Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

Suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endotelial em pacientes hipertensos

Rio de Janeiro
2016

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

Suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endotelial em pacientes hipertensos

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Wille Oigman

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M357 Marques, Bianca Cristina Antunes Alves.
Suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endotelial em pacientes hipertensos / Bianca Cristina Antunes Alves Marques. – 2015
89 f.

Orientador: Wille Oigman.
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Hipertensão - Teses. 2. Polifenóis - Uso terapêutico. 3. Endotélio vascular - Efeitos de drogas. I. Oigman, Wille. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Bianca Cristina Antunes Alves Marques

Suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endotelial em pacientes hipertensos

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em: 25 de Abril de 2016

Orientador:

Prof. Dr. Wille Oigman

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Profª. Dra. Célia Lopes da Costa

Instituto de Nutrição - UERJ

_____

Prof. Dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

A minha família.

A quem sempre foi meu alicerce, meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

O desejo de aprender me fascina desde criança. Abracei minha profissão na área da saúde, a qual me doo a cada dia e começar a fazer pesquisa era um sonho. Hoje falo que me sinto orgulhosa pelas minhas escolhas e feliz por ter vencido mais essa etapa em minha vida.

Mas como nada é fácil, tudo que já consegui nesta minha jornada foi com muito esforço, a conclusão do mestrado não poderia ser diferente. Foram anos de perseverança, com momentos de renúncia e vontade de desistir, mas graças à Deus e a essas pessoas maravilhosas que consegui seguir adiante. Cada um, de forma especial, me ajudou com palavras e gestos de carinho, amor e amizade. Assim, este momento de agradecimento torna-se fácil e prazeroso.

Primeiramente, à Deus, sempre me guiando e me dando força para prosseguir.

Alessandro, meu marido, companheiro, que auxilia, apoia e ajuda em minhas escolhas. Tenho muito orgulho de você como pessoa e profissional, você é um espelho de sabedoria para mim.

Gabriel e Maria Clara, filhos amados, agradeço pelo simples fato de existirem, vocês me fornecem energia para viver.

José Antônio e Adelaide, pais amados, sempre ao meu lado, ajuda certa no momento que preciso. Minha irmã Lívia, pelas palavras de apoio e incentivo, que nos fortalece naqueles momentos certos.

Mário Fritsch e Wille Oigman, professores competentes e generosos, que me receberam de braços abertos, dispostos a transmitir conhecimento. São verdadeiros mestres.

Michelle Trindade, Marcela Casanova, Viviane Prangiel, Juliana Duarte, Jenifer d'El Rei, Ana Rosa, Cláudia Mansano, Tainah, Bianca Umbelino, Ronaldo Gismondi, Daniel Kasal, Wellington Bruno, Wálter Javaroni e Tarik Isbele, todo o grupo CHAMA. Profissionais competentes e qualificados. Todos foram fundamentais nesta minha conquista, com ideias, sugestões, auxílio, ajuda, críticas, ensinamentos e muita amizade.

Júlio Fraulob, profissional dedicado e competente, um grande pesquisador, teve imensa importância e influência neste projeto, jamais esquecerei sua ajuda.

Luciane Barbosa e Márcia Miller, amigas eternas. Vocês sempre foram e continuarão sendo exemplo para mim de profissionalismo, competência e doação.

Josefa do Nascimento, funcionária dedicada, trabalhadora, honesta e amiga. Obrigada pela ajuda do dia a dia, de cuidar de minha casa e da minha família.

Paula Rezende, Vanessa Marinho, Mariana Ramalho, Izabel Cardoso, Ágata Pinto, Aline Teixeira, Paula Couto, Gabriela Villaça, Amine Costa, colegas do Inca, agradeço pela ajuda em trabalho, liberação e troca de plantão. Em especial, Paulinha, Mari e Vanessinha, obrigada pela amizade e força.

Maria Eduarda, pessoa especial, que mesmo com poucos momentos de contato, conseguimos formar um laço forte. Obrigada pela ajuda e incentivo.

Cláudia, Cristina, Diana, Gabriela, Renan, equipe da Clínica Médica, obrigada pela coleta de exames, marcação de consulta e tarefas administrativas.

Ana Paula Machado, farmacêutica do Hospital Estadual Pedro Ernesto (HUPE), você ajudou uma pessoa que nem conhecia e sem interesse algum, pois eu nada podia lhe oferecer. Você realmente é uma pessoa especial, obrigada.

Por fim, agradeço aos pacientes pela ajuda, disponibilidade de tempo e responsabilidade de executar todas as orientações fornecidas para a realização do projeto de pesquisa e que este possa contribuir na tomada de decisão na prática clínica para a melhoria da saúde da população.

A felicidade real é uma casa que se constrói por dentro da própria alma.

Francisco Cândico Xavier

RESUMO

MARQUES, Bianca Cristina Antunes Alves. *Suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endotelial em pacientes hipertensos.* 2016. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Disfunção endotelial é um marcador precoce no desenvolvimento da aterosclerose e pode contribuir para outros eventos cardiovasculares. O resveratrol melhora a função endotelial em animais, mas em humanos, os estudos são limitados. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito agudo da suplementação na função endotelial de pacientes hipertensos. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e placebo controlado, com 24 pacientes hipertensos, de ambos os gêneros, com idade entre 45 e 65 anos, com disfunção endotelial. Pacientes foram randomizados para receberem dose única de trans-resveratrol (300 mg) ou placebo com intervalo semanal. A medida da pressão arterial (PA), parâmetros hemodinâmicos centrais, como augmentation index (Aix) e a pressão arterial sistólica aórtica (PAS aórtica), por tonometria de aplanação e da função endotelial através da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial foram realizadas antes e após uma hora e meia da dose do estudo. O trans-resveratrol melhorou a DMF da artéria braquial (4,3±0,5 vs 6,1±0,8%, p=0,026) comparado com o placebo (4,1±0,9 vs 4,3± 0,6%, p=0,114). Não houve diferença estatística entre os valores basais e finais da PA periférica (placebo 139±2/87±2 vs 141±3/88±2 mmHg; trans-resveratrol 142±2/87±2 vs 145±3/88±3 mmHg, p> 0,05). Também não houve diferença significativa nos parâmetros hemodinâmicos centrais (Aix, placebo 34±3 vs 36±3%; trans-resveratrol 37±2 vs 37±2%, p>0,05) e (PAS aórtica, placebo 131±3 vs 132±3 mmHg; trans-resveratrol 131±2 vs 133±2 mmHg, p>0,05). Somente o trans-resveratrol apresentou correlação entre a DMF final com a lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) (r=0,49; p=0,024). Conclui-se que a suplementação aguda do trans-resveratrol melhora a função endothelial em pacientes hipertensos com disfunção endothelial.

Palavras-chave: Resveratrol. Função endotelial. Hipertensão.

ABSTRACT

MARQUES, Bianca Cristina Antunes Alves. *Acute trans-resveratrol supplementation improves endothelial function in hypertensive patients*. 2016. 89 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Endothelial dysfunction is an early marker of the development of atherosclerotic and can contribute to cardiovascular events. Resveratrol is known to improve endothelial function in animals, but human studies are limited. We aimed to evaluate acute effect of trans-resveratrol supplementation on endothelial function in hypertensive patients. Randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled study, with 24 hypertensive, both genders, aged between 45 and 65 years-old. Received either a single dose of trans-resveratrol (300 mg) or placebo with one-week washout period. Blood pressure (BP) measurements, central hemodynamic parameters such as augmentation index (Aix) and aortic systolic blood pressure (SBP) by tonometry and endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery were performed before and 1.5 hour after the intervention. Trans-resveratrol increased brachial FMD (4.3±0.5 vs 6.1±0.8%, p=0.026) compared to placebo (4.1±0.9 vs 4.3± 0.6%, p=0.114). There was no statistical difference between baseline and final values of peripheral BP (placebo 139±2/87±2 vs 141±3/88±2 mmHg; trans-resveratrol 142±2/87±2 vs 145±3/88±3 mmHg, p> 0.05). There was no changes on central hemodynamics parameters Aix (placebo 34±3 vs 36±3%; trans-resveratrol 37±2 vs 37±2%, p>0.05) and aortic SBP (placebo 131±3 vs 132±3 mmHg; trans-resveratrol 131±2 vs 133±2 mmHg, p>0.05). Only trans-resveratrol presented correlation between final FMD and low density lipoprotein (LDL) cholesterol (r=0.49; p=0.024). In conclusion, the acute effect of trans-resveratrol improves endothelial function in hypertensive patients with impairment endothelial function.

Keywords: Resveratrol. Endothelial function. Hypertension.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química dos isômeros do resveratrol..... 21

Figura 2 - Fluxograma do estudo..... 31

Figura 3 - Gráfico da Dosagem do trans-resveratrol nos comprimidos e cápsulas contendo trans-resveratrol e placebo pela HPLC..... 32

Figura 4 - Imagem da onda de pulso e da onda de pulso aórtica pelo sphygmocor.. 41

Figura 5 - Imagem da onda de pulso aórtica..... 42

Figura 6 - Imagem do exame de ultrassonografia do diâmetro da artéria braquial, momento basal (à esquerda) e momento após a oclusão (à direita)..... 44

Figura 7 - Gráfico representativo em percentual de sexo da amostra..... 46

Figura 8 - Gráfico representativo em percentual de história familiar de HAS da amostra..... 46

Figura 9 - Gráfico representativo em percentual de tabagismo da amostra..... 47

Figura 10 - Gráfico representativo em percentual de consumo de bebida alcoólica da amostra..... 47

Figura 11 - Gráfico representativo em percentual da prática de atividade física da amostra..... 48

Figura 12 - Gráfico representativo em percentual do uso de medicação da amostra..... 48

Figura 13 - Gráfico representativo em percentual da classe de medicamentos utilizados da amostra..... 49

Figura 14 - Gráfico de correlação entre DMF final e LDL-col após uso da suplementação aguda do trans-resveratrol..... 54

Figura 15 - Gráfico da diferença entre os valores da DMF e os níveis da LDL-col no grupo trans-resveratrol..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração do resveratrol nos vinhos de diferentes cultivos de uva..... 23

Tabela 2 - Concentração do resveratrol nos alimentos..... 24

Tabela 3 - Concentração da média do resveratrol total e do trans-resveratrol nos alimentos..... 25

Tabela 4 - Valores de referência do exame laboratorial..... 35

Tabela 5 - Classificação do estado nutricional de adulto, segundo IMC..... 36

Tabela 6 - Classificação do estado nutricional de idoso, segundo IMC..... 37

Tabela 7 - Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associado à obesidade..... 37

