

SUBPRODUTOS E DESPERDÍCIOS DA PRODUÇÃO VINÍCOLA PARA A OBTENÇÃO DE NUTRACÊUTICOS

WINE PRODUCTION BYPRODUCTS AND WASTE IN OBTAINING NUTRACEUTICALS
SUBPRODUTOS Y DESPERDÍCIOS DE LA PRODUCCIÓN VINÍCOLA PARA LA OBTENCIÓN DE NUTRACÊUTICOS

Carla Sousa (sousasil@ufp.edu.pt)*

Ana Filipa Pereira (22943@ufp.edu.pt)**

Ana F. Vinha (acvinha@ufp.edu.pt)***

Ana Nunes (acbnunes@gmail.com)****

RESUMO

Atualmente, a União Europeia encoraja o uso de subprodutos agro-alimentares como forma de obtenção de nutraceuticos, tais como proteínas, fibras, polissacarídeos, fitoquímicos, entre outros. A reutilização destes subprodutos pode passar pela produção de ingredientes funcionais, com aplicação na indústria alimentar, farmacêutica e cosmética. Os polifenóis apresentam diferentes propriedades fisiológicas associadas aos diferentes grupos

de compostos bioativos, tais como antioxidante, cardioprotetora, anticarcinogénica, anti-inflamatória, antimicrobiana. O benefício do consumo de vinho tinto é já reconhecido, sendo este associado à presença de certos compostos polifenólicos, tais como resveratrol, quercetina e catequina; no entanto, estes não são suficientes para caracterizar o vinho como alimento funcional. Por esse motivo, o interesse por ingredientes funcionais com base em extratos de vinho de uva e de videira (subprodutos e desperdícios da produção vinícola), tem vindo a aumentar, fomentando o conceito de sustentabilidade.

Palavras-chave: nutraceuticos, subprodutos, sustentabilidade, uva, extratos da videira, polifenóis, atividades biológicas.

ABSTRACT

Currently, the European Union encourages the use of agro-alimentary by-products as a way to obtain nutraceuticals, such as proteins, fibers, polysaccharides, and phytochemicals. Reuse of these by-products can include the production of functional ingredients, with further applications in food, pharmaceutical and cosmetic industries. The polyphenols have different physiological properties associated with the different groups of bioactive compounds, which can have antioxidant, cardioprotective, anticarcinogenic, anti-inflammatory, and/or antimicrobial properties. The benefits of red wine consumption have already been recognized, generally associated with the presence of certain polyphenolic compounds, such as resveratrol, quercetin and catechin, although these do not suffice to characterize wine as a functional food. For this reason the interest in functional ingredients based on grape wine and grapevine extracts (by-products and waste of the wine production) has recently increased, supporting the concept of sustainability.

Keywords: nutraceuticals, by-products, sustainability, grape, wine and vine extracts, polyphenols, biological activities.

RESUMEN

En la actualidad, la Unión Europea fomenta el uso de los productos agroalimentarios como una forma de obtener nutraceuticos, tales como proteínas, fibra, polisacáridos, fitoquímicos, entre otros. La reutilización

de estos subproductos puede pasar a través de la producción de ingredientes funcionales, con aplicación en la industria cosmética alimentaria, farmacéutica y cosmética. Los polifenoles exhiben diferentes propiedades fisiológicas asociadas a los diferentes grupos de compuestos bio-activos, tales como antioxidante, cardioprotector, anticancerígeno, antiinflamatorio, antimicrobiano. Los beneficios del consumo de vino tinto ya se conoce, que se asocia con la presencia de ciertos compuestos polifenólicos, tales como el resveratrol, la quercetina y la catequina, sin embargo, éstos no son suficientes para caracterizar al vino como alimento funcional. Por esta razón, el interés por ingredientes funcionales a base de extractos de vino y uva (subproductos y residuos procedentes de la producción de vino), se ha incrementado, fomentando el concepto de sostenibilidad.

Palabras clave: *nutracéuticos, productos, sostenibilidad, uva, extractos de uva, los polifenoles, actividades biológicas.*

* Professora Associada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto Portugal /Investigador colaborador do REQUIMTE/ Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto /Investigador colaborador do FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Fundação Fernando Pessoa), Porto, Portugal.

**Aluna Finalista do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

*** Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto Portugal /Membro colaborador do REQUIMTE/LAQV Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, /Investigador colaborador do FP-ENAS ((Unidade de Investigação UFP em Energia, Ambiente e Saúde), CEBIMED (Centro de Estudos em Biomedicina), Fundação Fernando Pessoa), Porto, Portugal.

**** Investigador colaborador do REQUIMTE/ Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade do Porto.

Submitted: 29th July 2015

Accepted: 19th April 2016

INTRODUÇÃO

Nutracêutico tem origem nas palavras “nutritivo” e “farmacêutico” e corresponde a um alimento ou ingrediente que desempenhe um papel importante na modificação ou manutenção da função fisiológica normal, de forma a otimizar a saúde do indivíduo que o consome (Zeisel, 1999; Das *et al.*, 2012; Ullah *et al.*, 2015). Os nutracêuticos ajudam a combater problemas de saúde, tais como obesidade, doenças cardiovasculares, cancro, diabetes e osteoporose (Das *et al.*, 2012). Desta forma, o consumidor atual procura alternativas ou complementos aos tratamentos médicos, sendo os nutracêuticos particularmente apetecíveis, pois promovem, em simultâneo, a saúde e uma dieta mais equilibrada, para além de serem economicamente mais acessíveis (Chauhan *et al.*, 2013).

PRODUÇÃO DE VINHO

A produção mundial de vinho é superior a 68 milhões de toneladas. Em Portugal, onde o vinho é um produto de elevado valor social, económico e cultural, são anualmente produzidas em média 945 000 toneladas de uvas, sendo 80% das colheitas utilizadas na produção vinícola (Fernandes *et al.*, 2013; Infovini, 2014; Instituto Da Vinha e Do Vinho, 2014). Embora a área mundial de vinhas tenha tido um pequeno decréscimo nas últimas duas décadas, a produção de uvas aumentou, o que resultou de um incremento da produtividade média. O continente Europeu continua como principal produtor mundial, mas tem vindo a diminuir a sua produtividade, enquanto a Ásia, que era o terceiro continente nos anos noventa, atingiu uma posição superior em 2008/10, passando para o segundo lugar (Mello, 2012). Com exceção da Europa, todos os demais continentes apresentaram aumento da produção de uvas, mais concretamente, a Oceânia e o continente Africano.

COMPOSIÇÃO DA UVA E DO VINHO

Os componentes maioritários da uva são os açúcares, ácidos orgânicos e polifenóis, responsáveis pelas características organoléticas do vinho (Lardos & Kreuter, 2000). No entanto, do ponto de vista farmacológico, os mais representativos são os polifenóis. Aproximadamente 10% de compostos fenólicos são extraídos da polpa, 28-35% da pele e 60-70% das sementes, sendo que nestas últimas a concentração de polifenóis pode variar de 5% a 8% em massa (Çetin & Sa dýç, 2009). Os polifenóis dividem-se em duas famílias principais, os flavonoides e os não flavonoides (Çetin & Sa dýç, 2009; Lorrain *et al.*, 2013), e estes últimos, por sua vez, subdividem-se em outros subgrupos, como se pode verificar na figura 1.

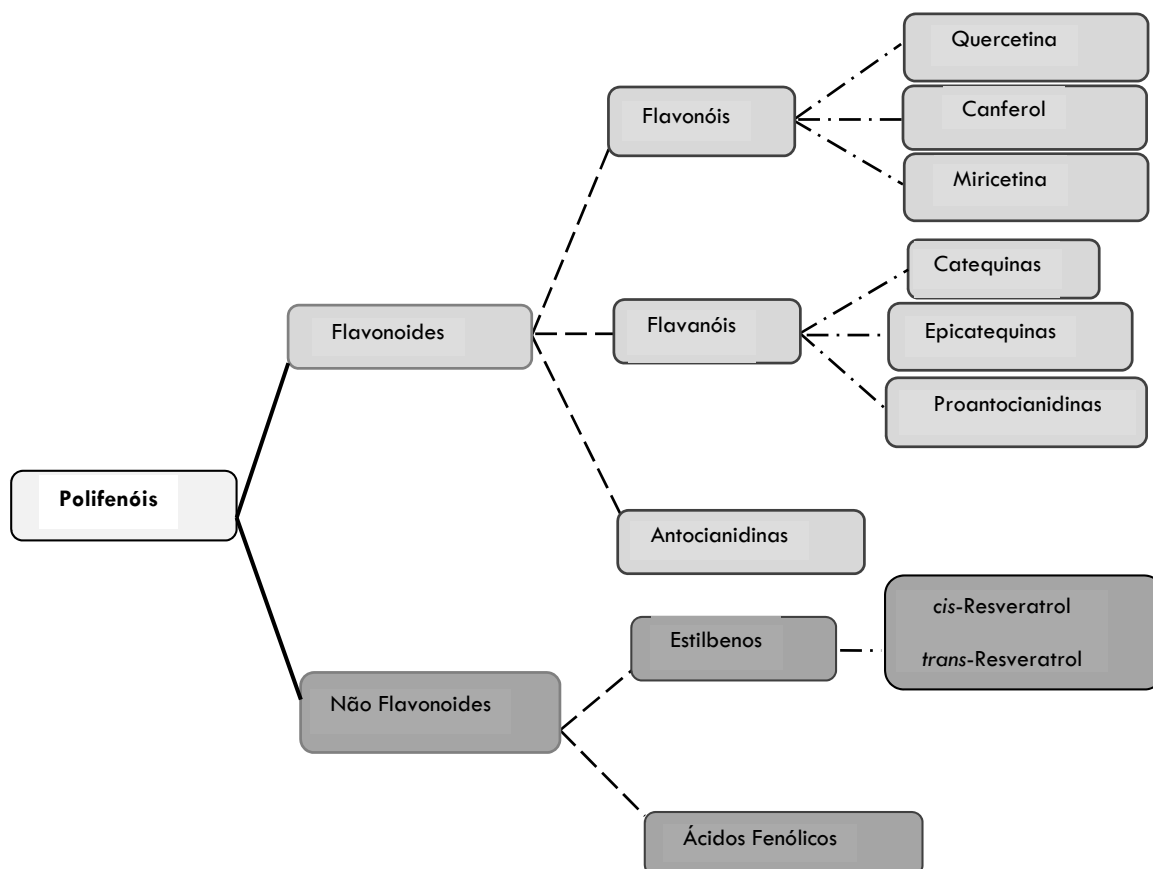


Figura 1 - Classes e subclasses de compostos fenólicos presentes na videira e na uva (adaptado de Anastasiadi et al., 2009; Lardos & Kreuter, 2000).

