

**INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTUDOS
HOMEOPÁTICOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE SÃO PAULO**

RODOLFO SCHLEIER

**CONSTITUINTES FITOQUÍMICOS DE
Vitis vinifera L. (UVA)**

SÃO PAULO - SP

2004

**INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTUDOS HOMEOPÁTICOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE SÃO PAULO**

RODOLFO SCHLEIER

**CONSTITUINTES FITOQUÍMICOS DE
Vitis vinifera L. (UVA)**

**Monografia apresentada para obtenção
do título de Especialista em Fitoterapia no
IBEHE / FACIS. Orientadores: Prof.^o Dr. José
Carlos Tavares Carvalho e Prof^a Dra. Amália
Verônica Mendes da Silva**

**SÃO PAULO - SP
INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTUDOS HOMEOPÁTICOS
2004**

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
1 INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Aspectos botânicos de <i>Vitis vinifera</i> L.....	6
1.2 Importância econômica e cultural.....	7
1.3 O vinho.....	8
1.4 Uso medicinal e popular.....	9
1.5 Uva e vinho como alimentos funcionais.....	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 Cultivo da videira.....	13
2.2 Compostos fenólicos de <i>Vitis vinifera</i> L. e vinhos.....	16
2.3 Biossíntese.....	21
2.4 Fatores ambientais.....	22
2.5 Controle de qualidade.....	27
2.6 Atividade farmacológica.....	30
3 CONCLUSÃO.....	39
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

RESUMO

A espécie vegetal *Vitis vinifera* L., denominada videira ou parreira, cultivada há milênios, produz um fruto de grande valor alimentício e cultural para a espécie humana: a uva, amplamente consumida, *in natura* ou na forma de sucos e doces. A fermentação do suco de uva produz um líquido alcoólico, o vinho, conhecido desde a Antiguidade. Recentemente, por volta de 1980, grande destaque na mídia passou a ser dado para as possíveis correlações entre consumo de vinho e saúde humana, verificadas a partir de estudos científicos envolvendo populações consumidoras da bebida. Vários compostos vêm sendo descritos na literatura, presentes na uva e conseqüentemente nos vinhos, aos quais se atribuem diversas ações farmacológicas. As doenças cardiovasculares são uma importante causa de mortalidade em todo o mundo. Em virtude disso é natural o interesse da ciência e da mídia, diante da possibilidade de prevenção através de medidas que incluem a adoção de hábitos alimentares saudáveis e prática de exercícios físicos. Há evidências de que o consumo regular de vinho tinto, dentro de certos limites, é capaz de prevenir doenças cardiovasculares e assim contribuir para aumentar a longevidade humana, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. A partir de então a uva e o vinho vem sendo estudados em todo o mundo, e o vinho entrou para a lista dos chamados “alimentos funcionais”, consumidos com a finalidade de prevenir doenças e manter a saúde.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos botânicos de *Vitis vinifera* L.

Constituída de 700 espécies, divididas em 12 gêneros, a família *Vitaceae* distribui-se nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, até algumas áreas temperadas, como o vale do Reno, na Europa (HEYWOOD, 1993). A maior parte dos membros da família são espécies trepadeiras, dotadas de gavinhas (brotos ou inflorescências modificadas, que podem ter ventosas na extremidade). Há também algumas espécies de arbustos eretos cujos nós são freqüentemente articulados ou dilatados. Vários gêneros são ornamentais, como *Cissus*, *Parthenocissus*, e *Vitis*. No gênero *Vitis*, as gavinhas crescem inserindo-se nas fendas da estrutura que a suporta, devido ao fototropismo negativo. Uma vez inseridas, estas intumescem e aderem ao suporte, mantendo a planta erguida.

O gênero *Vitis* é o principal representante desta família, devido à importância econômica da uva (*Vitis vinifera* L.), largamente consumida “in natura” ou empregada como matéria prima para a fabricação de sucos, vinhos, uvas passas, geléias, etc., bem como para uso ornamental.

O nome *Vitis* designava as gavinhas que se recurvam e se agarram ao suporte, passando a designar a videira (RENNÓ, 1963). Ele expressa idéia de ductilidade e flexibilidade que também está em “vime”; etimologicamente, não é cognato de “vinum”. A palavra “vinifera” é uma referência ao vinho.

O nome científico da videira ou parreira é *Vitis vinifera* L., com sinônimia *Vitis sativa* L. A fruta é conhecida pelo nome popular de uva, em português; grape e grapevine, em inglês; vid, uva, em espanhol; vite, em italiano; Weinstock, Weintraub em alemão; vigne, em francês. Na Homeopatia é designada pelo nome latino *Vitis vinifera*. É o principal representante da família botânica *Vitaceae*. São utilizadas na medicina as folhas, fruto e semente.

A uva (*Vitis vinifera* L.) é uma planta trepadeira com gavinhas, lenhosa e de porte arbustivo, suas folhas são alternas, pecioladas, cordiformes, com cinco lóbulos sinuados dentados, glabras na parte superior e tomentosas na parte inferior. As flores são pequenas e de cor branco esverdeada, dispostas em ráculos. Os frutos são bagas reunidas em cachos, contendo cada uma duas ou três sementes,

variando de cor de acordo com o tipo de uva. (FONTE: Informe do fornecedor). A droga é descrita na Farmacopéia Francesa.

1.2 Importância econômica e cultural

A uva (*Vitis vinifera* L.) é cultivada desde o início da domesticação de plantas e animais há cerca de 11.000 anos, na área conhecida como Crescente Fértil do Mediterrâneo oriental, em terras que hoje constituem o Líbano, Síria, Turquia, Irã, Jordânia, Iraque e Israel (RAVEN, 2001). Ao lado das outras espécies vegetais que começaram a ser cultivadas nessa época, como o trigo (*Triticum*), a cevada (*Hordeum vulgare*), lentilha (*Lens culinaris*), ervilha (*Pisum sativum*), grão de bico (*Cicer arietinum*), fava (*Vicia spp.*), oliveira (*Olea europaea*), tamareira (*Phoenix dactylifera*), romã (*Punica granatum*) e linho (*Linum usitatissimum*), estava a videira (ou parreira), como é conhecida a planta. O vinho de uvas e a cerveja feita de cereais foram usados já naqueles tempos. Através da seleção de determinadas linhagens dessas plantas pelo homem, suas características foram se alterando gradualmente, tornando-se mais adequadas para coleta, armazenamento e utilização. À medida que o processo de seleção se desenvolvia, criava-se um vínculo entre o homem e a planta.

A atividade da viticultura sempre foi carregada de simbologia na tradição ocidental (BAUMGARTEN, 2001). Para judeus e cristãos, a videira representa o povo (de quem Deus cuida, assim como o homem cuida da videira), e as uvas simbolizam as promessas de Deus. Nos tempos do Antigo Testamento, uvas e vinho eram levados ao altar na celebração das colheitas, e o vinho era parte integrante das ofertas de sacrifício no templo. Na Bíblia o vinho é símbolo de alegria e de plenitude de dádivas de Deus, sendo inclusive indicado “para alegrar a vida”. Mas no mesmo livro também há mensagens de alerta para os exageros do vinho e da bebida em geral.

No Novo Testamento, o vinho adquiriu significado especial para a celebração e fé cristãs, nas parábolas de Jesus e nos textos de instituição da Santa Ceia. No Evangelho de Lucas, encontramos a mistura de óleo e vinho com função curativa. Há indícios de que no início do cristianismo, cachos de uvas eram inscritos sobre sarcófagos, como símbolo da esperança da vida vindoura.

A uva, ao lado do pão, é considerada um dos símbolos da alimentação humana (BURKHARD, 1984a). Já existiam representações egípcias da colheita da uva e do fabrico do vinho em 3.500 a.C. A videira atingiu grande importância na cultura greco-romana, que a difundiu por toda a região da Ásia Menor e Europa. Na Idade Média surgiram na Europa importantes centros vinícolas, vários destes ligados a mosteiros, que deram suas contribuições para o melhoramento das técnicas de cultivo da uva e produção de vinho. A viticultura foi posteriormente levada por imigrantes europeus para a América e demais continentes.

1.3 O vinho

O vinho é um líquido alcoólico obtido a partir da fermentação do suco dos frutos de uvas, cuja cor pode passar por várias tonalidades que vão do amarelo ao violeta. Possui odor aromático característico, e sabor suavemente adstringente e irritante. Sua densidade situa-se entre 0,990 e 1,010 (The Japanese Pharmacopoeia – thirteenth edition – 1996).

O vinho por definição é obtido das uvas europeias (*Vitis vinifera* L.) ou americanas (*Vitis labrusca* L.), ou híbridas. Outras frutas podem ser usadas no fabrico do vinho, sendo então obrigatório citar a fruta (vinho de amora, de abacaxi, etc.).

Do ponto de vista nutricional, os principais constituintes do vinho são: água, etanol, açúcares, minerais (potássio, fósforo, magnésio, cálcio, sódio, silício, ferro, manganês, zinco, cobre, níquel, molibdênio, cromo, cobalto), vitaminas (ácido pantotênico, nicotinamida, vitamina B2, B6, biotina, ácido fólico), ácidos orgânicos (lático, tartárico, acético, málico entre outros), aminas bioativas (histamina, beta-feniletilamina, tiramina), e traços de proteínas (SCHERZ & SENSER, 2000).

Em 2002, a produção mundial de vinhos foi de 26,8 bilhões de litros, sendo a França o maior produtor mundial com 5,2 bilhões de litros, seguida pela Itália com 4,5 bilhões de litros, Espanha com 3,4 bilhões de litros, Estados Unidos 2,5 bilhões de litros e a Argentina 1,2 bilhões de litros. O Brasil figura como o 16.º produtor mundial. Chamam a atenção a China e a Austrália, que na última década deram um salto importante na produção de vinhos.

A Itália figura como o maior exportador mundial considerando a média dos anos de 1998 a 2001, seguida da França. A Itália exporta cerca de 32% de sua produção e a França em torno de 27 % dos vinhos produzidos. (Fonte: Embrapa Uva e Vinho, RS).

A produção brasileira de vinho – embora não a de uva – está muito concentrada em uma região relativamente pequena do Rio Grande do Sul. Além disso, a maior parte da produção de vinho no país não é obtida de videiras européias (*Vitis vinifera* L.) como ocorre em praticamente todos os países produtores, mas sim de uvas americanas (*Vitis labrusca* L.) e híbridas. Aqui, o consumo de vinhos obtidos da *Vitis vinifera* é cada vez mais dependente das importações. Enquanto o consumo nacional *per capita* de uvas de mesa é crescente, o de vinho manteve-se estável, seguindo uma tendência mundial (BNDES, 2004).

A cultura da videira está satisfatoriamente adaptada ao Brasil, o que é comprovado pelas exportações de uvas de mesa. A produção de vinho, por outro lado, enfrenta atualmente problemas de competitividade no mercado. Mais de 80% da produção nacional consistem de produtos considerados inferiores e praticamente sem similar no mercado internacional.

1.4 Uso medicinal e popular

Em muitos países, notadamente em algumas partes da Alemanha, Suíça e França, faz-se a chamada “cura de uvas”, que consiste na ingestão de grandes quantidades da fruta como meio terapêutico para combater a dispepsia, atonia intestinal, fermentações intestinais, nefrite, bronquite crônica, tuberculose, moléstias do fígado entre outras. BALBACH (1995) refere-se à recomendação de até três quilos ao dia, na forma de suco ou em bagos, por um período de oito a vinte dias.

A “cura de uvas” é utilizada em clínicas naturalistas de todo o mundo, na obesidade, para desintoxicação, eliminação de edemas, doenças cardiovasculares crônicas. Como a maioria das frutas, acredita-se que ela reconstitui e fluidifica o sangue. A “dieta de uvas” é indicada na medicina natural para obesos ou desintoxicação geral, podendo ser feita por períodos de 3 a 30 dias. Usa-se de início 1 kg de uva em baga ou suco. Pode-se aumentar a quantidade até 3 kg ao dia, distribuídas em cinco ou seis refeições diárias. Pode ser ingerida com ou sem casca.