Tabela 8 - Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos) 40

Tabela 9 - Características clínicas e antropométricas da amostra..... 50

Tabela 10 - Características laboratoriais da amostra..... 51

Tabela 11 - Características do consumo alimentar habitual da amostra..... 52

Tabela 12 - Diferença entre o basal e o final de cada grupo dos parâmetros pressóricos e vasculares..... 53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
AIx	A*ugmentation index* (índice de incremento)
Ang II	Angiotensina II
AP	A*ugmentation pressure* (pressão de incremento)
AVE	Acidente vascular encefálico
BIA	Bioimpedância
CA	Circunferência abdominal
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
CT	Colesterol Total
DBAB	Dilatação Basal da Artéria Braquial
DCV	Doença Cardiovascular
DMF	Dilatação Mediada por Fluxo
DPOAB	Dilatação Pós Oclusão da Artéria Braquial
DRI	Ingestão Dietética de Referência
EDCF	Fator Constritor Derivado do Endotélio
EDRF	Fator Relaxante Derivado do Endotélio
eNOS	Enzima óxido nítrico sintetase endotelial
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ET-1	Endotelina 1
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FR	Fatores de risco
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
IL	Interleucina
IQ	Interquartil
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial

MRPA	Monitorização residemcial da pressão arterial
NO	Óxido Nítrico
NOS	Enzima óxido nítrico sintase
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C-Reativa
PG	Prostaglandina
PGI2	Prostaciclina I2
PP	Pressão de pulso
QFCA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
RCV	Risco cardiovascular
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGE	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TG	Triglicerídeo
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TNF	Fator de necrose tumoral
TXA2	Tromboxane A2
VET	Valor energético total

LISTA DE SÍMBOLOS

O_2^-	Ânion superóxido
≥	Maior ou igual
mmHg	Milímetros de mercúrio
%	Porcento
h	Hora
mg	Miligrama
ng/ml	Nanograma/mililitro
ml	Mililitro
g	Grama
µg	Micrograma
L	Litro
α	Alfa
Kg	Quilograma
dl	Decilitro
min	Minuto
cm	Centímetro
ºC	Graus Celsius
Δ	Delta
MHc	Mega Hertz
mm	Mililitro
mEq	Miliequivalente
U	Unidade
Kcal	Quilocaloria
RE	Equivalente de retinol
mcg	Micrograma
bpm	Batimento por minuto
>	Maior

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	**REVISÃO DA LITERATURA**	17
1.1	**Função endotelial**	17
1.2	**Hipertensão arterial**	18
1.3	**Resveratrol**	21
2	**OBJETIVOS**	28
2.1.	**Objetivo geral**	28
2.2	**Objetivos específicos**	28
3	**DESENHO EXPERIMENTAL**	29
3.1	**Casuística**	29
3.1.1	Critérios de inclusão	29
3.1.2	Critérios de exclusão	29
3.2	**Desenho do estudo**	30
3.3	**Suplementação de resveratrol**	31
3.4	**Métodos**	33
3.4.1	Avaliação clínica	33
3.4.2	Avaliação laboratorial	33
3.4.3	Avaliação nutricional	36
3.4.3.1	Antropometria	36
3.4.3.2	Bioimpedância elétrica	37
3.4.3.3	Análise do padrão de consumo alimentar	38
3.4.4	Cálculo do risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham	39
3.4.5	Determinação da pressão arterial casual e frequência cardíaca	39
3.4.6	Determinação da pressão arterial central (SphygmoCor)	40
3.4.7	Avaliação da função endotelial	42
3.4.7.1	Dilatação mediada por fluxo da artéria braquial	42
3.5	**Cálculo amostral**	44
3.6	**Análise estatística**	44
3.7	**Questões éticas**	45

4 **RESULTADOS**..... 46
5 **DISCUSSÃO**..... 56
CONCLUSÃO..... 59
REFERÊNCIAS..... 60
APÊNDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido..... 70
ANEXO A – Questionário de frequência do consumo alimentar (QFCA). 72
ANEXO B – Planilha de dados do Questionário de frequência do consumo alimentar..... 76
ANEXO C – Avaliação do consumo de alimentos com maiores teores de resveratrol..... 77
ANEXO D - Escore de Risco de Framingham para Doença Cardiovascular em 10 anos e cálculo da idade vascular para mulheres..... 78
ANEXO E – Escore de Risco de Framingham para Doença Cardiovascular em 10 anos e cálculo da idade vascular para homens..... 81
ANEXO F – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa..... 84
ANEXO G - Registro no Clinical Trials..... 86

INTRODUÇÃO

O endotélio vascular é uma monocamada de epitélio pavimentoso que reveste internamente os vasos sanguíneos e faz interface entre sangue e músculo liso vascular. É um complexo órgão endócrino que exerce diversas funções biológicas. Atua sobre o tônus e no remodelamento vascular, através da produção de substâncias promotoras e inibidoras do seu crescimento e nos processos de homeostasia através de efeitos antiplaquetários, anticoagulantes e fibrinolíticos. A disfunção endotelial apresenta um elo de ligação entre a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a hiperlipidemia, a resistência à insulina e o desenvolvimento da aterosclerose. Na hipertensão arterial, os fatores endoteliais que parecem estar mais envolvidos na gênese e manutenção da hipertensão arterial são o óxido nítrico (NO) e a endotelina (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004; RIBATTI et al., 2002). Seja a nível de prevenção, controle ou tratamento da hipertensão, a terapia não medicamentosa, que envolve principalmente a alimentação, é recomendada em todos os estágios de hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

O resveratrol é um polifenol que apresenta efeito cardioprotetor, atividade antiinflamatória e é considerado um potente antioxidante. Dentre seus efeitos propostos no sistema cardiovascular, existem evidências de que melhora o perfil lipídico com bloqueio da peroxidação da lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-col) e aumento da lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL-col); produz uma vasodilatação com aumento da atividade da enzima NO sintetase endotelial (eNOS) que induz a síntese do NO; inibe a formação das moléculas solúveis de adesão e a agregação plaquetária; reduz as espécies reativas de oxigênio (ERO), melhora a resposta isquêmica após lesão de reperfusão e reduz a pressão arterial (PA) (BERROUGUI et al., 2009; CARRIZZO et al., 2013; GURUSAMY et al., 2010; HOLTHOFF et al., 2010; MIATELLO; CRUZADO; RISLER, 2004; WANG et al., 2002).

Estudos têm sido realizados para conhecer melhor a farmacodinâmica, farmacocinética e principalmente a resposta clínica deste polifenol. Atualmente, há vários estudos mostrando o metabolismo e os benefícios fisiológicos do resveratrol principalmente em modelos experimetais. Há necessidade de novos ensaios clínicos para mostrar os efeitos clínicos do resveratrol na função endotelial e na hipertensão.

1 **REVISÃO DA LITERATURA**

1.1 **Função endotelial**

O endotélio vascular é uma monocamada de epitélio pavimentoso que reveste internamente os vasos sanguíneos e faz interface entre sangue e músculo liso vascular. Em 1980, o estudo de Furchgott e Zawadski demonstrou que a acetilcolina, ao interagir com a célula endotelial, liberava uma substância que se difundia para o músculo liso vascular, promovendo relaxamento, a qual foi denominada fator relaxante derivado do endotélio (EDRF – *Endothelium-Derived Relaxing Factor*) e mostrando importante participação do endotélio na modulação do tônus vascular (FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980).

A integridade morfológica e funcional do endotélio é responsável pela manutenção da homeostase, mediando a proliferação celular e os mecanismos inflamatórios e imunes da parede vascular; mantendo a superfície luminal não-aderente; e preservando as propriedades anticoagulantes, fibrinolíticas e antitrombóticas da parede vascular (RIBATTI et al., 2002). O endotélio produz substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. Dentre as substâncias vasoativas, destacam-se os EDRF, como o NO, a prostaciclina (PGI_2) e os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio. O NO é um gás sintetizado endogenamente através enzima óxido nítrico sintase (NOS) e tem fundamental importância na regulação do tônus vascular e homestasia da PA (MONCADA; PALMER; HIGGS, 1991; SCHULZ; KELM; HEUSCH, 2004; SINGH; EVANS, 1997). Dentre os fatores constritores derivado do endotélio (EDCF - *Endothelium Derived Constrictor Factors*), temos os prostanoides, como o tromboxano A_2 (TXA_2) e a prostaglandina (PG) H_2; a endotelina 1 (ET-1); a angiotensina II (Ang II) e as ERO, como o ânion superóxido (O_2^-) (GHIADONI; TADDEI; VIRDIS, 2012).

A disfunção endotelial é comumente descrita como a incapacidade da artéria para dilatar suficientemente em resposta a um estímulo endotelial adequado. Pode promover inflamação e proliferação das células endoteliais, alteração morfológica, produção da proteína C-reativa (PCR), aumento da trombogenicidade e maior adesividade das células circulantes (ENDEMANN; SCHIFFRIN, 2004).

A exposição contínua do endotélio vascular aos fatores de risco (FR), dentre eles, níveis elevados de LDL-col modificadas, radicais livres formados devido ao tabagismo, alterações genéticas, microrganismos infecciosos, como herpes vírus ou *Chlamydia*

pneumoniae, diabete melito e hipertensão arterial induzem a disfunção endotelial, que cursa em todos os estágios evolutivos da placa aterosclerótica e se agrava pela inflamação, aumentando a trombogenicidade (ROSS, 1999). Vários estudos epidemiológicos, clínicos e em animais têm demonstrado uma forte ligação entre os níveis de LDL-col e risco de doenças, desenvolvimento e eventos vasculares ateroscleróticos (CASTELLI et al., 1986; KANNEL et al., 1986; WILSON et al., 1998).

Há vários métodos de se avaliar a função endotelial, sendo as mais utilizadas as de via do NO. Destes, se destaca a medida da dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial após a oclusão do fluxo sanguíneo. O principal mecanismo de indução da DMF é um aumento da tensão de cisalhamento, levando à liberação de NO de células endoteliais que provoca dilatação dos vasos sanguíneos (MOERLAND et al., 2012). A DMF da artéria braquial é considerada como um marcador relacionado com a biodisponibilidade do NO endotelial (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007). O comprometimento da DMF é reconhecido como FR independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) (YEBOAH et al., 2007). Uma meta-análise sugeriu que o comprometimento da DMF da artéria braquial está significativamente associado a eventos cardiovasculares futuros (INABA; CHEN; BERGMANN, 2010).

Na hipertensão, a disfunção endotelial é uma característica comum e pode estar relacionada à redução da biodisponibilidade do NO, por menor produção pelas NOS ou por sua maior degradação pelo O_2^- e ainda por maior liberação de EDCF, como endoperóxidos e tromboxanos, ERO e/ou ET-1 pela parede vascular (DHARMASHANKAR; WIDLANSKY, 2010). Ainda não está claro se a disfunção endotelial é causa ou consequência da HAS.

