 2001).

Interessantemente, os resultados do programa MONICA[®], um sistema organizado de dados sobre doenças aterocoronarianas da Organização Mundial da Saúde – OMS - confirmaram que os níveis de mortalidade provocados por essas doenças são muito menores na França (WU et al., 2001; ALOCER et al., 2002; ZUHANG et al., 2003).

Os antioxidantes dietéticos, como aqueles presentes na uva, vêm atraindo considerável atenção como agentes preventivos e terapêuticos. Os compostos fenólicos constituem um dos grandes grupos de moléculas com propriedades

antioxidantes e são uma parte integrante da dieta em humanos (DE CASTRO & SOUZA, 2007).

O resveratrol (3, 5, 4'- triidroxiestilbeno) (Figura 1) é uma fitoalexina de ocorrência natural na uva, sintetizado na casca como resposta ao estresse causado pelo ataque fúngico (*Botrytis cinerea*, *Plasmopora vitcola*), dano mecânico e irradiação de luz ultravioleta. Dentre as plantas que sintetizam o resveratrol, as videiras (*vitis vinifera* e *vitis labrusca*) se destacam devido à elevada capacidade de biossíntese deste composto (FREMONT, 2000).

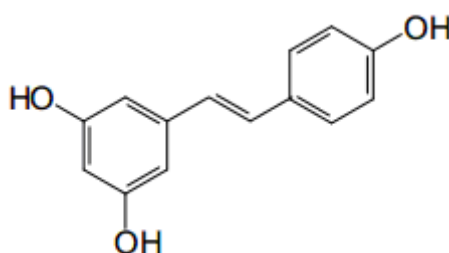


Figura 1. Estrutura molecular plana do resveratrol (Retirado de SOUZA et al., 2006).

E na película da uva, que ocorre a síntese do resveratrol em uma intensidade que reflete o nível de estresse sob o qual a videira é submetida (PAN, 2009). A concentração desta fitoalexina nos vinhos é relativamente elevada, principalmente no vinho tinto em decorrência do longo processo de maceração realizado durante sua fabricação. Embora sua concentração seja menor, os sucos de uva industrializados são considerados uma boa fonte de resveratrol para os abstêmios (SAUTTER et al., 2005).

O resveratrol é naturalmente sintetizado sob duas formas isômeras: trans-resveratrol (trans-3, 5, 4'-triidroxiestilbeno) e o cis-resveratrol (cis-3, 5, 4'-

triidroxiestilbeno). O isômero trans-resveratrol é convertido para cis-resveratrol na presença da luz visível, tornando-se a forma mais estável (SAUTTER et al., 2005). Porém, suas propriedades farmacocinéticas são menos favoráveis, uma vez que o composto tem pouca biodisponibilidade, baixa solubilidade em água e sua estrutura molecular é quimicamente instável (NEVES et al., 2013).

O resveratrol não é muito acessível economicamente, uma vez que, a substância pura pode chegar ao custo de R\$1.108,95 o preço do quilograma vendido nos sites pela internet. Com isso, alguns laboratórios de pesquisa estão em busca de técnicas menos expensivas e eficientes para sintetizar o composto, uma vez que, este apresenta propriedades farmacológicas expressivas como: nas doenças cardíacas, metabólicas, inflamatórias e neoplásicas.

Em 1979 George Wittig recebeu o prêmio Nobel de Química por seu trabalho em compostos orgânicos contendo fósforo, essa reação conhecida como Wittig é precursora para a obtenção de resveratrol e seus derivados (SILVEIRA, 2010).

Os iletos de fósforo são preparados através de duas reações. A primeira é uma reação SN_2 (Substituição Nucleofílica 2) entre um halometano, haloalcano primário ou com o nucleófilo trifenilfosfina. A segunda reação envolve um processo ácido-base, onde uma base de Lewis captura um hidrogênio ionizável, após a preparação do ileto de fósforo podemos realizar o mecanismo de reação de Wittig. O mecanismo é efetuado com uma cetona ou aldeído transformando-os em um alceno, pela substituição do oxigênio do reagente carbonílico ou do ileto (SILVEIRA, 2010).

Outra reação para obtenção de resveratrol é a reação de Mizoroki-Heck ou Heck, que foi desenvolvida pelo pesquisador Richard F. Heck, que no ano de 2010 compartilhou o prêmio Nobel (SÍTIO OFICIAL DO PRÊMIO NOBEL, 2010) com Ei-ichi Negishi (NEGISHI, 1976) e Akira Suzuki (MIYAURA, 1981; MARTINS, 2010), os

quais desenvolveram outras metodologias de formação de ligação carbono-carbono catalisadas por paládio. A reação de Heck se baseia no acoplamento, sob condições básicas e catálise de paládio, entre um alqueno (ALONSO, 2005) e um eletrófilo (MIZOROKI, T., 1971) que pode ser, por exemplo, um haleto ou um sulfonato de arila ou vinila (Figura 2) (ALONSO, 2005).

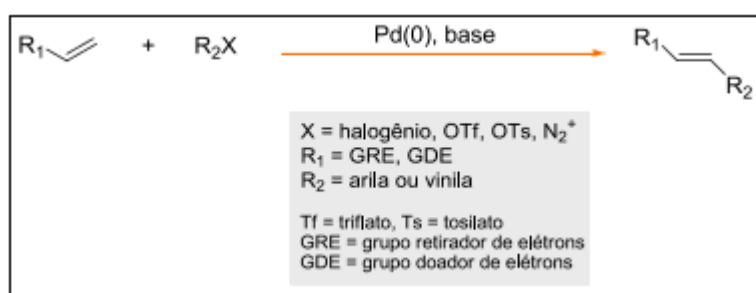


Figura 2. Reação de Mizoroki-Heck (retirada de ALONSO, 2005).

Por meio dessa reação, são produzidas olefinas funcionais (HECK, 1972) (Figura 2) de forma quimiosseletiva sob condições brandas de reação, podendo ser aplicada a uma variedade de substratos. O acoplamento de Heck foi aplicado à síntese de substâncias importantes, como fármacos e compostos naturais. (MARTINS, 2010)

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica das propriedades farmacológicas e processos de obtenção do resveratrol, a partir de uma análise crítica de artigos científicos relativos ao assunto.

3. JUSTIFICATIVA

A síntese do resveratrol e compostos análogos têm atraído à atenção acadêmica e industrial devido à vasta gama de propriedades farmacológicas úteis como: as cardiovasculares, metabólicas, inflamatórias e neoplásicas. Assim, a obtenção e a busca de aplicação farmacológica do resveratrol e derivados é uma etapa importante para descoberta de compostos mais ativos.

Neste trabalho, abordaremos as propriedades farmacológicas e sintéticas, para melhor entendermos esse composto tão benéfico à saúde humana.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O material estudado foi obtido por meio de pesquisas sistemáticas realizadas em bases de dados PubMed, Medline, Google Acadêmico; documentos institucionais internacionais e nacionais.

Os artigos e trabalhos da pesquisa foram selecionados através da técnica de “leitura flutuante”, uma leitura breve dos artigos, após esse processo foi analisada criticamente e informações duvidosas ou obtidas em fontes não indexadas não foram utilizados neste trabalho. As informações obtidas foram separadas de acordo com o conteúdo temático proposto no trabalho.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1. RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIVASCULARES

Nos países desenvolvidos, incluindo os Estados Unidos, a principal causa de morbidade e mortalidade na população ocorre por doença cardiovasculares (DCVs) (MURRAY & LOPEZ, 1997). Cerca de 100 milhões da população de americanos sofrem de algum tipo de doença cardiovascular incluindo portadores de hipertensão arterial, aterosclerose, doença cardíaca coronariana ou acidente vascular cerebral (AVC). Trinta e nove por cento de todas as mortes são causadas por uma doença cardíaca (PETROVSKI, 2011).

Para as mulheres, o risco aumenta de forma significativa após a menopausa, o que é facilitado por um estado de deficiência de estrogênio e é reduzido pela terapia de reposição deste hormônio (VARAS-LORENZO et al., 2000).

Embora haja medicamentos para controlar e prevenir as doenças cardiovasculares, medidas preventivas como uma boa alimentação e a prática de exercícios físicos, parecem ser necessários para diminuir a incidência de problemas cardíacos. A manutenção de um coração saudável é particularmente importante para aqueles com genética familiar de doenças coronárias incluindo hipertensão, ataque cardíaco e aterosclerose (PETROVSKI, 2011).

O resveratrol é considerado um potente antioxidante, desenvolvendo um papel importante na prevenção de doenças cardiovasculares, por exemplo, a aterosclerose em seres humanos (DE CASTRO & SOUZA, 2007).

5.1.2. Aterosclerose

A aterosclerose é uma palavra de origem grega *atero*, significa caldo ou pasta, e *esclerose*, corresponde a endurecimento é uma doença de caráter inflamatório da parede arterial causada por uma lesão na parede endotelial durante o estresse hemodinâmico e contínua condição de estresse oxidativo. A aterosclerose se caracteriza por ser uma inflamação e está envolvida em todas as fases de iniciação, desenvolvimento e ruptura da placa aterótica (HACKAM, 2003).

Este processo inflamatório e fibroproliferativo são resultantes da exagerada resposta a diferentes formas de danos ao endotélio e às células musculares lisas da parede arterial (GIANNINI, 1998).

Os principais alvos da doença são a aorta, as artérias coronárias e as cerebrais, embora qualquer artéria possa ser afetada, tendo como principais consequências o infarto do miocárdio, a isquemia cerebral e o aneurisma aórtico. (BADIMON, 1993; FUSTER, 1994).

A maioria das evidências implica especificamente que a hiperlipidemia é um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são o principal componente do colesterol sérico total, aumentado assim, o risco de doenças cardiovasculares (COTRAN & SCHOEN, 2000). As LDLs fixadas na parede endotelial sofrem processos de oxidação (Figura 3) e, por conseguinte, os monócitos atravessam o endotélio e se diferenciam em macrófagos, estes últimos possuem a capacidade de capturar essas LDLs modificadas em grandes quantidades e as transformam em células espumosas. Essas LDLs modificadas ou oxidadas são capturadas na membrana do macrófago pelos receptores de *scavenger* (depurador), transforma-o numa célula espumosa e inicia uma reação imune-inflamatória. As células espumosas se acumulam na íntima

e leva a formação da estria gordurosa, a etapa anterior da formação do ateroma (BROWN & GOLDSTEIN, 1983). As LDLs modificadas por oxidação desencadeiam uma resposta imunológica local de caráter inflamatório. As células musculares lisas da túnica média, ativadas por citocinas e fatores de crescimento liberados nas lesões, migram da íntima por quimiotaxia e proliferam contribuindo assim para a evolução das lesões formando a placa aterosclerótica completa (recoberta por tecido conjuntivo contendo macrófagos, células musculares lisas, células espumosas e linfócitos) (COTRAN & SCHOEN, 2000; MARTÍNEZ-GONZZÁLEZ, 2001).

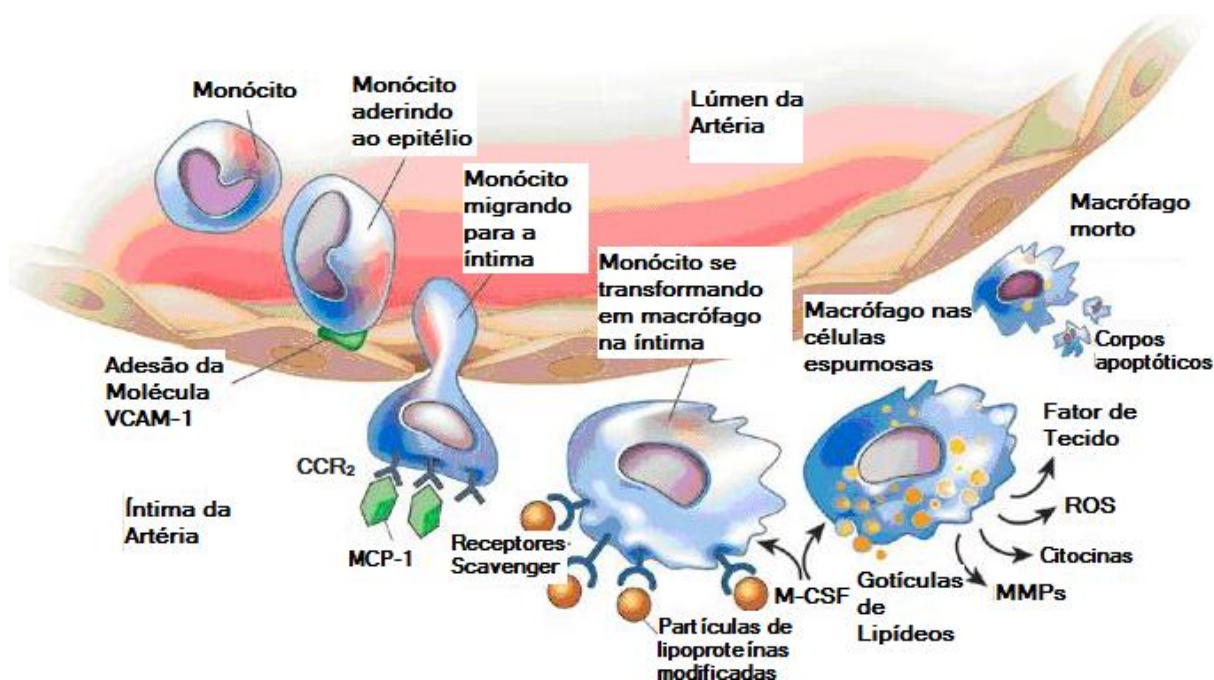


Figura 3. Fisiopatologia da Aterosclerose (Adaptado e retirado de LIBBY, P., 2002).

O resveratrol modula o metabolismo lipídico, inibe a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e a agregação plaquetária (FREMONT, 2000). Este estilbeno, *in vitro*, parece ser capaz de proteger a oxidação da LDL mais eficientemente do que aquela proteção feita por vitaminas A e E, que reduzem a formação de radicais livres atuando como antioxidantes (ROSS, 1998), o resveratrol induz o relaxamento

vascular por mecanismos dependentes e independentes de óxido nítrico, inibem muitas das reações celulares associadas à aterosclerose e inflamações, tais como a expressão endotelial de moléculas de adesão e liberação de citocinas dos leucócitos polimorfonucleares (DA LUZ & COIMBRA, 2001). Assim, o efeito benéfico do vinho tinto pode ser resultado, em parte, pela inibição na proliferação da musculatura lisa vascular, possuindo um importante papel em retardar o desenvolvimento da aterosclerose (ARAIM et al., 2002).

Tem-se demonstrado que o estresse oxidativo é capaz de alterar, de forma significativa, a função vascular. Elevados níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) estão envolvidas com a liberação de endotelina-1 (ET-1), um peptídeo vasoconstritor. Entretanto sua liberação pode ser atenuada pelo uso de antioxidantes (GRIENDLING & ALEXANDER, 1997), como concluíram Corder et al.(2001) quando descreveram que o resveratrol é um forte inibidor da endotelina-1, crucial no desenvolvimento da aterosclerose coronária.

Alguns estudos realizados nas aortas de ratos comprovam que o resveratrol auxilia no tratamento das injúrias vasculares, pois se observou que em baixas doses de resveratrol (10 mg/kg) aumenta a quantidade de células progenitoras endoteliais vindas da circulação, acelerando a melhora endotelial e a diminuição do espessamento da neo-íntima, o que foi extremamente favorável, haja visto que seu espessamento leva ao aumento do tônus vascular, adesão plaquetária e inflamação. Doses maiores (50 mg/kg) foram pouco efetivas na inibição da hiperplasia íntima, atuando como um estudo de curto prazo (4 semanas) (GU et al., 2006).