Diz-se que seu teor de potássio e magnésio beneficia os cardíacos e ajuda na eliminação de edemas (BURKHARD, 1984).

1.5 Uva e vinho como alimentos funcionais

O interesse pela prevenção e cura de doenças através da alimentação vem aumentando a cada dia, e cada vez com mais embasamento científico.

A alimentação típica dos povos do litoral do Mar Mediterrâneo há milênios é acompanhada de generosas doses de vinho e de azeite de oliva, de preferência extra-virgem. A chamada “dieta do Mediterrâneo” passou a ser amplamente difundida por volta dos anos 80, a partir de estudos científicos comprovando a existência de uma relação direta entre alimentação e ocorrência de doenças cardiovasculares e câncer (SALGADO, 2001). Tais populações sempre tiveram menores taxas de colesterol e conseqüentemente de doenças coronarianas, do que os do norte da Europa. Uma justificativa estaria na enorme quantidade de frutas, legumes e saladas (ricos em antioxidantes) que o povo mediterrâneo ingere. Outra explicação seria o menor consumo, por estas populações, de gordura animal, açúcar e produtos industrializados. Além disso, a cultura de toda a região até hoje dá muito valor ao ritual de preparar e saborear um prato, o que certamente contribui em muito para a qualidade de vida.

No entanto, os franceses, com uma culinária rica em manteiga, creme de leite e queijos gordos, ainda assim vinham apresentando menos casos de morte por problemas cardíacos do que americanos, ingleses, dinamarqueses, finlandeses e alemães (SALGADO, 2000). O fato dos franceses beberem mais vinho do que aqueles outros povos citados sugeria a existência de relação direta entre o consumo de vinho e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Teve início então o interesse da comunidade científica pelos compostos da uva com atividade no sistema cardiovascular. Um grande destaque na mídia nos últimos vinte anos vem sendo dado ao chamado “paradoxo francês”. Os vinhos tintos desde então vinham se mostrando superiores aos brancos, provavelmente por sua quantidade 20 a 50 vezes maior de compostos fenólicos, de intensa atividade antioxidante.

Vários estudos populacionais já vinham investigando se o álcool por si só teria algum sobre o risco de doenças cardiovasculares, e que consumo moderado de

bebidas (10-30 g/dia de álcool puro) seria benéfico. A relação ingestão de álcool/risco de doença cardiovascular em tais estudos comumente tinha uma forma de U, onde: num estágio inicial, de aumento moderado no consumo de álcool, havia um decréscimo no risco até um certo patamar; a partir deste ponto de inflexão, porém, o aumento no consumo acarretava aumento no risco à saúde (SHIBAMOTO, 1998).

Há estudos relacionando o consumo de bebidas alcoólicas diferentes (vinho, cerveja e destilados) e risco de morte por doença cerebrovascular e cardiovascular, em uma população dinamarquesa de aproximadamente 13.000 indivíduos, no decorrer de um ano, demonstrando que o consumo diário de vinho reduziu significativamente o risco de morte por tais doenças, enquanto o consumo de cerveja e destilados acarretou pouca ou nenhuma alteração. Os autores ainda relatam que, a partir de um certo patamar de consumo diário, o vinho exerce efeito contrário, isto é, aumentando o risco de morte por cirrose e outras causas. A descoberta de que somente o vinho reduzia claramente os risco de doença cardio- e cerebrovascular sugeria que outros compostos, além do álcool, poderiam estar envolvidos (KUMPULAINEN & SALONEN, 1996). O fato de este estudo ser conduzido na Dinamarca, um país do Norte da Europa cuja dieta tradicional é bem diferente da dieta mediterrânea, pode ser um indicativo de que o efeito benéfico do vinho independe da alimentação da população.

Nas últimas décadas houve grande aumento do interesse científico pelos compostos antioxidantes de alimentos. Como visto em diversos estudos populacionais, uma alimentação rica em vegetais é capaz de proteger o organismo humano da ação dos radicais livres.

São necessários estudos mais aprofundados dos principais constituintes fitoquímicos de *Vitis vinifera* L. com ação antioxidante, visando o desenvolvimento de suplementos, ou mesmo estabelecer cotas de ingestão diária da fruta e derivados, para obter um efeito terapêutico desejado. Em vista do grande consumo de vinhos obtidos de uvas americanas (*Vitis labrusca* L.) seria aconselhável estudar também os compostos fitoquímicos destas e de outras variedades de uva.

Sabe-se que importantes sinergismos estão envolvidos no mecanismo de prevenção de doenças, por exemplo entre compostos diferentes, ou entre compostos e outros fatores externos, como hábitos de vida saudáveis. Diversas

medidas de prevenção já são bem conhecidas e precisam ser bem difundidas entre a população.

Os constituintes fitoquímicos de uvas abrem perspectivas de estudo de compostos similares em outras frutas. Sabe-se que amoras, jabuticabas, e outras frutas vermelhas são igualmente ricas em antocianinas, que provavelmente também têm alguma ação medicinal ainda não conhecida.

Para um correto emprego do vinho como alimento funcional, relacionado com a prevenção de doenças cardiovasculares, é importante que se façam estudos mais aprofundados, com o objetivo de estabelecer dosagens e posologia. O conhecimento científico obtido até agora não justifica o consumo indiscriminado da bebida.

Também deve-se levar em conta a possível presença de fatores que possam diminuir ou mesmo anular os efeitos benéficos do vinho: agrotóxicos empregados no cultivo da videira; contaminantes químicos, intencionais ou não; metanol; adulterantes (corantes entre outros), e contaminantes de origem biológica, como toxinas de fungos. A longo prazo o consumo de vinhos contaminados pode ser mais prejudicial do que benéfico.

Até agora, a viticultura tinha como principal objetivo a satisfação sensorial, ou seja, uma importância do ponto de vista gastronômico. As descobertas recentes apontam novos caminhos para essa atividade. Poderiam ser fornecidos “selos de aprovação” aos vinhos, como já ocorre com margarinas, sal e outros produtos destinados a dietas específicas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Cultivo da videira

As videiras preferem climas secos com temperaturas entre 10° e 40°C. Em regiões de temperatura mais baixa, o ciclo de produção permite uma safra por ano, enquanto sob temperaturas mais elevadas, podem-se ter duas safras/ano. As uvas são muito sensíveis a ventos fortes. A videira adapta-se a diversos tipos de solos, desde que sejam ricos em matéria orgânica, e não muito úmidos.

A escolha da cultivar (variedade) depende do destino da produção (mesa, vinho ou suco).

Figura 1.: tabela de cultivares de uva e principais características:

CULTIVAR	FINALIDADE	CACHOS	BAGAS
Itália (Piróvano 65)	mesa	cônicos e semi-soltos	grandes, de cor verde-amarelado e alongadas
Niágara branca	Mesa, alguns vinhos brancos de grande aceitação no Brasil	pequenos a médios, com 12 a 15 cm de comprimento, de aspecto cilíndrico	esféricas e branco-esverdeadas.
Niágara rosada	mesa, também para vinho rosado doce	pequenos a médios, com 12 a 15 cm de comprimento, de aspecto cilíndrico	esféricas e rosadas
Rubi (Itália)	mesa	cônicos e semi-soltos	coloração rosada e alto teor de açúcar.
Diamante negro (Piróvano 87)	mesa	grandes e alongados, muito sensíveis ao sol	bagas grandes, arredondadas e de cor preta.
Ferral roxa	mesa	grandes e longos	grandes, ovaladas e de cor rosa-escuro, alto teor de açúcar quando maduras.
Isabel	mesa,	grandes	pequenas,

(Isabella) é a cultivar mais difundida no Brasil, especialmente no Rio Grande do Sul para a produção de vinhos.	geléias, vinho ou suco	e cilíndricos.	pretas e esféricas.
Couderc 13	vinho branco	médios a grandes, semi-soltos e de formato cônico	branco-esverdeadas, de formato esférico
Riesling itálico	vinho branco	pequeno a médio, cilíndricos a cônicos	brancas, com pontuações
Trebiano	vinho branco	médios ou grandes	médias e esféricas, branco-esverdeadas.
Cabernet franc	vinho tinto	grandes	pretas, esféricas e pequenas
Concord (Niágara preta)	mesa, vinho tinto e suco	médio a grande	médias, redondas e pretas
Folha de figo (Bordô)	vinho tinto e suco	pequeno a médio	médias e pretas
Jacques ou Jacquez	vinho tinto	tamanho médio a grande	esféricas, de cor preta
Merlot	bastante cultivada no Rio Grande do Sul, considerada uma das melhores para a produção de vinho tinto	médio a pequeno e cônico	tamanho médio, redondas e pretas.

A área para viticultura deve estar distante de áreas úmidas, baixadas, acíves acentuados (acima de 20%), solos compactados e rasos. Em solos muito arenosos, recomenda-se incorporar matéria orgânica para melhorar a retenção de umidade e dos fertilizantes. O terreno deve ser preparado por meio de: limpeza da área (no mínimo, seis meses antes do plantio); subsolagem ou aração profunda; análise do solo (pelo menos três meses antes); calagem (dois meses antes) procurando atingir o pH a 6,0. O espaçamento entre as mudas depende da topografia do terreno,

exposição ao sol, vigor da cultivar/porta-enxerto, fertilidade do solo e sistema de condução.

A poda é uma prática que deve sempre ser utilizada na cultura da videira, tanto para a formação da planta quanto para a formação dos ramos produtivos. A poda objetiva manter o equilíbrio entre as partes vegetativas e produtivas da planta, regulando a produção e melhorando as condições fitossanitárias.

A videira necessita de dois tipos básicos de adubação: a de correção (para corrigir a fertilidade do solo e repor os nutrientes absorvidos pela planta durante o ano) e a de manutenção ou de produção (para repor os nutrientes extraídos pela planta, compreendendo nitrogênio, fósforo e potássio). A adubação orgânica pode ser utilizada, pois favorece tanto as características químicas quanto físicas e biológicas do solo, além de reduzir a quantidade de fertilizantes químicos.

A videira pode ser propagada por via sexual (semente) ou via assexual por meio de estacas, mergulhia e enxertia. A propagação por via sexual é usada em programas de melhoramento, não sendo indicada para plantios comerciais, pelo longo tempo que leva para a formação das plantas e pela variabilidade.

A irrigação do vinhedo é fundamental para o aumento da produção. São recomendados métodos de irrigação localizada, tais como o gotejamento e a microaspersão, que permitem a aplicação controlada de água e nutrientes com menor risco de problemas fitossanitários, além de poderem ser automatizados. A falta de água durante a fase de formação e crescimento dos cachos e das bagas afeta diretamente a produção dos frutos.

A maturação dos cachos ocorre de 110 a 130 dias do início da vegetação ou de 85 a 90 dias do início da floração. Os cachos devem ser colhidos maduros, sendo o ponto de colheita um dos aspectos fundamentais para a obtenção de frutos de qualidade adequada a cada finalidade. A colheita é feita manualmente, com cuidados no manuseio do cacho. O manuseio inadequado e grosseiro dos frutos provoca rachadura das bagas, propiciando a entrada de fungos. Após a colheita deve-se transportar a produção a um local (barracão) a fim de eliminar os cachos contaminados por fungos e danificados; separar os cachos por peso e diâmetro das bagas; embalar adequadamente os cachos em caixas com uma folha de papel glassine ou de seda para protegê-los. A produtividade média da uva pode chegar a

30 ou 40 t/ha/ano, dependendo das condições climáticas, irrigação e manejo. (FONTE: UNIV. FEDERAL DE LAVRAS, MANUAIS TÉCNICOS.)

