

**Pró-Reitoria de Graduação
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso**

**OS MECANISMOS DO RESVERATROL NA REDUÇÃO DO
RISCO CARDIOVASCULAR**

**Autor: Verônica Oliveira Amorim
Orientador: Fernanda Silva Bassan**

**Brasília - DF
2015**

VERÔNICA OLIVEIRA AMORIM

**OS MECANISMOS DO RESVERATROL NA REDUÇÃO DO RISCO
CARDIOVASCULAR**

Trabalho apresentado ao curso de graduação em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Fernanda Silva Bassan

Brasília
2015



Trabalho de autoria de Verônica Oliveira Amorim, intitulado “OS MECANISMOS DO RESVERATROL NA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR”, apresentado como requisito parcial de grau de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 18 de novembro de 2015, defendido e aprovado pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof. MsC. Fernanda Bassan Lopes da Silva
Orientadora
Nutrição – UCB

Nutricionista Patrícia Marques de Sousa
Nutrição-UCB

Prof. Esp.Silvana Reigota Naves Araújo
Nutrição – UCB

Brasília
2015

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A esta Universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela de onde hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

A minha orientadora, Fernanda Bassan, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções, paciência e incentivos.

Aos meus pais pelo amor, incentivo e apoio incondicional. A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, eu agradeço.

“ O Senhor te guiará continuamente, e fartará tua alma em lugares secos, e fortificará teus ossos; e serás como um jardim regado e com um manancial cujas águas nunca faltam. ”
Isaías 58:11

OS MECANISMOS DO RESVERATROL NA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

VERÔNICA OLIVEIRA AMORIM

Resumo:

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo e estudos apontam que a composição da dieta está associada como fator de risco. O presente estudo teve o objetivo de avaliar o efeito do resveratrol na redução do risco cardiovascular por meio de uma revisão da literatura em trabalhos publicados nos últimos 17 anos. Os estudos apontam que a maior ingestão de alimentos fonte de resveratrol diminui o risco de desenvolver DCV por mecanismos como diminuição das concentrações de LDL, ação anti-inflamatória, inibidor da coagulação e agregação plaquetária, regulando o metabolismo dos lipídios e proteínas. Com resultados positivos estudos pesquisados. Entretanto ainda há a necessidade de maior número de estudos para verificar a dosagem adequada em humanos, uma vez que os estudos aqui pesquisados foram in vivo e in vitro na maior parte em ratos e em vias intracelulares.

Palavras-chave: Resveratrol. Antioxidante. Doenças cardiovasculares.

THE MECHANISMS OF RESVERATROL IN CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION

Abstract:

Cardiovascular diseases are the leading causes of morbidity and mortality worldwide and studies indicate that the composition of the diet is a risk factor. This study aimed to evaluate the effect of resveratrol in reduction of cardiovascular risk through a review of the literature of published work in the last 17 years. Studies show that the higher intake of food source of resveratrol decreases the risk of developing CVD by mechanisms such as reduction in LDL cholesterol, anti-inflammatory action, inhibitor of coagulation and platelet aggregation, regulation of lipids and proteins metabolism. With studies investigated positive results. However there is still a need for further studies to verify proper dosing in humans, since the studies here were screened in vivo and in vitro mostly in rats and intracellular pathways.

Keywords: Resveratrol. Antioxidant. Cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

Atualmente, as doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana, a insuficiência cardíaca e o acidente vascular cerebral, estão entre as principais causas de morte no Brasil e no mundo de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares estão relacionados principalmente à alimentação inadequada, como ao consumo de alimentos com alta quantidade de gorduras saturadas, ricos em energia e colesterol, a um estilo de vida não saudável, com excessiva ingestão de álcool, sedentarismo e tabagismo. (CERVATO et al., 1997).

O consumo de alimentos fontes de fibras dietéticas, vitaminas e alguns minerais, como cereais integrais, frutas e hortaliças, estão diretamente relacionados à diminuição dos riscos de doenças cardiovasculares. Esses alimentos possuem grandes quantidades de fitoquímicos e tem grande influência na prevenção das doenças cardiovasculares agindo como cardioprotetores (WILLET et al,1998).