Quanto as doses recomendadas como prevenção no desenvolvimento de lesões cardiovasculares, especificamente a aterosclerose, há relatos de doses variáveis na literatura, Wang et al.(2005) e Castro (2008) utilizaram 3 mg/kg de peso

e observaram eficiência na diminuição da placa aterosclerótica em coelhos com ateroma induzido, Já os estudos de Wakabayashi (1999) observou na mesma espécie significativa diminuição na oxidação de LDL sanguínea utilizando 23 mg/kg/dia.

Há relatos de que uma dieta rica em polifenóis possa prevenir doenças cardiovasculares devido a presença de estruturas com capacidade antioxidante. O consumo de vinho tinto não afeta a expressão de antígenos das plaquetas sanguíneas de ativação dependente (BRUNELLO et al, 2001).

Dados atuais indicam um papel crucial de resveratrol na proteção cardiovascular (HAO, 2004). Estes polifenóis são os fitoquímicos mais importantes das uvas, porque eles possuem muitas atividades biológicas e de promoção de benefícios à saúde (LEIFERT, 2008).

O resveratrol, em macrófagos de murinos reduz a síntese proteica, através da diminuição da expressão gênica e a secreção de interleucina-6 (IL-6), que é o principal modulador da fase aguda da expressão gênica durante a inflamação (WANG et al., 2001). Além disso, o resveratrol pode regular a produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador, contrabalançando o efeito dos vasoconstritores de endotelina-1 (ET-1), (KINLAY et al., 2001; RUBBO, 2002; DAVIGNON, 2004; NICHOLSON, 2008), impedindo assim aterogênese endotelial (RUBBO, 2002).

O NO é um regulador central de vasodilatação e um fator essencial das funções vasculares; o resveratrol pode atuar nessa regulação ajudando assim na prevenção da aterosclerose. O aumento dos níveis de NO em células endoteliais é muito provável que sejam mediadas pelas células de óxido nítrico endoteliais (eNOS). Na verdade, há evidências que demonstram a ação do resverastrol no

aumento da expressão de eNOS ou da atividade em células endoteliais (WALLERATH et al., 2002), o que pode auxiliar na melhora da função endotelial. Em vários estudos *in vivo* comprovaram o efeito anti-aterótico do resveratrol em apolipoproteínas E de camundongos *knockout* (geneticamente modificado), após a administração de resveratrol nessas cobaias, o nível vascular de NO aumentou, diminuindo assim a lesão aterótica da aorta (FUKAO et al., 2004; DO et al., 2008; XIA et al., 2010), efeitos similares foram alcançados em ratos alimentados com uma dieta rica em colesterol (WANG et al., 2005).

O resveratrol pode potencialmente inibir a expressão gênica do estresse induzido de ET-1 interferindo na promoção extracelular de quinases sinal regulamentadas (ERK) (ZOU et al., 2003).

O resveratrol pode reduzir a aterosclerose associada a inflamação através da regulação da transcrição da atividade das ciclo-oxigenases (COX-2), inibindo assim a produção de Prostaglandinas-2 (PGE2) (O'LEARY et al., 2004). Em macrófagos de murinos, o resveratrol pode reduzir a expressão de genes pró-inflamatórios como a interleucina-6 (IL-6) (ZHONG et al., 1999; WANG et al., 2001) e inibem a liberação de interleucina-8 (IL-8), estimulando fatores de colônias de granulócitos em macrófagos (CULPITT et al., 2003). O resveratrol também preveniu a oxidação e a absorção da LDL na parede vascular, sendo que esta é a principal causa de inflamação e lesão endotelial (FREMONT, 1999). O resveratrol em concentração dependente (WANG et al., 2002) pode bloquear a lesão celular endotelial, a agregação plaquetária e a aderência na superfície da célula lesionada, inibindo ainda mais a adesão das placas de colágeno (GODICHAUD et al., 2000) e a ADP-induzida da agregação de plaquetas (OLAS et al., 2002).

5.1.4. Hipertensão

A hipertensão arterial preocupa a saúde pública de países subdesenvolvidos que já estão alcançando os índices dos países desenvolvidos, devido ao aumento da expectativa de vida da população e de fatores de risco como: obesidade, sedentarismo e dietas inadequadas (WHO, 2003).

Tratamentos com fármacos vasodilatadores endoteliais que auxiliam no controle da hipertensão tem sido uma forma comum para tratar doenças do sistema cardiovascular. O resveratrol auxilia na promoção da vasodilatação do endotélio, implicando assim na diminuição da pressão arterial sanguínea (PEARSON et al., 2008; SOYLEMEZ, 2009).

Mizutani et al.(2000), em seus experimentos administrou por três semanas o resveratrol em ratos hipertensos, mostrando que o composto reduz espontaneamente a pressão sistólica sanguínea em 15%. Em outro estudo, o resveratrol, foi utilizado durante duas semanas e este aboliu a sobrecarga de pressão induzida por hipertrofia cardíaca e melhorou a função cardíaca e o relaxamento isovolumétrico (JURIC et al., 2007). Além disso, o resveratrol é capaz de prevenir alterações nas células endoteliais e induzível de óxido nítrico sintase (eNOS e iNOS, respectivamente) e a reações de redução-oxidação no fator-1 induzido por aumento de pressão arterial (JURIC et al., 2007), comprovando que o resveratrol pode proteger contra a hipertrofia cardíaca e a estenose da válvula aórtica (XU et al., 2012).

Há alguns relatos de que o resveratrol interage no sistema vascular com o NO, este composto mostrou causar relaxamento no endotélio da aorta em ratos, efeito este mediado pela fenilefrina (ORALLO et al., 2002; CHEN, 2006). A produção de NO a partir do endotélio pode ser regulada pelas modificações na expressão dos

genes da eNOS. O recente estudo foi delineado para investigar os efeitos do resveratrol, demonstrando que a substância produz uma regulação na concentração em tempo-dependente da expressão da eNOS e da eNOS produzida de NO, controlando a pressão arterial (WALLERATH et al., 2002).

O óxido nítrico, em estudos recentes, interage com um mecanismo de reparação do DNA através da ativação da subunidade catalítica da proteína quinase de DNA-dependente (DNA-PKcs), uma enzima utilizada na reparação da ruptura da cadeia dupla de DNA (XU et al., 2000). Durante quatro semanas, foram utilizados ratos para analisar os efeitos cardioprotetores do resveratrol sobre a regulação da atividade da NO sintase (NOS) (HATTORI et al., 2002), tal atividade cardioprotetora está relacionada com a capacidade do resveratrol de induzir fator-1, que regula a expressão do óxido nítrico induzível (iNOS) e do endotelial (eNOS). (ANGKEOW et al., 2002).

5.2. RESVERATROL NAS DOENÇAS METABÓLICAS

O sedentarismo e a má alimentação estão aumentando entre a população mundial, sendo estes importantes fatores que auxiliam nas desordens metabólicas como: a obesidade, diabetes e dislipidemia contribuindo substancialmente para uma redução significativa da qualidade de vida (DIXON et al., 2008).

Pesquisas utilizando resveratrol têm mostrado sua eficácia no auxílio do tratamento dessas doenças metabólicas.

5.2.1. Diabetes

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico que tem atingindo proporções epidêmicas. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2025, 300 milhões de pessoas serão afetadas em todo o mundo pela doença (AMOS, 1997; KOPELMAN, 1998). Eventualmente, o Diabetes *Mellitus* pode causar: doenças cardíacas, insuficiência renal, cegueira e levar a amputações (PATLAK, 2002; HARRIS et al., 1987).

Essa disfunção pode ser classificada de duas formas:

- Diabetes Mellitus tipo 1: Caraterizado pela destruição auto-imune das células pancreáticas β das ilhotas, resultando em deficiência absoluta de insulina (SU, 2006).
- Diabetes Mellitus tipo 2: Caracteriza-se por uma insuficiência dos níveis normais de insulina por estimular a captação de glicose pelas células dos tecidos (SU, 2006).

Recentemente um estudo de Baur et al. (2006) submeteu por seis meses cobaias a uma dieta hipercalórica composta por 60% de gordura, e posteriormente, receberam doses de resveratrol. Os animais que receberam a substância apresentaram maior sobrevida quando comparado aos que não receberam. Os animais tratados com resveratrol apresentaram menor dano hepático, redução no risco de desenvolverem diabetes e uma melhor coordenação motora. Com isso, concluiu-se que os animais que recebiam a dieta gordurosa e resveratrol apresentaram uma melhora na qualidade vida, tal qual àqueles que seguiram uma dieta normal e balanceada.

Em lesões de isquemia e reperfusão cardíaca em ratos com diabetes induzido, foi observado uma significativa diminuição nos níveis de glicose, após o consumo de resveratrol. A indução da isquemia após 30 minutos e a reperfusão por 2 horas seguidas, o grupo de animais diabéticos tratados com resveratrol demonstrou significativa atividade ventricular esquerda e completa reperfusão, destacando-se, ainda, uma menor área cardíaca infartada no grupo tratado com resveratrol (THIRUNAVUKKARASU et al., 2006).

Masiello e colaboradores (1998), realizaram um estudo onde foram administrados durante quatorze dias, injeções de estreptozotocina (STZ) e nicotinamida em ratos *Sprague-Dawley*, esta associação leva ao desenvolvimento de uma síndrome diabética que é caracterizada por hiperglicemia moderada, e que reduz as reservas pancreáticas de insulina, esta síndrome parece estar relacionada com o Diabetes *Mellitus* tipo 2 em humanos (TSUJI, 1998). Após administração de resveratrol (0,1; 0,25; 0,5; ou 0,75 mg/kg de peso corporal de ratos STZ-nicotinamida), ocorreu uma diminuição de $14,3 \pm 3,3\%$ nos níveis de glicose no sangue, causando também uma redução de 20 a 40% no nível de insulina no plasma (SU, 2006).

O resultado deste estudo sugere que a atividade hipoglicêmica do resveratrol não é devida a uma estimulação de secreção de insulina. A dose de efeito do resveratrol não parece impor qualquer carga adicional nas células β pancreáticas, sendo assim, os efeitos metabólicos observados não dependem da presença de insulina, estas observações são compatíveis com a hipótese de que o efeito hipoglicêmico é provocado por um mecanismo adicional no pâncreas (SU, 2006).

Em outro estudo utilizando estreptozotocina em ratos machos Wistar, foi comprovada a ação do resveratrol (concentrações de 1, 10 e 100 μM) na diminuição

dos níveis glicêmicos, pois o estilbeno age na inibição da atividade de I κ B cinase- β (IKK β) (HOLMES-MCNARY, 2000) e no fator nuclear- κ B (NF- κ B) (TSAI, 1999), a ativação destes fatores contribui para a resistência à insulina (KIM et al., 2001; CAI et al., 2005). Além disso, resveratrol inibe diretamente a atividade da proteína quinase C, contribuindo assim para a melhoria da resistência à insulina (ATTEN et al., 2001; LEIRO et al., 2002; SLATER et al., 2003; WOO et al., 2004)

Alguns estudos *in vitro* evidenciaram a capacidade do resveratrol em reduzir a secreção de insulina a partir de células frescas das ilhotas pancreáticas de ratos. (SZKUDELSKI, 2006). As ilhotas pancreáticas foram incubadas com resveratrol (1-100 μ M) reduzindo a liberação da insulina induzida pela glicose de um modo de concentração-dependente (SZKUDELSKI, 2006). O resveratrol reduziu a secreção de insulina induzida pela glicose, assim como a glibenclamida. Este efeito de resveratrol pode ser reduzido pelo ativador de proteína quinase C, mas não pela ativação de adenilato-ciclase (SZKUDELSKI, 2006). Contudo, está bem estabelecida que é importante para a sirtuína-1 (SIRT1), que são proteínas desacetilases dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) (HOWITZ et al., 2003; BAUR et al., 2006; LAGOUGE et al., 2006), a secreção de insulina induzida pela glicose, o que sugere efeitos benéficos sobre a secreção de insulina por resveratrol. (SCARLATTI et al., 2003; AZIZ et al., 2006).

5.2.2. Obesidade

O índice de obesidade mundial é crescente (MALTERUD, 2009), segundo a Organização Mundial da Saúde, a obesidade já se tornou uma epidemia global, devido ao aumento dos fatores de riscos relacionados. Sabe-se que uma dieta rica em lipídeos leva ao acúmulo no tecido adiposo e conseqüentemente o

desenvolvimento de alterações metabólicas associadas ao ganho de peso, particularmente em indivíduos com histórico familiar (DEWULF et al., 2011). Vários distúrbios metabólicos podem ser ocasionados pela obesidade, tais como a resistência à insulina e a aterosclerose (HOSOGAI et al., 2007). Fatores ambientais, estilo de vida e susceptibilidade genética, provavelmente, contribuem para o aumento do risco de obesidade (DEWULF et al., 2011).

O resveratrol possui efeitos favoráveis na obesidade sendo associado na indução de genes para a fosforilação oxidativa e biogênese mitocondrial; contudo, o mecanismo molecular exato não é totalmente claro. Vários estudos indicam que o resveratrol atua na obesidade, pois interage na ativação das SIRT1 (Figura 4) (LAGOUGE et al., 2006). Uma vez que SIRT1 é induzida, ela interage como proliferador de peroxissomo desacetilase ativando o receptor- γ coativador (PGC)-1 α (Figura 4) em resíduos de lisina em uma espécie de adenina nicotinamida dinucleótido-dependente (NADH). Em experimentos utilizando SIRT1^{-/-} de fibroblastos embrionários de camundongos, o resveratrol parecia ser ineficaz e não reduzia a acetilação de PGC-1 α e não modulava a expressão de PGC-1 α de genes-alvo (LAGOUGE et al., 2006), porém o tratamento com resveratrol aumentou o nível de PGC-1 α nos tecidos adiposos marrons de camundongos ob/ ob, reduzindo os níveis de lipídeos no tecido (MAYERS, 2009).

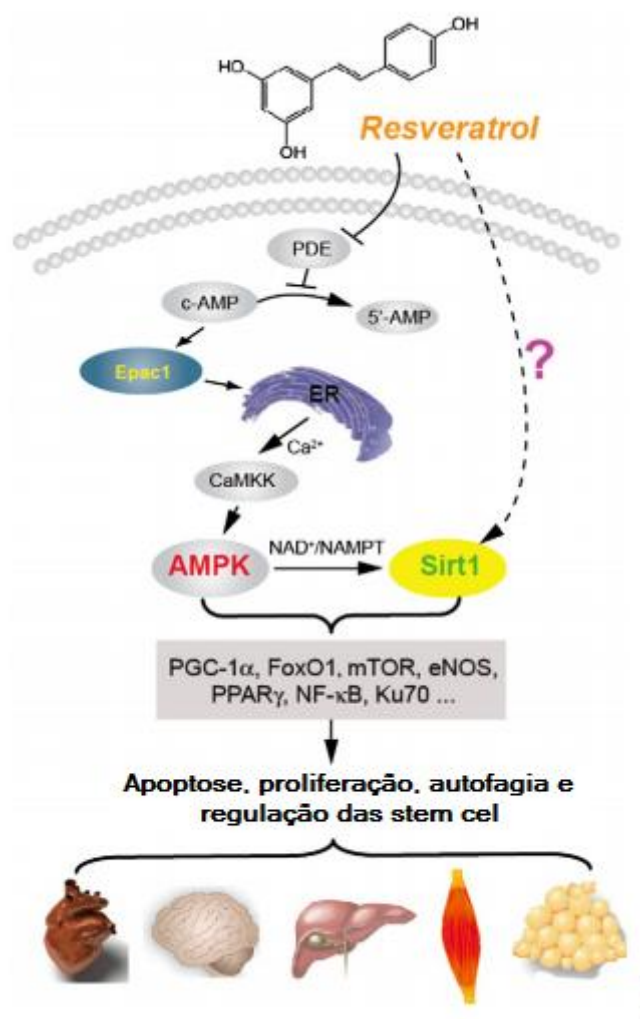


Figura 4. Modelo de funcionamento proposto de resveratrol e sua influência na saúde cardiovascular e metabólica. (Retirado de XU et al., 2012).