2.2 Compostos fenólicos de *Vitis vinifera* L. e vinhos

As propriedades antioxidantes de certos compostos encontrados em alimentos têm atraído a atenção para a nutrição preventiva, por sua já comprovada ação contra o dano oxidativo, relacionado a importantes doenças como envelhecimento, câncer e doenças cardiovasculares. Os flavonóides são os antioxidantes vegetais mais representativos, presentes em frutas, legumes, sementes, flores e folhas, constituindo assim parte da dieta humana. Apesar da atividade *in vivo* dos flavonóides ainda não estar bem esclarecida, uma vez que é difícil estabelecer correlações entre os estudos farmacológicos de flavonóides (envolvendo experimentos com animais) e o seu consumo através da alimentação, existe a possibilidade a médio e longo prazo, do emprego de concentrados ricos em flavonóides pela população (YUNES & CALIXTO, 2001). Alguns flavonóides são obtidos do consumo como alimento da uva e do vinho como: flavonóis (kaempferol, quercetina, miricetina), flavanóis (catequinas e derivados), antocianidinas (malvidina, cianidina).

Aos compostos fenólicos de uva, como os ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzoicos e hidroxicinâmicos), os polifenóis e os flavanóides, são atribuídas diversas atividades biológicas no ser humano. Os taninos, de alto peso molecular, estão presentes nos vinhos e dão o sabor adstringente. Os de baixo peso molecular tendem ao sabor amargo. As flavonas, flavanonas, flavanóis, catequinas e antocianinas formam o grupo dos flavanóides. Protegem contra a oxidação do LDL-colesterol através da redução de radicais livres, quelação de íons metálicos e regeneração de alfa-tocoferol. Atuam também contra radicais livres, alergias, inflamações, úlceras, virose, tumores e hepatotoxinas. Inibem agregação plaquetária, reduzindo as cardiopatias e trombooses e a síntese de estrógeno. As antocianidinas são flavanóides solúveis em água e são consideradas antioxidantes *in vitro*, podendo apresentar propriedades antioxidante e antimutagênica *in vivo*.

Catequinas, flavanóides, antocianinas e ácidos fenólicos estão presentes no vinho e apresentam ação antioxidante (ANJO, 2004).

Proantocianidinas são uma classe de bioflavonóides polifenólicos diferentes quanto à estrutura química e farmacologia, amplamente distribuídos em frutas, legumes, castanhas, sementes, flores e cascas. São antioxidantes naturais que possuem comprovada ação contra radicais livres e stress oxidativo. Para uma proantocianidina ou um bioflavonóide ser considerado um antioxidante este deve satisfazer duas condições básicas (KUMPULAINEN & SALONEN, 1999): 1. quando presente em baixas concentrações em relação ao substrato a ser oxidado, ele pode retardar ou prevenir a autooxidação ou o dano oxidativo causado por radicais livres; 2. o produto formado pode ser estabilizado através de ligações intramoleculares.

Apesar das proantocianidinas serem comuns nos alimentos, faltam dados sobre o consumo das mesmas através da dieta. Estatísticas norte-americanas de consumo de alimentos estimam uma ingestão diária média de proantocianidinas pela população dos EUA na faixa de 57.7 mg/pessoa (GU e col., 2004). Do total de proantocianidinas contidas nos alimentos, a contribuição de monômeros, dímeros, trímeros e polímeros superiores aos trímeros foi de 7,1, 11,2, 7,8 e 73,9%, respectivamente. As maiores fontes de proantocianidinas no estudo norte-americano foram: maçã (32%), chocolate (17,9%) e uvas (17,8%). Crianças na faixa de 2 a 5 anos de idade, e homens acima dos 60 anos foram os que apresentaram maior ingestão diária de proantocianidinas (68,2 e 70,8 mg/pessoa), devido ao maior consumo de frutas por esses dois grupos. Baseado em recomendações da Academia Americana de Pediatria, para crianças de 4 a 6 meses de idade foi recomendada uma ingestão diária de proantocianidinas de 1,3 mg, e de 26,0 mg para crianças de 6 a 10 meses. O estudo ainda reforça que as proantocianidinas respondem pela maior parte dos flavonóides ingeridos na dieta ocidental.

Os compostos fenólicos dos alimentos originam-se de uma das principais classes de metabólitos secundários nas plantas, e sua ocorrência em tecidos animais é devida à ingestão de alimentos vegetais. São essenciais para o crescimento e reprodução das plantas, além do efeito contra patógenos. São importantes para a pigmentação das plantas. Plantas feridas podem secretar compostos fenólicos para a defesa.

A presença de polifenólicos em produtos vegetais confere a estes propriedades, tais como a adstringência, poder antioxidante, ou mesmo poder antinutricional. Antocianinas polifenólicas são responsáveis pelas cores laranja, vermelho, azul, violeta e roxo de muitas espécies vegetais e derivados.

Vários flavonóides de alimentos inibem crescimento tumoral, por vários mecanismos prováveis: modulação de isoenzimas do citocromo P450 levando à inibição da ativação metabólica de agentes carcinogênicos; inibição de agentes carcinogênicos em si; inibição da geração de espécies de oxigênio reativas e seqüestro das mesmas; inibição da cascata do ácido araquidônico; inibição da atividade da proteína quinase C e outras quinases; redução da biodisponibilidade de agentes carcinogênicos.

Os compostos fenólicos são componentes importantes nos vinhos, contribuindo para as características sensoriais como cor, sabor, adstringência e dureza do vinho, por ação direta ou por interação com proteínas, polissacarídeos ou outros compostos fenólicos. Também são considerados importantes para a higiene do vinho, por sua ação bactericida, e são importantes para o envelhecimento do vinho.

A composição fenólica do vinho depende do tipo de uva usada para vinificação, extração do suco, processo de vinificação e de reações químicas que ocorrem durante o envelhecimento. Barris de madeira como o carvalho também respondem pelo conteúdo de fenóis do vinho, já que no contato com a madeira vários fenóis simples e taninos hidrolisáveis passam para o vinho. A composição fenólica também é alterada pela levedura, como resultado de conversão de substâncias não fenólicas, e solubilização e extração de fenólicos pelo etanol produzido durante a fermentação.

Os compostos fenólicos de vinho incluem comumente derivados dos ácidos hidroxibenzóico e hidroxicinâmico, flavonóides tais como flavan-3-óis, flavan-3,4-dióis, antocianinas e antocianidinas, flavonóis, flavonas e taninos condensados. Vinhos brancos tendem a apresentar menor teor de fenólicos se comparados aos tintos. A proporção das diferentes classes de compostos no vinho depende primariamente da idade do vinho.

Vinhos jovens contêm principalmente fenólicos de baixo a médio peso molecular, enquanto vinhos mais velhos contêm mais fenólicos polimerizados. Entre

os compostos fenólicos simples presentes nos vinhos encontram-se predominantemente catequinas, epicatequinas, procianidinas B2, B3 e B4, quercetina e ácido gálico.

O conteúdo total de fenólicos no vinho depende de uma série de fatores como variedade da uva (vermelha ou branca); tipo da extração; inclusão ou eliminação de partes específicas como casca, polpa ou sementes, na etapa anterior à fermentação; se houve ou não aquecimento das cascas; processo de vinificação (temperatura e tempo de maturação), e envelhecimento. Longos períodos de fermentação, em que sementes e casca ficam imersos, levam à obtenção de níveis mais altos de fenólicos, com o álcool produzido agindo como líquido extrator.

A vinificação começa com o esmagamento das uvas, que expõe as partes sólidas da fruta ao seu próprio suco. A extração de fenólicos é mínima na manufatura de vinhos brancos, em que o contato do suco com as cascas, talos e sementes é justamente um fator indesejável e deve ser evitado. Os polifenóis são os principais responsáveis pela adstringência e amargor em vinhos brancos, e agem como substratos em processos de oxidação. Na produção de vinhos vermelhos, as cascas são deixadas, sendo que esta diferença é responsável pelo maior teor de compostos fenólicos. Porém, o esmagamento excessivo com grande desgaste das partes sólidas leva à extração de fenólicos adstringentes, prejudicando a qualidade do vinho.

Durante o envelhecimento do vinho, os níveis de antocianidinas tendem a cair de forma progressiva e irreversível, devido à polimerização com taninos. Formam-se pigmentos poliméricos que são menos sensíveis às mudanças de pH. As formas poliméricas de pigmentos respondem por cerca de 50% da densidade de coloração de vinhos jovens (no primeiro ano), mas esta porcentagem sobe para 85% em dez anos (SHAHIDI & NACZK, 1995).

O termo antocianina originalmente designava a substância responsável pela coloração de algumas flores (do grego anthos, flor, e kuanos, azul). Hoje o nome se aplica a um grupo de pigmentos solúveis em água, que conferem coloração vermelha, azul, roxa, rosa, ou violeta da maioria das flores e frutos. Estes pigmentos ocorrem na natureza como glicosídeos (as antocianinas). Suas agliconas (as antocianidinas) derivam do cátion 2-fenilbenzopirílio (também conhecido por flavílio).

Quimicamente, estas moléculas fazem parte do vasto grupo dos flavonóides. Na origem biossintética, as antocianinas derivam do metabolismo dos flavonóides.

As antocianinas podem ser utilizadas na indústria alimentícia em substituição aos corantes sintéticos, devido ao seu alto poder de coloração e sua relativa baixa toxicidade. Na prática médica, as aplicações terapêuticas das antocianinas se limitam ao tratamento de distúrbios vasculares. O mercado oferece extratos de drogas ricas em antocianinas para a preparação de formulações destinadas ao tratamento de sintomas ligados à fragilidade venosa e capilar.

As antocianinas são solúveis em água e álcoois, insolúveis em solventes apolares orgânicos, e instáveis em meio neutro ou alcalino. Geralmente são extraídas com um álcool (de preferência etanol, se for destinado para uso medicinal ou alimentício), na presença de ácido clorídrico em baixa concentração (0,1 a 1 %). Também pode ser empregado um ácido fraco (acético, tartárico ou cítrico), quando se quer evitar a desacetilação ou esterificação do pigmento. Soluções de antocianinas são bastante instáveis, e devem ser mantidas sob atmosfera de nitrogênio, no escuro e a baixa temperatura. Antocianinas são sensíveis ao oxigênio, calor, luz e são susceptíveis a ataques nucleofílicos.

Extratos contendo antocianinas podem ser obtidos industrialmente por métodos de extração em meio aquoso na presença de dióxido de enxofre, seguido de acidificação para regenerar as antocianinas. A separação é obtida por técnicas de cromatografia. A análise química das antocianinas pode ser feita por HPLC.

Testes em animais demonstram que as antocianinas diminuem permeabilidade e fragilidade capilares (assim como os flavonóides em geral). A atividade dos glicosídeos parece estar ligada à participação do colágeno no controle da permeabilidade da parede vascular. Isto pode ocorrer em parte devido a uma inibição das enzimas proteolíticas (elastase, collagenase), o que de fato vem sendo comprovado *in vitro*.

A cor das folhas de uva também está relacionada a uma alta concentração de antocianinas, que é máxima quando os frutos estão maduros (podendo chegar a 0,3 % do peso seco, em alguns cultivares). Os principais constituintes são 3-O-glicosídeos de cianidina e peonidina (BRUNETON, 1999).

O resveratrol possui fórmula molecular $C_{14}H_{12}O_3$, peso molecular 228,2, apresenta-se no estado sólido a 25° C. É solúvel em DMSO. Desempenha vários

papéis farmacológicos incluindo: atividade antiproliferativa de células epiteliais de mamas humanas; agonista para receptores estrogênicos; Inibe ribonucleotideo sintetase e síntese de DNA; inibe síntese de eicosanóides; induz apoptose, inibe proteína quinase D in vitro e in vivo. Por se tratar de produto em estudo para avaliação das atividades farmacológicas e toxicológicas, devem-se tomar cuidados no uso e manuseio. (Fonte: Nota da Internet. Disponível em: <http://www.biomol.com/SiteData/docs/productdata/fr104.pdf> - acesso em 09/09/2004).