1.2 **Hipertensão arterial**

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Fatores genéticos e ambientais interagem entre si, de indivíduo para indivíduo, e mesmo ao longo da evolução da doença os mecanismos de regulação da PA podem ter participações variáveis na determinação da PA no mesmo indivíduo (SEVER; MESSERLI, 2011). O ponto de corte que define HAS considera valores de PA sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e/ou de PA diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg em medidas de

consultório. O diagnóstico deverá ser sempre validado por medidas repetidas, em condições ideais, em pelo menos, três ocasiões (COCKCROFT; GAULT, 1976) (MANCIA et al., 2009) (FIGUEIREDO et al., 2009).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que a prevalência de HAS em adultos com 25 anos ou mais foi de cerca de 40% em 2008. Houve uma queda modesta nos portadores de HAS não controlada entre 1980 e 2008, no entanto, por causa do crescimento e envelhecimento populacionais, o número de pessoas com HAS aumentou de 600 milhões, em 1980, para quase um bilhão em 2008 (DANAEI et al., 2011). No Brasil, a HAS apresenta alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos principais FR modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

O risco de eventos cardiovasculares, como doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca, aneurisma de aorta e doença arterial periférica, eleva-se gradualmente e continuamente com os níveis da PA (LEWINGTON et al., 2002). O estudo de Framingham foi pioneiro em cardiologia ao associar a incidência de DCV a FR como diabetes melito e HAS (KANNEL; MCGEE, 1979).

A medida da PA na artéria braquial de consultório ou casual foi e continua sendo utilizada amplamente na prática, em estudos observacionais e ensaios clínicos, relacionando níveis de PA com DCV. No entanto, nos últimos anos, novas técnicas de avaliação dos valores pressóricos têm sido desenvolvidas, como a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), a monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) e a medida da PA central ou PA aórtica.

As pressões sistólica periféricas, medido principalmente da artéria braquial, não representam a pressão tal como registado na aorta e artérias centrais por causa de amplificação periférica (MCENIERY et al., 2008; SHARMAN et al., 2008). A medida da PA aórtica tem se mostrado um melhor preditor de desfechos cardiovasculares que a medida da PA periférica (LONDON et al., 2001; ROMAN et al., 2007). A pressão de pulso (PP) é considerada um fator de risco cardiovascular (RCV) (CHOBANIAN et al., 1997), sendo influenciada pela fração de ejeção, rigidez das grandes artérias, redução precoce da onda de pulso e também pela frequência cardíaca (FC) (FRANKLIN et al., 1997).

Índices hemodinâmicos centrais, como pressão aórtica central, índice de incremento ("*augmentation index*", AIx) e PP são preditores independentes de eventos cardiovasculares futuros e todas as causas de mortalidade (VLACHOPOULOS et al., 2010). O AIx reflete

rigidez vascular e quanto maior, maior o risco de problemas cardiovasculares (NELSON et al., 2010). Estudo como o Strong Heart Study, relata que a PP central ≥ 50 mmHg prevê risco para DCV (ROMAN et al., 2009).

Parâmetros hemodinâmicos centrais podem ser avaliados através de métodos diretos (invasivos) e indiretos (não invasivos). O método direto é avaliado utilizando cateteres intra-arteriais e o método indireto é pela tonometria de aplanação e análise da onda de pulso a nível periférico para estimar a pressão central através de algoritmos validados. É uma metodologia confortável para o paciente e fácil de ser aplicada na prática clínica. A PA central de 130/90 mmHg foi determinada como sendo o limite de corte para normalidade e foi caracterizado por um maior poder discriminatório para eventos de longo prazo (CHENG et al., 2013).

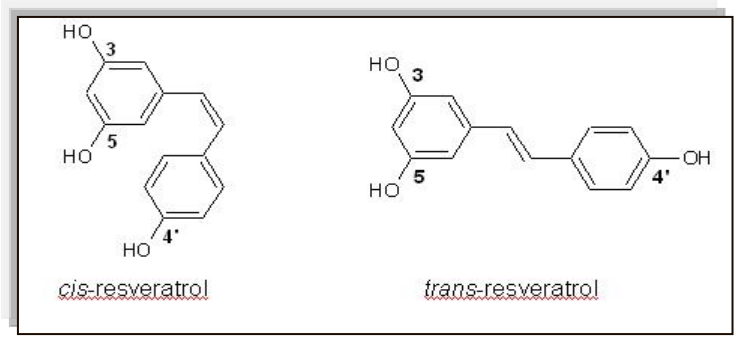
A adoção de um estilo de vida saudável é essencial na prevenção do aumento da PA e parte indispensável no tratamento de indivíduos hipertensos (CHOBANIAN et al., 2003). As mudanças de estilo de vida reduzem a PA bem como a mortalidade cardiovascular (LEWINGTON et al., 2002; RAINFORTH et al., 2007). O tratamento não medicamentoso, que refere-se à alimentação e ao exercício físico, está indicado a todos os pacientes portadores de HAS, pois a adoção de hábitos de vida saudável reduz a PA, potencializa os efeitos dos anti-hipertensivos e diminui o RCV global (CHOBANIAN et al., 2003; MANCIA et al., 2009).

Parâmetros de avaliação antropométrica são importantes fontes de risco e relação com a hipertensão, processo de aterosclerose e alimentação. O Índice de Massa Corporal (IMC) é um indicador antropométrico e, apesar de certas limitações, apresenta boa correlação entre a gordura corporal e os riscos de morbimortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). A circunferência abdominal (CA) é considerada um indicador de gordura intra-abdominal e gordura corpórea total, associada ao RCV (HAN et al., 1995, 1997). O % de gordura relaciona-se a risco para doenças associadas à obesidade (HEYWARD, 1996). Já o ângulo de fase (AF) tem sido interpretado como um indicador da integridade da membrana e distribuição de água entre os espaços intra e extracelular, além de um indicador de prognóstico (SCHWENK et al., 2000). Tanto o % de gordura como o AF são avaliados pela bioimpedância elétrica (BIA).

1.3 **Resveratrol**

O resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) é um polifenol estilbeno (não flavonoide). Existe nas configurações cis- e trans- isomérica (figura 1), sendo o isômero trans a forma mais biologicamente ativa (RIUS et al., 2010).

Figura 1 – Estrutura química dos isômeros do resveratrol.



Fonte: RIUS et al., 2010.

É produzido por várias plantas como um mecanismo de defesa contra estresse, injúria, radiação solar, infecção e invasão de fungos (SINGH et al., 2013). De acordo com suas propriedades físico-químicas é um componente solúvel em gordura e em etanol (SIGMA PRODUCTS INFORMATION 2013), apresenta elevada permeabilidade na membrana celular (AMIDON et al., 1995) e é altamente fotossensível, pois mais de 80% do trans-resveratrol em solução é convertido à cis-resveratrol se exposto à luz por 1h (TRELA; WATERHOUSE, 1996; VIAN et al., 2005).

A biodisponibilidade e farmacocinética do resveratrol têm sido estudadas em seres humanos e em animais. Nos seres humanos, o resveratrol é rapidamente absorvido após ingestão oral de pequena dose, atingindo concentração plasmática 30 min após o consumo (GOLDBERG; YAN; SOLEAS, 2003). De acordo com os níveis constantes no plasma, cerca de 70% do resveratrol ingerido torna-se disponível em seres humanos (WALLE et al., 2004). Na farmacocinética, o resveratrol apresenta um ciclo êntero-hepático, sendo rapidamente absorvido pelos enterócitos, metabolizado a glucoronídeo e sulfato conjugados, que podem ser desconjugados e reabsorvidos ou excretados nas fezes (MARIER et al., 2002; WALLE et al., 2004). O ciclo êntero-hepático reduz a concentração do composto livre e uma pequena

fração do resveratrol ingerido atinge diferentes tecidos do corpo (WANG et al., 2005). Apesar da baixa concentração plasmática após ingestão, o resveratrol por ser lipofílico, parece apresentar maiores teores nos tecidos e seus efeitos biológicos são também observados em uma concentração muito baixa (PEARCE et al., 2008; WAITE; SINDEN; ENG, 2005).

Alguns estudos avaliaram a biodisponibilidade do resveratrol em cápsula. Almeida et al avaliaram 40 homens e 40 mulheres saudáveis, utilizando as dosagens de 25, 50, 100 ou 150 mg. Todos os participantes ingeriram as cápsulas seis vezes ao dia com intervalo de quatro horas por 13 vezes. As concentrações plasmáticas máximas de trans-resveratrol foram alcançadas entre 48 min a 1h e 30 min após a ingestão. As concentrações plasmáticas máximas de 25, 50, 100 e 150 mg foram de 3,89, 7,39, 23,1 e 63,8 ng/ml, respectivamente. Foi elevada a variabilidade individual e a biodisponibilidade maior depois da administração pela manhã. O resveratrol foi bem tolerado, mas leves efeitos adversos foram relatados (ALMEIDA et al., 2009). Brown et al avaliaram 22 homens e 18 mulheres saudáveis, utilizando as dosagens de 0,5, 1,0, 2,5 ou 5,0 g, administrando uma dose diária por 29 dias. A concentração plasmática máxima foi de 958,6 µg/L após os 29 dias com a dosagem máxima administrada. As dosagens de 2,5g e 5,0g causaram médio a moderado sintomas gastrointestinais, como náusea, flatulência, desconforto abdominal e diarreia (BROWN et al., 2010). Em um estudo realizado na Espanha, mostraram que o resveratrol foi melhor absorvido a partir de produtos naturais da uva comparado com a ingestão de comprimidos. Utilizaram suco de uva, vinho tinto e comprimido e apesar de doses de trans-resveratrol semelhantes administradas, a sua biodisponibilidade a partir do suco de uva e do vinho tinto foi seis vezes maior que a biodisponibilidade a partir de comprimidos (ORTUÑO et al., 2010). Embora a absorção oral do trans-resveratrol seja alta, sua biodisponibilidade é baixa (WALLE, 2011).

O resveratrol e seus metabólitos são eliminados quase que completamente em 72 h após a dose única ingerida. Em humanos, os principais metabólitos são o glucuronídeo e sulfato conjugados de resveratrol e o dihidro-resveratrol. A recuperação total do glucuronídeo e sulfato conjugados em humanos na urina e nas fezes foi 71-98% depois da ingestão oral e 54-91% depois de administração de dose intravenosa (WENZEL; SOMOZA, 2005).

Alguns estudos mostram elevado acúmulo de resveratrol no fígado de ratos e camundongos depois da administração oral (BERTELLI et al., 1998; VITRAC et al., 2003). Apesar disso, não foi observado toxicidade ou quebra dos hepatócitos após tratamento com altas doses de resveratrol (JANG et al., 1997).