Verificou-se em um estudo utilizando ratos alimentados com uma dieta rica em lipídeos, que o resveratrol diminuiu os níveis de triglicérides, devido a inibição de glicerol-3-fosfato desidrogenase (GPDH) causando inibição das gotículas de gordura durante a diferenciação dos adipócitos 3T3-L1 (ZHANG et al., 2012). A GPDH é uma enzima-chave da síntese de ácidos graxos e triacilglicerol nos adipócitos, aumentada durante a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos (WISE, 1979). Park et al. (2008), indicou que a atividade de GPDH nos adipócitos humanos primários diminuiu 31,1%, após tratamento com 12,5 μ M de resveratrol. Estes

resultados sugerem que o efeito sobre a redução do teor de triglicerídeos pelo resveratrol foi de 80% devido à diminuição da atividade das GPDH (ZHANG et al., 2012).

Estudos utilizando roedores obesos alimentados com uma dieta rica em gordura fornecem evidências convincentes de que o resveratrol exerce efeitos benéficos em animais obesos (XU et al., 2012). Ratos alimentados com alto teor de gordura e tratados com resveratrol, apresentaram aumento da sobrevida, da função motora e do número mitocondrial (BAUR et al., 2006; LAGOUGE et al., 2006). Além disso, o resveratrol reduziu o total de gordura corporal e diminuiu os pesos do epidídimo, inguinal e retroperitoneal (LAGOUGE et al., 2006), o resveratrol também reduziu substancialmente a gordura visceral e os índices de massa do fígado (SHANG, 2008). Curiosamente, em alguns estudos, este composto não só reduziu o peso do tecido adiposo, mas também diminuiu o ganho de peso corporal em ratos (AUBIN et al. 2008) e camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura (LAGOUGE et al., 2006).

Kim et al. (2011), alimentou camundongos com uma dieta suplementada de lipídeos e 0,4% de resveratrol por 10 semanas, sua experiência mostrou significativamente menor ganho de peso corporal (redução de 48%) e menor ganho de gordura visceral (redução de 58%) que em camundongos alimentados somente com lipídeos. Estes efeitos benéficos do resveratrol sobre o corpo e peso visceral não foram por causa da diminuição da ingestão de alimentos, pois a quantidade de alimento consumida por cada camundongo foi inalterada (KIM et al, 2011). A atenuação de ganho de peso e de gordura visceral foram induzidas pela suplementação de resveratrol 0,4%, que foram maiores neste estudo que no estudo realizado por Lagouge et. al. (2006) (ganho de peso corporal: 48% vs 30%, gordura

visceral: 58% vs 20%, respectivamente), apesar que os camundongos no segundo estudo foram mantidos em dietas experimentais durante um período mais longo (10 semanas versus 15 semanas), podemos observar que a suplementação com 0,4% resveratrol resultou numa significativa redução dos níveis de colesterol no plasma e dos triglicéridos hepáticos.

Estas alterações benéficas induzidas pelo resveratrol no plasma e no perfil lipídico hepático correlacionam-se com as conclusões de um anterior relatório de Rivera et al. (2009), em que o resveratrol (10 mg/ kg de peso corporal.; administrado durante 8 semanas) foi eficaz na redução dos níveis plasmáticos de triglicérides e colesterol, em ratos *Zucker* obesos, no entanto, isso contrasta com os resultados de dois estudos independentes baseados em dieta rica em lipídeos (BAUR et al., 2006; LAGOUGE et al., 2006) .

5.2.3. Dislipidemias

A hipercolesterolemia afeta as funções endoteliais através da diminuição da produção de NO e aumento da produção de radicais livres de oxigênio. A disfunção endotelial induz a agregação de plaquetas, facilitando o aumento de trombose e da adesão de monócitos, todas as quais são fatores importantes que contribuem para a aterogênese. Esta desregulação endotelial também está associada com o aumento da expressão do ativador de plasminogênio-1 (PAI), bem como a redução dos níveis dos tecidos ativadores de plasminogênio (t-PA), em conjunto, essas mudanças são favoráveis a elevação na coagulação (ZOU et al, 2003).

O elevado nível de colesterol plasmático é conhecido por ser um fator de risco relacionado com o desenvolvimento da aterosclerose (STEINBERG, 2002), esse excesso pode destruir a função da membrana ou resultar em lesões ateroscleróticas

(ROSENFELD et al., 1987). A diferenciação dos monócitos em macrófagos ocasiona a internalização dos lipídeos pelos macrófagos, formando células espumosas, resultando no desenvolvimento das lesões das camadas gordurosas (GERRITY, 1981).

A dislipidemia pode enfraquecer significativamente a resposta angiogênica endógena na isquemia miocárdica crônica. Neste estudo, foram utilizados suínos alimentados com uma dieta hipercolesterolêmica suplementada com 100 mg/ kg de resveratrol, causando efeitos benéficos na hipercolesterolemia para a isquemia miocárdica crônica (ROBICH et al., 2010). As principais conclusões deste estudo comprovaram que a dieta suplementar com resveratrol diminui o nível de colesterol em cerca de 30 % em relação ao grupo controle, melhorando a função vascular miocárdica e coronária em suínos hipercolesterolêmicos tratados com resveratrol incluindo a preservação de regiões isquêmicas da parede das artérias de suínos, aumento do fluxo isquêmico durante a estimulação ventricular (estresse do miocárdio), aumento do fluxo sanguíneo comparado com o grupo o controle e um aumento direto no relaxamento dependente do endotélio microvascular, facilitando a vasodilatação no miocárdio isquêmico (ROBICH et al., 2010).

Em outro estudo utilizaram quarenta coelhos da Nova Zelândia e os dividiram em cinco grupos administrando dietas diferentes durante doze semanas. Grupo a) os animais de controle foram alimentados com uma dieta normal, grupo b) animais hipercolesterolêmicos receberam uma dieta enriquecida com 1,5% de colesterol, grupo c) animais alimentados com dieta de 1,5% de colesterol concomitantemente com resveratrol (3 mg/ kg/ dia), grupo d) os animais alimentados com alto colesterol juntamente com vinho tinto (4 mL/ kg/ dia) (grupo RW), grupo e) coelhos alimentados com 1,5% colesterol suplementados com suco de uva (4 mL/ kg/ dia). Os resultados

evidenciaram a diminuição de NO plasmático, em todos os grupos tratados com resveratrol quando comparados com o grupo controle, estes grupos obtiveram praticamente o mesmo resultado [$89,6 \pm 15,5$ (grupo c), $87,6 \pm 16,8$ (grupo d) e $85,4 \pm 13,6$ pg/ ml (grupo e)]. Este resultado comprova que o resveratrol induz a vasodilatação endotelial-independente, através da ativação da via de óxido nítrico de guanosina-monofosfato cíclica (NO-cGMP) (FLESCH, 1998), diminuindo assim o colesterol plasmático (ZOU et al, 2003).

A apoliprotéina E (apo E^{-/-}) é um componente residual das lipoproteínas, cuja função é ligar o receptor das lipoproteínas de absorção que são mediadas pelo fígado (MAHLEY et al., 1989). Um estudo investigou os efeitos de resveratrol no perfil da síntese de colesterol, observando a formação das apo E^{-/-} em camundongos do sexo masculino alimentados com uma dieta normal (DO, 2008). Os resultados foram positivos, o grupo suplementado com resveratrol diminuiu 0,06% os níveis de lipoproteínas de alta densidade de colesterol total (HDL-C/ total-C) em comparação com o controle 0,02%, isto se deve, porque elevação dos níveis de apo AI de HDL-C melhoram a função de HDL, o que por sua vez evita a formação da lesão aórtica ou provoca a regressão das lesões da aorta existentes em apo E^{-/-} de camundongos (DURRINGTON, 2001). Também foi relatado neste estudo, que resveratrol pode inibir a hidroxil-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase hepática, podendo impedir a acumulação do colesterol no fígado, além de aumentar a absorção de colesterol por receptores de LDL hepáticos, que podem acelerar a diminuição da concentração de colesterol no plasma em camundongos suplementados com resveratrol (DO et al., 2008).

Estudos mostraram previamente que o consumo moderado de vinho tinto, por voluntários saudáveis, resultou na elevação em seu plasma de LDL-colesterol, após

o consumo, observou à inibição direta da oxidação de LDL, e a elevação da enzima hidrolítica p-oxonase com a consequente remoção de lipídeos oxidados aterogênicos de lesões por lipoproteínas (AVIRAM & FUHRMAN, 2002).

A ação hipocolesterolêmica do resveratrol é atribuída em partes, pelo aumento da excreção de esteroides neutros e ácidos da bile nas fezes, sugerindo que este composto dietético possui ação hipolipidêmica (MIURA, 2003).

Embora o resveratrol possua esses efeitos terapêuticos benéficos, as suas propriedades farmacocinéticas não são adequadas, uma vez que o composto apresenta fraca biodisponibilidade, baixa solubilidade em água e instabilidade química (NEVES et al., 2012; VITAGLIONE et al., 2005).

Para melhorar essa absorção, sistemas farmacotécnicos envolvendo o mecanismo de liberação controlada, já estão sendo estudados e são baseados em nanopartículas lipídicas que permitem a utilização do resveratrol como medicamento e/ou suplemento funcionais. Estes sistemas de liberação controlados são adequados para transportar e proteger este composto bioativo importante, contra a degradação aumentando a sua estabilidade física e sua biodisponibilidade oral (NEVES et al., 2013). Nanopartículas lipídicas são portadores submícron coloidais compostas por lipídeos biodegradáveis e biocompatíveis sendo seguras e adequadas para a incorporação de ingredientes ativos insuficientemente solúveis em água, como resveratrol, promovendo a sua absorção via oral (HENTSCHEL et al., 2008; MUCHOW, 2008). Sendo assim, poderá melhorar sua atuação na terapêutica das doenças, principalmente nas metabólicas como demonstrado anteriormente.

5.3. RESVERATROL NOS PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

Verificou-se que os genes inflamatórios associados com as respostas imunes e inflamatórias, possuem ligação com o fator kappa-B (NF- κ B), este fator desempenha um papel crítico na expressão destes genes (GONG et. al., 2002), sua ativação pode aumentar o recrutamento de células inflamatórias e de produção de mediadores pró-inflamatórios como as IL-1, IL-6, IL-8, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (ALGUL et al., 2002; ETHRIDGE et al., 2002).

O fator de transcrição nuclear (NF- κ B), quando ativado está envolvido na indução da expressão de uma variedade de genes celulares que regulam a resposta inflamatória, como citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, fatores de transcrição, proteínas de choque térmico, fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 β , interleucina-6, óxido nítrico sintase (NOS), ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e molécula intercelular de adesão-1 (ICAM-1) (BAEUERLE & HENKEL, 1994; BALDWIN, 1996; EMSLEY & TYRRELL, 2002). Um segundo fator de transcrição, ativador de proteína (AP-1), também pode ser inibido pelo resveratrol. Os NF- κ B e AP-1 podem ser importantes na regulação de genes induzidos via estresse oxidativo, podendo assim, em parte, explicar alguns dos efeitos anti-inflamatórios do resveratrol (DONNELLY et al., 2004).

Estudos realizados mostram a eficiência do resveratrol nos processos inflamatórios, principalmente, nas doenças como a osteoartrite.

5.3.1. Osteoartrite

A osteoartrite (OA) é a doença articular mais prevalente, provocando dor e incapacidade em uma grande parte da população mundial (HENROTIN et al., 2011),

esta doença é causada por uma lesão, levando a perda de função e estrutura da cartilagem, e uma desregulação de vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (SOFAT, 2011; GOLDRING, 2011), ela afeta principalmente a cartilagem articular do osso subcondral das articulações sinoviais, causando dor ao andar (KRASNOKUTSKY et. al., 2008). Os sintomas da doença inclui além da dor, rigidez na parte da manhã, edema articular, limitação dos movimentos, diminuição da função física, a restrição de atividades sociais e/ ou capacidade de trabalho comprometida (SANGHI et. al., 2011).

A interleucina- 1β (IL- 1β), é uma citocina pró-inflamatória que estimula enzimas que degradam a matriz da cartilagem, como as metaloproteinases de matriz (MMPs) e a COX-2, através da ativação de NF- κ B, provocando a destruição da matriz cartilaginosa e causando inflamação das articulações sintomas característicos da OA (SHAKIBAEI et. al., 2007a).

Estudos *in vitro* utilizando resveratrol têm demonstrado eficiência na supressão desta interleucina. Este composto inibe a produção dessas proteínas ligadas à membrana dos condrócitos, além de genes pró-inflamatórios de degradação da matriz, tais como NF- κ B dependentes, as MMPs, as caspases-3, VEFG e COX-2. A inibição causada por resveratrol de IL- 1β é induzida pela degradação de I κ B- α que está relacionada com a apoptose, pela acumulação de fosforilada I κ B- α , ubiquitinização I κ B- α e inibição da atividade do proteossomo (CSAKI, 2008 e 2009; SHAKIBAEI, 2007b e 2008). Estes resultados levam a crê que o resveratrol pode proteger a cartilagem da AO (MOBASHERI et al., 2012).

Na cartilagem, SIRT1 modula a apoptose dos condrócitos (TAKAYAMA et al., 2009; GABAY et al., 2012) melhorando a sobrevida destes nas articulações (GAGARINA et al., 2010), este papel " protetor " da SIRT1 é reduzido por citocinas

pró-inflamatórias , tais como TNF- α , levando a inativação de SIRT1 dos condrócitos da osteoartrite humana (DVIR-GINZBERG et al., 2012). Em um estudo foram utilizados dezenove pacientes (idades entre 9 a 64 anos) tratados com resveratrol e 18 pacientes controle (idades entre 13 a 54 anos), os resultados foram satisfatórios no grupo tratado com o composto (dose entre 1 μ M e 5 μ M) em relação ao controle, eles tiveram aumento da proteína Sirt1 ocasionando elevação dos níveis de IL-6, esta alteração provocou melhora na inflamação dos pacientes com OA (WENDLING et al., 2013).

Danos mitocondriais também podem desempenhar um papel importante na patogênese da OA (TERKELTAUB et al., 2002; ROACH, 2008; BLANCO, 2011). Estudos *ex vivo* recentes, têm demonstrado a disfunção mitocondrial humana nos condrócitos em pessoas com OA e as análises da atividade da cadeia mitocondrial nestas células mostram diminuição da função dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial I, II e III, em comparação com os condrócitos normais (MANEIRO et al., 2003). Esta desordem mitocondrial pode afetar várias vias de degradação da cartilagem, incluindo a deficiência da biossíntese dos condrócitos, a calcificação da matriz da cartilagem, aumento da apoptose dos condrócitos, bem como o aumento das respostas inflamatórias da matriz. A maioria destes processos são potencialmente relacionados com a produção intermediária de ambas as espécies reativas de oxigênio (ROS) e de espécies de nitrogênio reativo (RNS) (JOHNSON et al., 2000 e 2004; CILLERO-PASTOR, 2008 e 2009; KIM et al., 2010; KIM, 2007), relacionadas com o estresse oxidativo (HENROTIN et al., 2007; KARAN et al., 2003; YUDOH et al., 2005; DAVIES et al., 2008).

Neste estudo, células da articulação do joelho de 30 doadores adultos foram retiradas durante a autópsia e cultivadas com resveratrol. Os cientistas

comprovaram que a disfunção nos condrócitos humanos normais aumentam a produção de mediadores inflamatórios tais como IL-8, a COX-2, e de PGE2 em resposta a essas citocinas através da geração e ativação da transcrição de ROS e do fator NF- κ B, mostrando que o resveratrol é efetivo na redução da resposta inflamatória gerada por estas citocinas (VAAMONDE-GARCÍA et al., 2012).