2.3 Biossíntese

Os compostos fenólicos têm importantes funções na planta: atraem animais, para polinização ou dispersão de sementes; são importantes para proteger as plantas contra os raios UV, insetos, fungos, vírus e bactérias; acredita-se também que as ligninas tenham sido fundamentais para o desenvolvimento do sistema vascular vegetal, dando rigidez aos vasos. Esses compostos são sintetizados a partir da via do ácido chiquímico (principal) e a via do ácido mevalônico, menos significativa.

O ácido chiquímico é formado pela condensação de dois metabólitos da glicose, o fosfoenolpiruvato e a eritrose-4-fostato. No próximo passo o ácido chiquímico e o fosfoenolpiruvato se unem formando ácido corísmico que por sua vez gera os aminoácidos aromáticos (triptofano, fenilalanina e tirosina) que são precursores de vários alcalóides. Um dos primeiros grupos de compostos fenólicos formados a partir do ácido corísmico são os fenilpropanóides, também precursores da lignina (que é na verdade um polímero altamente ramificado de fenilpropanos).

A via do ácido chiquímico é presente em plantas, fungos e bactérias, e sua principal enzima é a fenilalanina amônio liase (PAL). Essa enzima retira uma amônia da fenilalanina formando o ácido cinâmico. A PAL é regulada por fatores ambientais como o nível nutricional, a luz (pelo efeito do fitocromo) e infecção por fungos.

Os flavonóides representam uma importante classe de compostos derivados da PAL, de importância muito grande nas angiospermas, principalmente na sinalização entre plantas e outros organismos e na proteção contra UV. Entre os compostos que as plantas utilizam para colorir suas flores são as antocianinas, uma

classe de flavonóides. As antocianinas são glicosídeos de flavonóides. A aglicona (molécula sem o açúcar) é conhecida como antocianidina. As antocianinas são bastante solúveis e se acumulam nos vacúolos das células das pétalas. Elas são transportadas para os vacúolos por intermédio de glutathione-S-transferase (GST) e os transportadores ABC. Para que haja biossíntese de flavonóides, além da ação da PAL é necessária a atuação da chalcona sintase (CHS). Algumas espécies vegetais sofreram uma mutação nessa enzima, o que deu origem a acumulação de estilbenos, uma classe de compostos relacionados aos flavonóides; um estilbeno de grande importância é o resveratrol.

A enzima CHS é necessária para que haja formação de antocianinas, os flavonóis, os taninos condensados e os isoflavonóides. Os flavonóis são os próprios precursores de antocianinas e dos taninos condensados, contudo, por si só absorvem a radiação UVB (280-320 nm) para proteção das plantas. Um conhecido exemplo de flavonol é a quercetina. Os isoflavonóides são também conhecidos como fitoalexinas, uma classe de compostos com ação antipatógenos ou inseticida.

Os taninos condensados são compostos fenólicos solúveis em água com massa molecular entre 500 a 3.000 Daltons. Esses compostos são responsáveis pela adstringência de muitos frutos. Taninos são defesas contra pragas pois eles se ligam a proteínas digestivas dos insetos. Esses compostos também são denominados protoantocianidinas devido ao fato de produzirem pigmentos avermelhados (antocianidinas), após degradação.

2.4 Fatores ambientais

A produção de compostos fenólicos pela videira sofre forte influência do clima, como tem sido observado por exemplo em regiões produtoras de vinhos de altitude no sul do Brasil. A altitude elevada, na latitude de 28°, propicia a ocorrência de condições climáticas diferenciadas em relação ao restante do país o que proporciona um deslocamento de todo o ciclo vegetativo da videira. Em tais condições os níveis pluviométricos são bem menores que nas regiões tradicionalmente produtoras, permitindo com isso uma maturação, principalmente fenólica, mais completa.

O clima particular é responsável por uma série de fenômenos metabólicos que por sua vez respondem pela diferenciação dos vinhos destas regiões,

principalmente no que diz respeito à composição fenólica das uvas e conseqüentemente dos vinhos. As variações hormonais nas plantas durante o ciclo vegetativo induzem o início ou término das diferentes fases do desenvolvimento, e estas regem a produção e a armazenagem dos diversos compostos químicos presentes nos vinhos. As baixas temperaturas noturnas determinam a parada de crescimento vegetativo e o início da maturação com acúmulos de açúcar e de substâncias fenólicas assim como de alguns precursores de aroma.

No período que antecede a mudança de cor das bagas ocorre uma redução da concentração dos hormônios do crescimento, como as auxinas, e é a partir desta fase que inicia o surgimento do ácido abscísico, determinante da coloração das bagas. Caso isto ocorra paralelamente ao crescimento dos ramos (por exemplo devido à ocorrência de temperaturas elevadas, indisponibilidade hídrica e nitrogênio no solo), as bagas se colorem tardiamente; conseqüentemente o período de maturação é reduzido, produzindo uma uva de menor qualidade. No caso dos vinhedos de altitude, a redução drástica do crescimento vegetativo exerce efeito contrário.

A síntese de compostos fenólicos está ligada ao metabolismo dos açúcares e do nitrogênio, sendo o açúcar de importância vital no acúmulo de compostos fenólicos. Depois da mudança de cor das bagas, que marca o início da maturação, a principal mudança metabólica é a redução da via da glicólise e conseqüentemente da produção de ácido málico. A partir deste momento o açúcar é armazenado pela célula e não mais consumido; compostos fenólicos podem então se acumular por vias metabólicas alternativas.

Alterações hormonais na planta fazem com que, pela via das pentoses (onde normalmente a fenilalanina é direcionada para o acúmulo de proteína, e portanto ao crescimento vegetativo), haja a formação da fenilalanina-amoniolase (PAL) que é a enzima ligada ao aparecimento da coloração das bagas.

Esta via metabólica, agora alterada, leva à formação de lignina para reserva da planta, e para a chalcona, precursor comum dos taninos, flavonóides e antocianidinas, que sem a concorrência do crescimento vegetativo, recebem sua cota de energia de forma redobrada, via glicólise e via pentose. A fenilalanina portanto concorre tanto para a proteossíntese durante o crescimento da planta como

para a formação fenólica via chalcona. A redução do crescimento vegetativo, graças ao desequilíbrio hormonal, favorece assim o acúmulo de compostos fenólicos.

As uvas da cultivar Cabernet Sauvignon cultivadas nos climas de altitude apresentam como características marcantes e diferenciadas a maturação fenólica completa. Observou-se também tonalidade escura nas sementes, o que pode ser uma evidência da maturação completa dos taninos. O acúmulo de açúcar das uvas nos locais de altitude foi equivalente ao dos demais locais de produção de uva do sul do Brasil, uma vez que as baixas temperaturas no final do período de maturação não estimulam a produção de açúcar pela via das hexoses, favorecendo a via das pentoses na produção de compostos fenólicos. Análises cromatográficas destes elementos estão em fase de execução. Os vinhos de altitude apresentam coloração de boa intensidade, com valores de 1,4 a 3,6 vezes mais antocianinas considerando-se a soma de cianidina, malvidina e delfinidina, se comparados com vinhos provenientes de uvas produzidas a 650 m de altitude (ROSIER, X Congresso Brasileiro de Viticultura e Enologia).

A produção de resveratrol e outros estilbenos, entre os quais o piceatanol e viniferina, é induzida pela radiação solar. Métodos de irradiação pós-colheita de uvas com raios UV-C vem sendo utilizados para avaliar a capacidade produtora de diferentes variedades de uva, permitindo detectar as variedades com potencial de produção de vinhos com alto teor destes compostos (CANTOS e col., 2003).

A síntese do resveratrol ocorre particularmente na casca, durante infecção fúngica, fermento ou radiação UV, e apenas traços estão presentes na polpa da uva. Vinho tinto contém muito mais resveratrol que vinho branco, devido ao contato da casca durante a fermentação. Um estudo piloto foi conduzido para investigar a viabilidade de desenvolver leveduras com a habilidade de produzir resveratrol durante a fermentação, tanto no vinho tinto quanto no branco, por meio de alterações na via metabólica dos fenilpropanóides em *Saccharomyces cerevisiae* (BECKER e col., 2003).

As videiras sofrem o ataque de uma série de doenças fúngicas, algumas das quais foram enumeradas na 7.^a Reunião Itinerante de Fitossanidade do Instituto Biológico, em Indaiatuba, SP, 2002.

Antracnose: conhecida como olho de passarinho, negrão, varíola ou carvão; causada pelo fungo *Elsinoe ampelina* (de Bary) Shear (*Sphaceloma ampelinum* de Bary); ataca toda a parte aérea da planta, provocando pequenas manchas castanho escuras nas folhas com aspecto de queimadas nas extremidades; leva à morte dos ramos e finalmente enrugamento com rachaduras de bagas.

Míldio: doença de maior importância para a viticultura, conhecida como mofo branco; causada pelo fungo *Plasmopara viticola* (Berk & Curtis) Berl & de Toni. Ataca todos os órgãos verdes e tenros da planta tais como ramos, brotos, flores, bagas e principalmente as folhas, onde aparecem inicialmente manchas com aspecto de mancha de óleo; posteriormente há um crescimento pulverulento de cor branca na face inferior da folha, que não sai ao toque do dedo. Em ataques intensos leva à desfolha da planta. Os ramos se deformam, as flores secam e caem. As bagas ficam cobertas de um pó acinzentado conhecido como podridão parda.

Oídio: doença de relativa importância causada pelo fungo *Uncinula necator* (Schw.) Burril (*Oidium tucherii* Berk), ataca todos os órgãos verdes e tenros da planta, nas folhas ocorre um pó branco acinzentado em ambas as faces, que sai com o toque do dedo (ao contrário do míldio). A frutificação é reduzida em função da queda de flores, e os frutos racham.

Manchas das folhas: Ocorre no final do ciclo da videira, levando à desfolha. Causada pelo fungo *Mycosphaerella personata* Higgins (*Pseudocercospora vitis* (Lév.) Speg. – sinonímia de *Isariopsis clavispora* (Berk & Curtis) Sacc.). Aparecem nas folhas manchas irregulares de 2 a 20 mm de diâmetro, inicialmente avermelhadas e depois escuras, circundadas por um halo amarelo; estas levam à necrose do limbo foliar.

Declínio da Videira: Causada pelo fungo *Eutypa lata* (Pers.:Fr.) Tul. & C. Tul. (*Libertella blepharis* A. L. Smith). Ocorre um encurtamento dos internódios podendo levar ao secamento das folhas basais dos ramos; os brotos não se desenvolvem e as folhas ficam pequenas e deformadas; nos troncos e ramos ocorre uma podridão seca, apresentando em corte transversal uma coloração escura em forma de V. O patógeno penetra na planta através de ferimento, causado por capina, poda, etc.

Podridão Amarga: Causada pelo fungo *Greeneria uvicola* (Berk & Curtis) Punithalingam (sinonímia de *Melanconium fuligineum* (Scribner & Viala) Cav.). Típica

das uvas maduras, provoca manchas pardas que evoluem para anéis concêntricos, levando ao apodrecimento e queda das bagas, com um sabor amargo.

Podridão da Uva madura: causada pelo fungo *Glomerella cingulata* (Stonem.) Spauld. & Schrenk (*Colletotrichum gloeosporioides* (Penz), Penz e Sacc). Caracteriza-se por pequenas manchas circulares de cor marrom, passando a pardo-avermelhadas, apresentando massas de conídios (o que a diferencia da Podridão amarga); as bagas apresentam enrugamento e desprendem-se do cacho.

Podridão Negra: causada pelo fungo *Guignardia bidwelli*, afeta todos os órgãos verdes. Aparecem manchas irregulares nas folhas com centro castanho e bordas com margem avermelhada. Nos ramos aparecem manchas ovaladas, alongadas e deprimidas, com conídios de cor escura.

Mofo cinzento: causada pelo fungo *Bortyotinia fuckeliana* (de Bay) Whetzel (*Botrytis cinerea* Pers.: Fr.). Pode infectar os botões de ramos novos, tornando-os marrons e secos.

Seca dos ramos (Botriodipladiose): Causada pelo fungo *Botryodiplodia theobromae* Pat (sin. *Diplodia natalensis* Pole Evans.); leva a um definhamento progressivo das videiras, que culmina com a morte dos ramos no início do verão.