Relativamente à estrutura química, os compostos fenólicos podem ser simples e ter como base um único anel aromático de baixa massa molecular, ou podem ser complexos de elevada massa molecular (Lorrain *et al.*, 2013). De uma maneira geral, todos os polifenóis contribuem para a estabilidade oxidativa e propriedades organolépticas de todos os alimentos vegetais edíveis (Lorrain *et al.*, 2013; Vinha *et al.*, 2014).

Os flavonoides têm como estrutura base $C_6-C_3-C_6$, composta por três anéis. De acordo com o grau de insaturação do anel C e dos seus respetivos substituintes, os flavonoides podem ser divididos em várias classes, sendo os flavonóis, os flavanóis e as antocianinas (3-*O*-monoglicosídeos ou 3,5-*O*-diglicosídeos das antocianidinas malvidina, cianidina, peonidina, delphinidina ou pelargonidina) os que se encontram maioritariamente presentes na constituição da vinha ou do vinho (Lorrain *et al.*, 2013).

Segundo Bravo (1998) os flavonoides podem ser subdivididos em diferentes subclasses: chalconas, di-hidrochalconas, auronas, flavonas (*ex.*: apigenina, luteolina, diosmetina), flavonóis (*ex.*: quercetina, miracetina, canferol), di-hidroflavonóis, flavanonas (*ex.*: naringina, hesperidina), flavanóis, flavandiois, antocianidinas, isoflavonas (*ex.*: genisteína, daizdeína) e proantocianidinas. Os glicosídeos são formados por flavonoides ligados a resíduos de açúcares. Embora a

configuração mais frequente seja constituída por uma molécula de D-glucose unida com a cadeia principal flavonoide nas posições 3 ou 7, também é possível encontrar estes compostos associados a outros açúcares, nomeadamente, D-galactose, L-ramnose, L-arabinose, D-xilose ou ácido D-glucorónico (Georgiev *et al.*, 2014). Os principais flavonóis presentes na uva são canferol, quercetina e miricetina, cuja estrutura se apresenta na figura 2 (Çetin & Sađđýç, 2009).

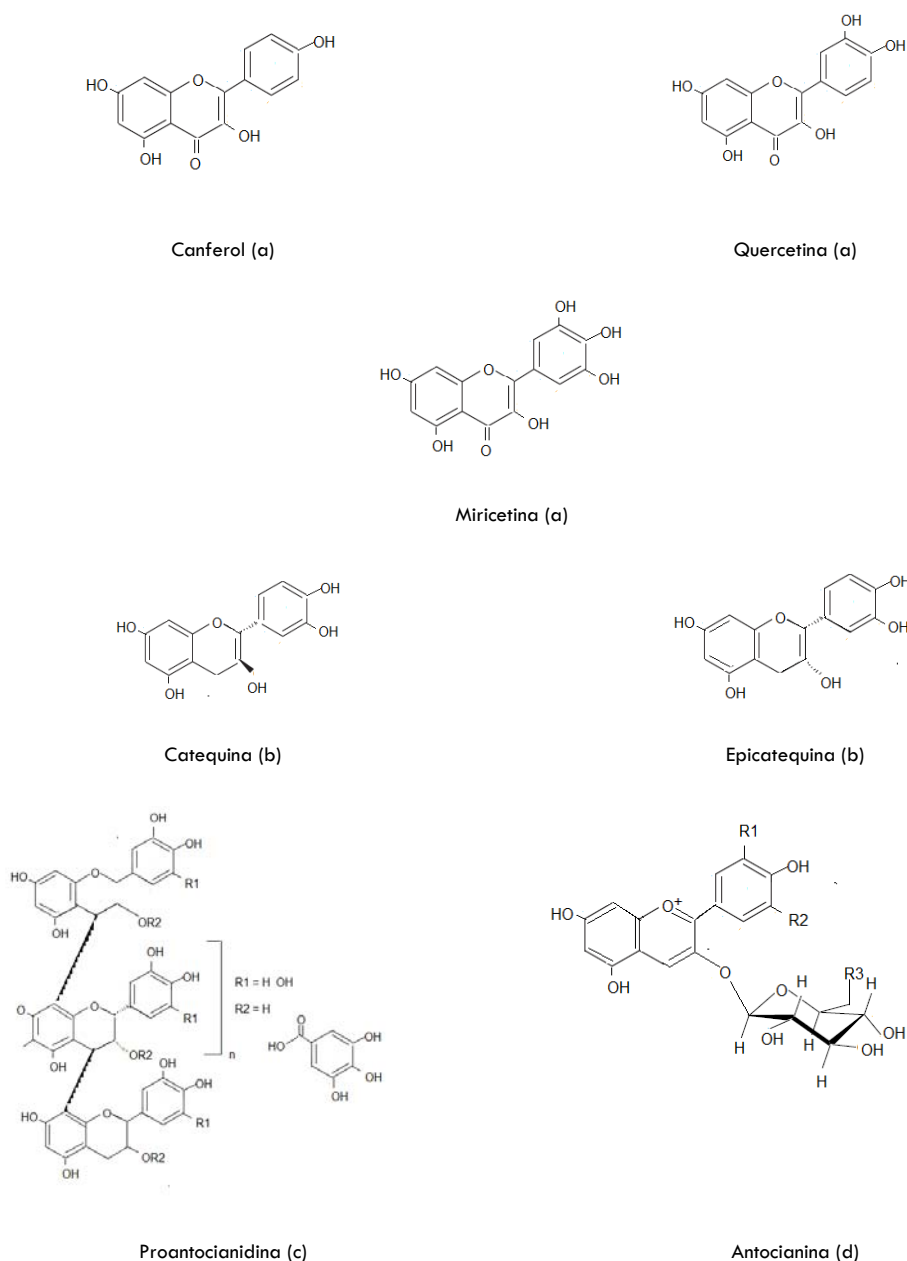


Figura 2 - Estrutura química dos principais flavonóis (a), flavanóis (b), proantocianidinas (c) e antocianinas (d), presentes na uva (adaptado de Çetin & Sađđýç, 2009; Kennedy, 2008).

A quercetina (3,5,7,3'-4'- penta-hidroxiflavona) é o principal flavonoide presente na dieta humana e o seu consumo diário estimado varia entre 50 e 500 mg (Behling *et al.*, 2004). Dentro deste grupo complexo, os principais constituintes presentes na uva são os monómeros de catequina e epicatequina, e os oligómeros ou polímeros denominados proantocianidinas (figura 2), sendo

que estas últimas quando aquecidas em soluções ácidas libertam antocianidinas, cuja estrutura varia de acordo com o grau de polimerização e com a posição da ligação dos monómeros (Çetin & Sa dýç, 2009; Lorrain *et al.*, 2013). As proantocianidinas são o maior grupo de compostos fenólicos existentes nas sementes e casca da uva, enquanto as antocianidinas são responsáveis pela cor, não manifestando qualquer tipo de toxicidade, revelando-se especialmente atrativas como substitutos naturais de pigmentos e antioxidantes sintéticos. Para além disto, podem ser utilizadas como marcadores químicos de espécie. No entanto, a catequina é o polifenol predominante no vinho tinto (Bueno *et al.*, 2012).

Um subgrupo dos compostos fenólicos não flavonoides presentes no vinho de uva e na videira são os ácidos fenólicos, compostos por apenas um anel aromático derivado dos ácidos hidroxicinâmico e hidroxibenzóico (Çetin & Sa dýç, 2009). Os ácidos hidroxicinâmicos baseiam-se numa estrutura base C₆-C₃ e foram identificados em pequenas quantidades na sua forma livre, encontrando-se principalmente esterificados com o ácido tartárico. No entanto, os ácidos hidroxibenzóicos apresentam uma estrutura C₆-C₁, com um anel benzénico que, de acordo com o substituinte, dá origem a ácidos diferentes (Lorrain *et al.*, 2013).