Os polifenóis fazem parte do maior grupo de fitoquímicos entre os compostos bioativos, sendo divididos em classes, conforme a estrutura química de cada substância. (HOLLMAN, 2005). Os principais grupos de polifenóis são os ácidos fenólicos, tendo como exemplo os antilbenos, como o resveratrol (ROSS & KASUM, 2002).

O resveratrol está presente na casca da uva e desempenha um papel bioquímico, agindo como inibidor da coagulação e agregação plaquetária, com ação anti-inflamatória, regulando o metabolismo dos lipídios e proteínas (SAUTTER et al., 2005). Atua também promovendo a inibição da proliferação celular e o aumento do relaxamento dos vasos, agindo, portanto, como quimiopreventivo e cardioprotetor (PENDURTH et al., 1999).

Diante do exposto, a presente revisão da literatura tem o objetivo de verificar os mecanismos do resveratrol na redução do risco cardiovascular.

METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado sob a forma de artigo de revisão bibliográfica, disponíveis na literatura pertinente, por meio de artigos científicos, teses, monografias, disponibilizadas

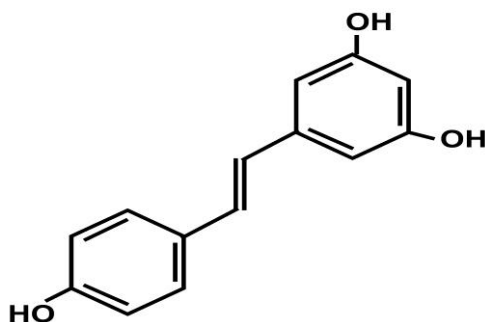
nas bases de dados: Google acadêmico, PubMed, Lilacs e Scielo. Foram utilizadas as seguintes palavras chave para pesquisa: resveratrol, antioxidante e doenças cardiovasculares.

Foram selecionados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, nos últimos 17 anos, em animais, in vitro e in vitro, que abordassem o efeito do resveratrol em doenças cardiovasculares. A pesquisa foi feita em artigos originais e de revisão.

RESULTADOS / DISCUSSÃO

O resveratrol é um polifenol natural encontrado em diferentes espécies de plantas, incluindo amendoins, uvas e amoras. (SHANKAR & PAI, 2014). Sua estrutura é composta por dois anéis fenólicos ligados por uma ligação dupla estireno, sendo que alguns dos carbonos da estrutura anfílica encontram-se ligados a grupos hidroxilo, como é possível observar na maioria dos compostos fenólicos. A existência de três átomos de hidrogênio, por molécula de resveratrol, confere-lhe ação antioxidante uma vez que estes estão disponíveis para transportar espécies reativas de oxigênio e interromper a cadeia oxidativa.

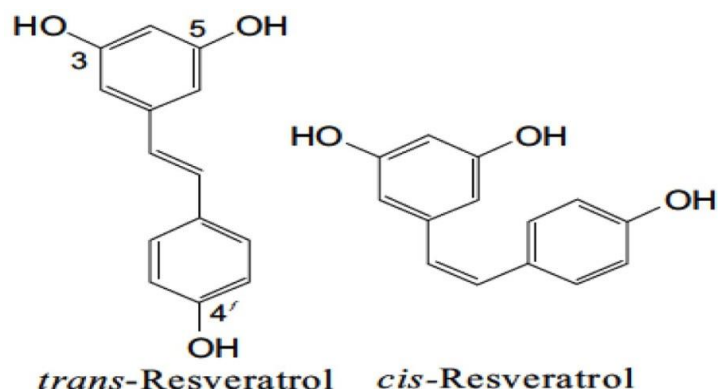
Figura 1-Molécula do resveratrol.



Fonte:<http://jn.nutrition.org/content/133/7/2440S/F1.expansion>

O resveratrol é encontrado sob duas formas: cis-resveratrol (3,5, 4'trihidroxiestilbeno) e em trans- resveratrol, (trans 3,5 e 4), como demonstrado na figura 2. A forma trans, quando entra em contato com a luz visível, é convertido para cis-resveratrol, sendo sua forma mais estável (SAUTTER et al., 2005).