Murcha de fusarium: causado pelo fungo *Fusarium oxysporum* Schl. F. sp. Herbemontis Tocchetto. Causa redução no crescimento das plantas, seca de ponteiros, amarelamento das folhas, escurecimento dos vasos do xilema.

Cancro da Videira: causada pelo fungo *Dothiorella* sp. Causa o aparecimento de cancos nos troncos, nos ramos, superbrotamento e folhas deformadas, podendo se confundir com o Declínio da Videira.

Excoriose: causada pelo fungo *Phomopsis viticola* e ocorre em casos em que na época da brotação a planta fica molhada por vários dias. Surgem pequenas manchas circulares nas folhas, que escurecem.

Podridão das raízes: Causada por *Armillaria mellea* ou *Phytophthora* sp. As plantas ficam debilitadas, apresentando encurtamento de entrenós dos ramos, brotos murchos que secam e finalmente morrem.

Como visto, uma larga variedade de fungos patógenos atacam a videira causando prejuízos ao crescimento e afetando a qualidade do vinho. Alternativas naturais vêm sendo estudadas visando o combate de tais pragas.

Nesse sentido o estudo mais extensivo das reações de defesa da videira poderiam fornecer uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos, e assim aproveitá-los na agricultura.

As fitoalexinas, o resveratrol e seus derivados, parecem ser uma importante reação de defesa. Genes ligados à estilbeno sintase (enzima chave na síntese do resveratrol) isolados do genoma da videira já foram transferidos para outras plantas como tabaco, arroz, trigo, e tomate. Foram relatados aumentos significantes na tolerância dessas plantas a vários patógenos como *Botrytis cinerea*, *Pyricularia oryzae* e *Phytophthora infestans*. O gene citado foi também instalado em videiras geneticamente modificadas, cujas folhas foram inoculadas com esporos de *Botrytis*. Foram encontrados níveis de resveratrol 20 a 100 vezes superiores aos das plantas controle, em testes *in vitro*, o que estaria relacionado à maior resistência, com redução dos sintomas macroscópicos e queda na evolução da doença, comparado às plantas normais. Esta técnica de modificação genética tem sido uma ferramenta interessante no estudo da relação entre diferentes espécies de plantas e fungos contaminantes.

2.5 Controle de qualidade

O trans-resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxiestilbeno) é o isômero mais ativo, relacionado à prevenção do câncer, e o vinho vermelho é a principal fonte. O emprego de HPLC c/ detecção no UV foi descrito como um método que permite uma análise de várias amostras em pouco tempo (RATOLA e col. 2004), o que é fundamental para laboratórios de controle de qualidade. São observados níveis claramente maiores de trans-resveratrol nos vinhos tintos, enquanto que nos brancos os teores situam-se abaixo do limite de detecção do método. Ocorre uma notável variação nos teores de resveratrol em função das condições de cultivo (fatores ambientais e locais), variedade das uvas e técnicas de processamento.

Um método aprimorado de HPLC de fase reversa foi descrito para detectar isômeros livres de resveratrol (KOLOUCHOVA-HANZLIKOVA, 2004). Fatores importantes relativos à análise química do resveratrol foram investigados, como a isomerização da solução padrão de resveratrol à luz difusa (que atua como catalisador da reação). O equilíbrio entre as formas isoméricas trans- e cis- foi

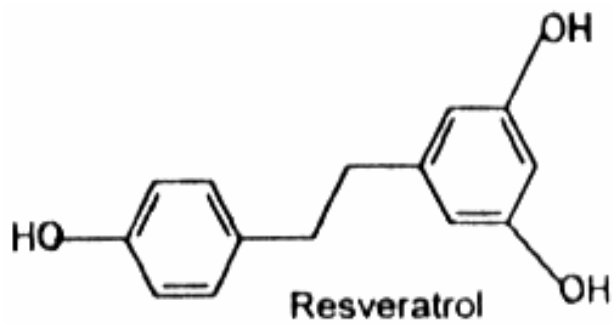
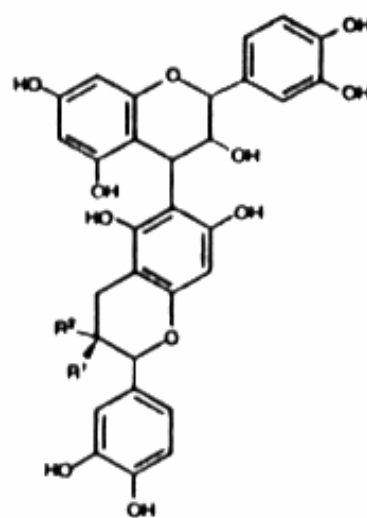
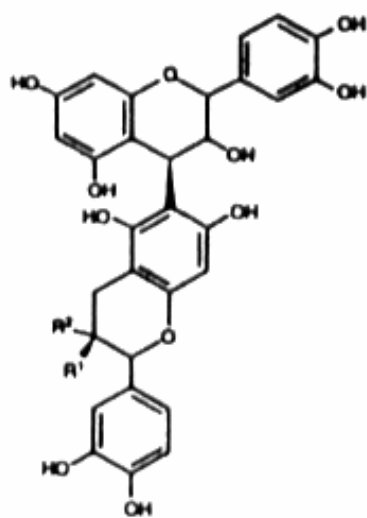
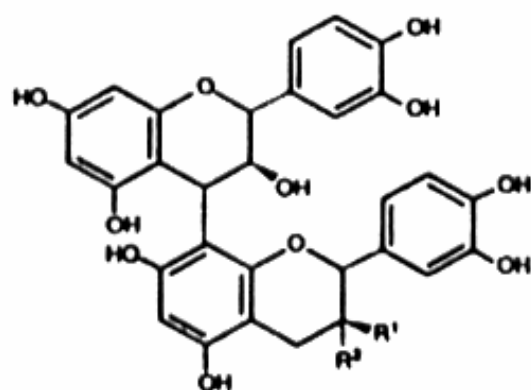
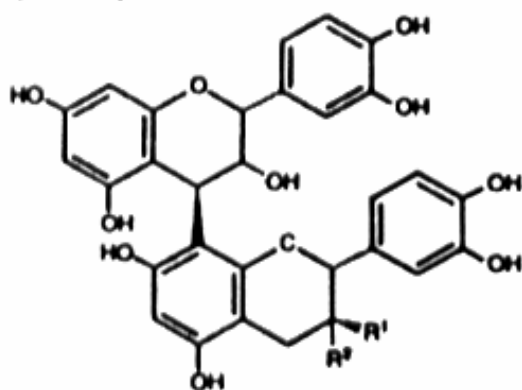
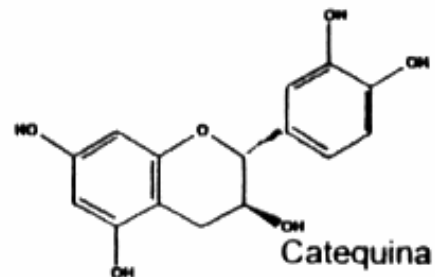
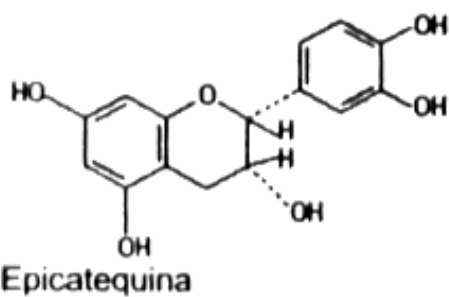
atingido após 5h de exposição à luz solar difusa, e não foi influenciado significativamente pela temperatura (30-60 °C). Foi observada linearidade na faixa de concentração de 0,01 a 10 mg/l. O limite de detecção foi de 3 mg/ml para o trans-resveratrol e de 15 mg/ml para o cis-resveratrol.

Polifenóis podem facilmente sofrer reações de oxidação de origem química ou enzimática. Ambas reações podem induzir uma polimerização progressiva dos fenóis levando, nos estágios avançados, a um escurecimento do produto. Em muitos casos, a oxidação dos polifenóis deve-se em grande parte ao modo de processamento. Por esta razão poder-se-ia supor que frutas processadas tenham menor poder antioxidante in vivo, e portanto tragam menos benefícios à saúde do que os frescos. O escurecimento enzimático e químico, causado pelas operações de processamento como corte, retirada da casca, trituração, armazenamento, etc. pode levar à diminuição das propriedades antioxidantes dos compostos fenólicos em diversos graus. Qualquer tratamento tecnológico visando à inativação enzimática pode inibir o escurecimento e manter a atividade inicial inalterada. No entanto, são necessários mais estudos para que essa correlação seja esclarecida mais a fundo (JOHNSON & FENWICK, 2000).

O risco de contaminação por ocratoxina A pode ocorrer em vários vinhos, de diversas origens, mesmo em países desenvolvidos (MICELI e col., 2003).

Ocratoxina A, presente em suco de uva, polpas de uvas congeladas, e vinhos, têm importância em saúde pública, devido aos danos à saúde humana. ROSA e col. (2004), analisando diversos produtos derivados de uva do comércio, encontraram níveis de ocratoxina A dentro dos limites aceitáveis. A ocorrência da ocratoxina A e outros contaminantes é importantíssima para a saúde pública, pois além de ser tóxica pode anular os efeitos benéficos do vinho.

Fig. 2: principais compostos fitoquímicos de *Vitis vinifera* L.



2.6 Atividade farmacológica

FENG e col. (2002) realizaram um estudo da interação entre o resveratrol e o etanol sobre a produção de fatores pró-inflamatórios de macrófagos peritonias murinos ativados por endotoxinas. O resveratrol e o etanol agem sinergicamente inibindo a produção de óxido nítrico. O resveratrol a doses maiores inibiu a produção de interleucina 6, e este efeito foi potencializado pelo etanol. O resveratrol suprime a produção de óxido nítrico de modo dose-dependente; quando associado o etanol, o efeito é sinérgico. A mesma dose de resveratrol que inibe de modo significativo a produção de óxido nítrico, tem fraco efeito sobre a produção de interleucina-6, contudo pode aumentar o efeito inibidor do álcool sobre a produção de interleucina-6. Uma explicação para o sinergismo entre os compostos seria o fato que o etanol aumenta a incorporação de resveratrol pelas células. Outro ponto importante é que o efeito inibidor do etanol sobre a produção de TNF-alfa não foi aumentado por maiores concentrações de etanol; ao contrário, etanol a maiores doses pode promover aumento da produção de TNF-alfa; o etanol tem o mesmo comportamento sobre a produção de outra citocina inflamatória, interleucina-12. Os componentes do vinho resveratrol e etanol podem agir juntos diminuindo fatores inflamatórios como óxido nítrico e interleucina-6. Entretanto, eles também aumentam a produção de outros fatores inflamatórios/imunoestimulatórios, como interleucina-1.

Efeitos de uma dieta rica em fibra de uvas sobre as concentrações de antioxidante (glutathione), atividades de enzimas antioxidantes (catalase, glutathione redutase, glutathione peroxidase, superóxido dismutase) em preparados de fígado, e capacidade antioxidante no fígado e plasma por meio de ensaios FRAP e ABTS (ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolona-6-sulfônico) foram investigados em ratos Wistar (ALIA e col. 2003). Os potenciais efeitos protetores contra stress oxidativo da fibra dietética antioxidante (AODF) de uva foram testados em ratos submetidos ao stress oxidativo agudo induzido por paracetamol. Alimentando os ratos com AODF por 3 semanas não houve modificação da atividade antioxidante do plasma. Houve aumento da atividade da glutathione peroxidase, mas não afetou a atividade das outras enzimas, nem das concentrações de glutathione no fígado.