O resveratrol encontra-se em muitas espécies vegetais, porém é encontrado em poucos alimentos destinados ao consumo humano, dentre eles destacam-se uva (*Vitis vinífera L.*) e

seus derivados que apresentam as maiores concentrações, amendoim (*Arachis hypogaea*), pistache, frutas vermelhas e chocolate amargo. As concentrações de resveratrol na uva variam de acordo com a variedade , o solo, fatores agronômicos, região geográfica, fatores climáticos, condições de estresse da planta e práticas enológicas, estando a maior concentração na casca com 50 a 400 mg/g de peso fresco (OLAS; WACHOWICZ, 2005). Dependendo da variedade de uva utilizados para a vinificação, a concentração de trans-resveratrol no vinho tinto é entre 0,1 e 14,0 mg/L (MARK et al., 2005). Em um estudo avaliando a concentração de polifenóis em diferentes tipos de vinhos de cultivo de uva distintas, a tabela 1 apresenta as quantidades específicas de resveratrol relatadas.

Tabela 1 – Concentração do resveratrol nos vinhos de diferentes cultivos de uva

Cultivo	**Concentração do resveratrol (mg/L)**
Kalecik Karasi	0,467 ± 0,007
Bogazkere	1,495 ± 0,020
Cabernet sauvignon	0,311 ± 0,006
Cinsaut	1,245 ± 0,048
Merlot	0,176 ± 0,008
Emir	1,243 ± 0,013
Narinse	1,931 ± 0,022
Clairette	0,273 ± 0,013
Semillion	0,116 ± 0,00002

Fonte: (GÜRBÜZ et al., 2007). Valores expressos em média e desvio padrão.

Stervbo et al, realizaram um estudo mostrando que a variedade Pinot Noir de vinho apresenta níveis altos de resveratrol, seguida pela variedade St. Laurent (STERVBO; VANG; BONNESEN, 2007). Um estudo realizado por Souto et al. no Brasil, mostrou a concentração de trans-resveratrol em vinhos tintos nacionais variando de 0,82 a 5,75mg/L pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC – High Performance/Pressure Liquide

Chromatograpy) (SOUTO et al., 2001). Outro estudo realizado no Brasil, avaliando a concentração de trans-resveratrol nos sucos de uva observou uma variação de 0,19 a 0,90 mg/L (SAUTTER et al., 2005). Uma das mais ricas fontes de resveratrol é a planta *Polygonum cuspidatum*, encontrada principalmente no Japão e China. Comercialmente, o resveratrol é extraído das raízes secas desta planta (PETROVSKI; GURUSAMY; DAS, 2011). Alguns alimentos apresentam maiores concentrações de resveratrol, como mostra a tabela 2.

Tabela 2 – Concentração do resveratrol nos alimentos

Alimentos	**Concentração do resveratrol**
Uva	0,16 – 3,54 µg/g
Casca uva seca	~ 24,06 µg/g
Suco de uva vermelha	~ 0,5 mg/L
Suco de uva branca	~ 0,05 mg/L
Vinho tinto	0,1 – 14,5 mg/L
Vinho branco	0,1 – 2,1 mg/L
Amendoim	0,02 – 1,92 µg/g
Pistache	0,09 – 1,67 µg/g

Fonte: (PRASAD, 2012)

Outros estudos quantificaram o total de resveratrol e de trans-resveratrol em diferentes alimentos, como mostra a tabela 3.

Tabela 3 – Concentração da média do resveratrol total e do trans-resveratrol nos alimentos

Alimentos	Resveratrol total (µg/L ou µg/Kg)	Trans-resveratrol (µg/L ou µg/Kg)
Vinho tinto	8470	1810
Vinho branco	740	100
Uva, não especificada	2230	1560
Suco de uva	890	100
Amendoim, tostado	60	60
Pistache, tostado	70	70
Frutas vermelhas, não especificada	80	80
Tomates, casca	12,6	11
Chocolate, não especificado	3325	692
Cerveja, não especificada	14,7	9

Fonte: (CHIVA-BLANCH et al., 2011; MILLER et al., 2008; RAGAB et al., 2006; ZAMORA-ROS et al., 2008).

Os métodos cromatográficos, que incluem a cromatografia gasosa e a HPLC, são técnicas usadas tanto na separação quanto na quantificação de compostos fenólicos. Na técnica HPLC, várias fases móveis estão disponíveis para a análise de antocianinas, procianidinas, flavononas e flavonóis, flavonas e ácidos fenólicos (GÓMEZ-ALONSO; SALVADOR; FREGAPANE, 2002; RISPAIL; MORRIS; WEBB, 2005). A HPLC é uma metodologia validada para detecção, identificação e quantificação do trans-resveratrol (MARK et al., 2005; SÁNCHEZ et al., 2005).

O primeiro interesse no resveratrol foi em 1992 quando foi postulado que explicaria alguns dos efeitos cardioprotetores do vinho tinto (SIEMANN; CREASY, 1992) e que seria um fator importante no Paradoxo Francês, fenômeno que se observa na população francesa, que apresenta elevado consumo de vinho, baixa incidência de DCV e elevado consumo de gordura saturada (ARTAUD-WILD et al., 1993; RENAUD; DE LORGERIL, 1992). Sabe-se que não é somente o álcool, mas também alguns dos polifenóis presente no vinho que são

responsáveis por estas propriedades cardioprotetoras (SATO; MAULIK; DAS, 2002). Dentre os polifenóis presentes no vinho, o resveratrol tem chamado maior atenção. Crescentes evidências atuais sustentam que o resveratrol é o maior fator responsável pelos efeitos cardioprotetores do vinho (PETROVSKI; GURUSAMY; DAS, 2011).

Em estudos experimentais, o resveratrol bloqueia a peroxidação da LDL-col e reduz os níveis da LDL-col, aumenta a HDL-col; induz a uma vasodilatação através da indução da síntese de NO; inibe a formação das moléculas solúveis de adesão e agregação plaquetária; melhora a resposta isquêmica após lesão de reperfusão; inibe as ERO e pode suprimir a concentração plasmática do fator de necrose tumoral (TNF-α), interleucina (IL) 6 e PCR (BERROUGUI et al., 2009; CARRIZZO et al., 2013; CHANG et al., 2015; GHANIM et al., 2010; GURUSAMY et al., 2010; HOLTHOFF et al., 2010; PADÍN et al., 2012; WANG et al., 2002). O resveratrol pode suprimir a expressão gênica da síntese e secreção da IL-6, um pró-inflamatório (WANG et al., 2001; ZHONG et al., 1999).

Estudos realizados com ratos, o resveratrol reduziu a hipertrofia cardíaca, os níveis de ET-1, as concentrações de Ang II e aumentou a concentração do vasodilatador NO, o que protege contra o aumento da PA sistólica e a hipertrofia cardíaca (MIATELLO; CRUZADO; RISLER, 2004). Preveniu o aumento da PAS e hipertrofia cardíaca e restaurou a atividade da eNOS mesentérica e cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos (MIATELLO et al., 2005).

Em estudos clínicos, avaliando os efeitos do resveratrol no sistema cardiovascular, pode citar Ghanim et al, num estudo clínico randomizado, controle placebo, que avaliou em 20 adultos saudáveis o estresse oxidativo e o processo inflamatório, com administração do extrato da planta *Polygonum cupsidatum* contendo 40 mg de resveratrol. A cápsula foi administrada diariamente durante seis semanas. O extrato induziu a uma redução significante das ERO e supressão plasmática das concentrações do TNF e IL-6 (GHANIM et al., 2010). Em outro estudo, participantes ingeriram um nutracêutico de uva com 8 mg/dia de resveratrol nos primeiros seis meses e 16 mg/dia nos próximos seis meses seguintes e um nutracêutico sem resveratrol (controle) por um ano. Indivíduos que consumiram o nutracêutico com resveratrol exibiram menores níveis séricos de TNF-α, PCR e elevados níveis de citocina IL-10 anti-inflamatória comparado com o controle (TOMÉ-CARNEIRO et al., 2012). Bo et al em 2013, administraram 500 mg de resveratrol por 30 dias em 50 fumantes saudáveis e observaram redução na ERO, PCR e triglicerídeo (TG) plasmáticos (BO et al., 2013).

Um estudo cruzado com 11 sujeitos obesos, que consumiram 150 mg/dia de resveratrol ou placebo por um mês, o resveratrol reduziu a PAS, os níveis de lipídios

intracelular e intra-hepático e TG (TIMMERS et al., 2011). Segundo uma revisão sistemática e meta-análise sobre o efeito do resveratrol no perfil lipídico plasmático em humanos, concluiu-se falta de efeito significativo da suplementação de resveratrol em concentrações lipídicas plasmáticas (SAHEBKAR, 2013). Em 2013, um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego com 24 homens obesos saudáveis, utilizaram 500 mg/dia de trans-resveratrol por quatro semanas ou placebo. A sensibilidade à insulina, que era o desfecho primário, não apresentou melhora significativa. Avaliando os efeitos metabólicos, a suplementação do trans-resveratrol também não teve nenhum efeito sobre a PA, o gasto energético de repouso, as taxas de oxidação de lipídios, o teor de gordura ectópica ou visceral e nos biomarcadores inflamatórios e metabólicos (POULSEN et al., 2013).

Estudos avaliando os efeitos do resveratrol na função endotelial pela DMF são poucos e discrepantes principalmente na substância e na quantidade utilizadas (CLIFTON, 2004; FUJITAKA et al., 2011; LEKAKIS et al., 2005; MELLEN et al., 2010; WONG et al., 2011, 2013). Num estudo, a suplementação do trans-resveratrol associada com a outros compostos por três meses apresentou melhora na DMF (FUJITAKA et al., 2011). Já Lekakis et al, utilizou em seu estudo vinho tinto em pacientes com doença coronariana, mostrando aumento de 74% na DMF após uma hora da suplementação (LEKAKIS et al., 2005). Outro estudo utilizando cápsula de trans-resveratrol apresentou aumento significativo da DMF em comparação com o placebo (WONG et al., 2011).

Poucos estudos publicados em seres humanos têm explorado a capacidade do resveratrol em alcançar os benefícios fisiológicos que têm sido observados em modelos laboratoriais. Há necessidade de novos estudos para avaliar os efeitos agudos do trans-resveratrol na função endotelial em pacientes hipertensos.

2 **OBJETIVOS**

2.1 **Objetivo geral**

Avaliar os efeitos agudos da suplementação do trans-resveratrol na função endotelial de pacientes hipertensos.

2.2 **Objetivos específicos**

- Avaliar os efeitos do trans-resveratrol na:
  - PA periférica e central;
  - pressão e índice de incremento.
- Correlacionar os valores da DMF e da pressão central com:
  - características antropométricas;
  - composição corporal;
  - RCV e idade vascular;
  - perfil lipídico;
  - consumo alimentar habitual;
  - PA periférica;
  - pressão e o índice de incremento.