Figura 2- Molécula do resveratrol trans e cis



Fonte:<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00218/full>

As fontes que contém maiores concentrações de resveratrol são as uvas *Vitis vinífera* e a *Vitis labrusca*. É encontrado em raízes, talos e sementes, entretanto a concentração mais abundante está na casca das uvas, contendo de 50 a 100 µg/g (WHATERHOUSE, 1995). As propriedades do resveratrol no organismo são diversas, como ação bactericida, antiviral, retarda o envelhecimento celular e cutâneo, atua na prevenção de cânceres e possui ação antiartrítica (MORAES et al, 2010).

Há crescente evidência de que o resveratrol pode prevenir ou retardar o aparecimento de doenças cardiovasculares, lesões isquêmicas e quimicamente induzidas e inflamação patológica (SING & PAI, 2014). A ação preventiva das DCV envolve a redução na formação de placa de ateroma devido à ação antioxidante, antiinflamatória, redução da agregação plaquetária e melhora no perfil lipídico, além de possuir ação hipotensora.

A ação antiinflamatória do resveratrol é decorrente da inibição da transcrição da enzima ciclooxigenase (COX-1 e COX-2) conseqüentemente, fazendo a inibição da formação de tromboxanos que levam à ação anticoagulante. A inibição da produção de tromboxanos A2 também é um dos mecanismos pelo qual o resveratrol é responsável pela vasodilatação, o que auxilia no controle dos níveis de pressão arterial (SUBBARAMAIAH et al., 1998; ZBIKOWSKA et al., 1999).

A inibição da COX-1 também está relacionada à menor formação de placas ateroscleróticas, pois propicia o fluxo sanguíneo e a diminuição da formação de coágulos. Em específicas condições, a inibição da COX-1 é irreversível, impedindo que as plaquetas formem novas proteínas. Sugere-se, então, que uma exposição transitória ao resveratrol pode ter efeitos duradouros, visto que o tempo de vida médio das plaquetas é de aproximadamente dez dias. (ZBIKOWSKA et al, 1999).

A redução da agregação plaquetária também é essencial na prevenção de formação das placas de ateroma e dos eventos cardiovasculares. Conforme estudos publicados, o resveratrol bloqueia o aumento da agregação plaquetária, como no estudo feito com coelhos alimentados com uma dieta hipercolesterolêmica, não reduzindo somente a área aterosclerótica como também o tamanho dos trombos, com coelhos geneticamente hipercolesterolêmicos. O mecanismo de ação com esse efeito protetor é decorrente da inibição da COX-1, impedindo as plaquetas formarem novas proteínas, com isso promovendo o fluxo sanguíneo e diminuindo a formação de coágulos. Esse experimento indica que o resveratrol pode ter efeitos positivos *in vivo*, tendo em vista que o tempo de vida médio das plaquetas é aproximadamente dez dias. (WU et al, 2011).

Além da ação anti-inflamatória, o resveratrol possui potentes propriedades antioxidantes devido ao alto teor de compostos fenólicos. Nesse sentido, tem sido apontado que o fitoquímico diminui a oxidação do colesterol LDL e a agregação de plaquetas. A principal causa de lesão vascular endotelial e indução da expressão de moléculas pró-inflamatórias em células endoteliais se dá pela oxidação do LDL. Os estudos realizados mostram que o resveratrol protege os lipídios da degradação peroxidativa e interrompe a captação de LDL oxidada na parede vascular. (FAN et al, 2008).

Um estudo realizado por ZHAO et al (2008), conduziu experimentos *in vitro e in vivo*, com ratos com 6 a 8 semanas de idade, de ambos os sexos. Os animais foram submetidos na primeira semana a ter livre acesso à água e a comida. Na segunda semana foram divididos em quatro grupos, o primeiro grupo, sendo o grupo controle, foi submetido a injeções de 10 mg/kg de solução salina. O segundo grupo recebeu trióxido de arsênico (AS203 - 1mg/kg). O grupo três, foi tratado com AS203 (1 mg/kg) e uma hora antes receberam 3 mg/kg resveratrol. No grupo quatro, foram submetidos a receber somente o resveratrol (3 mg/kg). O experimento foi realizado em três dias alternados da semana. Os autores identificaram diminuição da LDL no plasma nos animais tratados com o pré tratamento do resveratrol. Os animais tratados com o resveratrol isolado não obtiveram resultados significativos. Logo, o uso do resveratrol diminuiu a cardiotoxicidade desencadeada pelo AS203, melhorando o dano oxidativo, atenuando a quebra do DNA e diminuindo a apoptose celular de células cardíacas.