Uma outra classe de compostos não flavonoides são os estilbenos, sendo o resveratrol um dos principais compostos biologicamente ativos presentes não só no vinho, como noutros alimentos. Na uva, o resveratrol é sintetizado naturalmente sob duas formas isoméricas: *trans*-resveratrol (*trans*-3,5,4'-trihidroxiestilbeno) e *cis*-resveratrol (*cis*-3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno) (Stervbo *et al.*, 2007). As concentrações de cada um dos isómeros variam dependendo das castas, da origem geográfica, do tipo de vinho, das práticas enológicas, das condições climáticas e do grau de contaminação provocado pelo *Botrytis cinérea* (fungo responsável pelo apodrecimento das uvas) (Mendoza *et al.*, 2013).

Compostos como o resveratrol, quercetina, catequinas e proantocianidinas demonstram diversas atividades biológicas, destacando-se as propriedades cardioprotetoras, anticancerígenas, anti-inflamatórias e antimicrobianas, devido principalmente à sua atividade antioxidante (Lorrain *et al.*, 2013).

No vinho tinto, a quantidade de polifenóis é seis vezes superior à existente no vinho branco, dado que o sumo da uva tinta permanece por mais tempo em contato com as sementes e a pele das uvas (Yoo *et al.*, 2010). Os principais compostos fenólicos do vinho tinto são os taninos (hidrolisáveis e condensados) e as antocianidinas, enquanto os do vinho branco são ácidos fenólicos derivados dos ácidos hidroxicinâmicos e, em menor quantidade, os flavanóis, como os mais representativos (Kennedy, 2008).

1. SUBPRODUTOS E DESPERDÍCIOS DA PRODUÇÃO VINÍCOLA

Durante a produção de vinho são formados inúmeros subprodutos, que atualmente têm pouca aplicação, a não ser como fertilizantes. No entanto, dada a sua elevada riqueza em polifenóis, estes subprodutos podem ser reaproveitados e incorporados em alimentos, como ingredientes funcionais (Crespo & Brazinha, 2010).

As atuais políticas da União Europeia promovem a prevenção dos desperdícios alimentares, a bioeconomia e a inovação, de forma a melhorar o aproveitamento dos recursos biológicos (Baiano, 2014). Deste modo, ao utilizar os subprodutos e desperdícios da vinha, para além de rentabilizar produtos secundários, minimiza-se o impacto ambiental gerado pelas grandes quantidades de resíduos da indústria vinícola (Baiano, 2014; Monagas *et al.*, 2006).

O bagaço é o principal produto secundário da produção de vinhos, constituído por cascas de uva, sementes, engaços e folhelhos (pedúnculo da uva). Devido à elevada quantidade de polifenóis no bagaço, este tem sido alvo de diversos estudos, no sentido de otimizar o processo de extração e consequente isolamento dos compostos bioativos (Monagas *et al.*, 2006). A videira (*Vitis vinifera*) é uma planta com elevada riqueza de compostos fenólicos, distribuídos maioritariamente na casca > polpa > folha de videira > sementes da uva (Xia *et al.*, 2010).

As proantocianidinas estão dispersas por todo o cacho de uva, no entanto, encontram-se mais concentradas nas sementes (~90%) (Çetin & Sa dýç, 2009; Lorrain *et al.*, 2013; Monagas *et al.*, 2006). Por sua vez, as antocianidinas são o maior grupo de pigmentos fenólicos, responsáveis pela coloração vermelha, roxa e azul dos frutos, folhas e flores e predominam nas cascas das castas de uvas tintas (Bueno *et al.*, 2012; European Medicines Agency, 2010; Lorrain *et al.*, 2013; Monagas *et al.*, 2006). Também pelas suas propriedades corantes, as antocianidinas podem ser usadas como aditivos alimentares naturais, isentas de toxicidade e aprovadas pela legislação Portuguesa (E163 – Antocianidinas) (Decreto de Lei Nº 259/2000), em que as suas tonalidades variam com a acidez do meio e com a presença de componentes diversos como, p. ex., os sais metálicos. Segundo a Farmacopeia Francesa, as folhas secas de videira contêm até 4% de polifenóis totais e 0,2 % de antocianidinas. Os flavonoides estão presentes em cerca de 3,5% nas folhas vermelhas e em 4-5% nas folhas verdes e incluem compostos como canferol-3-*O*-glucosido, quercetina-3-*O*-glucosido ou derivados glucoronídeos, como por exemplo, quercetina-3-*O*- β -D-glucuronídeo, isoquercitina, monómeros e dímeros antociânicos. Estas folhas ainda possuem ácido gálgico, estilbenos (resveratrol e viniferina), ácidos orgânicos (málico, oxálico, succínico, cítrico e tartárico) e derivados do ácido fenilacrílico (ácidos hidroxicinâmicos e cafeoilquínico). As folhas de videira vermelha são muito ricas em taninos e a sua composição depende da fase de desenvolvimento e da sua posição na planta (Pandey & Rizvi, 2009). As proantocianidinas oligoméricas, presentes em cerca de 4%, formam-se a partir das catequinas e/ou das leucoantocianidinas. Os compostos antociânicos são compostos heterósidos formados pela combinação de uma aglicona (antocianidina) e de um açúcar, geralmente a glicose (Giovaninni & Manfredi, 2009). Atualmente já foram identificadas cerca de 400 antocianidinas diferentes, sendo 18 delas de ocorrência natural no reino vegetal, no entanto, apenas 6 merecem maior destaque em alimentos: cianidina, delphinidina, pelargonidina, peonidina, petunidina e malvidina. A sua presença e concentração dependem do género e da espécie vegetal, tal como da casta da uva, no entanto, a malvidina é a antocianidina com maior expressão na uva (Coultate, 2004).

2. BENEFÍCIOS PARA A SAÚDE

O consumo de uvas e dos seus derivados é um aliado para a promoção da saúde humana, havendo estudos indicativos de que alguns dos seus constituintes, como os polifenóis, tem um alto poder antioxidante, capaz de neutralizar radicais livres presentes nas células do organismo humano. Vários mecanismos antioxidantes têm sido propostos para os flavonoides, nomeadamente para a supressão da formação de espécies reativas do oxigénio, através da inibição de sistemas enzimáticos responsável pela geração de radicais livres (ciclo-oxigenase, lipoxigenase ou xantina oxidase); quelatação de iões metálicos que podem iniciar a produção de radicais hidroxilo, impedindo reações de Fenton /Harber-Weis; captação de radicais livres; regulação positiva ou proteção de defesas antioxidantes, via indução de metabolismo de fase II de enzimas, como glutathione transferase, que aumenta a excreção de espécies oxidadas; indução de enzimas antioxidantes, como metalotioneínas (Agati *et al.*, 2012; Kancheva & Kasaikina, 2013; Middleton *et al.*, 2000; Pietta, 2000).

O resveratrol, a quercetina e a catequina são os principais polifenóis presentes nas uvas e no vinho, exercendo efeitos benéficos em uma ou mais funções do organismo, tais como atividades antioxidante, cardioprotetora, anticancerígena, anti-inflamatória e antimicrobiana, o que pode potenciar o seu uso nas indústrias alimentar e farmacêutica, que empregam estes compostos fenólicos como ingredientes de alimentos funcionais (Georgiev *et al.*, 2014; Çetin & Sa dýç, 2009; Infovini, 2014; Monagas *et al.*, 2006; Xia *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2010).

2.1 EFEITOS ANTIOXIDANTES

As propriedades antioxidantes dos compostos químicos e conseqüente proteção das células contra o stresse oxidativo está bem documentado (Auberval *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2014; Zeisel, 1999). As diferentes classes de compostos fenólicos presentes no vinho ou na videira demonstram uma notável bioatividade, com elevado poder antioxidante na proteção do organismo através da captação de radicais livres e da inibição da oxidação dos lípidos, degradação de proteínas e dos danos no ácido desoxirribonucleico (Çetin & Sa dýç, 2009; Xia *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2010).

O processo de peroxidação lipídica dos ácidos gordos polinsaturados origina, como produtos primários, os radicais alcóxilo e peróxilo, que têm uma duração de vida curta e são extremamente reativos e, como produtos secundários, uma variedade de aldeídos, como o malondialdeído. A excessiva peroxidação lipídica das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e as alterações no metabolismo dos ácidos gordos estão relacionadas com doenças do foro cardiovascular, como agregação plaquetária e posterior trombose (Çetin & Sa dýç, 2009). Alguns estudos afirmam que o consumo de 250 ml/dia de vinho tinto, durante dois meses, contribui significativamente para a diminuição do stresse oxidativo, aumentando o poder antioxidante (Yoo *et al.*, 2010).

As células humanas sofrem continuamente ataques e danos pelos radicais livres que, ao longo do tempo, contribuem para o envelhecimento precoce e o aparecimento de várias patologias, como é o caso da artrite reumatoide, das doenças cardiovasculares, de alguns cânceres, entre outros. A necessidade de proteger as células dos radicais livres leva o organismo a produzir antioxidantes endógenos. Se os danos provocados por estes radicais forem excessivos, surge a necessidade do recurso aos antioxidantes exógenos complementares, fornecidos pela dieta, por forma a combater estes prejuízos (Yoo *et al.*, 2010).