3 **DESENHO EXPERIMENTAL**

3.1 **Casuística**

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado e placebo controlado com pacientes hipertensos tratados com disfunção endotelial, atendidos no ambulatório da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA) do Departamento de Clínica Médica localizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os pacientes admitidos no estudo preenchiam todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão.

3.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes ambulatoriais com idade entre 45 e 65 anos.
- Ambos os gêneros, com mulheres pós-menopausa.
- PAD < 100 mmHg.
- DMF da artéria braquial < 10% do valor basal.
- Uso estável de tratamento anti-hipertensivo por pelo menos quatro semanas.
- Pacientes com consumo alimentar habitual mantido por pelo menos quatro semanas, orientados a não consumir os alimentos com maior teor de resveratrol, como: vinho, uva, casca de uva seca, suco de uva integral, frutas vermelhas, amendoim, pistache, chocolate.
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

3.1.2 Critérios de exclusão

- Tabagismo.
- Diabetes Mellitus e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais.

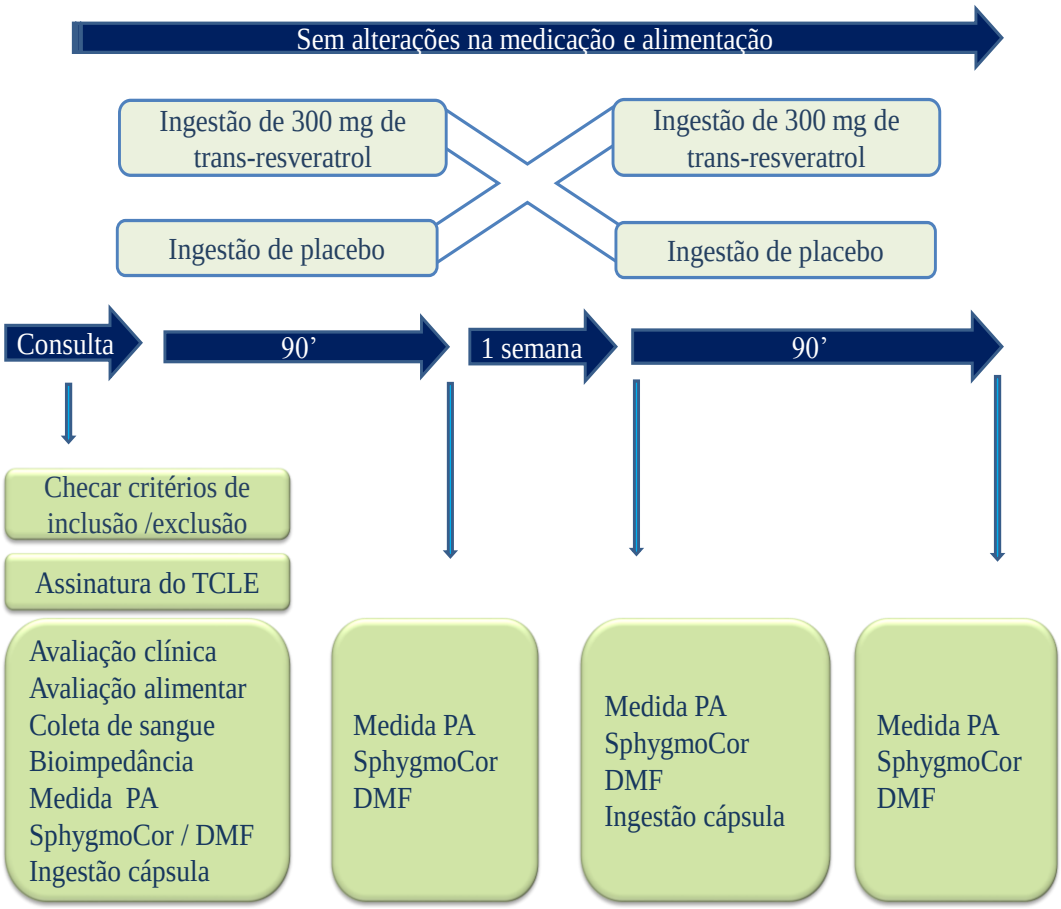
- Terapia de reposição hormonal.
- Uso de betabloqueador, vasodilatadores diretos e estatina.
- Hipertensão secundária e/ou com lesões em órgãos-alvo.
- Alterações da função tireoidiana, doenças renais e hepáticas crônicas.
- Doença coronária clinicamente evidente com história prévia de infarto agudo do miocárdio e/ou revascularização miocárdica, com sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca sintomática ou doença valvar clinicamente significativa, AVE prévio.
- Uso de suplementos nutricionais (vitaminas, minerais), por pelo menos até sete dias antes do início do estudo.
- Pacientes que apresentem qualquer doença grave com risco à vida e qualquer condição, doença ou terapia que, na opinião do investigador, possa prejudicar os resultados, interferir com os objetivos do estudo ou colocar em risco a segurança dos pacientes.

3.2 **Desenho do estudo**

Os pacientes foram randomizados através de um sistema de randomização pelo site www.randomization.com para receberem dose única de trans-resveratrol (300 mg) ou placebo com intervalo semanal. Foram divididos em grupo placebo e grupo trans-resveratrol.

No início do estudo, após checagem dos critérios de inclusão e exclusão e assinatura do TCLE, todos os pacientes selecionados foram submetidos à avaliação clínica e alimentar, coleta de sangue, aferição da PA e realização dos exames de BIA, de parâmetros hemodinâmicos centrais (pelo SphygmoCor) e DMF em jejum. Após avaliação da função endotelial, os pacientes que apresentavam disfunção endotelial recebiam a suplementação em cápsula e a ingeriam na presença do pesquisador. Uma hora e meia após a ingestão da cápsula, eram realizados a medida da PA, o exame SphygmoCor e a DMF (Figura 2). Todos os procedimentos foram realizados por um profissional experiente e devidamente treinado.

Figura 2 – Fluxograma do estudo



Fonte: A Autora, 2016.

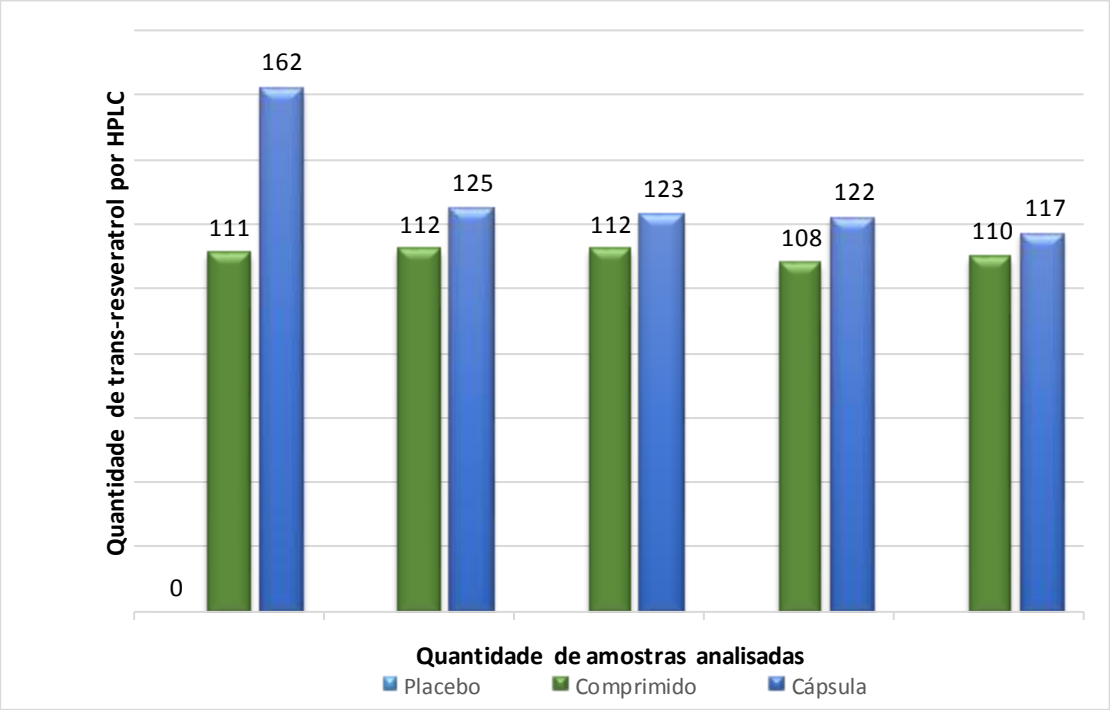
3.3 **Suplementação de resveratrol**

O trans-resveratrol foi adquirido na forma de comprimido pela empresa DSM – Bright Science. Brighter Living™ da marca resVida® com 99% da substância pura do trans-resveratrol. Cada comprimido continha 100 mg de trans-resveratrol. Para produção do placebo, os comprimidos foram encapsulados para ficarem semelhantes ao placebo. A cápsula continha 100 mg do trans-resveratrol e o placebo era constituído de substância sem ação terapêutica (talco farmacêutico e dióxido de silício).

Para verificação da quantidade das doses fornecidas neste estudo foi realizado a dosagem do trans-resveratrol em 5 comprimidos, 5 cápsulas contendo trans-resveratrol e em 5 cápsulas de placebo através da HPLC pelo laboratório de Farmacologia do HUPE, como

mostra a figura 3. O trans-resveratrol padrão (99%) utilizado na HPLC foi adquirido pela empresa Sigma Adrich. Como resultado, a média e o desvio padrão da quantidade de trans-resveratrol no comprimido foi de 111±0,006 e na cápsula foi de 125±0,08.

Figura 3 – Gráfico da dosagem do trans-resveratrol nos comprimidose cápsulas contendo trans-resveratrol e placebo pela HPLC



Fonte: A Autora, 2016.

As doses utilizadas nos estudos variam muito, estudos em animais variam com doses de 5 a 400 mg/kg/dia e estudos clínicos em humanos variam com doses de 5 a 5.000 mg/dia. Optou-se neste estudo em utilizar uma dose única de 300 mg/dia. Apesar de, não haver na literatura estudos utilizando dose única, a dosagem utilizada foi baseada na média dos estudos clínicos realizados até o momento (BO et al., 2013; BROWN et al., 2010; WONG et al., 2011, 2013).