Em outro estudo que avalia o efeito antioxidante do resveratrol realizado por GAO et al (2011), células cardiomiócitos humanas (HCM) foram cultivadas em placas revestidas com polilisina utilizando meio dos miócitos completos, durante 48 horas. As células receberam a azitomicina (AXT), um componente oxidante, sendo que uma parte delas recebeu pré-tratamento com resveratrol. As amostras foram avaliadas em um citômetro de fluxo para

mensurar o nível de oxidação por meio do componente MitoSox vermelho. Foram analisadas cada população, logo sendo observado que o pré-tratamento com resveratrol nas mitocôndrias *in vitro*, diminui o efeito tóxico cardíaco, desencadeado pela exposição a azitomidina (AZT), devido a redução dos radicais livres.

Os efeitos antioxidantes do resveratrol também são demonstrados no estudo randomizado, realizado em ratos, desenvolvido por SILVA et al (2011). O estudo foi realizado em ratos wistar, machos, adultos, com peso de 250 a 300g, que foram divididos em quatro grupos. O primeiro grupo, o grupo controle, composto por sete animais que receberam solução de cloreto de sódio, durante 5 dias, uma vez ao dia. O segundo grupo, grupo FK, em que sete animais receberam tacrolimus (um agente nefrotóxico oxidante) 0,5 mg/kg, durante cinco dias, 1 vez por dia. O grupo três, classificado com grupo vitis, em que sete animais receberam 3,0 mg/kg de *Vitis vinífera* durante 5 dias, 1 vez por dia. Por fim, o grupo quatro, classificado como grupo FK+vitis, no qual sete animais receberam o tacrolimus e a *Vitis vinífera*. Ao final do experimento, os animais foram colocados em gaiolas metabólicas para a obtenção da urina 24h, e mensuração da creatinina e peróxidos urinários que foram utilizados como marcadores da função renal. Os resultados apontaram que o extrato da uva reduziu a nefrotoxicidade desenvolvida pelo Tacrolimus, relacionada ao aumento da lipoperoxidação do rim. Logo, o efeito renoprotetor do extrato do vinho possivelmente se encontra relacionado com a inibição da peroxidação lipídica e com o confisco de radicais livres.

O estudo realizado por OOMEN et al (2009) avaliou 60 ratos, machos, com a idade de 18 a 20 meses. Os animais foram alojados sob a luz de 12h, com ciclo escuro de 12h com luzes acesas as 08h00min. Foram submetidos a uma dieta rica em resveratrol, com aproximadamente 150 mg/dia de resveratrol, monitoradas a cada duas semanas através do córtex e do hipocampo. Os resultados demonstraram que o resveratrol apresentou ação neuroprotetora tanto *in vitro* quanto *in vivo*, promovendo a função cognitiva no decorrer do envelhecimento e fazendo com que as anormalidades microvasculares fossem retardadas. O prolongamento da sobrevivência e saúde geral dos animais foi permitido através das propriedades antioxidantes.

A ação antioxidante do resveratrol é decorrente da interrupção da cadeia de reação através da doação de elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, logo, fazendo reação com os radicais livres e formando o complexo lipídico-antioxidante, podendo, assim, reagir com outro radical livre (ADEGOKE et al, 1998).

O mecanismo envolvido na inibição da formação das lesões ateroscleróticas é a inibição da proliferação de células musculares lisas vasculares (FAN et al, 2008). No estudo de Brito et al, (2007) foi analisada a função protetora do resveratrol em células endoteliais da aorta bovina. Eles realizaram uma incubação in vitro, por um tempo de 14 horas, com diferentes concentrações de resveratrol (1 a 50 μM), depois submeteram a um processo de peroxinitro (500 μM). Todas as doses com o resveratrol, exceto a menor, proporcionaram uma proteção significativa dos danos causados pelo peroxinitro nas células, prevenindo sua apoptose.