A determinação da capacidade antioxidante exercida pelos compostos fenólicos presentes no vinho ou nos subprodutos da videira já foi descrita por muitos autores (tabela 1), sendo os métodos mais correntes, a capacidade antioxidante em equivalentes de Trolox (TEAC); a habilidade relativa das substâncias antioxidantes na captura do catião radical 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolono-6-ácido sulfónico) (ABTS⁺); a atividade antioxidante total pelo método de redução do ferro (FRAP); o método baseado na captação do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH); a capacidade de absorção dos radicais oxigenados (ORAC); a autooxidação do sistema β -caroteno/ácido linoleico; a estabilidade oxidativa (RANCIMAT). Estes métodos podem ser vantajosos para avaliar novos antioxidantes, mas não quando se pretende valorizar a utilidade de um antioxidante numa determinada matriz, já que a sua atividade neste caso depende de fatores tais como a polaridade, a solubilidade e a atividade quelante dos metais (Xia *et al.*, 2010).

As sementes da uva são a parte da videira com maior atividade antioxidante, seguindo-se a casca e a polpa, respetivamente. A semente da uva na íntegra tem aproximadamente o dobro da capacidade antioxidante da mesma após extração do óleo, o que potencia a reutilização deste subproduto alimentar, minimizando os encargos económicos e promovendo a sustentabilidade. Não obstante, o sumo de uva, o vinho e o bagaço também mostram elevada capacidade antioxidante (Ky *et al.*, 2014; Singha & Das, 2014; Xia *et al.*, 2010).

Procedência	TEAC ^a	FRAP	DPPH	ORAC	Referência
Bagaço de uva	0,91 g/L (EC ₅₀)	-	0,20 g/L (EC ₅₀) ^a	-	Brand-williams <i>et al.</i> , (1995)
Semente de uva	-	-	>663 μ mol TE/g	-	Luther <i>et al.</i> , (2007)
Semente de uva sem gordura	36,36 mol TE/100 g	21,6 mol TE/100 g	-	-	Maier <i>et al.</i> , (2007)
Semente inteira	76,3 mol TE/100 g	58,04 mol TE/100 g	-	-	
Semente de uva	-	-	16.8 to 92 mmol TE/g	42.18 mmol TE/g	Poudel <i>et al.</i> , (2008)

Pele de uva	-	-	15.7 to 113.3 mmol TE/g	36.40 mmol TE/g	
Semente de uva	281,3 $\mu\text{mol TE/g}$	-	-	-	Pastrana-Bonilla <i>et al.</i> , (2003)
Pele de uva	12,8 $\mu\text{mol TE/g}$	-	-	-	
Folha da videira	236,1 $\mu\text{mol TE/g}$	-	-	-	
Polpa de uva	2,4 $\mu\text{mol TE/g}$	-	-	-	
Sumo de uva	25 mmol TE/g	32 mmol Fe^{2+}/L	15 mmol TE/L	-	García-Alonso <i>et al.</i> , (2006)
Vinho de uva	-	8,8 $\mu\text{mol TE/g}$	22,9 para 26,7 $\mu\text{mol TE/g}$	-	Hogan <i>et al.</i> , (2009)
Vinho de uva		3.098 mg TE/L	70,7% inibição	10,724 $\mu\text{mol/L}$	Feliciano <i>et al.</i> , (2009)

Tabela 1 - Capacidade antioxidante dos extratos do vinho de uva e da videira (adaptado de Xia *et al.*, 2010)

^oTE – equivalentes de Trolox.

Segundo Çetin & Saôdyç (2009), os polifenóis presentes na semente de uva, principalmente as proantocianidinas possuem maior atividade antioxidante do que as vitaminas E e C e o β -caroteno.

Um estudo realizado em Portugal por Fernandes *et al.* (2013) sobre a composição química e a atividade antioxidante de 22 variedades de folhas de videira branca e vermelha, indicou elevados teores de quercetina-3-*O*-glucósido e de quercetina-3-*O*-galactósido, os quais em conjunto representam 64% a 73% dos compostos fenólicos presentes nas mesmas. Também Dresch *et al.* (2014) num estudo realizado nas espécies *Vitis labrusca* e *Vitis vinifera* L. do Brasil, descreveram a quercetina-3-*O*-glucósido, a quercetina-3-*O*-galactósido, a quercetina-3-*O*-glucurónico, a rutina, a cianidina-3-*O*-glucósido e a peonidina-3-*O*-glucósido como os compostos maioritários. O crescente interesse por estas matrizes justificam, uma vez mais, a importância da sustentabilidade e a promoção da qualidade ambiental, pela eliminação de desperdícios alimentares através do seu aproveitamento. Por outro lado, a quercetina como flavonoide maioritário apresenta diferentes propriedades farmacológicas, tais como, atividades anti-hipertensiva, antiarrítmica, hipocolesterolémica, anti-hepatotóxica, anticarcinogénica (Formica & Regelson, 1995), antiviral, antiulcerogénica, antitrombótica, anti-isquémica, anti-inflamatória, antialérgica (Inal & Kahraman, 2000; Shirai *et al.*, 2002).

2.1. EFEITOS CARDIOPROTETORES

A nível da comunidade científica, é praticamente aceite que o consumo moderado de vinho tinto esteja associado a uma diminuição da incidência de doenças cardiovasculares (Yoo *et al.*, 2010). A oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) acelera o aparecimento de aterosclerose. A acumulação dos produtos da oxidação das LDL pode dever-se aos níveis baixos de compostos antioxidantes no plasma. Os compostos fenólicos do vinho tinto, assim como das sementes das uvas, reduzem o risco de doenças cardiovasculares, uma vez que são facilmente absorvidos e ligam-se às LDL, protegendo-as desta forma da oxidação (Çetin & Sa dýç, 2009; Xia *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2010).

Estudos em ratos demonstraram que baixas concentrações de proantocianidinas, provenientes da semente de uva, têm a capacidade de inibir a peroxidação lipídica. Um outro estudo realizado em ratos e coelhos comprovou uma redução dos danos de isquemia/reperfusão através da suplementação com proantocianidinas, devido ao aumento da atividade antioxidante no plasma, tendo sido observada uma diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica em ratos hipertensos, após administração oral da pele da uva (Çetin & Sa dýç, 2009).

O *trans*-resveratrol (3,4,5-tri-hidroxiestilbeno) e os diferentes flavonoides presentes na película das uvas vermelhas e no vinho tinto apresentam ação-hipertensiva, promovem a relaxação vascular e reduzem a morbidade causada pela doença coronária. Segundo Houston, a sua administração em humanos, sob a forma de 250 ml de vinho tinto ou de sumo de uva vermelha, baixa a tensão arterial central, uma vez que o *trans*-resveratrol aumenta a vasodilatação e a adiponectina, melhorando a disfunção endotelial e bloqueando o efeito da angiotensina II. No mesmo estudo, a quercetina (flavonoide) também apresentou um efeito anti-hipertensivo, no entanto, a dose aconselhada é de 1000 mg/ dia (Houston, 2014).

2.2. EFEITO NOS PROBLEMAS CIRCULATÓRIOS

Os compostos antociânicos e as proantocianidinas extraídas das folhas de *Vitis vinifera*, demonstraram ter atividade *in vitro* na inibição das enzimas collagenase, hialuronidase, glicosidase (Facino *et al.*, 1994; Jonadet *et al.*, 1983), o que se traduz num aumento da resistência capilar e na diminuição da permeabilidade dos vasos sanguíneos. Alguns ensaios clínicos demonstraram a sua eficácia no tratamento de insuficiência venosa crónica (Kiesewetter *et al.*, 2000).

A empresa farmacêutica Boehringer patenteou um extrato de folha de *Vitis vinifera* [AS 195], que é atualmente utilizado no tratamento de patologias do sistema circulatório (Rabe *et al.*, 2011). Este extrato contém um total de 4-7% de flavonoides, quantificados sob a forma de quercetina-3-O- β -D-glucurónico. Segundo a European Medicines Agency (EMA) a administração de ~ 360 mg deste extrato/dia, apresenta propriedades vasculares e antioxidantes no tratamento da insuficiência crónica venosa, insuficiência venocapilar, fragilidade capilar, hemorróides e degeneração vascular (European Medicines Agency, 2010).

2.3. EFEITOS ANTICANCERÍGENOS

Ao longo dos últimos anos têm sido relatadas evidências de que os extratos de uva e dos seus subprodutos apresentam propriedades anticancerígenas, devido à sua riqueza em compostos antioxidantes, indicados na tabela 2 (Çetin & Sa dýç, 2009; Nandakumar *et al.*, 2008; Xia *et al.*, 2010).

Polifenóis	Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Proantocianidinas	Linha de células do carcinoma mamário do rato	Inibição das metástases do cancro da mama	Mantena <i>et al.</i> , (2006)
Antocianidinas	Linhas celulares do cancro do cólon Biologia do tumor vascular	Indução do aumento da fragmentação do ADN Reparação e proteção da integridade do ADN genómico e retardamento do crescimento dos vasos sanguíneos em alguns tumores	Shih <i>et al.</i> , (2007) Yi <i>et al.</i> , (2005) Bagchi <i>et al.</i> , (2004)
Procianidinas Catequinas Ácido gálico	Células do baço de ratos	Inibição dos danos do ADN induzidos pelo peróxido de hidrogénio	Fan & Lou (2008)
Catequinas	Linha de células do cancro da mama humano	Diminuição da viabilidade e proliferação celular com extrato de catequinas das sementes de uvas a 30 e 60 µg/ml	Faria <i>et al.</i> , (2006)
Procianidinas	Linha de células do cancro da mama humano	Diminuição da viabilidade e proliferação celular com extrato de procianidinas das sementes de uva a 30 µg/ml, mas não a 60 µg/ml	Faria <i>et al.</i> , (2006)
Flavonas Flavonoides	Células do carcinoma do cólon humano	Redução da proliferação celular com um EC50 de 54.8±1.3 µmol/l de extrato de flavonas, indução da diferenciação e apoptose Indução mais efetiva da apoptose do que como agente antitumor	Wenzel <i>et al.</i> , (2000)
Resveratrol	Linha de células do cancro da próstata Células epiteliais mamárias humanas	Indução de efeitos apoptóticos e antiproliferativos a concentrações ≥ 15 µmol/l de resveratrol e acima de 24 horas Inibição da transcrição da ciclooxigenase-2	Kuwajerwala <i>et al.</i> , (2002)

Tabela 2 - Efeitos anticancerígenos dos polifenóis das uvas (adaptado de Xia *et al.*, 2010).