Elmali et al. (2005) usaram coelhos como modelo experimental para osteoartrite fazendo injeções intra-articulares diariamente por 2 semanas (10 μ mol/Kg). Suas análises histológicas demonstraram uma redução na destruição da cartilagem e diminuição na perda de proteoglicanos da matriz, contudo não observaram nenhuma diferença no processo inflamatório sinovial sugerindo que o uso do resveratrol no início da osteoartrite é eficiente, podendo proteger a cartilagem contra lesões futuras.

5.4. RESVERATROL NAS NEOPLASIAS

O câncer é um importante problema de saúde pública e mobilizações para sua prevenção e cura devem ser feitos (SANTOS, 2001). Esta doença se caracteriza por alterações genéticas nas células, cujo crescimento ocorre de forma anormal, invadindo outros tecidos e perdendo a originalidade de sua função (FENECH, 2002).

As doenças oncológicas nos países ocidentais são a segunda principal causa de morte, depois das doenças cardiovasculares (JEMAL et al, 2008; KHUHAPREMA, 2008). Todos os anos, aproximadamente 6,2 milhões de pessoas morrem de câncer e cerca de 10 milhões são diagnosticadas no mundo com esta doença (DAS, 2007; JEMAL et al., 2008).

As principais causas ainda não estão muito bem esclarecidas, entretanto as neoplasias surgem devido às mutações genéticas espontâneas ou induzidas por agentes patogênicos como metais, radiações, radicais livres de oxigênio, inflamações crônicas e xenobióticos (tabaco, álcool, pesticidas, etc) entre outros que promovem desordem no ciclo celular, ocorrendo exacerbação na taxa de proliferação e deficiência nas taxas de morte celular, culminando na formação de tumores (FERRARI, 2002).

Há estudos com alguns tipos de cânceres no qual o resveratrol tem demonstrado auxílio eficaz no tratamento. Como os cânceres: de ovário, útero e colorretal.

Segundo Athar et al. (2007) o resveratrol pode atuar nos três estágios da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão, como também na supressão da angiogênese e metástase.

O resveratrol tem demonstrado ser efetivo como agente preventivo em vários modelos que utilizam murinos na pesquisa do câncer em humanos. Ele possui a capacidade de atuar com várias moléculas chaves no desenvolvimento do câncer, parecendo, não apresentar toxicidade nas doses testadas, variando entre 50 mg a 1000 mg/kg (ATHAR et al., 2007).

Pesquisas *in vitro* e *in vivo*, mostraram que o resveratrol pode promover inibição nas atividades de indução de apoptose em diversas linhagens de células cancerosas em modelos animais de carcinogênese (JOE et al., 2002; JIANG et al., 2005). Estas propriedades são associadas à inibição da proliferação e interrupção do ciclo celular, além de apoptose que foi observada *in vitro* em concentrações no intervalo de 25-400 mM (JOE et al, 2002;. SUN et al, 2006;. VAN GINKEL et al, 2007). O resveratrol exerce também seus efeitos, interagindo com vários alvos

celulares e modula várias vias de sinal de transdução, incluindo a inibição da via da MAPK (ATHAR et al., 2009).

As células Intersticiais da Teca (CIT) desempenham um papel fundamental na regulação da função ovariana. Sob condições patológicas, tais como a síndrome do ovário policístico (SOP), ocorrendo disfunção no ovário (HUGHESDON, 1982). O carcinoma epitelial é a principal causa de morte entre pacientes com cânceres ginecológicos nos Estados Unidos (JEMAL et al., 2002). Estudos utilizando o resveratrol observaram que este composto afeta a proliferação celular da CIT, a extensão da síntese de DNA foi medida utilizando um ensaio de incorporação de timidina radiomarcada, o resveratrol inibiu a síntese de DNA de um modo dependente da dose em comparação com o controle, reduzindo a incorporação de timidina em 99% na maior concentração de resveratrol ($P < 0,001$). Além disso, este estilbeno mostrou induzir a apoptose em diversas linhagens de células (JOE et al, 2002;.. JIANG et al, 2005), mediu-se a atividade da Caspase-3/7 variando as concentrações da substância (30 a 100 mM) em diferentes horas (3, 6, 12, 24 e 48h). O resveratrol induziu um aumento da concentração-dependente na ativação da Caspase-3/7, conforme observado após 3 e 6h de tratamento ($P < 0,005$). Esta ativação de caspases já não era evidente após 12, 24 ou 48 h de exposição ao resveratrol. (WONG et al., 2010).

Em outro estudo comparando resveratrol e cisplatina, verificou-se que o resveratrol inibiu a proliferação e sobrevida de cinco linhagens de células de carcinoma do ovário malignas. A análise do ciclo celular demonstrou que o resveratrol induz a parada das divisões celulares de seguinte modo: após 12 horas de exposição, a remoção do composto não faz reverter parada do crescimento, além disso a parada do ciclo celular e a concentração dependente são de tal modo, que

concentrações mais baixas induzem parada na transcrição de G2-M com acúmulo na fase S, enquanto que as concentrações acima de 50 μ M causa acúmulo de células em G0-G1. Estes resultados são consistentes com outros relatos que demonstram que os efeitos antiproliferativos de resveratrol são variavelmente ligados a qualquer aprisionamento da fase S, tal como em células MCF7 e de células HL60, ou prisão de G1 em células de carcinoma epidermóide A431 (AHMAD et al., 2001; JOE et al., 2002).

A resistência a apoptose é um problema significativo no tratamento do câncer de ovário e, em alguns casos, é entendido como resultado de anomalias celulares do tumor em função dos apoptossomos ou a partir da expressão de níveis elevados de Bcl-2 ou outros genes anti-apoptóticos. Consequentemente, os agentes, tais como o resveratrol, que são letais utilizando um mecanismo alternativo de morte não apoptótica, têm consideráveis agentes experimentais apelando contra esta doença. Portanto, a capacidade de resveratrol de provocar a morte autofagocística não conseguiu superar a apoptose que pode depender do tipo particular de célula envolvida (PARK et al., 2001).

Observaram-se vários modelos experimentais de carcinogêneses, que o resveratrol inibe o câncer na iniciação, promoção e progressão (JANG et al., 1997), porém seus efeitos no ovário ainda são limitados, pois os dados sugerem efeitos estrogênicos deste composto (HENRY E WITT 2002, 2006).

Outro tipo de carcinoma o endometrial é o quarto tipo de câncer com maior incidência, sendo o principal tipo de câncer ginecológico ocidental (SEXTON É et al., 2006).

Grande parte das células uterinas malignas são sobre-expressadas por COX-2 (ST GERMAIN et al., 2004) e também pela maioria dos espécimes de carcinoma

de endométrio humano (TONG et al., 2000; FOWLER et al., 2005). Em um estudo utilizando células neoplásicas cultivadas com variadas concentrações de resveratrol, cientistas notaram que em baixas doses deste composto, ocorria o aumento da proliferação e da regulação positiva dos níveis de COXs em várias linhas celulares de câncer uterino, além do desencadeamento de apoptose nestas células. Este resultado demonstra que o resveratrol inibe o crescimento celular e desencadeia a morte celular por apoptose em células de câncer do útero expressando COX-1 e/ ou COX-2, em associação com uma diminuição na expressão da COX-2, e a inibição da produção de prostaglandinas, confirmando o resveratrol como um agente anticâncer promissor (SEXTON É et al., 2006).

Os dois principais tipos de oncogênese virais (E6 e E7), têm sido expressos durante todas as fases do HPV-16 (Papiloma vírus humano), doença sexualmente transmitida, associada ao câncer do colo do útero (HAWLEY-NELSON et al., 1989; KAUR, 1989). As propriedades oncogênicas de E6 e E7 estão associadas à regulação de apoptose e ao aumento dos níveis da proteína do fator induzível de hipóxia-1 (HIF-1 α) (HAWLEY-NELSON et al., 1989; KAUR, 1989; YUAN et al., 2005).

Em um estudo, foram observadas pela primeira vez que a sobre-expressão das oncoproteínas do HPV-16, E6 e E7, promoveram significativamente o acúmulo de HIF-1 α e da expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) em células de câncer do colo do útero humano, essas oncoproteínas virais induziram aumento da atividade regulatória do HIF-1 α . Neste experimento utilizaram dois tipos de células cancerosas (C-33A e HeLa) que foram transfectadas e submetidas a diferentes concentrações com resveratrol, durante 16h (TANG et al., 2007).

Neste estudo o resveratrol notavelmente inibiu a acumulação da proteína HIF-1 α do HPV-16 induzindo a expressão de VEGF, a ativação de Akt e de ERK1/ 2 em células de câncer do colo do útero, possivelmente através das vias de sinalização de PI3K /Akt e ERK1/ 2, assim podemos concluir que o resveratrol atua na inibição dos fatores agindo na atividade angiogênica, sendo um possível e potente quimiopreventivo (TANG et al., 2007).

Outro tipo de câncer que o resveratrol tem demonstrado ser eficiente no tratamento é o câncer de colorretal (CCR), sendo que este tipo é o segundo com maior mortalidade (492.000 pessoas por ano) e o terceiro mais diagnosticado (945.000 pessoas por ano) em homens e mulheres (JEMAL et al., 2008; DIHAL et al., 2006) suas causas podem ser hereditárias, isoladas ou causadas por doenças inflamatórias do intestino (YOUNG et al., 2005).

Fatores como uma dieta rica em calorias e lipídios (particularmente as de origem animal) (HAMER et al., 2008), compostos nitrosos e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no peixe e carnes grelhadas (CROSS, 2004), a ingestão de altas quantidades de etanol e de doenças como obesidade (PAYNE, 1990) e diabetes (PAYNE, 1990; KHAW et al., 2004), aumentam o risco de incidência de CCR, conseqüentemente a incidência dessa doença reduziria com a mudança de hábitos alimentares e prática de exercícios físicos.

Em alguns estudos resveratrol apresentou em linhas celulares de CCR, atividade inibidora do crescimento (HOWELLS et al., 2007; ATHAR et al., 2009; JOE et al., 2002), induzir a diferenciação (JANG et al., 1997), inibir a proliferação celular (JOE et al., 2002; JUAN et al., 2008; WOLTER, 2001) e transformação neoplásica (SIGNORELLI, 2005; BHAT, 2001), além de inibir o ciclo celular nas fases S, G1/ S (ATHAR et al., 2009; MERTENS-TALCOTT, 2005; JOE et al., 2002; WOLTER et al.,

2001), G2/ M (MERTENS-TALCOTT, 2005; VAN ERK et al., 2005; WOLTER, 2001), induzir apoptose (SIGNORELLI, 2005; JOE et al., 2002; JUAN et al., 2008) e apresentar características anti-angiogênicas, anti-invasiva e anti-metastática (ATHAR et al., 2009). As concentrações necessárias para induzir a apoptose pelo resveratrol (100-200 $\mu\text{mol/L}$) são geralmente mais elevadas do que as exigidas para induzir a inibição do crescimento e parada do ciclo celular (10-100 $\mu\text{mol/L}$) (JOE et al., 2002).

Em outro estudo utilizando resveratrol foi induzida apoptose nas células cancerígenas do cólon humano, através do aumento da ativação de supressão do tumor p53 levando a morte programada da célula (VANAMALA et al., 2010), além da ativação das caspases 3 e 8 e a elevação de BAX/Bcl-2. No entanto, os pesquisadores explicam que os efeitos citotóxicos do resveratrol são elevados através da restrição calórica (FOUAD et al., 2013). O processo pelo qual o resveratrol aumenta a clivagem de caspases 3 e 8 é através de espécies reativas de oxigênio (MIKI et al., 2012), este composto apresenta nas respostas inflamatórias supressão, através da diminuição dos níveis de óxido nítrico e inibição da fosforilação do complexo da proteína inibitória kappa B (IKB) interferindo assim na ativação do mecanismo dependente de NF- κ B (PANARO et al., 2012).

Em um ensaio clínico dispondo de 20 pacientes com CCR, pesquisadores empregaram resveratrol por via oral nas doses de 0,5g ou 1,0g durante oito dias antes da cirurgia. Os resultados foram de boa tolerância do composto pelos pacientes e seus metabólitos foram detectados nos tecidos de ressecção de CCR. As concentrações empregadas (0,5g ou 1,0g) causaram redução da proliferação de células do tumor em 5% ($p = 0,005$) e estas são suficientes para induzir os efeitos anticancerígenos de tumores do cólon (PATEL et al., 2010).

5.5. SÍNTESE DE RESVERATROL

O resveratrol são compostos de baixos pesos moleculares, cuja síntese é devido às situações de estresse das plantas, sendo um mecanismo de autodefesa contra diversos predadores, patógenos, agentes químicos e físicos (VANETTEN et. al., 1994).

A biossíntese do resveratrol (Figura 5) é desencadeada quimicamente por estresse, que induz o aumento da expressão do gene da estilbeno sintetase, o qual promove o acúmulo de mRNA estilbeno sintetase, responsável pela formação da enzima estilbeno sintetase. Por sua vez, esta enzima catalisa a reação entre uma molécula de *p-coumaroyl*-CoA e três moléculas de *malonyl*-CoA, substratos estes presentes nas plantas, originando o resveratrol na área afetada (SCHÖPPNER E KINDL, 1984; SCHRÖDER, 1988; JEANDET et al., 2002).

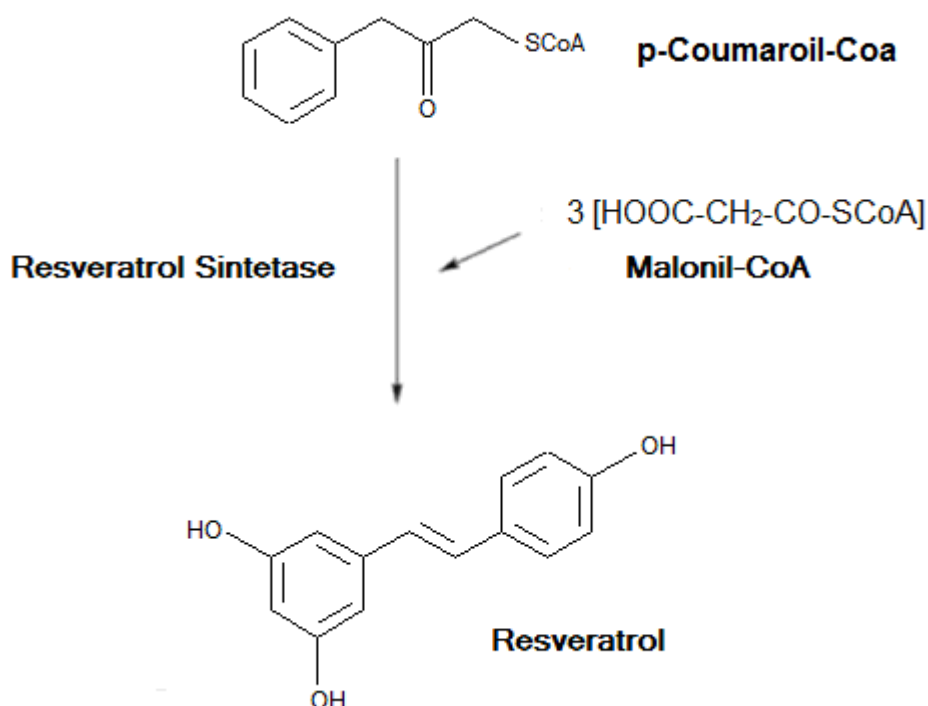


Figura 5. Representação esquemática do processo de biossíntese do resveratrol. (Retirado e adaptado de MORENO, 2009).