As células monócitos e macrófagos parecem estar envolvidos em todas as fases de desenvolvimento da placa de aterosclerose, sendo importante na intervenção terapêutica e marcador do desenvolvimento da doença e de resposta à terapia. (SAHA et al, 2009). As moléculas de adesão VCAM-1, a MCP 1 e citocina IL-6 facilitam a aderência dos monócitos na superfície do endotélio, permitindo assim a migração transendotelial de leucócitos (WUNG et al, 2005). O processo se eleva quando se eleva também os níveis de LDL no sangue, desencadeado por maus hábitos alimentares ou mesmo predisposição genética, e estimula o endotélio a aumentar a expressão de moléculas de adesão e a resposta inflamatória (MCLaren et al, 2010).

Quando há uma agressão no endotélio vascular, ocorre a produção de moléculas de adesão para leucócitos ou monócitos, como molécula de adesão celular (ICM-1), e-selectina e molécula de adesão vascular (VCM), responsáveis pelo rolamento nos vasos e adesão dessas células. Quando aderidos, os monócitos migram para a camada mais íntima das artérias, em resposta aos estímulos quimioatrativos, em especial a MCP (proteína quimiotática para monócito) onde se diferenciam em macrófago (HANS ON & LIBBY, 2006). Logo depois, a LDL-c oxidada é reconhecida por receptores, localizados nos macrófagos, dos quais internalizam essas lipoproteínas e formam as células espumosas, que são as células gordurosas que formarão o ateroma. (ROCHA & LIBBY, 2009). Além disso, a LDL, quando oxidada, é citotóxica, gerando lesões nas células endoteliais (ROCHA & LIBBY, 2009).

Trabalhos mostram a redução nos níveis de lipídios plasmáticos induzidos pelo uso do resveratrol, em especial o LDL-c. (CASTRO M. et al, 2008). O resveratrol possui a capacidade de reprimir a ativação de genes relacionados à captação de colesterol, além de limitar o acúmulo de colesterol pelos macrófagos. (FERRERO M. E. et al, 1998). A ação antioxidante do resveratrol contribui, ainda, na prevenção da oxidação da LDL, o que pode reduzir a ação citotóxica e diminuir sua internalização na camada íntima do vaso.

Um estudo feito por DOHADWALA & VITA (2009) mostrou que o tratamento de animais com resveratrol, associado a uma dieta rica em gorduras, apresentou uma atenuação

significativa nos níveis de triglicérides plasmáticos, ácidos graxos livres e colesterol quando comparados aos ratos que não foram suplementados com resveratrol.

Além da prevenção, o resveratrol tem a capacidade de interagir com diversos alvos moleculares, envolvendo diversas via intracelulares que contribuem para a recuperação celular em eventos cardiovasculares. Em estudo recente foi descoberto que o resveratrol tem propriedades que induzem a autofagia e regeneram o tecido do miocárdio isquêmico. (DAS MANIKAET al, 2010).

CONCLUSÃO

Nesta revisão de literatura foi demonstrado que o resveratrol, assim como suas principais fontes, apresenta em sua composição altos níveis de antioxidantes, que vem sendo muito estudado. Os estudos indicam resultados positivos em relação à prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, envolvendo mecanismos que levam à redução da formação da placa de ateroma, como a redução do estresse oxidativo, assim como a atenuação dos níveis de colesterol. Portanto, fica sugere-se que o uso do resveratrol pode ser utilizado como meio de retardar o reduzir essas intercorrências causadas por maus hábitos alimentares ou estilo de vida, em doses e fontes adequadas. No entanto, ainda há a necessidade de continuar com os estudos em humanos, visto que os estudos aqui pesquisados, foram em maior parte, realizados em animais ou células *in vitro*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGOKE, G.O. et al. Antioxidants and lipid oxidation in food - A critical appraisal. **Journal of Food Science & Technology**, v.35, n.4, p.283-98, 1998.

BRITO, et al. **Cardiovascular Diseases: Nutritional and Therapeutic Interventions**. 2011.

CERVATO, AM MAZZILLI, R. N. MARTINS, I.S. MARUCCI, M.F.N. **Dieta habitual e fatores de risco para doenças cardiovasculares..** Rev. saúde pública, v.31.n.3, p.227-235,1997.

CASTRO M, **Morfologia e morfometria do arco aórtico de coelhos com ateroma, induzidos e tratados com resveratrol como modelo experimental na prevenção da aterosclerose.I.** Perfil lipídico sérico, 2008.