3.4 **Métodos**

3.4.1 Avaliação clínica

Os dados da história clínica foram coletados por meio de informações colhidas na anamnese como diagnóstico, idade, tempo de hipertensão, outras doenças associadas, história familiar de hipertensão e DCV, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, prática de atividade física e uso de medicamentos. A história familiar de hipertensão considerou avôs paternos e maternos e pais. Foram considerados não-tabagistas os pacientes que nunca fumaram ou aqueles que interromperam o ato de fumar há mais de dois anos. Paciente que ingerisse qualquer tipo de bebida alcoólica foi considerado etilista. Quanto à prática de atividade física, foram realizadas perguntas quanto ao tipo e a frequência da sua realização, tomando-se como parâmetro de classificação para sedentarismo a não realização de qualquer tipo de exercício físico regular. As medicações anti-hipertensivas em uso foram classificadas pela classe medicamentosa [diuréticos, inibidores adrenérgicos (ação central, betabloqueadores e alfabloqueadores), vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II e inibidor direto da renina] de acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

3.4.2 Avaliação laboratorial

Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Exames bioquímicos: glicemia de jejum, ureia, creatinina, sódio, potássio e ácido úrico plasmáticos, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina (FA).
- Hemograma completo.

- Lipidograma: colesterol total (CT), TG e HDL-col. A LDL-col foi estimada pela fórmula de Friedewald: LDL-col = (CT – HDL-col) – (TG/5), somente quando TG < 400 mg/dL (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

O cálculo do clearance de creatinina foi avaliado pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) pela fórmula de Cockcroft-Gault: TFGE (ml/min) = [140 – idade] x peso (Kg) / creatinina plasmática (mg/dl) x 72 para homens; para mulheres, multiplicar o resultado por 0,85 (COCKCROFT; GAULT, 1976).

As coletas dos exames foram realizadas em ambiente refrigerado na CHAMA. As análises e os valores de referência foram de acordo com o laboratório central e de urgência do HUPE (tabela 4). Todos os pacientes estavam em jejum de 10 a 12 h.

Tabela 4 - Valores de referência do exame laboratorial

Teste	Valor de referência
Glicose	74 a 109 mg/dl
Ureia	< 50 mg/dl
Creatinina	0,50 a 1,20 mg/dl
Sódio	136 a 145 mEq/L
Potássio	3,5 a 5,1 mEq/L
Ácido úrico	Mulher: até 5,7 mg/dl
	Homem: até 7,0 mg/dl
TGO	Mulher: até 32 UI/L
	Homem: até 38 UI/L
TGP	Mulher: até 33 UI/L
	Homem: até 41 UI/L
FA	Mulher: 35 a 104 UI/L
	Homem: 40 a 129 UI/L
Hemoglobina	Mulher: 12 a 16 g/dl
	Homem: 13 a 18 g/dl
Hematócrito	Mulher: 36 a 48 %
	Homem: 40 a 54 %
CT	Inferior a 200 mg/dl
TG	Inferior a 200 mg/dl
HDL-col	Mulher: 45 a 65 mg/dl
	Homem: 35 a 55 mg/dl
LDL-col	Inferior a 130 mg/dl

Legenda: TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; Col: colesterol total; TG: triglicerídeo; HDL-col: lipoproteína de alta densidade; LDL-col: lipoproteína de baixa densidade.
Fonte: Laboratório HUPE, 2016.

3.4.3 Avaliação nutricional

3.4.3.1 Antropometria

Pela avaliação antropométrica foram obtidas as medidas de peso corporal, estatura e CA.

Segundo as técnicas preconizadas pela OMS, o peso corporal foi aferido em balança eletrônica da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, calibrada, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalços. Na mesma balança, foi aferida a estatura, a partir do estadiômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos (WHO, 1995). O IMC foi obtido dividindo-se o peso corporal (em Kg) pelo quadrado da altura (em metro). Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional de adulto são baseados nos critérios propostos pela OMS, como mostra a tabela 5.

Tabela 5 - Classificação do estado nutricional de adulto, segundo IMC

IMC (Kg/m^2)	**Classificação**
< 16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Fonte: (WHO, 1995; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Os pontos de corte adotados para a classificação nutricional de idoso são baseados nos critérios propostos pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) como mostra a tabela 6.

Tabela 6 - Classificação do estado nutricional de idoso, segundo IMC

IMC (Kg/m^2)	Classificação
< 23	Baixo peso
> 23 a < 28	Eutrofia
≥ 28 a < 30	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Fonte: (PELÁEZ et al., 2001).

Para a realização das medidas da CA, foi utilizada fita métrica inextensível e graduada, no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, segundo recomendações da OMS. Os pontos de corte adotados estão na tabela 7.

Tabela 7 - CA e risco de complicações metabólicas associado à obesidade

Gênero	Risco aumentado	Risco muito aumentado
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm

Fonte: (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

3.4.3.2 Bioimpedância elétrica

A BIA é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal. O aparelho tetrapolar Biodynamics modelo 310e foi utilizado para avaliação seguindo as seguintes recomendações prévias (LUKASKI et al., 1986):

- Não comer ou beber antes de quatro h do teste.
- Não ingerir bebidas alcoólicas 48 h antes do teste.
- Não realizar atividades físicas intensas 24 h antes do teste.
- Não fazer uso de medicamentos diuréticos sete dias antes do teste.
- Urinar pelo menos 30 min antes da medida.

Por critérios éticos, orientou-se a não fazer o uso de medicamentos diuréticos apenas no dia do exame.

Os procedimentos foram realizados com o paciente deitado em repouso por pelo menos cinco minutos, em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante (colchonete) em uma sala com temperatura ambiente (22°C), após a retirada de qualquer material metálico unido ao corpo. Como padronização, as medidas de BIA foram executadas no hemicorpo direito com a colocação de quatro eletrodos. Os eletrodos distais foram afixados na base da segunda ou terceira articulação metacarpo-falângica e metatarso-falângica há pelo menos cinco centímetros de distância dos eletrodos proximais colocados na superfície dorsal da articulação do punho, coincidindo o processo estilóide do rádio e da ulna, e do tornozelo de modo que a borda do eletrodo se alinhe aos maléolos medial e lateral. Foram considerados valores de risco para doenças associadas à obesidade % de gordura ≥ 25% e ≥ 32% em homens e mulheres, respectivamente (HEYWARD, 1996).

O AF foi calculado a partir dos valores de resistência e reactância fornecidos pela BIA, pela fórmula: AF = arco-tangente da reactância / resistência x 180° / Pi. Resistência é a oposição oferecida ao corpo pela alternância do fluxo da corrente elétrica, sendo inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos no tecido. Reactância é relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular e pode variar dependendo de sua integridade, função e composição (BARBOSA-SILVA et al., 2005). Os valores de referência foram baseados segundo ASPEN 2006 e seguiram os critérios de idade, sexo e IMC (BOSY-WESTPHAL et al., 2006).

3.4.3.3 Análise do padrão de consumo alimentar

Para estimar o consumo alimentar foi aplicado um questionário de frequência do consumo alimentar (QFCA) (ANEXO A). Trata-se de um método retrospectivo que visa obter um relato do consumo alimentar habitual do paciente, a partir de uma lista predefinida de alimentos. Método validado e utilizado na pesquisa Nutrição e Saúde no Rio de Janeiro (SICHIERI; EVERHART, 1998). Através deste questionário foi possível obter informações quanto à quantidade (estimada em medidas caseiras) e a frequência, seja ela diária, semanal, mensal, rara ou quase nunca dos diferentes grupos de alimentos. Para análise dos

macronutrientes e micronutrientes obtidos a partir do QFCA, foi utilizada uma planilha de cálculos elaborada para as variáveis citadas (ANEXO B). Os valores de referência utilizados foram baseados na ingestão dietética de referência (DRI, Dietary Reference Intake) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Para avaliar o consumo de alimentos com maiores teores de resveratrol foi realizado uma anamnese alimentar de consumo habitual baseada no QFCA (ANEXO C).

3.4.4 Avaliação do risco de DCV e da idade vascular pelo escore de risco de Framingham

A avaliação do risco de DCV em geral considera o risco de desenvolver, em um período de 10 anos, doença coronária fatal ou não fatal, AVE isquêmico ou hemorrágico, isquemia cerebral transitória, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca. A população envolvida nesta avaliação é de indivíduos de ambos os gêneros, entre 30 e 74 anos, sem DCV prévia. Os preditores considerados são idade, PAS (em tratamento ou sem tratamento), CT, HDL-colesterol, presença ou não de diabetes e *status* de fumante ou não-fumante. De acordo com o número de pontos, em tabelas diferentes para homens e mulheres, foi obtido o percentual de risco de DCV em 10 anos baseado no *Framingham Heart Study* (D'AGOSTINO et al., 2008) (ANEXO D e E). O cálculo de idade vascular foi o mesmo utilizado no trabalho de D'Agostino e colaboradores e foi calculado com outra tabela de associação (D'AGOSTINO et al., 2008) (ANEXO D e E).

3.4.5 Determinação da PA casual e FC

A PA casual e a FC foram obtidas pelo aparelho eletrônico digital (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois) devidamente testado e calibrado, colocados cerca de dois cm acima da dobra cubital. A aferição foi realizada em ambiente tranquilo, com o paciente deitado, após cinco min de repouso. Após realização de três aferições com intervalo de um min, foi calculada a média para análise estatística (MARCELO; GIORGI, 2005). Caso houvesse uma variação maior que sete mmHg entre as medidas da PA durante a avaliação anterior a suplementação, uma nova medida era realizada e considerada para a análise. Os

valores de referência foram baseados na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010) como mostra a tabela 8.

A PP foi determinada a partir da diferença entre a PAS e a PAD.

Tabela 8 - Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130 -139	85 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 139	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 - 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Nota: Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para a classificação da PA.
Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010.

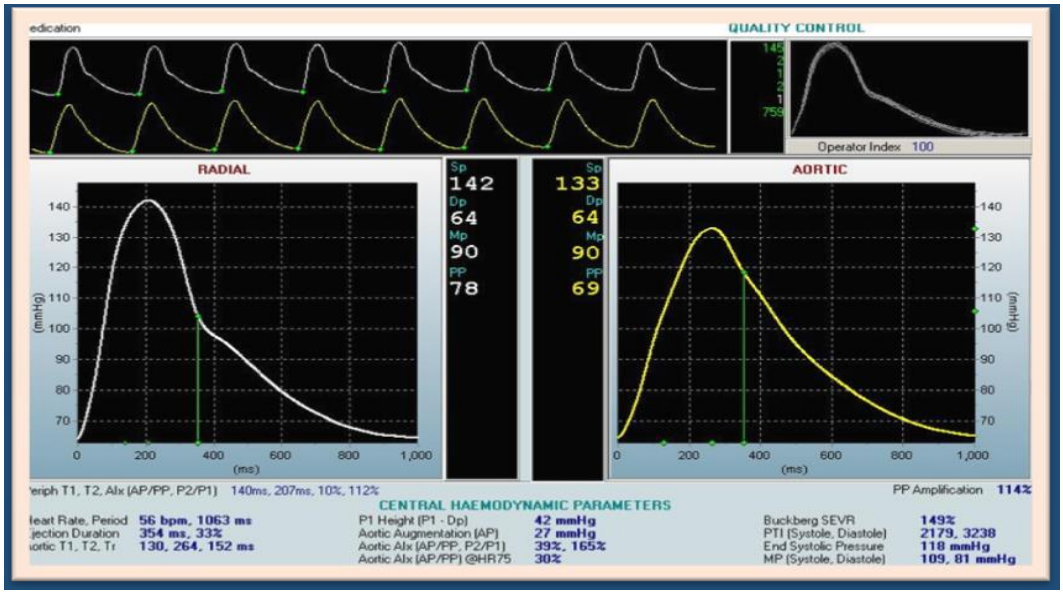
3.4.6 Determinação da PA central (SphygmoCor)

Exame não invasivo, realizado em ambiente tranquilo, temperatura controlada, paciente deitado em decúbito dorsal, utilizando o braço direito para medida da PA periférica e da PA central.