Em condições fisiológicas, a enzima estilbeno sintetase está presente em baixas concentrações na parede celular das plantas e em menor proporção, nos cloroplastos situados na película do fruto em desenvolvimento. Um acúmulo progressivo da enzima da película do fruto é observado ao longo do seu desenvolvimento (PAN, 2009).

As concentrações de resveratrol sintetizado na película da uva variam de acordo com o tipo, intensidade e durabilidade do estresse sob o qual se encontra a videira durante a fase frutífera, como do estágio de desenvolvimento do fruto (PAN et al., 2009). Este estresse pode ser ocasionado por ferimentos na uva decorrentes da ação fúngica, principalmente pela espécie *Botrytis cinéria*, e por fatores como exposição à radiação ultravioleta emitida pelo sol (ADRIAN et al., 2000; DOUILLET-BREUIL et al., 1999) e agentes químicos (ADRIAN et al., 1996). No entanto, são considerados para a obtenção de elevadas concentrações de resveratrol, as condições da viticultura, a origem geográfica, os fatores ambientais no vinhedo e as variedades da uva (GOLDBERG et al., 1995).

5.5.1. Síntese química do resveratrol

5.5.1.1. Reações de Wittig

Para síntese do resveratrol é necessário que as videiras passem por uma situação de estresse oxidativo, no entanto as quantidades produzidas por estas são muito pequenas (OURTOULE, 1996). Notamos que para obtenção de grandes quantidades do composto são necessários outros procedimentos, por isso, muitas sínteses foram realizadas, como a reação de Wittig (GUIZO, 2011).

A reação de Wittig foi descoberta em 1954 por Georg Wittig que foi premiado com o Nobel de Química em 1979, sendo desde então, amplamente usada em síntese orgânica na preparação de alcenos (GLOGAUER, 2004)

O mecanismo dessa síntese consiste de um composto carbonílico (aldeído ou cetona) reagindo com um íleto (trifenilfosfina), também chamado de reagente de Wittig, gerando um alceno e um óxido de trifenilfosfina (Figura 6). Nesta reação não há ambiguidade no sítio da dupla ligação, quando comparadas com as reações de eliminação que produzem misturas de isômeros mais ou menos substituídos (GLOGAUER, 2004).

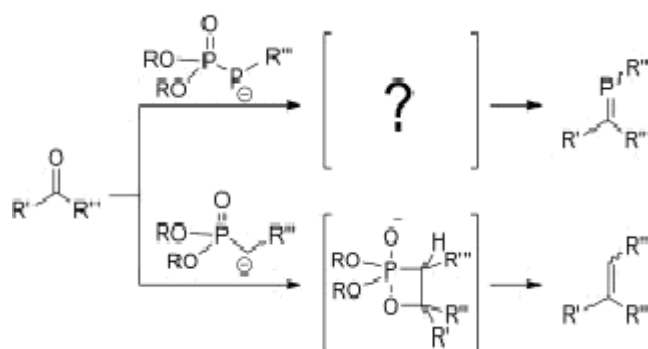


Figura 6. Reação de Wittig (Retirado de ARKHYPCHUK et al., 2013).

Farina (2006) realizou uma síntese de Wittig para formação de estireno, sendo este composto a primeira etapa de formação da molécula de resveratrol, foram utilizados como reagentes metil-trifenil-fosfônio de bromo e 3,5-dihidroxibenzaldeído (protegido com éter di-terc-butil-dimetilsililo), em meio de DMSO e atmosfera de nitrogênio, com esses reagentes o rendimento foi de 30% de estireno. Houve uma nova tentativa no mesmo meio e atmosfera, porém utilizando o reagente 3,5-dihidroxibenzaldeído desprotegido, com isso os cientistas conseguiram obter um rendimento de 98% do composto. Estes resultados podem ser explicados

por meio de uma reação alcalina que provoca hidrólise do éster de grupos protetores (PRAKASH, 1994; WILSON, 1997).

Em um estudo inovador de síntese de derivados do resveratrol usando Wittig, ao invés de aldeído foi utilizado álcool e nanopartículas de níquel (NiNPs). Estes derivados são chamados de DMU-212 (figura 7), cuja estrutura tem apresentado potentes ações contra o câncer (ALONSO, 2009).

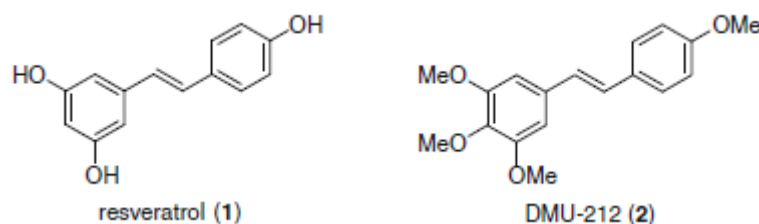


Figura 7. Estrutura química do resveratrol e do DMU-212 (retirado de ALONSO, 2009).

O mecanismo desta síntese envolve a transferência de hidrogênio a partir do álcool para os intermediários α , β -insaturados da cetona ou imina. Na reação foram utilizados os reagentes 3,5-dimetoxi-benzil álcool e um ileto de fósforo em refluxo com as NiNPs por 12h, obtendo misturas de diastereoisômeros (Z e E), em rendimento de 31%. Novas tentativas foram realizadas, porém em menor tempo e utilizando o álcool 4-metoxibenzílico com íleto de fósforo, conseguindo atingir assim o rendimento de 64% (ALONSO, 2009).

Em vários estudos notamos que a reação de Wittig não difere sua metodologia, os pesquisadores apenas variam o tempo de reação, esse fator que difere o rendimento nos estudos.

5.5.1.2. Reações de Heck

As reações de Heck se caracterizam pelo emprego de catalisadores de paládio. Neste mecanismo há formação de uma ligação carbono-carbono a partir de uma reação organometálica de paládio bivalente e uma olefina. Esta valência de paládio é procedente de uma reação de adição oxidativa entre um complexo de paládio zerovalente e uma espécie orgânica RX, onde R é a porção carbônica e X é um grupo abandonador (MACHADO, 2008).

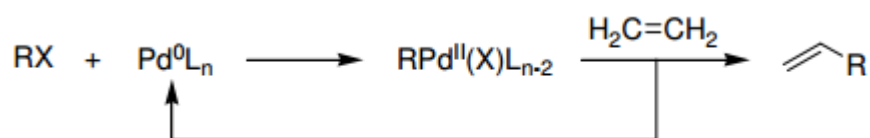


Figura 8. Representação simplificada da reação de Heck. (retirada de MACHADO, 2008).

Os cloretos de arila são os mais empregados nas reações de Heck. Estes cloretos de ácidos são bons agentes de arilação, pois tais substâncias sofrem pronta adição oxidativa e são facilmente obtidos a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes, os quais estão livres para as substituições variadas no anel aromático. (BELETSKAYA, 2000).

Para a síntese do resveratrol, basicamente se utiliza o acoplamento de Heck descarbonilativo, tendo como reagente de partida o ácido α -resorcílico (Figura 10) e N-etil-morfolina (NEM) como base. (ANDRUS et al., 2003)

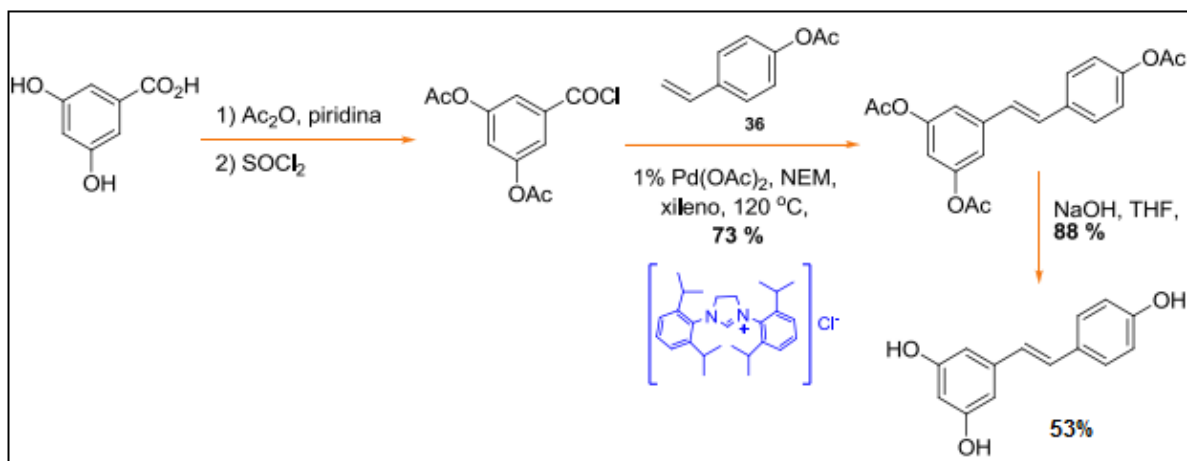


Figura 9. Acoplamento de Heck descarbonilativo para síntese do resveratrol (retirada de MARTINS, 2010).

Na literatura a síntese do resveratrol é obtida em várias etapas, sendo que em muitas destas rotas utiliza-se a reação de Wittig (como observamos anteriormente) e acoplamentos de Horner-Emmons, de onde são obtidas misturas de isômeros. Nesta reação obtêm-se resveratrol com um rendimento de 53% em quatro etapas. (MARTINS, 2010).

Esta metodologia é repetida em praticamente todos os estudos de produção de estilbeno, pois consiste de uma síntese de baixo custo e eficiente de obtenção de resveratrol.

6. CONCLUSÃO

Doenças como a aterosclerose, hipertensão, diabetes, dislipidemias e câncer, estão cada vez mais presentes em nosso cotidiano, aumentando a cada dia o arsenal de medicamentos alopáticos para o tratamento dessas enfermidades.

Apresentamos nesta revisão bibliográfica estudos científicos que comprovaram os benefícios que o consumo de vinho tinto agrega à saúde, atuando principalmente nessas doenças cardiovasculares, metabólicas e nas principais neoplasias, graças à presença de um polifenol existente nas cascas das uvas, chamado resveratrol.

Mostramos também que sua produção sintética utilizando os mecanismos de Wittig e Heck são viáveis, eficientes e são rotas baratas permitindo que mais estudos farmacológicos sejam realizados.

O resveratrol, portanto, é um composto de fácil obtenção sintética cujas, propriedades farmacológicas no tratamento das principais doenças atuais têm mostrado resultados muito satisfatórios, porém mais estudos devem ser realizados para compreendermos ainda mais esses benefícios à saúde humana.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIAN, M.; JEANDET, P.; BESSIS, R.; JOUBERT, J.M.. Induction of phytoalexin (resveratrol) synthesis in grapevine leaves treated with aluminum chloride (AlCl₃). **J. Agric. Food Chem.**, v.44, p.1979-1981, 1996.

ADRIAN, M.; JEANDET, P.; DOUILLET-BREUIL A.C.; TESSON, L., BESSIS, R. Stilbene content of mature *Vitis Vinifera* berries in response to UV-C elicitation. **J. Agric. Food Chem.**, v.48, p. 6103-6105, 2000.

AHMAD, N.; ADHAMI, V. M.; AFAQ, F.; FEYES, D. K.; MUKHTAR, H. Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G1-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. **Clin. Cancer Res.**, v.7, p.1466–1473, 2001.

ALCOCER, F.; WHITLEY, D.; SALAZAR-GONZALEZ, J.F.; JORDAN, W.D.; SELLERS, M.T.; ECKHOFF, D.E.; SUZUKI, K.; MACRAE, C.; BLAND, K.I. Quercetin inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation and migration. **Surgery**, v.131, p.198-204, 2002.

ALGUL, H.; TANDO, Y.; SCHNEIDER, G.; WEIDENBACH, H.; ADLER, G.; SCHMID, R.M. Acute experimental pancreatitis and NF-kappaB/Rel activation. **Pancreatology**, v.2, p.503-509, 2002.

ALONSO, F.; BELETSKAYA, I. P.; YUS, M. Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon-carbon coupling: a critical overview. Part 1: The Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 61, p. 11771, 2005.

ALONSO, F.; RIENTE, P.; YUS, M. Synthesis of resveratrol, DMU-212 and analogues through a novel Wittig-type olefination promoted by nickel nanoparticles. **Tetrahedron Letters**, v.50, p. 3070–3073, 2009.

AMOS, A.F.; MCCARTY, D.J.; ZIMMET, P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections by 2010. **Diabet Med.**, v.14, p.S1–S85, 1997.

ANDRUS, M. B.; LIU, J.; MEREDITH, E. L.; NARTEY, E. Synthesis of Resveratrol Using a Direct Decarbonylative Heck Approach from Resorcylic Acid. **Tetrahedron Letters**, v.44, p.4819, 2003.

ANGKEOW, P.; DESHPANDE, S.S.; QI, B.; LIU, Y.X.; PARK, Y.C.; JEON, B.H.; OZAKI, M.; IRANI, K. Redox factor-1: an extra-nuclear role in the regulation of endothelial oxidative stress and apoptosis. **Cell Death Differ**, v. 9, p. 717–725, 2002.

ANUPAM, B. Cancer Prevention and Treatment with Resveratrol: From Rodent Studies to Clinical Trials. **Câncer Prev. Res.**, v.2, p.409-418, 2009.

ARAIM, O.; BALLANTYNE, J.; WATERHOUSE, A.L.; SUMPIO, B.E. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation with red wine and red wine polyphenols. **Journal of Vascular Surgery**, v. 35, p.1226-1232, 2002.

ARKHYPCHUK, A.I.; SVYASCHENKO, Y.V.; ORTHABER, A.; OTT, S. Mechanism of the Phospha-Wittig–Horner Reaction. **Angew. Chem. Int.**, v. 52, p.6484 –6487, 2013.

ATHAR, M.; BACK, J.H.; TANG, X.; KIM, K.H.; KOPELOVICH, L.; BICKERS, D.R.; KIM, A.L. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.224, p. 274-283, 2007.

ATHAR, M.; BACK, J.H.; KOPELOVICH, L.; BICKERS, D.R.; KIM, A.L. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. **Arch. Biochem. Biophys**, v.486, p.95–102, 2009.

ATTEN, M.J.; ATTAR, B.M.; MILSON, T.; HOLIAN, O. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism. **Biochem. Pharmacol.**, v.62, p.1423–1432, 2001.

AUBIN, M.C.; LAJOIE, C.; CLEMENT, R.; GOSSELIN, H.; CALDERONE, A.; PERRAULT, L.P. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.325, p.961–968, 2008.

AVIRAM, M.; FUHRMAN, B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 957, p.146-161, 2002.

AZIZ, M.H.; NIHAL, M.; FU, V.X.; JARRARD, D.F.; AHMAD, N. Resveratrol caused apoptosis of human prostate carcinoma LNCaP cells is mediated via modulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. **Mol Cancer Ther.**, v. 5, p. 1335–1341, 2006.

BADIMON, J.J.; FUSTER, V.; CHEREBRO, J.H., BADIMON, L. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. **Circulation**, v.87, p. 3-16, 1993.

BAEUERLE, P.A.; HENKEL, T. Function and activation of NFkB in the immune system. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 14, p.141-179, 1994.

BALDWIN, A.S.JR. The NF-kB and IkB proteins: new discoveries and insights. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 14, p. 649- 683, 1996.

BAUR, J.A.; PEARSON, K.J.; PRICE, N.L.; JAMIESON, H.A.; LERIN, C.; KALRA, A.; PRABHU, V.V.; ALLARD, J.S.; LOPEZ-LLUCH, G.; LEWIS, K.; PISTELL, P.J.; POOSALA, S.; BECKER, K.G.; BOSS, O.; GWINN, D.; WANG, M.; RAMASWAMY, S.; FISHBEIN, K.W.; SPENCER, R.G.; LAKATTA, E.G.; LE COUTEUR, D.; SHAW, R.J.; NAVAS, P.; PUIGSERVER, P.; INGRAM, D.K., DE

CABO, R.; SINCLAIR, D.A. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v. 444, p.337-342, 2006.

BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chem. Rev.**, v.100, p.3009, 2000.

BHAT, K.P.L.; KOSMEDER, J.W.II; PEZZUTO, J.M. Biological effects of resveratrol. **Antioxid Redox Signal**, v. 3, p. 1041-1064, 2001.

BLANCO, F.J.; REGO, I.; RUIZ-ROMERO, C. **The role of mitochondria in osteoarthritis**. *Nat Rev Rheumatol*, v. 7, p.161–169, 2011.

BURNS, T.; KNAPP, M.; CATTY, J.; HEALEY, A.; HENDERSON, J.; WATT, H.; WRIGHT, C. Home treatment for mental health problems: a systematic review. **Health Technology Assessment**, v.5, p.1 -139, 2001.

BROWN, M. S.; GOLDSTEIN, J. L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. **A. Rev. Biochem.**, v.52, p.223–261, 1983.

BRUNELLO, T.; CAMPOS, T.; CHINO, M.; DAMMOUS, R.; MORETTI, D.; NERI, L.; PRATES, A.; ARAÚJO, T. Uvas e vinhos como alimentos funcionais. **NutriMais**. 2001. Disponível em: <http://www.nutrimais.com/nutri/trabalho/uvas_vinhos.asp>. Acesso em: 25.11.2005.

CAI, D.; YUAN, M.; FRANTZ, D.F.; MELENDEZ, P.A.; HANSEN, L.; LEE, J.; SHOELSON, S.E. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. **Nat. Med.**, v.11, p.183–190, 2005.

CHARO, I.F.; TAUB, R. Anti-inflammatory therapeutics for the treatment of atherosclerosis. **Nature**, v.10, p.365-376, 2011.

CHEN, C.K.; PACE-ASCIAC, C.R. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. **Gen. Pharmacol.**, v.27, p.363–366, 1996.

CILLERO-PASTOR, B.; CARAMES, B.; LIRES-DEAN, M.; VAAMONDE-GARCIA, C.; BLANCO, F.J.; LOPEZ-ARMADA, M.J. Mitochondrial dysfunction activates cyclooxygenase 2 expression in cultured normal human chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, v.58, p.2409–19, 2008.

CILLERO-PASTOR, B.; REGO, I.; LOPEZ-ARMADA, M.J.; BLANCO, F.J. Mitochondrial respiratory dysfunction regulates the metalloproteinases expression in human normal chondrocytes in culture. **Arthritis Rheum.**, v.60 p.S486, 2009.

CORDER, R; DOUTHWAITE, J.A.; LEES, D.M.; KHAN, N.Q.; DOS SANTOS, A.C.V.; WOOD, E.G.; CARRIER, M.J. Health: Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. **Nature**, v.414, p.863-864, 2001.

COTRAN, R.S.; SCHOEN F. Vasos sanguíneos. In: COTRAN, R.S.; KUMAR,V.; COLLINS,T. **Patologia estrutural e funcional**. 6 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2000, p.441-460.

CROSS, A.J., SINHA R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. **Environ Mol Mutagen**, v.44, p.44-55, 2004.

CSAKI, C.; KESHISHZADEH, N.; FISCHER, K.; SHAKIBAEI, M. Regulation of inflammation signalling by resveratrol in human chondrocytes *in vitro*. **Biochem. Pharmacol.**, v.75, p.677–687, 2008.

CSAKI, C.; MOBASHERI, A.; SHAKIBAEI, M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: Inhibition of IL-1 β -induced NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis. **Arthritis Res. Ther.**, v.11, p.165, 2009.

CULPITT, S.V.; ROGERS, D.F.; FENWICK, P.S.; SHAH, P.; DE MATOS, C.; RUSSELL, R.E.; BARNES, P.J.; DONNELLY, L.E. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. **Thorax**, v.58, p.942–946, 2003.

DA LUZ, P.L.; COIMBRA, S. R. Alcohol and Atherosclerosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.73, p. 51-55, 2001.

DAS, D.; ARBER, N.; JANKOWSKI, J.A. Chemoprevention of colorectal cancer. **Digestion**, v.76, p.51-67, 2007.

DAVIES, C.M.; GUILAK, F.; WEINBERG, J.B.; FERMOR, B. Reactive nitrogen and oxygen species in interleukin-1-mediated DNA damage associated with osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v.16, p.624–630, 2008.

DAVIGNON, J., GANZ, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**, v .109, p.III27–III32, 2004.

DE CASTRO, M. & SOUZA, C.G.M. **Unimar Ciências**. 1/2 ed, Marília: UNIMAR, 14-17p, 2007.

DE CASTRO, M. Morfologia e morfometria do arco aórtico de coelhos com ateroma induzido e tratados com resveratrol, como modelo experimental na prevenção da aterosclerose. I. Perfil lipídico sérico. 58 f. **Dissertação de Mestrado**, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2008.

DEWULF, E.M.; CANI, P.D.; NEYRINCK, A.M.; POSSEMIERS, S.; VAN HOLLE, A.; MUCCIOLI, G.G.; DELDICQUE, L.; BINDELS, L.B.; PACHIKIAN, B.D.; SOHET, F.M.; MIGNOLET, E.; FRANCAUX, M.; LARONDELLE, Y.; DELZENNE, N.M. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. **J. Nutr. Biochem.**, v.22, p.712-722, 2011.

DIHAL, A.A.; WOUTERSEN, R.A.; VAN OMMEN, B.; RIETJENS, I.M.; STIERUM, R.H. Modulatory effects of quercetin on proliferation and differentiation of the human colorectal cell line Caco-2. **Cancer Lett.**, v.238, p.248-259, 2006.

DIXON, J.B.; O'BRIEN, P.E.; PLAYFAIR, J.; CHAPMAN, L.; SCHACHTER, L.M.; SKINNER, S.; PROIETTO J, BAILEY M, ANDERSON M. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. **JAMA**, v.299, p.316-313, 2008.

DO, G.M.; KWON, E.Y.; KIM, H.J.; JEON, S.M.; HA, T.Y.; PARK, T.; CHOI, M.S. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo E-deficient mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 374, p.55–59, 2008.

DONNELLY, L.E.; NEWTON, R.; KENNEDY, G.E.; FENWICK, P.S.; LEUNG, R.H.; ITO, K.; RUSSELL, R.E.; BARNES, P.J. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 287, p. 774-783, 2004.

DOUILLET-BREUIL, A.C.; JEANDET, P, ADRIAN, M.; BESSIS, R. Changes in the phytoalexin content of various *Vitis* spp. In response to ultraviolet C elicitation. **J. Agric. Food Chem.**, v.47, p.4456-4461, 1999.

DVIR-GINZBERG, M.; GAGARINA, V.; LEE, E.J.; , R.; GABAY, O.; HALL, D.J. Tumor necrosis factor alpha-mediated cleavage and inactivation of SirT1 in human osteoarthritic chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, v.63, p.2363–2373, 2011.

DURRINGTON, P.N.; MACKNESS, B.; MACKNESS, M.I. Paraoxonase and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.**, v.21,p.473–480, 2001.

ELMALI, N.; ESENKAYA, I.; HARMA, A.; ERTEM, K.; TURKOZ, Y.; MIZRAK, B. Effect of resveratrol in experimental osteoarthritis in rabbits. Inflammation. **Official Journal of the European Histamine Research Society**, v.54, p.158-162, 2005.

EMSLEY, H.C.; TYRRELL, P.J. Inflammation and infection in clinical stroke. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 22, p. 1399-1419, 2002.

ETHRIDGE, R.T.; HASHIMOTO, K.; CHUNG, D.H.; EHLERS, R.A.; RAJARAMAN, S.; EVERS, B.M. Selective inhibition of NF-kappaB attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis. **J. Am. Coll. Surg.**, v.195, p.497-505, 2002.

FARINA, A.; FERRANTI, C.; MARRA, C. An improved synthesis of resveratrol. **Natural Product Research**, v. 20, p.247–252, 2006.

FENECH, M. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. **DDIT**, v. 7, p.1128-1137, 2002.

FERRARI, C.K.B.; TORRES, E.A.F.S. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. **Ver. bras. cancerol.**, v.48, p.375-382, 2002.

FLESCH, M.; SCHWARZ, A.; BOHM, M. Effects of red and white wine on endothelium-dependent vasorelaxation of rat aorta and human coronary arteries. **Am. J. Physiol.**, v.275, p.H1183-H1190, 1998.

FOUAD, M.A.; AGHA, A.M.; MERZABANI, M.A.AI; SHOUMAN, S.A. Resveratrol inhibits proliferation, angiogenesis and induces apoptosis in colon cancer cells: Calorie restriction is the force to the cytotoxicity. **Hum. Exp. Toxicol.**, p.1-14, 2013.

FOWLER, J.M.; RAMIREZ, N.; COHN, D.E.; KELBICK, N.; PAVELKA, J.; BEN SHACHAR, I.; MORRISON, C. Correlation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and aromatase expression in human endometrial cancer: tissue microarray analysis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.192, p.1262-1271, 2005.

FUKAO, H.; IJIRI, Y.; MIURA, M.; HASHIMOTO, M.; YAMASHITA, T.; FUKUNAGA, C. Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v.15, p.441-446, 2004.

FUSTER, V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. **Circulation**, v.90, p.2126-2146, 1994.

FREMONT, L. Minireview: Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*. **Elmsford**, v. 66, p. 663-673, 2000.

FREMONT, L.; BELGUENDOZ, L.; DELPAL, S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. **Life Sci.**, v.64, p.2511-2521, 1999.

GABAY, O.; OPPENHIEMER, H.; MEIR, H.; ZAAL, K.; SANCHEZ, C.; DVIR-GINZBERG, M. Increased apoptotic chondrocytes in articular cartilage from adult heterozygous SirT1 mice. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 71, p.613-616, 2012.

GAGARINA, V.; GABAY, O.; DVIR-GINZBERG, M.; LEE, E.J.; BRADY, J.K.; QUON, M.J.; HALL, D.J. Sirt1 enhances survival of human osteoarthritic chondrocytes by repressing protein tyrosine phosphatase 1B and activating the insulin-like growth factor receptor pathway. **Arthritis Rheum.**, v.62, p.1383-1392, 2010.

GERRITY, R.G. The role of the monocyte in atherogenesis, I: transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. **Am. J. Pathol.**, v.103, p.181-190, 1981.

GIANNINI, S.D. Aterosclerose e dislipidemia: clínica e terapêutica: fundamentos práticos. 70.ed. São Paulo, **BG Cultural**, 1998. 158.p

GLOGAUER, A. Síntese e Caracterização Fotofísica de dois Copolímeros Eletroluminescentes: um completamente conjugado e outro multibloco tendo como unidade cromofórica o fluoreno-vinileno-fenileno. 48p. **Tese de Mestrado**. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2004.

GODICHAUD, S. Deactivation of cultured human liver myofibroblasts by trans-resveratrol, a grapevinederived polyphenol. **Hepatology**, v.31, p.922–931, 2000.

GOLDBERG, D.M.; KARUMANCHIRI, A.; NG, E.; YAN, J.; DIAMANDIS, E.P.; SOLIAS, G.J. Direct gas chromatographic-mass spectrometric method to assay cis-resveratrol in wines: preliminary survey of its concentration in commercial wines. **J. Agric. Food Chem.**, v.43, p.1245-1250, 1995.

GOLDRING, M.B.; OTERO, M. Inflammation in osteoarthritis. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v.23, p.471–478, 2011.

GONG, J.P.; LIU, C.A.; WU, C.X.; LI, S.W.; SHI, Y.J.; LI, X.H. Nuclear factor kB activity in patients with acute severe cholangitis. **World J. Gastroenterol**, v.8, p.346-349, 2002.

GRIENDLING, K. K.; ALEXANDER, R.W. Oxidative stress and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 96, p. 3264-3265, 1997.

GU, J.; WANG, C.Q.; FAN, H.H.; DING, H.Y.; XIE, X.L.; XU, Y.M.; WANG, B.Y.; HUANG, D.J. Effects of Resveratrol on Endothelial Progenitor Cells and Their Contributions to Reendothelialization in Intima-injured rats. **Journal Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, p. 711- 721, 2006.

GUIISO, M.; MARRA, C.; FARINA, A. A new efficient resveratrol synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 597–598, 2002.

HACKAM, G.D.; ANAND, S.S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. **JAMA**, v.290, p.932-940, 2003.

HAMER, H.M.; JONKERS, D.; VENEMA, K.; VANHOUTVIN, S.; TROOST, F.J.; BRUMMER, R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v.27, p.104-119, 2008.

HAO, H.D.; HE, L.R. Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol. **J. Med. Food**, v.7, p.290-298, 2004.

HARRIS, M.I.; HADDEN, W.C.; KNOWLER, W.C.; BENNETT, P. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. **Diabetes**, v.36, p.523–534, 1987.

HATTORI, R.; OTANI, H.; MAULIK, N.; DAS, D.K. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of nitric oxide. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v.282, p.H1988–H1995, 2002.

HAWLEY-NELSON, P.; VOUSDEN, K.H.; HUBBERT, N.L.; LOWY, D.R.; SCHILLER, J.T. HPV16 E6 and E7 proteins cooperate to immortalize human foreskin keratinocytes. **EMBO J.**, v. 8, p.3905-3910, 1989.

HECK, R. F.; NOLLEY, J. P. J. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **Org. Chem.**, v. 37, p. 2320, 1972.

HENTSCHEL, A.; GRAMDORF, S.; MÜLLER, R.H.; KURZ, T. Beta-carotene-loaded nanostructured lipid carriers. **J. Food Sci.**, v.73, p.N1–N6, 2008.

HENROTIN, Y.; BLANCO, F.J.; AIGNER, T.; KURZ, B. The significance of oxidative stress in articular cartilage ageing and degradation. **Curr. Rheumatol. Rev.**, v.3, p.261–274, 2007.

HENROTIN, Y.; LAMBERT, C.; COUCHOUREL, D.; RIPOLL, C.; CHIOTELLI, E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? -a narrative review from the lessons taken with five products. **Arthritis and Cartilage**, v.19, p. 1-21, 2011.

HOWELLS, L.M.; MOISEEVA, E.P.; NEAL, C.P.; FOREMAN, B.E.; ANDREADI, C.K.; SUN, Y.Y.; HUDSON, E.A.; MANSON, M.M. Predicting the physiological relevance of in vitro cancer preventive activities of phytochemicals. **Acta Pharmacol Sin.**, v.28, p.1274-1304, 2007.

HOSOGAI, N.; FUKUHARA, A.; OSHIMA, K.; MIYATA, Y.; TANAKA, S.; SEGAWA, K.; FURUKAWA, S.; TOCHINO, Y.; KOMURO, R.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. **Diabetes**, v.56, p.901-911, 2007.

HOLMES-MCNARY, M.; BALDWIN, A.S.JR. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the I κ B kinase. **Cancer Res.**, v. 60, p.3477–3483, 2000.

HOWITZ, K.T.; BITTERMAN, K.J.; COHEN, H.Y.; LAMMING, D.W.; LAVU, S.; WOOD, J.G.; ZIPKIN, R.E.; CHUNG, P.; KISIELEWSKI, A.; ZHANG, L.L.; SCHERER, B.; SINCLAIR, D.A. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v.425, p.191–196, 2003.

HUGHESDON, P.E. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so called 'hyperthecosis'. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v.37, p.59–77, 1982.

JANG, M.; CAI, L.; UDEANI, G.O.; SLOWING, K.V.; THOMAS, C.F.; BEECHER, C.W.; FONG, H.H.; FARNSWORTH, N.R.; KINGHORN, A.D.; MEHTA, R.G.; MOON, R.C.; PEZZUTO, J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science**, v.275, p.218-220, 1997.