Estudos pré-clínicos, realizados em animais há quase duas décadas, demonstraram farmacologicamente que existem nutracêuticos, como os estilbenos existentes nas uvas vermelhas e no vinho tinto, com ação benéfica na prevenção de neoplasias (Bosch *et al.*, 2015; Jang *et al.*, 1997; Xia *et al.*, 2010). Estes resultados estão em concordância com os obtidos em estudos epidemiológicos, em que se concluiu que um maior consumo regular de certos ingredientes funcionais está relacionado com uma menor taxa de incidência de cancros (Millsop *et al.*, 2013; Ullah *et al.*, 2015).

Park & Pezzuto (2015) compilaram informação relativa a centenas de estudos, publicados nos últimos anos, sobre os benefícios do resveratrol em humanos e animais, nomeadamente acerca da sua capacidade anticarcinogénica. Para além dos efeitos positivos mencionados, relataram que este estilbeno reduz a incidência, a multiplicidade e o volume do tumor no caso do cancro da pele e do cólon, diminui o desenvolvimento de nódulos tumorais no caso do cancro do pulmão, origina o decréscimo da incidência e do número de nódulos no caso do cancro de fígado. Neste artigo de revisão, ainda se pode ler que o resveratrol previne a incidência e o crescimento de lesões pré-neoplásicas orais, reduz o crescimento celular no caso do carcinoma

nasofaríngeo, do cancro do pescoço e do cancro da cabeça. Testes efetuados no tecido hepático de ratos indicaram que as proantocianidinas presentes nas sementes de uva têm uma grande capacidade de proteção contra lesões provocadas pelo metotrexato e pela radioterapia, uma vez que aumentam a atividade enzimática antioxidante (Çetin & Sa dýç, 2009). Num outro estudo, Hudson *et al* (2007) compararam o resveratrol puro com extratos retirados da pele da uva e comprovaram que ambos inibem o crescimento de células cancerígenas do cancro da próstata.

2.4. EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO

A inflamação ou processo inflamatório é uma resposta dos organismos vivos homeotérmicos frente a uma agressão, ou seja, qualquer processo que cause lesão tecidual ou celular. Pode ser um processo imunológico, de modo que as células envolvidas poderão ser distintas mediante o local da lesão, sendo as mais comuns as células inflamatórias (sanguíneas), mastócitos, fibroblastos e macrófagos. Estudos recentes descrevem o efeito anti-inflamatório dos compostos fenólicos existentes nas uvas e seus subprodutos. Panico *et al* (2006) verificaram o efeito anti-inflamatório de extratos de vinho em condrócitos humanos, através da determinação da viabilidade celular e da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), de óxido nítrico e prostaglandina 2 (PGE₂), verificando uma diminuição da concentração destas substâncias, corroborando o efeito anti-inflamatório destes extratos e evidenciando a sua aplicação no tratamento de doenças associadas à degradação da cartilagem. Dohadwala & Vita (2009) relacionaram a composição de compostos fenólicos obtidos em extratos de sementes de uva com a redução do processo inflamatório. Também Li *et al* (2001) avaliaram o efeito anti-inflamatório das proantocianidinas das sementes de uva. Estes autores verificaram que o mecanismo destes compostos bioativos é feito através da inibição de citoquinas inflamatórias, tais como a interleucina 1 Beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), as quais estão fortemente associadas com outros fatores inflamatórios como PGE₂, óxido nítrico e ROS, participando ativamente na formação e desenvolvimento da artrite reumatoide. Segundo este estudo, uma concentração de proantocianidinas de aproximadamente 10 mg/Kg sementes de uva é suficiente para suprimir o processo supracitado. Recentemente outros estudos têm reforçado a importância dos polifenóis presentes nas uvas e seus subprodutos no efeito anti-inflamatório. Soto *et al* (2015) referiu a importância destes compostos e consequente atividade anti-inflamatória para a elaboração de produtos cosméticos; Georgiev *et al* (2014) consideraram relevante a integração destes compostos noutras matrizes alimentares, como nutracêuticos, realçando o efeito anti-inflamatório dos mesmos.

2.5. EFEITOS ANTIMICROBIANOS

Além dos efeitos benéficos anteriormente referidos, muitos estudos relatam a atividade antimicrobiana exercida pelos polifenóis presentes na uva, casca, sementes e bagaço, nomeadamente, a sua eficiência contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus coagulans*, *Listeria monocytogenes*), e contra bactérias

Gram-negativas (*Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa*) (Jayaprakasha *et al.*, 2003; Oliveira *et al.*, 2013). Do mesmo modo, os extratos de bagaço de uva também têm atividade antifúngica contra *Botrytis cinerea* (Mendoza *et al.*, 2013).

Nesta matéria, Anastasiadi *et al* (2009) demonstraram que elevadas concentrações de flavonoides, estilbenos e ácidos fenólicos presentes no engaço da uva, apresentam atividade antimicrobiana muito significativa. Além disso, os dados fornecidos por Vaquero *et al* (2007) sugerem que ácido cafeico, quercetina e rutina são responsáveis pela elevada capacidade inibidora contra *Listeria monocytogenes*. Já Katalinic *et al* afirmam que a atividade antimicrobiana dos extratos da pele de uva branca é superior contra as Gram-, nomeadamente *Campylobacter* e *Salmonella*, principais causas de infeções bacterianas de origem alimentar em países desenvolvidos (Katalinic *et al.*, 2009; Katalinic *et al.*, 2010).

Para além da ação antibacteriana, o vinho e os subprodutos da produção vinícola também exibem atividade antivírica. Matias *et al* (2010) relataram que um extrato de polifenóis com origem em subprodutos de vinho branco português reduz a produção do adenovirus-5 e inibe irreversivelmente a replicação do mesmo. Outros exemplos incluem a redução da replicação de ADN do citomegalovírus pelo resveratrol, o potencial uso de extratos de sementes de uva contra o vírus da hepatite e o norovírus, a diminuição da infecciosidade do rotavírus por exposição a sumo de uvas e mirtilos e a proantocianidinas (Friedman, 2014).

A atividade antifúngica do resveratrol contra *Candida albicans* é controversa, pois empregando as doses normalmente utilizadas para este tipo de testes, este estilbeno não tem efeito no crescimento exponencial do fungo, sendo necessário usar concentrações dez vezes maiores para haver morte celular (Collado-Gonzalez *et al.*, 2012). Para além da atividade contra este fungo, há evidências de ação antifúngica moderada de uvas da casta Merlot contra as espécies *Candida krusei* e *Candida parapsilosis*. Há também estudos que sugerem a ação sinérgica dum extrato de grainhas de uvas e do antifúngico anfoteracina B contra a *Candida albicans*, espécie mais comum nas infeções fúngicas humanas (Friedman, 2014).

CONCLUSÃO

As uvas e os seus derivados já são consumidos desde há sensivelmente dois milhões de anos. Vários estudos demonstram que o seu consumo tem efeitos positivos sobre a saúde humana, principalmente relacionados com a sua capacidade antioxidante e cardioprotetora. Os subprodutos e desperdícios da indústria vinícola são ricos em compostos bioativos, cujos benefícios mais importantes foram aqui referidos. Os polifenóis, incluindo antocianidinas, flavonóis, flavanóis, resveratrol, proantocianidinas, catequinas, entre outros, estão intimamente relacionados com a prevenção de doenças e com a promoção da saúde pública, tornando-os uma mais-valia no campo da indústria alimentar e farmacêutica. Como tal, os extratos de vinho ou de subprodutos / desperdícios da produção vinícola são uma excelente fonte de importantes biomoléculas, que podem ser usadas para a obtenção de nutracêuticos, havendo, no entanto, necessidade de mais investigação científica e clínica, para se estudarem os métodos de extração mais eficientes a nível industrial e para se comprovarem devidamente os seus

benefícios. Esta revisão sobre a vinha e seus desperdícios alimentares originados aquando da produção de vinho, visou potenciar o conceito de sustentabilidade, de forma a promover um maior interesse por parte dos produtores mundiais, da comunidade científica e das indústrias alimentares, farmacêuticas e cosmética para o seu reaproveitamento, trazendo benefícios cientificamente provados à saúde pública.