O uso de produtos dietéticos de origem botânica visando a proteção da pele dos efeitos biológicos adversos da radiação UV solar vem recebendo interesse

considerável. A suplementação diária de proantocianidinas extraídas de sementes de uva (GSP) (0.2 e 0.5%, peso/peso) em AIN76 dieta controle a camundongos sem pêlos SKH-1 resultou na prevenção da fotocarcinogênese, em termos de incidência de tumor (20-95%), multiplicidade de tumor (46-95%), e tamanho do tumor (29-94%) contra os estágios de iniciação e promoção da fotocarcinogênese induzida por raios UVB (MITTAL e col. 2003). O fornecimento de GSP (0,5% peso/peso) também resultou na prevenção da transformação maligna dos papilomas induzidos por raios UVB em carcinomas, em termos de incidência de carcinoma (45%), multiplicidade de carcinoma (61%), e tamanho do carcinoma (75%), comparado com os camundongos controle (que não receberam GSP), ao final do protocolo completo de carcinogênese de 30 dias. Análise bioquímica revelou que o tratamento com GSP *in vivo* e *in vitro* inibiu significativamente a peroxidação lipídica induzida por UVB ou Fe³⁺ em 57-66% e 41-77%, respectivamente, portanto sugerindo o mecanismo antioxidante de fotoproteção do GSP. Suplementação por longo prazo de GSP não mostrou sinais aparentes de toxicidade nos camundongos, em termos de peso corporal, consumo de ração, e características fisiológicas de órgãos internos como baço, fígado e rim. A suplementação com GSP também não mostrou sinais aparentes de toxicidade em termos de massa corpórea total (massa magra + gorda), densidade mineral óssea e conteúdo mineral total ósseo. A suplementação com GSP diminuiu significativamente os níveis de tecido adiposo (24-27%), sem alterar a massa corpórea total dos animais, comparando com os animais que não receberam GSP. Isto pode ser atribuído a um aumento da lipólise, ou diminuição da síntese de gordura, devida à administração de GSP.

O efeito anti-aterosclerose e antioxidante do extrato de semente de uva foi estudado por YU e col. (2003). Camundongos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: grupo controle, grupo modelo de hiperlipidemia, grupo que recebeu baixa dose de extrato de semente de uva, e grupo que recebeu alta dose do extrato. Triglicérides séricos, colesterol, superóxido dismutase, dialdeído malônico, e lipoproteína oxidada de baixa densidade foram mensuradas nas primeiras 21 semanas, e a forma das válvulas aórticas foi monitorada. Comparado com o grupo do modelo de hiperlipidemia, os níveis de dialdeído malônico e lipoproteína oxidada de baixa densidade no soro dos animais que receberam extrato de semente de uva foram mais baixos, enquanto que a atividade da superóxido dismutase nos

camundongos que receberam o extrato encontrava-se aumentada. A espessura das válvulas aórticas nos camundongos alimentados com extrato de semente de uva era menor, e o número de células esponjosas menor do que aquele do modelo de hiperlipidemia.

SHI e col. (2003) fizeram uma revisão de literatura, citando que o extrato de semente de uva é benéfico em muitas áreas da saúde, por causa do seu efeito antioxidante, na ligação com o colágeno, promovendo pele jovem, saúde celular, elasticidade, e flexibilidade. Outros estudos mostraram que proantocianidinas ajudam a proteger o corpo do dano pelo sol, aumentar a visão, aumentar flexibilidade nas articulações, artérias, e tecidos como o coração, e melhora a circulação sanguínea por fortalecimento de capilares, artérias e veias. Os fenólicos mais abundantes isolados da semente de uva são catequinas, epicatequinas, procianidinas, e outros dímeros e trímeros.

Atividades antioxidantes de frações de casca, polpa e sementes de 28 frutas comumente consumidas na China (GUO e col. 2003) foram determinadas por ensaio FRAP (poder redutor/antioxidante férrico). Também foi considerada a contribuição da vitamina C para a atividade antioxidante das polpas de frutas. O maior valor FRAP foi mostrado pela polpa do fruto do pilriteiro (hawthorn pulp), seguido de tâmara, goiaba, kiwi, amora roxa, morango, romã branca, tangerina. A maior parte das frações de casca e semente de frutas foi mais forte em atividade antioxidante baseada nos valores FRAP. A contribuição da vitamina C para a atividade antioxidante variou grandemente de uma fruta para a outra.

GARCIA-ALONSO e col. (2003) analisaram 28 diferentes frutas quanto às atividades antioxidantes, por 2 métodos distintos: TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) e ABTS. Não houve correlação significativa entre atividade antioxidante e os conteúdos de flavanol das amostras. O efeito antioxidante das frutas analisadas não pode ser atribuído apenas ao teor de flavanol, mas ao resultado da ação de diferentes compostos presentes nas frutas, e a possíveis efeitos de sinergismo e antagonismo ainda não conhecidos.

Utilizando métodos simples e sensíveis para medição de atividade varredora de radicais livres, suco e vinho obtidos a partir de uvas silvestres (*Vitis coignetiae* L.) foram avaliados, e tiveram quantificados os níveis de polifenóis, por correlação (KOHAMA, 2003). Foram empregados três métodos: atividade varredora do radical

DPPH, oxidação lipídica induzida por AAPH, e capacidade de absorvência de radical oxigênio (ORAC). Este último foi adequado para testar pequenas amostras, devido a sua alta sensibilidade. Uma mistura de casca e semente de uvas demonstrou poder de prevenção da glicação de proteína *in vitro*.

Foram investigados por VIGNA e col. (2003) os efeitos da formulação padronizada de extrato polifenólico de uvas sobre a susceptibilidade à oxidação de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em 24 indivíduos fumantes freqüentes, com idade de 50 anos. Os indivíduos receberam 2 cápsulas, 2 vezes ao dia, por 4 semanas, na fase 1. Cada cápsula continha 75 mg de extrato de procianidinas de uva, e fosfatidilcolina de soja; cada cápsula placebo continha 75 mg de lactose, e fosfatidilcolina de soja. Após 3 semanas de “descanso”, seguiram-se 4 semanas da fase 2, em que os tratamentos foram trocados. Foram coletadas amostras de sangue no início e no fim de cada fase, as quais foram submetidas a análise dos lipídeos plasmáticos, e da susceptibilidade à oxidação. Não houve modificações significativas no colesterol total, triglicérides, lipoproteínas de alta densidade (HDL), e de baixa densidade (LDL) durante o tratamento. Entre os índices oxidativos, as concentrações de substância reativa ao ácido tiobarbitúrico diminuíram nos indivíduos tratados com o extrato polifenólico de uvas.

O metabolismo de polifenóis da semente de uva (GSP) foi investigado em ratos (NAKAMURA, 2003), por meio de análise cromatográfica por HPLC, das concentrações séricas e urinárias dos principais metabólitos dos GSP. A concentração sérica de 4 metabólitos atingiu o pico máximo após 3h da administração oral. Da dose administrada de 1,0 g/kg, 0,254% kg/kg foram excretados por via urinária, a maior parte nas 25 h após a administração. A concentração sérica e excreção urinária dos metabólitos foi comparada após a administração de diferentes monômeros de GSP (ácido gálico, catequina e epicatequina), GSP normal, e a polímeros de GSP de alto peso molecular (GSPH). Metabólitos de GSPH não foram detectados no soro dos ratos. A excreção urinária dos metabólitos de GSP derivados dos respectivos monômeros não mostrou variação com a administração de diferentes substâncias (ácido gálico, catequina ou epicatequina). Juntos estes dados sugerem que apenas os monômeros de GSP são absorvidos e metabolizados.

HUANG e col. (2003) investigaram os efeitos da catequina e de seus polímeros isolados de sementes de uva sobre a geração de radicais livres induzida por etanol em camundongos, por meio de microdiálise cerebral acoplada a HPLC com detecção eletroquímica. Foi demonstrado que a catequina e seus polímeros da semente de uva, a doses de 50 e 100 mg/kg, inibem a formação do radical hidroxila por estímulo da liberação de ácido ascórbico endógeno no striatum, que pode consistir em um dos importantes mecanismos pelos quais a catequina tem efeitos neuroprotetores contra dano oxidativo no cérebro. A catequina isolada é mais efetiva que seus polímeros, e os polímeros de baixo peso molecular são mais efetivos que aqueles de alto peso molecular.

O trans-resveratrol possui maior atividade antioxidante in vivo do que o isômero cis. O cérebro é particularmente susceptível ao dano por radicais livres, devido à alta taxa de consumo de oxigênio e baixos níveis de enzimas de defesa antioxidantes. O principal mecanismo de neuroproteção do resveratrol seria a sua capacidade varredora de radicais livres. ZHUANG e col. (2003) testaram se a enzima neuroprotetora heme oxigenase poderia ser estimulada após tratamento com resveratrol. Utilizando culturas de neurônios, o resveratrol foi capaz de induzir a heme oxigenase 1, enquanto a solução controle não mostrou nenhum efeito. Não foi quantificada toxicidade detectável. É bem conhecido que os níveis de heme intracelular aumentam após ataque ou choque, num mecanismo de defesa celular. A fonte de heme livre vem principalmente de muitas enzimas contendo heme. Heme (ferro-protoporfirina IX) é um pró-oxidante e sua rápida degradação pela heme oxigenase é considerada um mecanismo protetor. Além disso, seus metabólitos gerados podem também conter suas propriedades celulares intrínsecas. O aumento dos níveis de heme oxigenase é um mecanismo potencial pelo qual o resveratrol pode exercer seu efeito protetor.

LOSA (2003) investigou o efeito do resveratrol isolado, e do resveratrol incubado com a 2-deoxi-D-ribose (dR), oxidante, sobre a apoptose e status oxidativo metabólico de células normais mononucleares periféricas humanas (PBMNCs), isoladas ex vivo de doadores saudáveis. Nenhum parâmetro tanto de apoptose como de oxidação foi afetado, numa cultura de PBMNCs em meio contendo resveratrol (até 20 mM por 5 dias). Foi observada uma leve toxicidade em concentrações maiores (de resveratrol 50 mM), mas ainda assim sem a ocorrência

de apoptose. Em outra cultura de PBMNCs em meio contendo dR (um açúcar oxidante tóxico para linfócitos humanos), o efeito apoptogênico foi contrabalançado pela presença do resveratrol de modo dose-dependente, na faixa de concentração que vai de 5 mM a 50 mM (fora desta faixa a resposta não foi linear). As células incubadas com resveratrol adquirem capacidade antioxidante, sugerindo que suplementos nutricionais podem ser desenvolvidos para minimizar o dano oxidativo em estados de imunodeficiência e doenças degenerativas crônicas.

Baseado na sua eficácia e segurança como preventivo da carcinogênese em modelos animais, o resveratrol foi estudado como preventivo do câncer de próstata (STEWART e col., 2003). Considerando a importância do resveratrol devido à sua abundância na natureza, é razoável esperar que haja outros estilbenos igualmente importantes para a saúde, aguardando identificação. O resveratrol pode representar o “topo do iceberg” de uma série de compostos polifenólicos relacionados. Os autores propõem a hipótese do resveratrol ser um adequado agente preventivo do câncer de próstata, devido à sua capacidade de 1) inibir cada um dos estágios da carcinogênese; 2) eliminar células prostáticas cancerosas andrógeno-dependentes incipientes por antagonismo a receptor androgênico, e 3) eliminar células prostáticas cancerosas não andrógeno-dependentes por ligar-se aos receptores de fator de crescimento.

KWEON e col. (2003) investigaram os efeitos, em ratos, de uma dieta contendo extrato de uvas sobre a formação de focos preneoplásicos no fígado, induzidos por dietilnitrosamina (DEN), bem como de enzimas hepáticas relacionadas. Os ratos foram divididos em 2 grupos, um dos quais recebeu uma dieta contendo 15% de extrato de uva concentrado. Os ratos alimentados com o extrato, por sua vez, foram divididos em outros 2 grupos, um recebendo extrato durante todo o experimento, e outro recebendo o extrato somente após a indução dos focos de câncer. Houve decréscimo significativo da atividade da ácido graxo sintetase (que se encontra aumentada nos tecidos neoplásicos), sugerindo um dos mecanismos de prevenção do câncer hepático.