JEANDET, P.; DOUILLET-BREUIL, A.C.; BESSIS, R.; DEBORD, S.; SBAGHI, M.; ADRIAN, M. Phytoalexins from the Vitacea: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. **J. Agric. Food Chem.**, v.50, p.2731-2741, 2002.

JEMAL, A.; THOMAS, A.; MURRAY, T.; THUN, M. Cancer statistics, 2002. **CA Cancer J. Clin.**, v.52, p.23–47, 2002.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J.; MURRAY, T.; THUN, M.J. Cancer statistics, 2008. **CA Cancer J. Clin.**, v.58, p.71-96, 2008.

JIANG, H.; ZHANG, L.; KUO, J.; KUO, K.; GAUTAM, S.C.; GROG, L.; RODRIGUEZ, A.I.; KOUBI, D.; HUNTER, T.J.; CORCORAN, G.B.; SEIDMAN, M.D.; LEVINE, R.A. Resveratrol-induced apoptotic death in human U251 glioma cells. **Mol Cancer Ther.**, v.4, p.554 – 561, 2005.

JOE, A.K.; LIU, H.; SUZUI, M.; VURAL, M.E.; XIAO, D.; WEINSTEIN, I.B. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. **Clin. Cancer Res.**, v.8, p.893 – 903, 2002.

JOHNSON, K.; JUNG, A.; MURPHY, A.; ANDREYEV, A.; DYKENS, J.; TERKELTAUB, R. Mitochondrial oxidative phosphorylation is a downstream regulator of nitric oxide effects on chondrocyte matrix synthesis and mineralization. **Arthritis Rheum.**, v.43, p.1560–70, 2000.

JOHNSON, K.; SVENSSON, C.I.; VAN ETEN, D.; GHOSH, S.S.; MURPHY, A.N.; POWELL, H.C.; TERKELTAUB, R. Mediation of spontaneous knee osteoarthritis by progressive chondrocyte ATP depletion in Hartley guinea pigs. **Arthritis Rheum.**, v.50, p.1216–1225, 2004.

JUAN, M.E.; WENZEL, U.; DANIEL, H.; PLANAS, J.M. Resveratrol induces apoptosis through ROS-dependent mitochondria pathway in HT-29 human colorectal carcinoma cells. **J. Agric. Food Chem.**, v.56, p.4813-4818, 2008.

JURIC, D.; WOJCIECHOWSKI, P.; DAS, D.K.; NETTICADAN, T. Prevention of concentric hypertrophy and diastolic impairment in aortic-banded rats treated with resveratrol. **Am. J Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v.292, p.2138–2143, 2007.

KARAN, A.; KARAN, M.A.; VURAL, P.; ERTEN, N.; TASCIOGLU, C.; AKSOY, C.; CANBAZ, M.; ONCEL, A. **Synovial fluid nitric oxide levels in patients with knee osteoarthritis.** Clin Rheumatol, v.22, p.397–399, 2003.

KAUR, P.; MCDOUGALL, J.K.; CONE, R. Immortalization of primary human epithelial cells by cloned cervical carcinoma DNA containing human papillomavirus type16 E6/E7 open reading frames. **J. Gen. Virol.**, v.70, p.1261-6, 1989.

KHUHAPREMA, T.; SRIVATANAKUL, P. Colon and rectum cancer in Thailand: an overview. **Jpn J Clin. Oncol.**, v.38, p.237-243, 2008.

KHAW, K.T.; WAREHAM, N.; BINGHAM, S.; LUBEN, R.; WELCH, A.; DAY, N. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v.13, p.915-919, 2004.

KIM, J.K.; KIM, Y.J.; FILLMORE, J.J.; CHEN, Y.; MOORE, I.; LEE, J.; YUAN, M.; LI, Z.W.; KARIN, M.; PERRET, P.; SHOELSON, S.E.; SHULMAN, G.I. Prevention of fat induced insulin resistance by salicylate. **J. Clin. Invest.**, v.108, p.437–446, 2001.

KIM, J.; XU, M.; XO, R.; MATES, A.; WILSON, G.; PEARSALL, A.T.; GRISHKO, V. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. **Osteoarthritis Cartilage**, v.18, p.424–432, 2010.

KIM, H.A.; BLANCO, F.J. Cell death and apoptosis in osteoarthritic cartilage. **Curr. Drug Targets**, v.8, p.333–345, 2007.

KIM, S.; JIN, Y.; CHOI, Y.; PARK T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. **Biochemical Pharmacology**, v.81, p.1343–1351, 2011.

KINLAY, S.; BEHRENDT, D.; WAINSTEIN, M. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. **Circulation**, v.104, p.1114–1118, 2001.

KOPELMAN, P.G.; HITMAN, G.A. Diabetes. Exploding type II. **Lancet**, v.352, p. 4–5, 1998.

KRASNOKUTSKY, S.; ATTUR, M.; PALMER, G.; SAMUELS, J.; ABRAMSON, S.B. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 16, p.S1–S3, 2008.

LAGOUGE, M.; ARGMANN, C.; GERHART-HINES, Z.; MEZIANE, H.; LERIN, C.; DAUSSIN, F.; MESSADEQ, N.; MILNE, J.; LAMBERT, P.; ELLIOTT, P.; GENY, B.; LAAKSO, M.; PUIGSERVER, P.; AUWERX, J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 alpha. **Cell**, v.127, p.1109–1022, 2006.

LAMUELA-RAVENTOS, R.M.; ANDRES-LACUEVA, C. Wine in mediterranean diet. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 54, p.79-82, 2004.

LEIFERT, W.R.; ABEYWARDENA, M.Y. Cardioprotective actions of grape polyphenols. **Nutr. Res.**, v. 28, p.729-737, 2008.

LEIRO, J.; ALVAREZ, E.; GARCIA, D.; ORALLO, F. Resveratrol modulates rat macrophage functions. **Int. Immunopharmacol.**, v.2, p.767–774, 2002.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v.420, p.868-874, 2002.

MACHADO, A.H.L. Estudos mecanísticos e metodológicos da reação de Heck entre sais de arenodiazônio e enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos. Estudo metodológico da reação de íons N-acilimínio e fenil-[1,3,2] dioxaborolano. 1f. **Tese de Doutorado**. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, 2008.

MAHLEY, R.W.; INNERARITY, T.L.; ROLL, S.C.JR., WEISGRABER, K.H., TAYLOR, J.M. Apolipoprotein E: genetic variants provide insight into its structure and function. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 1, p. 87–95, 1989.

MALTERUD, K.; TONSTAD, S. Preventing obesity: challenges and pitfalls for health promotion. **Patient Educ. Couns**, v.76, p.254-259, 2009.

MANEIRO, E.; MARTIN, M.A.; DE ANDRES, M.C.; LOPEZ-ARMADA, M.J.; FERNANDEZ-SUEIRO, J.L.; DEL HOYO, P.; GALDO, F.; ARENAS, J.; BLANCO, F.J. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, v.48, p.700–708, 2003.

MARTINS, D. L.; ALVAREZ, H. M.; AGUIAR, L. C. S. Microwave-assisted Suzuki reaction catalyzed by Pd(0)-PVP nanoparticles. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 6814, 2010.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J.; LLORENTE-CORTÉS, V.; BADIMON, L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. **Ver. Esp. Cardiol.**, v.54, p.218-231, 2001.

MASIELLO, P.; BROCA, C.; GROSS, R.; ROYE, M.; MANTEGHETTI, M.; HILLAIRES-BUYS, D.; NOVELLI, M.; RIBES, G. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. **Diabetes**, v. 47, p. 224–229, 1998.

MAYERS, J.R.; ILIFF, B.W.; SWOAP, S.J. Resveratrol treatment in mice does not elicit the bradycardia and hypothermia associated with calorie restriction. **FASEB J**, v. 23, p.1032–40, 2009.

MERTENS-TALCOTT, S.U., PERCIVAL, S.S. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. **Cancer Lett**, v.218, p.141-51, 2005.

MIKI, H.; UEHARA, N.; KIMURA, A.; SASAKI, T.; YURI, T.; YOSHIZAWA, K.; TSUBURA, A. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells. **Int. J. Oncol.**, v.40, p.1020–1028, 2012.

MIURA, D.; MIURA, Y.; YAGASAKI, K. Hypolipidemic action of dietary resveratrol, a phytoalexin in grapes and red wine, in hepatoma-bearing rats. **Life Sciences**, v. 73, p.1393-1400, 2003.

MIYAUURA, N.; YANAGI, T.; SUZUKI, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. **Synth. Commun.**, v.11, p.513, 1981.

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v.44, p.581, 1971.

MIZUTANI, K.; IKEDA, K.; KAWAI, Y.; YAMORI, Y. Resveratrol attenuates ovariectomy-induced hypertension and bone loss in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. **J Nutr Sci Vitaminol**, v. 46, p. 78–83, 2000.

MOBASHERI, A.; HENROTIN, Y.; BIESALSKI, H.K.; SHAKIBAEI, M. Scientific Evidence and Rationale for the Development of Curcumin and Resveratrol as Nutraceuticals for Joint Health. **Int. J. Mol. Sci.**, v.13, p. 4202-4232, 2012.

MORENO, C.S. Estudo do efeito radioprotetor do resveratrol.19-20p. **Dissertação de Mestrado**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

MUCHOW, M.; MAINCENT, P.; MULLER, R.H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN, NLC, LDC) for oral drug delivery. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.34, p.1394–1405, 2008.

MURRAY, C.J. & LOPEZ, A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. **Lancet**, v.349, p.1436–1442, 1997.

NEGISHI, E. J. A novel stereospecific alkenyl-alkenyl cross-coupling by a palladium- or nickel-catalyzed reaction of alkenylalanes with alkenyl halides. **Am. Chem. Soc.**, v.98, p.6729, 1976.

NEVES, A.R.; LUCIO, M.; LIMA, J.L.; LIMA, J.L.; REIS, S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. **Curr. Med. Chem.**, v.19, p.1663–1681, 2012.

NEVES, A.R.; LÚCIO, M.; MARTINS, S.; LIMA, J.L.; REIS, S. Novel resveratrol nanodelivery systems based on lipid nanoparticles to enhance its oral bioavailability. **International Journal of Nanomedicine**, v.8, p.177-187, 2013.

NICHOLSON, S.K.; TUCKER, G.A.; BRAMELD J.M. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. **Proc. Nutr. Soc.**, v.67, p.42–47, 2008.

OLAS, B.; WACHOWICZ, B.; SALUK-JUSZCZAK, J.; ZIELIŃSKI, T. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on platelet activation induced by endotoxin or thrombin. **Thromb. Res.**, v.107, p.141–145, 2002.

O'LEARY, K.A.; DE PASCUAL-TEREASA, S.; NEEDS, P.W.; BAO, Y.P.; O'BRIEN, N.M.; WILLIAMSON, G.. Effect of flavonoids and vitamin E on cyclooxygenase-2 (COX-2) transcription. **Mutat. Res.**, v.551, p. 245–254, 2004.

ORALLO, F.; ALVAREZ, E.; CAMIÑA, M.; LEIRO, J.M.; GÓMEZ, E.; FERNÁNDEZ, P. The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. **Mol Pharmacol.**, v.61, p.294–302, 2002.

OURTOULE, J. C.; BOURHIS, M.; VERCAUTEREN, J. First Symmetrical bicyclo [6.6.0] tetradecane Resveratrol Tetramer from Stalks *Vitis vinifera* (Vitaceae). **Tetrahedron Lett.**, v.37, p.4697, 1996.

PANARO, M.A.; CAROFIGLIO, V.; ACQUAFREDDA, A.; CAVALLO, P.; CIANCIULLI, A. Anti-inflammatory effects of resveratrol occur via inhibition of lipopolysaccharide-

induced NF- κ B activation in Caco-2 and SW480 human colon cancer cells. **Br. J. Nutr.**, v.108, p.1623–1632, 2012.

PAN, Q.H.; WANG, L.; LI, J.M. Amounts and subcellular localization of stilbene synthase in response of grape berries to UV irradiation. **Plant Sci.**, v.176, p.360-366, 2009.

PAYNE, J.E. Colorectal carcinogenesis. **Aust N Z J Surg.**, v.60, p.11-18, 1990.

PARK, J. W.; CHOI, Y. J.; SUH, S. I.; BAEK, W. K.; SUH, M. H.; JIN, I. N.; MIN, D. S.; WOO, J. H.; CHANG, J. S.; PASSANITI, A.; LEE, Y. H.; KWON, T. K. Bcl-2 overexpression attenuates resveratrol-induced apoptosis in U937 cells by inhibition of caspase-3 activity. **Carcinogenesis**, v.22, p.1633–1639, 2001.

PARK, H.J.; YANG, J.Y.; AMBATI, S.; DELLA-FERA, M.A.; HAUSMAN, D.B.; RAYALAM, S.; BAILE, C.A. Combined effects of genistein, quercetin and resveratrol in human and 3T3-L1 adipocytes. **J. Med. Food**, v.11, p.773-783, 2008.

PATEL, K.R.; BROWN, V.A.; JONES, D.J.; BRITTON, R.G.; HEMINGWAY, D.; MILLER, A.S.; WEST, K.P.; BOOTH, T.D.; PERLOFF, M.; CROWELL, J.A.; BRENNER, D.E.; STEWARD, W.P.; GESCHER, A.J.; BROWN, K. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. **Cancer Res.**, v.70, p.7392–7399, 2010.

PATLAK, M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. **FASEB J**, v.16, p.1853, 2002.

PEARSON, K.J.; BAUR, J.A.; LEWIS, K.N.; PESHKIN, L.; PRICE, N.L.; LABINSKY, N.; SWINDELL, W.R.; KAMARA, D.; MINOR, R.K.; PEREZ, E.; JAMIESON, H.A.; ZHAN, Y.Q.; DUNN, S.R.; SHARMA, K.; PLESHKO, N.; WOOLLETT, L.A.; CSISZAR, A.; IKENO, Y.; COUTEUR, D.L.; ELLIOTT, P.J.; BECKER, K.G.; NAVAS, P.; INGRAM, D.K.; WOLF, N.S.; UNGVARI, Z.; SINCLAIR, D.A.; DE CABO, R. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. **Cell Metab.**, v.8, p.157–68, 2008.

PETROVSKI, G.; GURUSAMY, N.; DAS, D.K. Resveratrol in cardiovascular health and disease. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v.1215, p.22–33, 2011.

PRAKASH, C.; SALEH, S.; BLAIR, I.A. Selective removal of phenolic and alcoholic silyl ethers. **Tetrahedron Lett.**, v.35, p.7565, 1994.

RIVERA, L.; MORON, R.; ZARZUELO, A.; et al. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. **Biochem. Pharmacol.**, v.77, p.1053–1063, 2009.

ROACH, H.I. The complex pathology of osteoarthritis: even mitochondria are involved. **Arthritis Rheum.**, v.58, p.2217–2218, 2008.

ROBICH, M.P.; OSIPOV, R.M.; NEZAFAT, R.; FENG, J.; CLEMENTS, R.T.; BIANCHI, C.; BOODHWANI, M.; COADY, M.A.; LAHAM, R.J.; SELLKE, F.W.

Resveratrol Improves Myocardial Perfusion in a Swine Model of Hypercholesterolemia and Chronic Myocardial Ischemia. **Circulation**, v.122, p.S142-S149, 2010.

ROSENFELD, M.E.; TSUKADA, T.; CHAIT, A.; BIERMAN, E.L.; GOWN, A.M.; ROSS, R. Fatty streak expansion and maturation in Watanabe heritable hyperlipemic and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. **Arteriosclerosis**. v.7, p. 24–34, 1987.