REFERÊNCIAS

- AGATI G, AZZARELLO E, POLLASTRI S, TATTINI M. (2012); "FLAVONOIDS AS ANTIOXIDANTS IN PLANTS: LOCATION AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE GIOVANNI". PLANT SCIENCE, 196; 67–76. DOI: 10.1016/J.PLANTSCI.2012.07.014
- ANASTASIADI M, CHORIANOPOULOS NG, NYCHAS GJE, HAROUTOUNIAN SA. (2009); "ANTILISTERIAL ACTIVITIES OF POLYPHENOL-RICH EXTRACTS OF GRAPES AND VINIFICATION BYPRODUCTS". JOURNAL AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 57: 457–63. DOI: 10.1021/JF8024979
- AUBERVAL N, DAL S, BIETIGER W, SEYFRITZ E, PELUSO J, MULLER C, ZHAO M, MARCHIONI E, PINGET M, JEANDIDIER N, MAILLARD E, SCHINI-KERTH V, SIGRIST S. (2015); "OXIDATIVE STRESS TYPE INFLUENCES THE PROPERTIES OF ANTIOXIDANTS CONTAINING POLYPHENOLS IN RINm5F BETA CELLS". EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE, 2015: 1-11. DOI: 10.1155/2015/859048
- BAGCHI D, SEN CK, BAGCHI M, ATALAY M. (2004); "ANTI-ANGIOGENIC, ANTIOXIDANT, AND ANTICARCINOGENIC PROPERTIES OF A NOVEL ANTHOCYANIN-RICH BERRY EXTRACT FORMULA". BIOCHEMISTRY, 69: 75–80. DOI: 10.1023/B:BIRY.0000016355.19999.9
- BAIANO A. (2014); "RECOVERY OF BIOMOLECULES FROM FOOD WASTES — A REVIEW". MOLECULES, 19(9): 14821-42. DOI: 10.3390/MOLECULES190914821
- BEHLING EB, SENDÃO M, FRANCESCATO HDC, ANTUNES LMG, BIANCH MLP. (2004); "FLAVONOIDE QUERCETINA : ASPECTOS GERAIS E AÇÕES BIOLÓGICAS". ALIMENTOS E NUTRIÇÃO ARARAQUARA, 15(3): 285–92. DISPONÍVEL EM: SERV-BIB.FCFAR.UNESP.BR/SEER/INDEX.PHP/ALIMENTOS/ARTICLE/VIEWFILE/.../102
- BRAND-WILLIAMS W, CUEVELIER ME, BERSSET C. (1995); "USE OF A FREE RADICAL METHOD TO EVALUATE ANTIOXIDANT ACTIVITY." LWT - FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY, 28: 25–30. DOI: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5
- BRAVO L. (1998); "POLYPHENOLS: CHEMISTRY, DIETARY SOURCES, METABOLISM, AND NUTRITIONAL SIGNIFICANCE". NUTRITION REVIEWS, 56(11): 317-333. DOI: 10.1111/J.1753-4887.1998.tb01670.x
- BUENO J, SÁEZ-PLAZA P, RAMOS-ESCUADERO F, JIMÉNEZ A, FETT R, ASUERO A. (2012); "ANALYSIS AND ANTIOXIDANT CAPACITY OF ANTHOCYANIN PIGMENTS. PART II: CHEMICAL STRUCTURE, COLOR, AND INTAKE OF ANTHOCYANINS". CRITICAL REVIEWS IN ANALYTICAL CHEMISTRY, 42: 126-51. DOI: 10.1080/10408347.2011.632314
- ÇETIN A, SA DÝÇ O. (2009); "A CONCISE REVIEW: ANTIOXIDANT EFFECTS AND BIOACTIVE CONSTITUENTS OF GRAPE". ERCIYES MEDICAL JOURNAL, 31: 369-75. DISPONÍVEL EM: WWW.CABDIRECT.ORG/ABSTRACTS/20103002971.HTML
- CHAUHAN B, KUMAR G, KALAM N, ANSARI SH. (2013); "CURRENT CONCEPTS AND PROSPECTS OF HERBAL NUTRACEUTICAL: A REVIEW". JOURNAL OF ADVANCED PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY & RESEARCH, 4(1): 4–8. DOI: 10.4103/2231-4040.107494
- COLLADO-GONZÁLEZ M, GUIRAO-ABAD JP, SÁNCHEZ-FRESNEDA R, BELCHÍ-NAVARRO S, ARGÜELLES JC. (2012); "RESVERATROL LACKS ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST CANDIDA ALBICANS". WORLD JOURNAL OF MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, 28(6): 2441-46. DOI: 10.1007/s11274-012-1042-1
- COULTATE TP. (2004); "ALIMENTOS: A QUÍMICA DE SEUS COMPONENTES", 3ª Ed.. ARTMED EDITORA, 368. ISBN:9798536304044
- CRESPO JG, BRAZINHA C. (2010); "MEMBRANE PROCESSING: NATURAL ANTIOXIDANTS FROM WINEMAKING BY-PRODUCTS". FILTRATION & SEPARATION, 47(2): 32–5. DOI: 10.1016/S0015-1882(10)70079-3
- DAS L, BHAUMIK E, RAYCHAUDHURI U, CHAKRABORTY R. (2012); "ROLE OF NUTRACEUTICALS IN HUMAN HEALTH". JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY, 49(2): 173–83. DOI: 10.1007/s13197-011-0269-4
- DECRETO DE LEI Nº 259/2000-DIÁRIO DA REPÚBLICA-I SÉRIE-A. DISPONÍVEL EM: WWW.ESAC.PT/NORONHA/A.S/07_08/ADITIVOS_CORANTES.PDF
- DOHADWALA MM, VITA JA. (2009); "GRAPES AND CARDIOVASCULAR DISEASE". JOURNAL OF NUTRITION, 139: 1788S-93S. DOI: 10.3945/JN.109.107474
- DRESCH RR, DRESCH MK, GUERREIRO AF, BIEGELMEYER R, HOLZSCHUH MH, RAMBO DF, HENRIQUES AT. (2014); "PHENOLIC COMPOUNDS FROM THE LEAVES OF VITIS LABRUSCA AND VITIS VINIFERA L. AS A SOURCE OF WASTE BYPRODUCTS: DEVELOPMENT AND VALIDATION OF LC METHOD AND ANTICHEMOTACTIC ACTIVITY". FOOD ANALYTICAL METHODS, 7: 527–39. DOI: 10.1007/s12161-013-9650-4
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2010); "ASSESSMENT REPORT ON VITIS VINIFERA L., FOLIUM". COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC), 44: 14–20 (EMA/HMPC/16633/2009)
- FAN P, LOU HX. (2008); "EFFECTS OF POLYPHENOLS FROM GRAPE SEEDS ON OXIDATIVE DAMAGE TO CELLULAR DNA". MOLECULAR AND CELLULAR BIOCHEMISTRY, 267, 67–74. DISPONÍVEL EM: WWW.LINK.SPRINGER.COM/.../B:MCBI.0000049366.75461.0
- FACINO RM, CARINI M, ALDINI G, BOMBARDELLI E, MORAZZONI P, MORELLI R. (1994); "FREE RADICALS SCAVENGING ACTION AND ANTI-ENZYME ACTIVITIES OF PROCYANIDINES FROM VITIS VINIFERA: A MECHANISM FOR THEIR CAPILLARY PROTECTIVE ACTION". ARZNEIMITTELFORSCHUNG, 44(5): 592–601. DISPONÍVEL EM: WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/8024628
- FARIA A, CALHAU C, DE FREITAS V, MATEUS N. (2006); "PROCYANIDINS AS ANTIOXIDANTS AND TUMOR CELL GROWTH MODULATORS". JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, 54: 2392–2397. DOI: 10.1021/JF0526487