A fabricação do vinho gera subprodutos (semente, casca, galhos) que geralmente são descartados ou empregados como adubo. Este resíduo contém compostos fenólicos, com elevada ação antioxidante. Extratos aquosos a 5% de resíduos da vinificação de *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. na Serra Gaúcha foram

avaliados quanto à atividade antioxidante, pela capacidade de varredura do radical DPPH* (1,1-difenil-2-picrilhidrazil). Os extratos das sete variedades de uvas empregadas possuem ação antioxidante superior à de solução aquosa de vitamina C 0,01%. A presença de compostos tânicos e flavonóicos nesses extratos foi confirmada pelo screening fitoquímico (BERGAMINI & SALVADOR, 2004).

BARTOLOME e col. (2004) demonstraram a atividade antioxidante das cascas de uva roxa, que contribuem em grande parte à composição fenólica do vinho vermelho. A atividade varredora de radicais livres (valores C50) contra 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH*) das cascas de uva roxa foi relativamente alta (3.2 a 11.1 mg de casca/mg DPPH*) em relação a outros alimentos, e conforme esperado, foi influenciado pela variedade de uva, estado de maturação da uva e safra. O potencial antioxidante das cascas de uva é transferido para o vinho produzido a partir das mesmas. Correlações estatisticamente significantes entre atividade antioxidante e conteúdo fenólico (polifenóis totais, catequinas, e antocianinas) foram encontradas tanto para cascas e vinhos.

Sementes e cascas de uva são boas fontes de flavonóides antioxidantes tais como catequina, epicatequina e ácido gálico, e são matérias primas convenientes para a produção de suplementos nutricionais. YILMAZ & TOLEDO (2004) comparando cascas e sementes de diferentes cultivares de uva, obtiveram concentrações de ácido gálico, catequina monomérica, e epicatequina de 99, 12 e 96 mg/100 g de matéria seca em sementes de uvas Muscadine, 15, 358, e 421 mg/100 g em sementes Chardonnay, e 10, 127, e 115 mg/100 g em sementes de uva Merlot, respectivamente. As concentrações destes 3 compostos foram menores em derivados da casca do que das sementes. Estes 3 principais constituintes fenólicos das sementes de uva contribuíram juntos para 26% da capacidade antioxidante de derivados da uva. A atividade varredora de radicais peróxido, em ordem decrescente, foi: resveratrol > catequina > epicatequina = galocatequina > ácido gálico = ácido elágico. Portanto, procianidinas diméricas, triméricas oligoméricas ou poliméricas explicam muito da capacidade antioxidante superior das sementes de uva.

SELGA e col. (2004) conduziram estudos relacionando variedades de uva, conteúdo em polifenóis, poder antioxidante, e composição em procianidinas, por um método eficiente de extração e despolimerização e purificação, levando à obtenção

de um composto tio-conjugado de uvas, o 4b-(2-aminoetil) epicatequina acetato, entre outros.

Atenção particular vem sendo dada à exploração das proantocianidinas, derivadas do processamento da uva, na obtenção de compostos fenólicos bioativos com aplicação potencial como antioxidantes em alimentos, e como agentes preventivos contra câncer e outras doenças. Vários subprodutos da vinificação estudados por GONZALEZ-PARAMAS e col. (2004) mostraram-se boas fontes de flavanóis, não importando o grau de processamento. Importante conclusão foi o fato de que as sementes de uva desidratadas, após a destilação alcoólica do bagaço, ainda mantêm altos níveis de flavanol, e atividade antioxidante significativa, mesmo após estas serem submetidas a altas temperaturas. Tais subprodutos podem ser considerados fontes baratas para a extração de flavanóis antioxidantes, que podem ser usados como suplementos dietéticos ou na produção de fitoterápicos.

Compostos polifenólicos incluindo ácido elágico, seus derivados, e antocianinas foram caracterizados e quantificados por método ultra-moderno de cromatografia (LEE, 2004), em 8 cultivares de uvas Muscadine (*Vitis rotundifolia* L.), e avaliados quanto à capacidade antioxidante, esta influenciada pelo estágio de maturação e parte da fruta empregada (casca, polpa, suco). Todos os polifenólicos geralmente aumentaram com a maturação, e a maior concentração foi observada nas cascas. As concentrações de ácido elágico livre, glucosídeos do ácido elágico, e ácido elágico total, aumentaram de 8 para 162, de 7 para 115, e de 587 para 1900 mg/kg, respectivamente, na casca das uvas maduras. Sucos obtidos a quente continham concentrações consideravelmente mais baixas do que nas uvas inteiras. A capacidade antioxidante foi apreciavelmente influenciada pelo cultivar, maturação, e localização no fruto, com boas correlações com os fenólicos solúveis, encontrados tanto nos extratos em metanol como em acetato de etila.

Num estudo para avaliação de processo extrator de compostos fenólicos de subprodutos do vinho (LOULI e col., 2004) obteve-se um extrato com poder antioxidante comparável ao BHT (butilhidroxitolueno, antioxidante sintético usado comumente na indústria) e ao extrato de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.). O resveratrol demonstrou ter propriedades imunossupressoras, através do mecanismo de regulação da diferenciação e maturação das células dendríticas

derivadas da medula óssea (KIM e col., 2004). Este mecanismo poderia ser usado na terapêutica para o controle de doenças auto-imunes e/ou inflamatórias crônicas.

Resveratrol tem se mostrado um fitoestrógeno não flavonóide, atuando como um superagonista de receptor estrogênico (RE). Vários outros hidroxiestilbenos, como o dietilestilbestrol (DES), mostraram agonismo para RE, mas o superagonismo foi observado especificamente no resveratrol (GEHM e col., 2004). Para examinar o papel da função de ativação de transcrição pelo resveratrol em REs, foi comparado o efeito do resveratrol e estradiol (E2) sobre a expressão de genes exógenos e endógenos, havendo comprovação da atividade estrogênica.

A cisplatina é um composto metálico usado no tratamento de tumores malignos de pele, que apresenta graves efeitos tóxicos hematológicos. Um composto de selênio e cisplatina conjugados tem um efeito tóxico menos pronunciado. OLAS e col. (2004) examinaram como o resveratrol age sobre os níveis *in vitro* de glutathione (GSH) e outros compostos contendo grupamentos tiólicos de plaquetas sanguíneas, e como seu efeito antioxidante protege as plaquetas contra o stress oxidativo causado por compostos de platina. Os resultados indicam que os compostos de platina causaram diminuição tanto da glutathione reduzida (GSH) como grupamentos tiólicos livres de cisteína (CSH) e cisteinilglicina (CGSH). A aplicação de resveratrol sobre as plaquetas foi capaz de reduzir consideravelmente o efeito tóxico dos compostos de platina sobre as plaquetas.

3 CONCLUSÃO

Revisões anteriores de literatura citam o benefício da uva e do vinho para muitas áreas da saúde, por causa do seu efeito antioxidante e antiinflamatório, devido em grande parte aos seus componentes fenólicos (tais como catequinas, epicatequinas, procianidinas, e outros dímeros e trímeros), e a estilbenos como o resveratrol.

Cascas e sementes de frutas como pilriteiro (cralego), casca de romã, semente de uva, semente de lichia e outras possuem poder antioxidante relativamente alto, e podem ser fontes ricas de antioxidantes naturais. O efeito antioxidante das frutas analisadas não pode ser atribuído apenas ao teor de compostos fenólicos, mas ao resultado da ação de diferentes compostos presentes nas frutas, e a possíveis efeitos de sinergismo e antagonismo ainda não conhecidos. Uma mistura de casca e semente de uvas demonstrou poder de prevenção da glicação de proteína in vitro.

O extrato de semente de uva teve efeito inibitório contra aterosclerose em camundongos, e o mecanismo possível pode estar relacionado com o decréscimo nos níveis de triglicérides séricos, colesterol, e lipoproteína oxidada de baixa densidade (LDL) e com a anti-peroxidação. Os extratos de diferentes variedades de uvas empregadas possuem ação antioxidante superior à vitamina C, devido à presença de compostos tânicos e flavonólicos nesses extratos.

O potencial antioxidante das cascas de uva é transferido para o vinho produzido a partir das mesmas. Correlações estatisticamente significantes entre atividade antioxidante e conteúdo fenólico (polifenóis totais, catequinas, e antocianinas) foram encontradas tanto para cascas e vinhos. Todos os polifenólicos geralmente aumentaram com o grau de maturação, e a maior concentração foi observada nas cascas.

Procianidinas diméricas, triméricas oligoméricas ou poliméricas explicam muito da capacidade antioxidante superior das sementes de uva. Os 3 principais constituintes fenólicos das sementes de uva (catequina, epicatequina e ácido gálico) contribuíram juntos para 26% da capacidade antioxidante de derivados da uva.

Subprodutos da vinificação mostraram-se boas fontes de flavanóis, não importando o grau de processamento. Sementes de uva desidratadas, após a destilação alcoólica do bagaço, ainda mantêm altos níveis de flavanol, e atividade antioxidante significativa, mesmo após submetidas a altas temperaturas. Tais subprodutos podem ser considerados fontes baratas para a extração de flavanóis antioxidantes, que podem ser usados como suplementos dietéticos ou na produção de fitoterápicos. Os resíduos da vinificação fornecem um extrato com poder antioxidante comparável ao BHT e ao extrato de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.).

O extrato de semente de uva atua diminuindo os índices oxidativos em indivíduos fumantes.

No mecanismo de inibição de dano oxidativo cerebral, as catequinas isoladas são mais efetivas que seus polímeros, e os polímeros de baixo peso molecular são mais efetivos que aqueles de alto peso molecular. Em estudos farmacológicos, a excreção urinária dos metabólitos de GSP derivados dos respectivos monômeros não mostrou variação com a administração de diferentes substâncias (ácido gálico, catequina ou epicatequina), sugerindo que apenas os monômeros de GSP são absorvidos e metabolizados.

O decréscimo significativo da atividade da ácido graxo sintetase, em animais portadores de focos neoplásicos, alimentados com extrato de semente de uva, sugerem um mecanismo de prevenção do câncer hepático.

Não foi visto efeito protetor dos polifenóis de uva sobre o metabolismo hepático, uma vez que não houve mudança da resposta do sistema antioxidante hepático ao stress oxidativo induzido por acetaminofem.

A inibição da peroxidação lipídica sugere um mecanismo antioxidante de fotoproteção para o extrato de semente de uva (GSP). Também, pode-se supor que a inibição da fotocarcinogênese pelo tratamento com GSP pode estar associado à redução no dano oxidativo induzido por UVB e no conteúdo de tecido adiposo.

O resveratrol interfere na síntese e liberação de mediadores da inflamação, tais como óxido nítrico e interleucinas, e esta interferência pode ocorrer de forma sinérgica com etanol. Tais estudos fornecem dados para se avaliar mais racionalmente os efeitos do consumo de vinho, e sua influência sobre a saúde humana.

Além do efeito antioxidante intrínseco do resveratrol, também o aumento dos níveis de heme oxigenase é um mecanismo potencial pelo qual o resveratrol pode exercer seu efeito protetor.

As demonstrações da capacidade antioxidante do resveratrol sugerem que suplementos nutricionais podem ser desenvolvidos para minimizar o dano oxidativo em estados de imunodeficiência e doenças degenerativas crônicas.

O resveratrol está sendo estudado como um provável agente preventivo do câncer de próstata, devido à sua capacidade de inibir estágios isolados da carcinogênese e de eliminar células prostáticas cancerosas (andrógeno-dependentes ou não).

O resveratrol demonstrou ter propriedades imunossupressoras, através do mecanismo de regulação da diferenciação e maturação das células dendríticas derivadas da medula óssea, podendo ser usado na terapêutica de doenças auto-imunes e/ou inflamatórias crônicas. Resveratrol tem se mostrado um fitoestrógeno não flavonóide, atuando como um superagonista de receptor estrogênico (RE). A aplicação de resveratrol foi capaz de reduzir consideravelmente o efeito tóxico de compostos de platina sobre células sanguíneas.