A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanação é realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA). Após medida da PA na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado foram obtidas durante no mínimo 10 segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a PA braquial. As ondas de pulso radial resultantes foram processadas com o uso de um software

específico (SphygmoCor v7, AtCor, USA) para derivar a pressão aórtica central correspondente através de uma função de transferência previamente validada (GALLAGHER; ADJI; O'ROURKE, 2004).

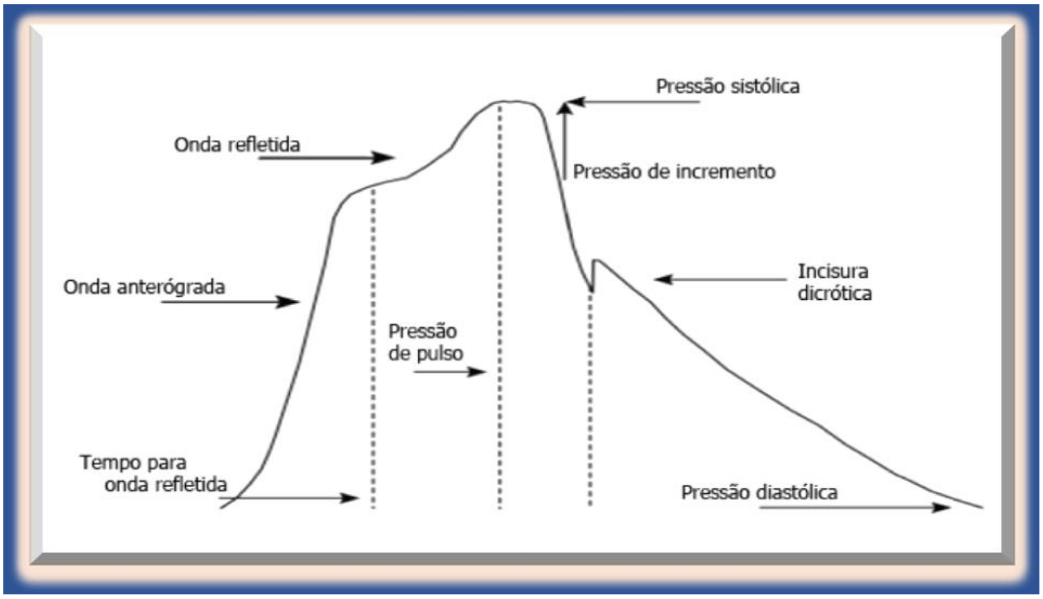
Figura 4 - Imagem da onda de pulso radial e da onda de pulso aórtica pelo SphygmoCor



Fonte: Software SphygmoCor, 2016.

As ondas de pressão aórtica foram submetidas a análises diversas pelo software SphygmoCor para identificar o tempo até o pico do primeiro e segundo componentes da onda de pulso durante a sístole. A diferença de pressão entre o primeiro componente e a pressão máxima durante a sístole (pressão de incremento, ΔP) é identificada como a onda de pressão refletida no período da sístole. O AIx é definido como a relação da pressão de incremento com a PP central, sendo expressa em percentagem (AIx= (ΔP/PP) x 100.

Figura 5 – Imagem da onda de pulso aórtica



Fonte: Adaptada (GALLAGHER; ADJI; O'ROURKE, 2004).

3.4.7 Avaliação da função endotelial

3.4.7.1 DMF da artéria braquial

Método não invasivo para avaliação da função endotelial e utiliza a ultrassonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa (ANDERSON et al., 1995). A hiperemia reativa provoca aumento do fluxo sanguíneo e "estresse de cisalhamento", estimulando a liberação de NO e DMF que pode ser quantificada como um indicador da função vasomotora (CORRETTI et al., 2002). As diretrizes técnicas e metodológicas da avaliação da DMF da artéria em humanos foram seguidas (THIJSSEN et al., 2011).

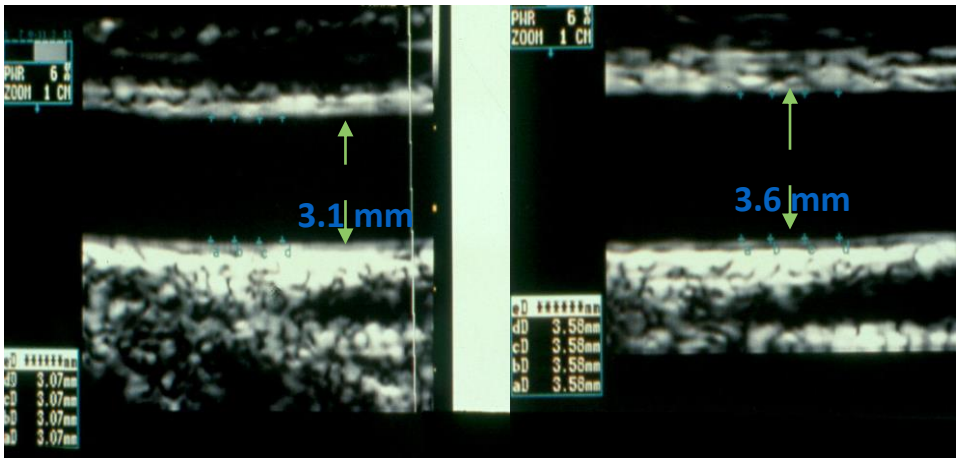
Os pacientes foram orientados em comparecer em jejum, sem realização de exercício físico, sem ingestão de cafeína, álcool, drogas, estimulantes e medicamentos nas últimas oito horas anteriores ao exame. As imagens foram obtidas por aparelho de ultra-som bidimensional com Doppler colorido e espectral e transdutor linear com frequência de 10 MHz (General Electris, Vivid-3®).

O exame foi realizado em ambiente tranquilo, em temperatura ambiente, no período da manhã. O paciente deitou-se confortavelmente em decúbito dorsal com o braço direito ligeiramente abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face ântero-medial do braço direito, perpendicularmente ao eixo do braço, 5 a 10 cm acima da prega antecubital, sobre a artéria. Para atestar a boa localização e a qualidade do pulso arterial obtido, o Doppler foi acionado.

O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. Após a medida do DBAB, o local de contato do transdutor na pele foi marcado, a fim de que a aferição do DPOAB ocorra no mesmo sítio. A oclusão foi mantida durante cinco minutos, através de manguito posicionado no braço, o qual imprimirá pressão ligeiramente acima da PA sistólica, confirmada pela ausência de pulso no Doppler. O DPOAB foi medido 30, 60 e 90 segundos após a liberação do fluxo.

Os testes foram realizados sempre pelo mesmo avaliador, o qual não toma conhecimento dos valores observados no ato de realização dos testes. A DMF foi calculada como o porcentual de aumento do DPOAB em relação aos seus valores basais DMF = [(DPOAB – DBAB) / DBAB] x 100 %. O valor de referência ainda é incerto, pois depende de inúmeros fatores. Uma reprodutibilidade aceitável é uma vasodilatação basal de cerca de 10% (CORRETTI et al., 2002).

Figura 6 - Imagem do exame de ultrassonografia do diâmetro da artéria braquial, momento basal (à esquerda) e momento após oclusão (à direita)



Diâmetro Basal **5 min de oclusão** **Diâmetro Pós Oclusão**

Fonte: Aparelho de ultrassonografia, 2016.

3.5 **Cálculo amostral**

Para o cálculo do tamanho da amostra foi utilizado o módulo Sample Power do software SPSS ® versão 18.0. Levando-se em consideração que as médias populacionais para o grupo resveratrol e para o grupo placebo serão diferentes, adotando como critério de significância (alfa) de 0,05, o tamanho amostral proposto foi de 24 pacientes para cada grupo. O poder de significância estatística foi de 80,4% e a precisão foi de mais ou menos 0,42 pontos (95,0% de confiança). Este cálculo pressupõe que a diferença média da DMF é de 3,6 (IC de 3,18 a 4,02) e o desvio-padrão comum dentro do grupo é de 1,0.

3.6 **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas pelo programa ***Statistical Package for the Social Sciences*** (SPSS) versão 18 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Os resultados de

variáveis contínuas da amostra foram expressos em mediana com valor mínimo e máximo e média e interquartis (IQ). Os resultados de variáveis contínuas em cada grupo foram expressos em média ± erro-padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência e percentual. O teste *t* de *Student* para amostras independentes foi utilizado para comparação das variáveis contínuas entre os grupos. O teste *t* pareado foi utilizado para análise intragrupo para comparação dos dados basais com os resultados finais nos grupos Placebo e Trans-resveratrol. O coeficiente de *Pearson* foi obtido em cada teste de correlação entre as variáveis contínuas. Foi considerado um intervalo de confiança de 95%, sendo estatisticamente significativo quando $p<0,05$.

3.7 **Questões éticas**

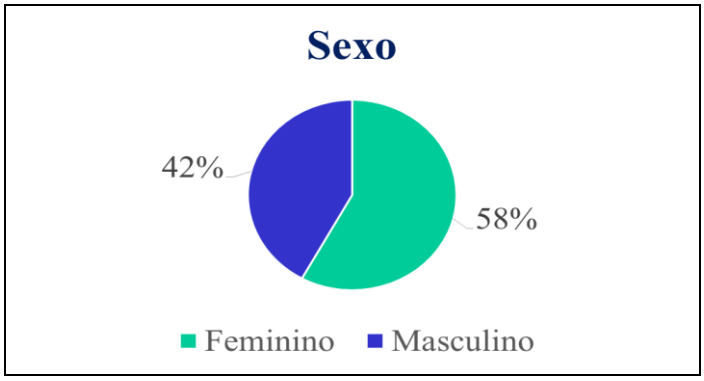
O estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HUPE, com o número do parecer: 431611 (ANEXO F). Os voluntários foram esclarecidos sobre todos os procedimentos que seriam realizados, conforme determinações institucionais e a Resolução nº 466/2013 do Conselho Nacional de Saúde. Antes de qualquer procedimento, os pacientes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE). Caracterizado como estudo de intervenção, este projeto foi registrado no Clinicaltrials.gov sob o número NCT 02616822 (ANEXO G).