ROSS, G.U.; TANIWAKI, M.H.; SABINO, M.; VIZONI, T.; HIROOKA, E.Y. Produção de Patulina em maçã (*Malus domestica Borkhausen*), Cultivares gala e fuji Inoculadas com *Penicillium spp*. **Ciência Tecnologia Alimentos**, Campinas, v.18, p. 1678-475,1998.

RUBBO, H.; BATTHYANY, C.; RADI, R. Antioxidant and diffusion properties of nitric oxide in low-density lipoprotein. **Methods Enzymol.**, v.359, p.200–209, 2002.

SANGHI, D.; AVASTHI, S.; MISHRA, A.; SINGH, A.; AGARWAL, S.; SRIVASTAVA, R.N. Is radiology a determinant of pain, stiffness, and functional disability in knee osteoarthritis? A cross-sectional study. **J. Orthop. Sci.**, v.16, p.719–725, 2011.

SANTOS, H.S.; CRUZ, W.M. DE S. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **Rev. Bras. Cancerol.**, v.47, p.303-308, 2001.

SAUTTER, C.K.; DENARDIN, S.; ALVES, A.O.; MALLMANN, C.A.; PENNA, N.G.; HECKTHEUER, L.H. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 25, p. 437-442, 2005.

SCARLATTI, F.; SALA, G.; SOMENZI, G.; SIGNORELLI, P.; SACCHI, N.; GHIDONI, R. Resveratrol induces growth inhibition and apoptosis in metastatic breast cancer cells via de novo ceramide signaling. **FASEB J**, v.17, p.2339–41, 2003.

SCHÖPPNER, A.; KINDL, H. Purification and Properties of stilbene synthase from induced cell suspension cultures peanut. **J. Biol. Chem.**, v. 259, p. 6806-6811, 1984.

SCHRÖDER, G.; BROWN, J.W.S.; SCHRÖDER, J. Molecular analysis of resveratrol synthase cDNA, genomic clones and relationship with chalcone synthase. **Eur. J. Biochem.**, v.172, p.161-169, 1988.

SEXTON, É.; THEMSCHE, C.V.; LEBLANC, K.; PARENT, S.; LEMOINE, P.; ASSELIN, E. Resveratrol interferes with AKT activity and triggers apoptosis in human uterine cancer cells. **Molecular Cancer**, v.5, p.45, 2006.

SHAKIBAEI, M.; JOHN, T.; SCHULZE-TANZIL, G.; LEHMANN, I.; MOBASHERI, A. Suppression of NF- κ B activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclo-oxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes: Implications for the treatment of osteoarthritis. **Biochem. Pharmacol.**, v.73, p.1434–1445, 2007a.

SHAKIBAEI, M.; JOHN, T.; SEIFARTH, C.; MOBASHERI, A. Resveratrol inhibits IL-1 β -induced stimulation of caspase-3 and cleavage of PARP in human articular chondrocytes *in vitro*. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.1095, p.554–563, 2007b.

SHAKIBAEI, M.; CSAKI, C.; NEBRICH, S.; MOBASHERI, A. Resveratrol suppresses interleukin-1 β -induced inflammatory signaling and apoptosis in human articular chondrocytes: Potential for use as a novel nutraceutical for the treatment of osteoarthritis. **Biochem. Pharmacol.**, v.76, p.1426–1439, 2008.

SHANG, J.; CHEN, L.L.; XIAO, F.X. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi**, v.16, p.616–9, 2008.

SIGNORELLI, P.; GHIDONI, R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. **J. Nutr. Biochem.**, v.16, p.449-66, 2005.

SILVEIRA, A.J.A. **Química Orgânica Teórica/ Ana Júlia de Aquino Silveira**, 22.ed, Belém : UFPA , p. 330-331, 2010.

SÍTIO OFICIAL DO PRÊMIO NOBEL. **The Nobel Prize in Chemistry**. 2010. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>. Acesso em: 16 outubro 2013.

SLATER, S.J., SEIZ, J.L., COOK, A.C., STAGLIANO, B.A., BUZAS, C.J. Inhibition of protein kinase C by resveratrol. **Biochim. Biophys. Acta**, v.20, p.59–69, 2003.

SOFAT, N.; EJINDU, V.; KIELY, P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. **Rheumatology**, v.50, p.2157–2165, 2011.

SOUZA, G.G.; MENEGHIN, L.O.; COELHO, S.P.; MAIA, J.F.; SILVA, A.G. A uva roxa, *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) – seus sucos e vinhos na prevenção de doenças cardiovasculares. **ESFA**, v.4, p.80-86, 2006.

SOYLEMEZ, S.; SEPICI, A.; AKAR, F. Resveratrol supplementation gender independently improves endothelial reactivity and suppresses superoxide production in healthy rats. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v.23, p.449–58, 2009.

STEINBERG, D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. **Nat. Med.**, v.8, p.1211–1217, 2002.

ST GERMAIN, M.E.; GAGNON, V.; MATHIEU, I.; PARENT, S.; ASSELIN, E. Akt regulates COX-2 mRNA and protein expression in mutated-PTEN human endometrial cancer cells. **Int. J. Oncol.**, v.24, p.1311-1324, 2004.

SU, H.C.; HUNG L.M.; CHEN, J.K. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 290, p.1339-1346, 2006.

SUN, C.; HU, Y.; LIU, X.; WU, T.; WANG, Y.; HE, W.; WEI, W. Resveratrol downregulates the constitutional activation of nuclear factor-kappaB in multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and invasion, arrest of cell cycle, and induction of apoptosis. **Cancer Genet Cytogenet**, v.165, p. 9 – 19, 2006.

SZKUDELSKI, T. Resveratrol inhibits insulin secretion from rat pancreatic islets. **Eur. J. Pharmacol.**, v.552, p.176–81, 2006.

TAKAYAMA, K.; ISHIDA, K.; MATSUSHITA, T.; FUJITA, N.; HAYASHI, S.; SASAKI, K.; TEI, K.; KUBO, S.; MATSUMOTO, T.; FUJIOKA, H.; KUROSAKA, M.; KURODA, R. SIRT1 regulation of apoptosis of human chondrocytes. **Arthritis Rheum.**, v.60, p. 2731–2740, 2009.

TANG, X.; ZHANG, Q.; NISHITANI, J.; BROWN, J.; SHI, S.; LE, A.D. Overexpression of Human Papillomavirus Type 16 Oncoproteins Enhances Hypoxia-Inducible Factor 1 α Protein Accumulation and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Human Cervical Carcinoma Cells. **Clin. Cancer Res.**, v.13, p.2568-2576, 2007.

TERKELTAUB, R.; JOHNSON, K.; MURPHY, A.; GHOSH, S. Invited review: the mitochondrion in osteoarthritis. **Mitochondrion**, v.1, p.301–19, 2002.

THIRUNAVUKKARASU, M.; PENUMATHSA, S.V.; ZHAN, L.; MAULIK, N. Resveratrol: A fountain of Miracles in Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 99, n. 5, 2006.

TONG, B.J.; TAN, J.; TAJEDA, L.; DAS, S.K.; CHAPMAN, J.A.; DUBOIS, R.N.; DEY, S.K. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. **Neoplasia**, v.2, p.483-490, 2000.

TSAI, S.H.; LIN-SHIAU, S.Y.; LIN, J.K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NFkappaB in macrophages by resveratrol. **Br. J. Pharmacol.**, v.126, p.673–680, 1999.

TSUJI, A.; SAKURAI, H. Generation of nitric oxide from streptozotocin (STZ) in the presence of copper (II) plus ascorbate: implication for the development of STZ-induced diabetes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.245, p.11–16, 1998.

VAAMONDE-GARCÍA, C.; RIVEIRO-NAVEIRA, R.R.; VALCÁRCEL-ARES, M.N.; HERMIDA-CARBALLO, L.; BLANCO, F.J.; LÓPEZ-ARMADA, M.J. Mitochondrial Dysfunction Increases Inflammatory Responsiveness to Cytokines in Normal Human Chondrocytes. **Arthritis & Rheumatism**, v.64, p. 2927–2936, 2012.

VANAMALA, J.; REDDIVARI, L.; RADHAKRISHNAN, S.; TARVER, C. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. **BMC Cancer**, v.10, p.238, 2010.

VAN ERK, M.J.; ROEPMAN, P.; VAN DER LENDE, T.R.; STIERUM, R.H.; AARTS, J.M.; VAN BLADEREN, P.J. Integrated assessment by multiple gene expression

analysis of quercetin bioactivity on anticancer-related mechanisms in colon cancer cells *in vitro*. **Eur. J. Nutr.**, v.44, p.143-56, 2005.

VANETTEN, H.D.; MANSFIELD, J.W.; BAILEY, J.A.; FARMER, E.E. Two classes of plant antibiotics: phytoalexins versus "phytoanticipins". **Plant Cell**, v.6, p.1191-1192, 1994.

VAN GINKEL, P.R.; SAREEN, D.; SUBRAMANIAN, L.; WALKER, Q.; DARJATMOKO, S.R.; LINDSTROM, M.J.; KULKARNI, A.; ALBERT, D.M.; POLANS, A.S. Resveratrol inhibits tumor growth of human neuroblastoma and mediates apoptosis by directly targeting mitochondria. **Clin. Cancer Res.**, v.13, p. 5162 – 5169, 2007.

VARAS-LORENZO, C.; GARCIA-RODRIGUEZ, L.A.; PEREZ-GUTTHANN, S.; DUQUE-OLIART, A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction: a population-based nested case-control study. **Circulation**, v.101, p.2572–2578, 2000.

VITAGLIONE, P.; SFORZA, S.; GALAVERNA, G.; GHIDINI, C.; CAPORASO, N.; VESCOVI, P.P.; FOGLIANO, V.; MARCHELLI, R. Bioavailability of transresveratrol from red wine in humans. **Mol Nutr. Food Res.**, v.49, p.495–504, 2005.

XIA, N.; DAIBER, A.; HABERMEIER, A.; CLOSS, E.I.; THUM, T.; SPANIER, G.; LU, Q.; OELZE, M.; TORZEWSKI, M.; LACKNER, K.J.; MÜNZEL, T.; FÖRSTERMAN, U.; LI, H. Resveratrol reverses endothelial nitric-oxide synthase uncoupling in apolipoprotein E knockout mice. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.335, p.149–54, 2010.

XU, Q.; SI, L.Y. Resveratrol role in cardiovascular and metabolic health and potential mechanisms of action. **Nutrition Research**, n.32, p.648 – 658, 2012.

XU, W.; LIU, L.; SMITH, G.C.; CHARLES, G. Nitric oxide up regulates expression of DNA-PKcs to protect cells from DNA-damaging anti-tumor agents. **Nat. Cell Biol.**, v.2, p.239–245, 2000.

YOUNG, G.P.; HU, Y.; LE LEU, R.K.; NYSKOHUS, L. Dietary fibre and colorectal cancer: a model for environment-gene interactions. **Mol Nutr. Food Res.**, v.49, p.571-584, 2005.

YUAN, H.; FU, F.; ZHUO, J.; WANG, W.; NISHITANI, J.; SUNG AN, D.; SY CHEN, I.; LIU, X. Human papillomavirus type16 E6 and E7 oncoproteins up-regulate c-IAP2 gene expression and confer resistance to apoptosis. **Oncogene**, v.24, p.5069-5078, 2005.

YUDOH, K.; NGUYEN, T.; NAKAMURA, H.; HONGO-MASUKO, K.; KATO, T.; NISHIOKA, K. Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. **Arthritis Res. Ther.**, v.7, p.380–391, 2005.

ZHANG, X.H.; HUANG, B.; CHOI, S.K.; SEO, J.S. Anti-obesity effect of resveratrol-amplified grape skin extracts on 3T3-L1 adipocytes differentiation. **Nutrition Research and Practice (Nutr. Res. Pract.)**, v.6, p.286-293, 2012.

ZHONG, M.; CHENG, G.F.; WANG, W.J.; GUO, Y.; ZHU, X.Y.; ZHANG, J.T. Inhibitory effect of resveratrol on interleukin 6 release by stimulated peritoneal macrophages of mice. **Phytomedicine**, v.6, p.79–84, 1999.

ZHUANG, H.; KIM, Y.S.; KOEHLER, R.C.; DORÉ, S. Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.993, p.276-288, 2003.

ZOU, J.G.; WANG, Z.R.; HUANG, Y.Z.; CAO, K.J.; WU, J.M. Effect of red wine and wine polyphenol resveratrol on endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. **Int. J. Mol. Med.**, v.11, p.317–320, 2003.

WAKABAYASHI, Y. Effect of Red Wine Consumption on LowDensity Lipoprotein Oxidation and Atherosclerosis in Aorta and Coronary Artery in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, p. 4724-4730, 1999.

WALLERATH, T.; DECKERT, G.; TERNES, T.; ANDERSON, H.; LI, H.; WITTE, K.; FÖRSTERMANN, U. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. **Circulation**, v.106, p.1652–1658, 2002.

WANG, M.J.; HUANG, H.M.; HSIEH, S.J.; JENG, K.C.; KUO, J.S. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation. **J Neuroimmunol**, v.112, p.28–34, 2001.

WANG, Z.; HUANG, Y.; ZOU, J.; CAO, K.; XU, Y.; WU, J.M. Effects of redwine andwine polyphenol resveratrol on platelet aggregation *in vivo* and *in vitro*. **Int. J. Mol. Med.**, v.9, p.77–79, 2002.

WANG, Z.; ZOU, J.; CAO, K.; HSIEH, T. C.; HUANG, Y.; WU, J. M. Dealcoholized red wine containing know amounts of resveratrol supresses atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits without affecting plasma lipid levels. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 16, p. 533-540, 2005.

WENDLING, D.; WASIM, A.; GODFRIN-VALNET, M.; GUILLOT, X.; AZIZ KHAN, K.; CEDOZ, J.P.; BAUD, L.; PRATI, C.; HERBEIN, G. Resveratrol, a sirtuin 1 activator, increases IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells of patients with knee osteoarthritis. **Clinical Epigenetics**, v.5, p.10, 2013.

WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Society of Hypertension Writing Group. Statement on management of hypertension. **J Hypertens**, v.21, p.1983-1992, 2003.

WISE, L.S.; GREEN, H. Participation of one isozyme of cytosolic glycerophosphate dehydrogenase in the adipose conversion of 3T3 cells. **J Biol. Chem.**, v.254, p.273-275, 1979.

WILSON, N.S.; KEAY, B.A. Mild Base Mediated Desilylation of Various Phenolic Silyl Ethers. **Tetrahedron Lett.**, v.38, p.187, 1997.

WOLTER, F.; AKOGLU, B.; CLAUSNITZER, A.; STEIN, J. Downregulation of the cyclin D1/Cdk4 complex occurs during resveratrol-induced cell cycle arrest in colon cancer cell lines. **J. Nutr.**, v.131, p.2197-2203, 2001.

WONG, D.H.; VILLANUEVA, J.A.; CRESS, A.B.; DULEBA, A.J. Effects of resveratrol on proliferation and apoptosis in rat ovarian theca-interstitial cells. **Molecular Human Reproduction**, v.16, p. 251–259, 2010.

WOO, J.H.; LIM, J.H.; KIM, Y.H.; SUH, S.I.; MIN DO, S.; CHANG, J.S.; LEE, Y.H.; PARK, J.W.; KWON, T.K. Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction. **Oncogene**, v.23, p.1845–1853, 2004.

WU, J.M.; WANG, Z.R.; HSIEH, T.C.; BRUDER, J.L.; ZOU, J.G.; HUANG, Y.Z. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. **International Journal of Molecular Medicine**, v.8, p. 3-17, 2001.

Araraquara, de janeiro de 2014.

De acordo,

Profº Dr. Jean Leandro dos Santos
(Orientador)

Monique Gonçalves
(Aluna)