- FELICIANO RP, BRAVO MN, PIRES MM, SERRA AT, DUARTE CM, BOAS LV, BRONZE MR. (2009); "PHENOLIC CONTENT AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MOSCATEL DESSERT WINES FROM THE SETUBAL REGION IN PORTUGAL". *FOOD ANALYTICAL METHODS*, 2(2): 149–161. DOI: 10.1007/s12161-008-9059-7
- FERNANDES F, RAMALHOSA E, PIRES P, VERDIAL J, VALENTÃO P, ANDRADE P, ET AL. (2013); "VITIS VINIFERA LEAVES TOWARDS BIOACTIVITY". *INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS*, 43: 434–40. DOI: 10.1016/J.INDCROP.2012.07.031
- FORMICA JV, REGELSON W. (1995); "REVIEW OF THE BIOLOGY OF QUERCETIN AND RELATED BIOFLAVONOIDS". *FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY*, 33: 1061-80. DOI:10.1016/0278-6915(95)00077-1
- FRIEDMAN M. (2014); "ANTIBACTERIAL, ANTI-VIRAL, AND ANTI-FUNGAL PROPERTIES OF WINES AND WINERY BY-PRODUCTS IN RELATION TO THEIR FLAVONOID CONTENT". *JOURNAL OF AGRICULTURAL FOOD CHEMISTRY*, 62: 6025–42. DOI: 10.1021/JF501266S
- GARCIA-ALONSO J, ROS G, VIDAL-GUEVARA ML, PERIAGO MJ. (2006); "ACUTE INTAKE OF PHENOLIC-RICH JUICE IMPROVES ANTIOXIDANT STATUS IN HEALTHY SUBJECTS". *NUTRITION RESEARCH*, 26: 330–339. DOI: 10.1016/J.NUTRES.2006.06.004
- GEORGIEV V, ANANGA A, TSOLOVA V. (2014); "RECENT ADVANCES AND USES OF GRAPE FLAVONOIDS AS NUTRACEUTICALS". *NUTRIENTS*, 6(1): 391–415. DOI: 10.3390/NU6010391
- GIOVANNINI E, MANFROI V. (2009); "VITICULTURA E ENOLOGIA – ELABORAÇÃO DE GRANDES VINHOS NOS TERROIRS BRASILEIROS". IFRS – INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL.
- HOGAN S, ZHANG L, LI J, ZOECKLEIN B, ZHOU K. (2009); "ANTIOXIDANT PROPERTIES AND BIOACTIVE COMPONENTS OF NORTON (VITIS AESTIVALIS) AND CABERNET FRANC (VITIS VINIFERA) WINE GRAPES". *LWT— FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*, 42: 1269-1274. DOI:10.1016/J.LWT.2009.02.006
- HOUSTON M. (2014); "THE ROLE OF NUTRITION AND NUTRACEUTICAL SUPPLEMENTS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION". *WORLD JOURNAL OF CARDIOLOGY*, 6(2): 38-66. DOI: 10.4330/wjcv.v6.i2.38
- HUDSON T, HARTLE D, HURSTING S, NUNEZ N, WANG T, YOUNG H, ET AL. (2007); "INHIBITION OF PROSTATE CANCER GROWTH BY MUSCADINE GRAPE SKIN EXTRACT AND RESVERATROL THROUGH DISTINCT MECHANISMS". *AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH*, 67: 8396-405. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4069
- INAL ME, KAHRAMAN A. (2000); "THE PROTECTIVE EFFECT OF FLAVONOL QUERCETIN AGAINST ULTRAVIOLET A INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS". *TOXICOLOGY*, 154: 21-9. DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00268-7
- INFOVINI. VIDEIRA [EM LINHA]. DISPONÍVEL EM [HTTP://WWW.INFOVINI.COM/CLASSIC/PAGINA.PHP?CODPAGINA=52&CODITEM=117#_SUBMENU](http://www.infovini.com/classic/pagina.php?codpagina=52&coditem=117#_submenu) [CONSULTADO EM 17/07/2014]
- INSTITUTO DA VINHA E DO VINHO, I. P. INFORMAÇÃO DO MERCADO [EM LINHA]. DISPONÍVEL EM [HTTP://WWW.IV.MIN-AGRICULTURA.PT/NP4/433](http://www.iv.min-agricultura.pt/np4/433) [CONSULTADO EM 26/06/2014]
- JANG M, CAI L, UDEANI GO, SLOWING KV, THOMAS CF, BEECHER CW, ET AL. (1997); "CANCER CHEMOPREVENTIVE ACTIVITY OF RESVERATROL, A NATURAL PRODUCT DERIVED FROM GRAPES". *SCIENCE*, 275: 218-20. DOI: 10.1126/SCIENCE.275.5297.218
- JAYAPRAKASHA GK, SELVI T, SAKARIA KK. (2003); "ANTIBACTERIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF GRAPE (VITIS VINIFERA) SEED EXTRACTS". *FOOD RESEARCH INTERNATIONAL*, 36, 117-22. DOI:10.1016/S0963-9969(02)00116-3
- JONADET M, MEUNIER MT, BASTIDE J, BASTIDE P. (1983); "ANTHOCYANOSIDES EXTRACTED FROM VITIS VINIFERA, VACCINIUM MYRTILLUS AND PINUS MARITIMUS. I. ELASTASE-INHIBITING ACTIVITIES "IN VITRO". II. COMPARED ANGIOPROTECTIVE ACTIVITIES "IN VIVO". *JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE*, 38(1): 41-6. DISPONÍVEL EM: [WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/6553084](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6553084)
- KANCHEVA VD, KASAKINA OT. (2013); "BIO-ANTIOXIDANTS – A CHEMICAL BASE OF THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITY AND BENEFICIAL EFFECT ON HUMAN HEALTH". *CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY*, 20(37): 4784-805. DOI: 10.2174/09298673113209990161
- KATALINI V, GENERALI I, SKROZA D, LJUBENKOV I, TESKERA A, KONTA I, ET AL. (2009); "INSIGHT IN THE PHENOLIC COMPOSITION AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF VITIS VINIFERA LEAVES EXTRACTS". *CROATIAN JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*, 1(2): 7-15. DISPONÍVEL EM: [HRCAC.SRCE.HR/FILE/81237](http://hrca.hr/file/81237)
- KATALINI V, MOINA S, SKROZA D, GENERALI I, ABRAMOVIĆ H, MILOŠ M, ET AL. (2010); "POLYPHENOLIC PROFILE, ANTIOXIDANT PROPERTIES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF GRAPE SKIN EXTRACTS OF 14 VITIS VINIFERA VARIETIES GROWN IN DALMATIA (CROATIA)". *FOOD CHEMISTRY*, 119, 715-23. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2009.07.019
- KENNEDY J. (2008); "GRAPE AND WINE PHENOLICS: OBSERVATIONS AND RECENT FINDINGS". *CIENCIA E INVESTIGACION AGRARIA*, 35: 107-20. DISPONÍVEL EM: [RCIA.UC.CL/INDEX.PHP/RCIA/ARTICLE/VIEW/354/272](http://rcia.uc.cl/index.php/rcia/article/view/354/272)
- KIESEWETTER H, KOSCIELNY J, KALUS U, VIX JM, PEL H, PETRINI O, ET AL. (2000); "EFFICACY OF ORALLY ADMINISTERED EXTRACT OF RED VINE LEAF AS 195 (FOLIA VITIS VINIFERA) IN CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY (STAGES I-II). A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL". *ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG/ DRUG RESEARCH*, 50(2): 109–17. DOI: 10.1055/s-0031-1300174
- KIM HS, QUON MJ, KIM J. (2014); "NEW INSIGHTS INTO THE MECHANISMS OF POLYPHENOLS BEYOND ANTIOXIDANT PROPERTIES; LESSONS FROM THE GREEN TEA POLYPHENOL, EPIGALLOCATECHIN 3-GALLATE". *REDOX BIOLOGY*, 2, 187-195. DOI: 10.1016/J.REDOX.2013.12.022
- KY I, LORRAIN B, KOLBAS N, CROZIER A, TEISSEDE PL. (2014); "WINE BY-PRODUCTS: PHENOLIC CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY EVALUATION OF GRAPES AND GRAPE POMACES FROM SIX DIFFERENT FRENCH GRAPE VARIETIES". *MOLECULES*, 19: 482-506. DOI: 10.3390/MOLECULES19010482
- KUWAJERWALA N, CIFUENTES E, GAUTAM S, MENON M, BARRACKER, REDDY GPV. (2002); "RESVERATROL INDUCES PROSTATE CANCER CELL ENTRY INTO S PHASE AND INHIBITS DNA SYNTHESIS". *CANCER RESEARCH*, 62, 2488–2492. DISPONÍVEL EM: [WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/11980638](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980638)
- LARDOS A, KREUTER MH. (2000); "RED VINE LEAF". ED. BY DR. M. H. KREUTER, AND FLACHSMANN AG, ZÜRICH: SWITZERLAND: INTERCITY PHARMACEUTICALS AND EXTRACTS, 1-7.
- LI WG, ZHANG XY, WU YJ, TIAN X. (2001); "ANTI-INFLAMMATORY EFFECT AND MECHANISM OF PROANTHOCYANIDINS FROM GRAPE SEEDS". *ACTA PHARMACOLOGICA SINICA*, 22(12): 1117-20. DISPONÍVEL EM: [WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/11749811](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11749811)
- LORRAIN B, KY I, PECHAMAT L, TEISSEDE PL. (2013); "EVOLUTION OF ANALYSIS OF POLYPHENOLS FROM GRAPES, WINES, AND EXTRACTS". *MOLECULES*, 18: 1076 - 100. DOI: 10.3390/MOLECULES18011076