DAS, MANIKA, et al. Molecular Aspects of Medicine. **Phytochemicals and Cardiovascular Protection Review: Resveratrol and Cardiovascular Health**. 2010.

DOHADWALA, M.M; VITA J.A. **Grapes and cardiovascular disease**. Nutr. 2009

FAN, E; ZHANG, L; JIANG, S; BAI, Y. **Beneficial effects of resveratrol on atherosclerosis**. 2008.

FERRERO ME, BERTELLI AE, FULGENZI, PELLEGGATA, CORSI MM, BONFRATE M, et al. **Activity in vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium** Am J Clin Nutr. 1998; 68.

GAO, R. Y. et al. Resveratrol attenuates azidothymidine-induced cardiotoxicity by decreasing mitochondrial reactive oxygen species generation in human cardiomyocytes. **Molecular Medicine Reports**, v. 4, n. 1, p. 151-155, jan. 2011.

HANSSON GK; LIBBY P; **The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword**.2006.

HOLLMAN, et al. Resveratrol recent advances in polyphenol research. V., 1 .2005.

OOMEN, C. A. et al. Resveratrol preserves cerebrovascular density and cognitive function in aging mice. **Frontiers in aging neuroscience**.v. , 1 P.1-9, 2009.

MCLAREN, J.E. et al. The TNF-Like Protein 1A-Death Receptor 3 pathway promotes macrophage foam cell formation in vitro. **The Journal of Immunology**, v.184, p. 5827-5834, 2010.

MORAES, Vanderléia de; LOCATELLI, Claudriana; **Vinho: uma revisão sobre a composição química e benefícios à saúde**. v.10 n.1-2, p.57-68, 2010.

ROCHA, V.Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation and atherosclerosis. **Nat. Rev. Cardiol.**, v.6, 6, p.399– 409, 2009.

ROSS, J.A; CASUM, C.M. **Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety**. 2002.

PENDURTHI, U.R.; WILLIAMS, J. T.; RAO, V. M. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 19, n. 2, p. 419-426. 1999.

SAUTTER, C.K. DENARDIN, S. ALVES, A.O. MALLMANN, C.A. **Determinação do resveratrol em sucos de uva no Brasil**.Cienc. Tecnol.aliment, v.25, n.3, p.437-442,2005.

SAHA P, MODARAI B, HUMPHRIES J, MATTOCK, WALTHAM M, BURNAND KG, et al. **The monocyte/macrophage as a therapeutic target in atherosclerosis**.Curr Opin Pharmacol. 2009.

SUBBARAMAIAH, K.; CHUNG, W. J.; MICHALUART, P.; TELANG, N.; TANABE, T.; INOUE, H.; JANG, M.; PEZZUTO, J. M.; DANNENBERG, A. J. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary

epithelial cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 34 (Aug. 21), p. 21875-21882, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular diseases**. What are cardiovascular diseases? (2009).

WILLET. **Polyphenols in Human Health and Disease**.1998.

WHATERHOUSE, A.L. **Wine and hearth disease**. Chemistry & Industry, p.338-341. 1995.

WUNG BS, HSU MC, HSIEH CW. **Resveratrol suppresses IL-6-induced ICAM-1 gene expression in endothelial cells: effects on the inhibition of STAT3 phosphorylation**.2005.

SHANKAR S, SINGH G, SRIVASTAVA RK: **Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential**. 2007.

SILVA, W. T. et al. Efeito renoprotetor dos flavonóides do vinho na nefrotoxicidade do imunossupressor Tacrolimus. **Acta paulista de enfermagem**. V.24 n.3 p.388-392, 2011.

SING ; PAI. **Resveratrol modulates autophagy and NF- κ B activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease**. 2014.

ZBIKOWSKA, H. M., OLAS, B., WACHOWCCZ, B. and KRAJEWSKI, T. **Response of blood platelets to resveratrol**. Platelets. 10, 247-252. 1999.

ZHAO, X. Y. et al. **Resveratrol protects against arsenic trioxide – induced cardiotoxicity in vitro and in vivo**. British Journal of Pharmacology, v. 154, n. 1, p. 105-113. 2008.