A pesquisa farmacológica realizada em diversos países vem explicando em maiores detalhes as ações terapêuticas e preventivas da uva e do vinho, já citadas no passado pela tradição popular, e comprovando o emprego desta fruta e seus derivados como importantes auxiliares na manutenção da saúde.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALIA, M., HORCAJO, C., BRAVO, L., GOYA, L. Effect of grape antioxidant dietary fiber on the total antioxidant capacity and the activity of liver antioxidant enzymes in rats. *Nutrition Research*, 23(9), 1251-1267, 2003.
- ANJO, D.F.C. Alimentos funcionais em Angiologia e Cirurgia Vascul. *J Vasc Br* 2004; 3 (2): 145-54. (Artigo de Revisão).
- BALBACH, A. *As frutas na medicina doméstica*. 21. ed. Itaquaquecetuba: Edições Vida Plena, 1995. p. 293-300.
- BARTOLOME, B., NUNEZ, V., MONAGAS, M., GOMEZ-CORDOVEZ, C. In vitro antioxidant activity of red grape skins. *European Food Research and Technology*, 218(2), 173-177, 2004.
- BAUMGARTEN, H. *Símbolos: Um pequeno dicionário*. Blumenau: Gráfica e Editora Otto Kuhr Ltda. 2001.
- BECKER, J. V. W., ARMSTRONG, G. O., VAN DER MERWE, M. J., LAMBRECHTS, M. G., VIVIER, M. A., PRETORIUS, I. S. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the synthesis of the wine-related antioxidant resveratrol. *FEMS Yeast Research*, 4(1), 79-85, 2003.
- BRASIL. BNDES Setorial. *Desafios da Vitivinicultura Brasileira*. Rio de Janeiro, n. 19, p. 67-90, mar. 2004.
- BRASIL. - Embrapa Uva e Vinho, Bento Gonçalves, RS.
- BRASIL. Universidade de Caxias do Sul. Instituto de Biotecnologia. Atividade antioxidante de resíduos de vinificação da região Nordeste do RS: Giovana Bergamini, Mirian Salvador. Disponível em: gbergamini@ucs.br. Acesso em 9 set. 2004.
- BRUNETON, J. *Pharmacognosy*. 2.nd ed. New York: Lavoisier Publishing, 1999.

- BURKHARD, G. K. *Novos caminhos da alimentação*. São Paulo: CLR Balieiro, 1984. v.2, p. 70-74.
- BURKHARD, G. K. *Novos caminhos da alimentação*. São Paulo: CLR Balieiro, 1984. v.3, p. 152.
- CANTOS, E., TOMAS-BARBERAN, F. A., MARTINEZ, A., ESPIN, J. Differential stilbene induction susceptibility of seven red wine grape varieties upon post-harvest UV-C irradiation. *European Food Research and Technology*, 217(3), 253-258, 2003 .
- FENG, Y.H. *et al. Acta Pharmacol Sin* 2002 Nov; 23 (11): 1002-1006.
- GARCIA-ALONSO, M., DE PASCUAL-TERESA, S., SANTOS-BUELGA, C., RIVAS-GONZALO, J. C. Evaluation of the antioxidant properties of fruits. *Food Chemistry* 84(1), 13-18 2003.
- GEHM, B. D., LEVENSON, A. S., LIU, H., LEE, E. J., AMUNDSEN, B. M., CUSHMAN, M., JORDAN, V. C., JAMESON, J. L. Estrogenic effects of resveratrol in breast cancer cells expressing mutant and wild-type estrogen receptors: role of AF-1 and AF-2. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 88 (2004) 223–234.
- GONZALEZ-PARAMAS, A. M., ESTEBAN-RUANO, S., SANTOS-BUELGA, C., DE PASCUAL-TERESA, S., RIVAS-GONZALO, J. C. Flavanol Content and Antioxidant Activity in Winery Byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(2), 234-238, 2004
- GU, L., KELM, M. A., HAMMERSTONE, J. F., BEECHER, G., HOLDEN, J., HAYTOWITZ, D., GEBHARDT, S., PRIOR, R. L. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *Journal of Nutrition*, 134(3), 613-617, 2004.
- GUO, C., YANG, J., WEI, J., LI, Y., XU, J., JIANG, Y. Antioxidant activities of peel, pulp and seed fractions of common fruits as determined by FRAP assay. *Nutrition Research* 23(12), 1719-1726, 2003.

- HEYWOOD, V. H. (Ed.) *Flowering plants of the world*. 2. Ed. New York: Oxford University Press, 1993.
- HUANG, M., SUN, B. S., ZHAO, Y. Q., LIU, W., SPRANGER, M. I. M., YANG, J. Y., WU, C. Effects of catechin and its polymers on ethanol-induced ascorbic acid and hydroxyl radical release in mouse striatum. *Zhongguo Tianran Yaowu*, 1(1), 34-40. 2003
- JOHNSON, L.T., FENWICK, G. R. *Dietary anticarcinogens and antimutagens*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2000.
- KIM, G. Y., CHO, H., AHN, S. C., OH, Y. H., LEE, C. M., PARK, Y. M. Resveratrol inhibits phenotypic and functional maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells. *International Immunopharmacology*, 4(2), 245-253. 2004
- KOHAMA, K., KISHI, A., YONEKURA, Y., OHSAWA, J., SAWAI, H., NAGASAWA, T. Estimation of radical scavenging activities using various methods and antioxidant activity of wild grapes (*Vitis coignetiae*). *Iwate-ken Kogyo Gijutsu Senta Kenkyu Hokoku*, 10, 77-80 2003. (Japanese)
- KOLOUCHOVA-HANZLIKOVA, I, MELZOCH, K., FILIP, V., SMIDRKAL, J. Rapid method for resveratrol determination by HPLC with electrochemical and UV detections in wines. *Food Chemistry*, 87(1), 151-158. 2004
- KWEON, S., KIM, Y., CHOI, H. Grape extracts suppress the formation of preneoplastic foci and activity of fatty acid synthase in rat liver. *Experimental and Molecular Medicine*, 35(5), 371-378 (English) 2003
- KUMPULAINEN, J.T., SALONEN, J.T. *Natural antioxidants and food quality in atherosclerosis and cancer prevention*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1996.
- KUMPULAINEN, J. T., SALONEN, J. T. (Ed.) *Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1999.

- LEE, J. H., TALCOTT, S. T. Fruit Maturity and Juice Extraction Influences Ellagic Acid Derivatives and Other Antioxidant Polyphenolics in Muscadine Grapes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(2), 361-366. 2004
- LOSA, G. A. Resveratrol modulates apoptosis and oxidation in human blood mononuclear cells. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(9), 818-823, 2003
- LOULI, V., RAGOUSSIS, N., MAGOULAS, K. Recovery of phenolic antioxidants from wine industry by-products. *Bioresource Technology*, 92(2), 201-208, 2004.
- MICELI, A., NEGRO, C., TOMMASI, L., MINOIA, E., DE LEO, P. Determination of polyphenols, resveratrol, antioxidant activity and ochratoxin A in wines obtained from organic farming in Southern Apulia (Italy). *Bulletin de l'Office International de la Vigne et du Vin*. 76(873-874), 976-997; 2003
- MITTAL, A., ELMETS, C. A., KATIYAR, S. K. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation. *Carcinogenesis*, 24(8), 1379-1388, 2003.
- NAKAMURA, Y., TONOGAI, Y. Metabolism of Grape Seed Polyphenol in the Rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(24), 7215-7225, 2003.
- OLAS, B. *et al.* The protective effects of resveratrol against changes in blood platelet thiols induced by platinum compounds. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55, 2, 467-476, 2004.
- RATOLA, N., FARIA, J. L., ALVES, A.: t-Resveratrol in wines from Alentejo, Food Technol. *Biotechnol.* 42 (2) 125-130 (2004). (Nota científica)
- RAVEN, P.H. *et al.* *Biologia vegetal*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- Reunião Itinerante de Fitossanidade do Instituto Biológico, 7. Indaiatuba, SP, 2002. Anais da VII Reunião Itinerante de Fitossanidade do Instituto Biológico – Frutas. Coordenada por José Eduardo M. de Almeida e Miguel Francisco de Souza Filho. Indaiatuba, SP. Instituto Biológico, 2002. 96p.

- RENNÓ, L. R. *Pequeno Dicionário Etimológico das famílias botânicas*. Belo Horizonte: Imprensa da Universidade de Minas Gerais, 1963.
- ROSA, C. A. R.; MAGNOLI, C. E.; FRAGA, M. E.; DALCERO, A. M.; SANTANA, D. M. N. Occurrence of ochratoxin A in wine and grape juice marketed in Rio de Janeiro, Brazil. *Food Additives & Contaminants*, 21(4), 358-364, 2004 .
- ROSIER, J. P. Novas regiões: vinhos de altitude no sul do Brasil. In: X Congresso Brasileiro de Viticultura e Enologia. Disponível em: <http://www.cnpuv.embrapa.br/produtos/publicacoes/anais/cbve10/cbve10-palestra05.pdf> Acessado em 09/09/2004 0:00h
- SALGADO, J. M. *Pharmacia de alimentos*. São Paulo: Madras Editora, 2001. p. 57-60, 143-147.
- SALGADO, J. M. *Faça do alimento o seu medicamento*. São Paulo, Madras Editora, 2000. p. 55-59.
- SCHERZ, H., SENSER, F. (Ed.) *Food composition and nutritional tables*. 6ª Ed. Stuttgart: Medpharm Scientific Publ., CRC Press, 2000.
- SELGA, A., SORT, X., BOBET, R., TORRES, Efficient One Pot Extraction and Depolymerization of Grape (*Vitis vinifera*) Pomace Procyanidins for the Preparation of Antioxidant Thio-Conjugates. *J. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(3), 467-473, 2004.
- SHAHIDI, F., NACZK, M. *Food phenolics*. Lancaster: Technomic Publishing Company, 1995.
- SHI, J., YU, J., POHORLY, J. E., KAKUDA, Y. Polyphenolics in Grape Seeds- Biochemistry and Functionality. *Journal of Medicinal Food*, 6(4), 291-299, 2003
- SHIBAMOTO, T. (Ed.) *Functional foods for disease prevention I. Fruits, vegetables and teas*. Oxford University Press, 1998.

STEWART, J. R., ARTIME, M. C., O'BRIAN, C. A. Resveratrol: A candidate nutritional substance for prostate cancer prevention. *Journal of Nutrition*, 133(7S), 2440S-2443S, 2003.

The Japanese Pharmacopoeia, 13. Ed., Tokyo: The Society of the Japanese Pharmacopoeia, 1996, p. 932.

VIGNA, G. B., COSTANTINI, F., ALDINI, G., CARINI, M., CATAPANO, A., SCHENA, F., TANGERINI, A., ZANCA, R., BOMBARDELLI, E., MORAZZONI, P., MEZZETTI, A., FELLIN, R., MAFFEI FACINO, R. Effect of a standardized grape seed extract on low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in heavy smokers. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 52(10), 1250-1257. 2003

YILMAZ, Y., TOLEDO, R. T. *Major Flavonoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(2), 255-260, 2004.

Yod Ervas: Informe do fornecedor. São Paulo, 2004. Disponível em: <http://www.yodervas.com.br/opctec10.htm> Acesso em 13 de fevereiro de 2004, 23:15h.

YU, H., XU, G., WANG, S., HAO, F. Study on anti-atherosclerosis effect of extract from grape seeds. *Shandong Daxue Xuebao, Yixueban*, 41(1), 31-33, 2003(Chinese)

YUNES, R. A., CALIXTO, J. B. (Ed.) *Plantas medicinais sob a ótica da moderna química medicinal*. Chapecó: Argos, 2001. 500p.

ZHUANG, H., KIM, Y. S., KOEHLER, R. C., DORE, S. Potential mechanism by which resveratrol, a red wine constituent, protects neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 993 (*Neuroprotective Agents*), 276-286, 2003 .