- LUTHER M, PARRY J, MOORE J, MENG JH, ZHANG YF, CHENG ZH, YU L. (2007); "INHIBITORY EFFECT OF CHARDONNAY AND BLACK RASPBERRY SEED EXTRACTS ON LIPID OXIDATION IN FISH OIL AND THEIR RADICAL SCAVENGING AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES". *FOOD CHEMISTRY*, 104: 1065–1073. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2007.01.034
- MAIER T, SCHIEBER A, KAMMERER DR, CARLE R. (2009); "RESIDUES OF GRAPE (*VITIS VINIFERA*) SEED OIL PRODUCTION AS A VALUABLE SOURCE OF PHENOLIC ANTIOXIDANTS". *FOOD CHEMISTRY*, 112: 551–559. DOI:10.1016/J.FOODCHEM.2008.06.005.
- MANTENA SK, BALIGA MS, KATIYAR SK. (2006); "GRAPE SEED PROANTHOCYANIDINS INDUCE APOPTOSIS AND INHIBIT METASTASIS OF HIGHLY METASTATIC BREAST CARCINOMA CELLS". *CARCINOGENESIS*, 27: 1682–1691. DOI: 10.1093/CARCIN/BGL030
- MATIAS AA, SERRA AT, SILVA AC, PERDIGÃO R, FERREIRA TB, MARCELINO I, ET AL. (2010); "PORTUGUESE WINEMAKING RESIDUES AS A POTENTIAL SOURCE OF NATURAL ANTI-ADENOVIRAL AGENTS". *INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD SCIENCE AND NUTRITION*, 61: 357–68. DOI: 10.3109/09637480903430990
- MATOS B. (2012); "VALORIZAÇÃO DE SUBPRODUTOS DA VINHA E DO VINHO: IMPACTO DO TEMPO E MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO NAS SUAS CARACTERÍSTICAS". PORTO: ISEP
- MELLO LMR. (2012) "VITIVINICULTURA MUNDIAL: PRINCIPAIS PAÍSES E POSIÇÃO DO BRASIL". COMUNICADO TÉCNICO. 121: 1-8. DISPONÍVEL EM: [WWW.CNPQV.EMBRAPA.BR/PUBLICA/COMUNICADO/COT121.PDF](http://www.cnpqv.embrapa.br/publica/comunicado/cot121.pdf)
- MENDOZA L, YAÑEZ K, VIVANCO M, MELO R, COTORAS M. (2013); "CHARACTERIZATION OF EXTRACTS FROM WINERY BY-PRODUCTS WITH ANTIFUNGAL ACTIVITY AGAINST *BOTRYTIS CINEREA*". *INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS*, 43: 360–64. DOI:10.1016/J.INDCROP.2012.07.048
- MIDDLETON E, KANDASWAMI C, THEOHARIDES TC. (2000); "THE EFFECTS OF PLANT FLAVONOIDS ON MAMMALIAN CELLS: IMPLICATIONS FOR INFLAMMATION, HEART DISEASE, AND CANCER". *PHARMACOLOGICAL REVIEWS*, 52(4): 673–751. DISPONÍVEL EM: WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/11121513
- MILLSOP JW, SVAMANI RK, FAZEL N. (2013); "BOTANICAL AGENTS FOR THE TREATMENT OF NONMELANOMA SKIN CANCER". *DERMATOLOGY RESEARCH AND PRACTICE*, 2013: 1-9. doi:10.1155/2013/837152.
- MONAGAS M, HERNANDEZ-LEDESMA B, GÓMEZ-CORDOVÉS C, BARTOLOMÉ B. (2006); "COMMERCIAL DIETARY INGREDIENTS FROM *VITIS VINIFERA* L. LEAVES AND GRAPE SKINS: ANTIOXIDANT AND CHEMICAL CHARACTERIZATION". *JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY*, 54: 319-27. DISPONÍVEL EM: WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/16417286
- NANDAKUMAR V, SINGH T, KATIYAR S. (2008); "MULTI-TARGETED PREVENTION AND THERAPY OF CANCER BY PROANTHOCYANIDINS". *CANCER LETTERS*, 269: 378-87. DOI: 10.1016/J.CANLET.2008.03.049
- OLIVEIRA DA, SALVADOR AA, SMÂNIA JR. A, SMÂNIA EFA, MARASCHINC M, FERREIRA SRS. (2013); "ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND COMPOSITION PROFILE OF GRAPE (*VITIS VINIFERA*) POMACE EXTRACTS OBTAINED BY SUPERCRITICAL FLUIDS". *JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY*, 164: 423–432. DOI: 10.1016/J.JBIOTEC.2012.09.014
- PANDEY KB, RIZVI SI. (2009); "PLANT POLYPHENOLS AS DIETARY ANTIOXIDANTS IN HUMAN HEALTH AND DISEASE". *OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY*, 2(5): 270-8. DOI: 10.4161/OXIM.2.5.9498
- PANICO A, CARDILE V, AVONDO S, GARUFI F, GENTILE B, PUGLIA C, ET AL. (2006); "THE IN VITRO EFFECT OF A LYOPHILIZED EXTRACT OF WINE OBTAINED FROM JACQUEZ GRAPES ON HUMAN CHONDROCYTES". *PHYTOMEDICINE*, 13: 522-6. DOI:10.1016/J.PHYMED.2005.06.009
- PARK EJ, PEZZUTO JM. (2015); "THE PHARMACOLOGY OF RESVERATROL IN ANIMALS AND HUMANS". *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - MOLECULAR BASIS OF DISEASE*, 1852(6). DOI:10.1016/J.BBADS.2015.01.014
- PASTRANA-BONILLA E, AKOH CC, SELLAPPAN S, KREWER G. (2003); "PHENOLIC CONTENT AND ANTIOXIDANT CAPACITY OF MUSCADINE GRAPES". *JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY*, 51: 5497–4503. DOI: 10.1021/JF030113C
- PIETTA PG. (2000); "FLAVONOIDS AS ANTIOXIDANTS". *JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS*, 63(7): 1035–42. DOI: 10.1021/np9904509
- RABE E, STÜCKER M, ESPERESTER A, SCHÄFER E, OTTILLINGER B. (2011); "EFFICACY AND TOLERABILITY OF A RED-VINE-LEAF EXTRACT IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY - RESULTS OF A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY". *EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY*, 41(4): 540–7. DOI: 10.1016/J.EJVS.2010.12.003
- POUDEL PR, TAMURA H, KATAOKA I, MOCHIOKA R. (2008); "PHENOLIC COMPOUNDS AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF SKINS AND SEEDS OF FIVE WILD GRAPES AND TWO HYBRIDS NATIVE TO JAPAN". *JOURNAL OF FOOD COMPOSITION ANALYSIS*, 21: 622–625. DOI: 10.1016/J.JFCA.2008.07.00
- SHIRAI M, YAMANISHI R, MOON JH, MURATA K, TERAO J. (2002); "EFFECT OF QUERCETIN AND ITS CONJUGATED METABOLITE ON THE HYDROGEN PEROXIDE-INDUCED INTRACELLULAR PRODUCTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN MOUSE FIBROBLASTS". *BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY, AND BIOCHEMISTRY*, 66: 1015-21. DOI: 10.1271/BBB.66.1015
- SHIH PH, YEH CT, YEN GC. (2007); "ANTHOCYANINS INDUCE THE ACTIVATION OF PHASE II ENZYMES THROUGH ANTIOXIDANT RESPONSE ELEMENT PATHWAY AGAINST OXIDATIVE STRESS-INDUCED APOPTOSIS". *JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY*, 55: 9427–9435. DOI: 10.1021/JF071933I
- SINGHA I, DAS SK. (2014); "ANTIOXIDANT POTENTIAL OF DIFFERENT GRAPE CULTIVARS AGAINST FENTON-LIKE REAGENT-INDUCED LIVER DAMAGE EX-VIVO". *INDIAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY & BIOPHYSICS*, 51(5): 372-7. DISPONÍVEL EM: WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PUBMED/25630107
- SOTO ML, FALQUÉ E, HERMINIA DOMÍNGUEZ H. (2015); "RELEVANCE OF NATURAL PHENOLICS FROM GRAPE AND DERIVATIVE PRODUCTS IN THE FORMULATION OF COSMETICS". *COSMETIC*, 2: 259-276. DOI:10.3390/COSMETICS2030259
- STERVBO U, VANG O, BONNESEN C. (2007); "A REVIEW OF THE CONTENT OF THE PUTATIVE CHEMOPREVENTIVE PHYTOALEXIN RESVERATROL IN RED WINE". *FOOD CHEMISTRY*, 101(2): 449-57. DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2006.01.047
- ULLAH MF, BHAT SH, HUSAIN E, ABU-DUHIER F, HADI SM, SARKAR FH, AHMAD A. (2015); "PHARMACOLOGICAL INTERVENTION THROUGH DIETARY NUTRACEUTICALS IN GASTROINTESTINAL NEOPLASIA". *CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION*, IN PRESS. DOI: 10.1080/10408398.2013.772091.
- VAQUERO MJR, ALBERTO MR, NADRA MCM. (2007); "INFLUENCE OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM WINES ON THE GROWTH OF *LISTERIA MONOCYTOGENES*". *FOOD CONTROL*, 18: 587-93. DOI: 10.1016/J.FOODCONT.2006.02.005

- VINHA AF, ALVES RC, BARREIRA SVP, CASTRO A, COSTA ASG, OLIVEIRA MBPP. (2014); "EFFECT OF PEEL AND SEED REMOVAL ON THE NUTRITIONAL VALUE AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF TOMATO (*LYCOPERSICON ESCULENTUM* L.) FRUITS". *LWT - FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY*, 55: 197-202. DOI: 10.1016/j.lwt.2013.07.016
- WENZEL U, KUNTZ S, BRENDEN MD, DANIEL H. (2000); "DIETARY FLAVONE IS A POTENT APOPTOSIS INDUCER IN HUMAN COLON CARCINOMA CELLS". *CANCER RESEARCH*, 60, 3823–3831. DISPONÍVEL EM: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1091965
- XIA EQ, DENG GF, GUO YJ, LI HB. (2010); "BIOLOGICAL ACTIVITIES OF POLYPHENOLS FROM GRAPES". *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, 11(2): 622-46. DOI: 10.3390/ijms11020622
- YI WG, FISCHER J, AKOH CC. (2005); "STUDY OF ANTICANCER ACTIVITIES OF MUSCADINE GRAPE PHENOLICS IN VITRO". *JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY*, 53: 8804–8812. DOI: 10.1021/jf0515328
- YOO Y, SALIBA A, PRENZLER P. (2010); "SHOULD RED WINE BE CONSIDERED A FUNCTIONAL FOOD?" *COMPREHENSIVE REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND FOOD SAFETY*, 9(5): 530-51. DOI: 10.1111/j.1541-4337.2010.00125.x
- ZEISEL SH. (1999); "REGULATION OF NUTRACEUTICALS". *SCIENCE*, 285: 1853–5. DOI:10.1126/science.285.5435.1853