4 RESULTADOS

Desde dezembro de 2014, 26 pacientes foram selecionados para o estudo, porém dois pacientes foram excluídos por apresentarem boa DMF da artéria braquial. No total, foram acompanhados 24 pacientes. Os resultados finais foram apresentados como amostra total (24 pacientes), sendo divididos em grupo placebo (n = 24) e grupo trans-resveratrol (n = 24).

A amostra foi composta por 58% (14) de mulheres, todas na pós-menopausa, e 42% (10) de homens.

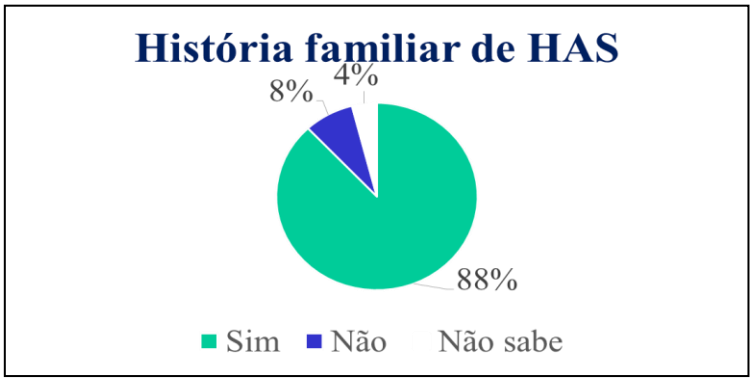
Figura 7 – Gráfico representativo em percentual de sexo da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

Histórico familiar de HAS foi relatado por 88% (21) dos pacientes, não apresentavam 8% (2) e não sabiam 4% (1).

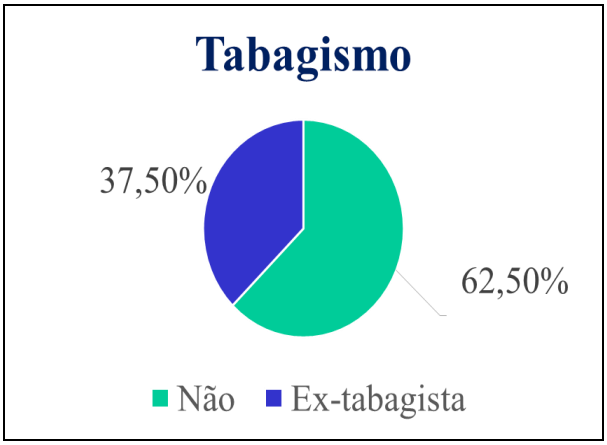
Figura 8 - Gráfico representativo em percentual de história familiar de HAS da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

Pacientes que nunca foram tabagistas representam 62,5% (15) da amostra e ex-tabagistas representam 37,5% (9), com relato mínimo de quatro anos sem fumar.

Figura 9 - Gráfico representativo em percentual de tabagismo da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

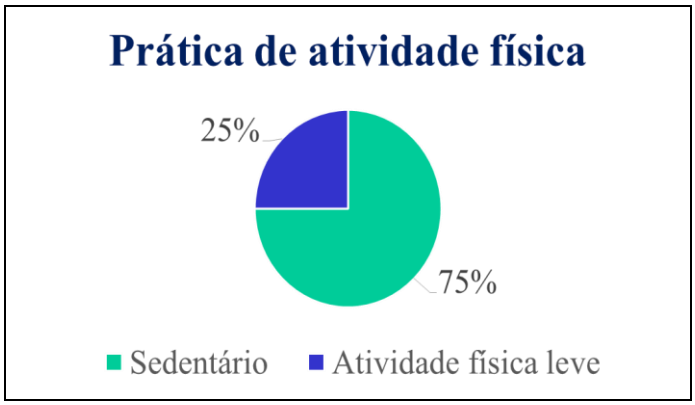
Os pacientes que consomem bebida alcoólica representaram 54% (13) da amostra e 46% (11) não consumiam bebida alcoólica.

Figura 10 - Gráfico representativo em percentual de consumo de bebida alcoólica da amostra

Fonte: A Autora, 2016.

Quanto à prática de atividade física, 75% (18) eram sedentários e 25% (6) faziam atividade física leve.

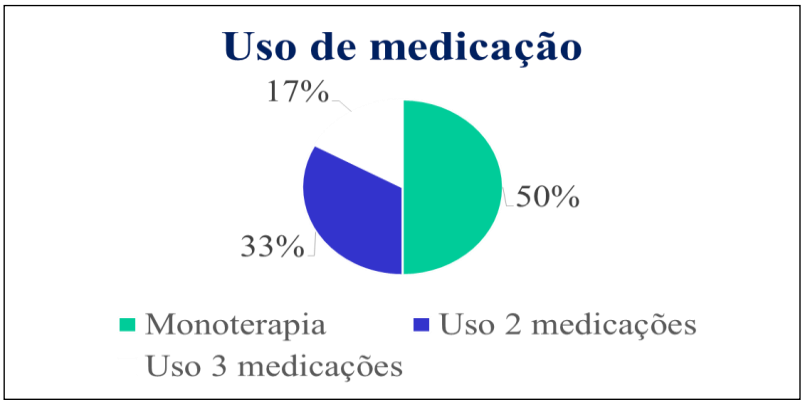
Figura 11 - Gráfico representativo em percentual da prática de atividade física da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

Os pacientes que estavam em uso de medicamento anti-hipertensivo em monoterapia representam 50% (12) da amostra, em uso de duas medicações 33% (8) e em uso de três medicações ao dia 17% (4) para o controle da PA.

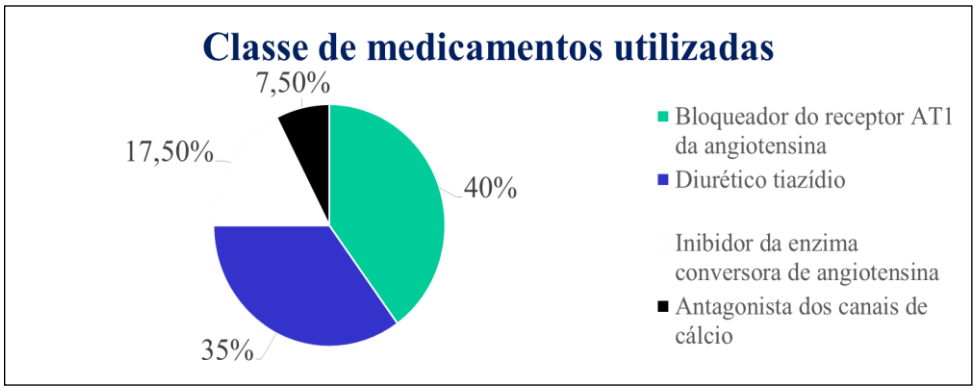
Figura 12 - Gráfico representativo em percentual do uso de medicação da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

A classe dos medicamentos mais utilizada foi a de bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II (40%), seguido por diuréticos tiazídicos (35%), inibidores da enzima conversora de angiotensina (17,5%) e por antagonista dos canais de cálcio (7,5%).

Figura 13 - Gráfico representativo em percentual da classe de medicamentos utilizadas da amostra



Fonte: A Autora, 2016.

Quanto a efeitos adversos, nenhum paciente relatou alguma sintomatologia após a ingestão das cápsulas.

A tabela 9 apresenta as características clínicas e antropométricas da amostra, que foi composta por 71% (17) de adultos e o restante idosos. Apresentam valores superiores de idade vascular comparado com a idade biológica e risco de DCV intermediário em 10 anos baseado no Fra*mingham Heart Study*. De acordo com a classificação do IMC para adultos e idosos, 21% (5) dos pacientes apresentam eutrofia, 46% (11) apresentam sobrepeso e 33% (8) apresentam obesidade. Seguindo valores de referência distintos entre gênero relacionados à CA, 96% (23) apresentam excesso de gordura abdominal. Relacionando CA e risco de complicações metabólicas associado à obesidade, 58,5% (14) apresentam risco muito aumentado, 37,5% (9) risco aumentado e 4% (1) sem risco. Na avaliação da composição corporal pela BIA, seguindo valores de referência distintos entre os gêneros, 67% (16) apresentam elevado percentual de gordura corporal. Quanto ao AF, segundo idade, sexo e IMC, 100% (24) apresentam valores maiores que o percentil dez (> P10).

Tabela 9 - Características clínicas e antropométricas da amostra

Variáveis	Mediana	Quartil 25	Quartil 75
Idade, anos	53	50	60
Idade vascular, anos	69	67	77
RCV, %	16	8	19
IMC, Kg/m^2	29,5	27,7	32,2
C. abdominal, cm	99	94	106
Gordura, %	29,8	23,5	36,5
Peso gordura, kg	25	20	29
Peso MM, kg	54	44	64
Total de água, litros	39	33	48
Água MM, %	74	73	76
Resistência, Ohms	485	427	528
Reatância, Ohms	62	55	70
Ângulo de fase, º	7,3	6,9	7,9

Legenda: IMC, índice de massa corporal; C., circunferência; MM, massa magra; RCV, risco cardiovascular.
Fonte: A Autora, 2016.

Em relação aos exames laboratoriais (Tabela 10), a amostra apresentou função renal preservada e valores de ácido úrico dentro dos valores de referência. Não houve alteração no hemograma, sem quadro de anemia. Os valores da taxa glicêmica foram adequados em 100% da amostra. Os valores do CT apresentaram-se elevados em 62,5% (15) dos pacientes. Seguindo valores distintos entre gênero, 79% (19) apresentaram valores dentro das referências da HDL-col. Em relação ao LDL-col, 54% (13) apresentaram valores aumentados. O nível de TG apresentaram-se dentro dos valores ideais em 87,5% (21) da amostra. Na avaliação das enzimas hepáticas, nenhum paciente apresentou valores acima dos valores de referência.

Tabela 10 - Características laboratoriais da amostra

Variáveis	Mediana	Quartil 25	Quartil 75
Hemoglobina, g/dl	13,2	12,2	13,6
Creatinina, mg/dl	0,9	0,7	1,0
Sódio, mEq/l	140	138	141
Potássio, mEq/l	4,2	3,9	4,5
Ácido úrico, mg/dl	5,4	4,6	5,8
Glicose, mg/dl	95	86	97
Colesterol total, mg/dl	219	170	255
HDL-col, mg/dl	55	38	62
LDL-col, mg/dl	140	105	172
Triglicerídeo, mg/dl	130	90	177
TGO, U/L	19	17	22
TGP, U/L	26	16	29
Fosfatase alcalina, U/L	83	59	93

Legenda: HDL-col, lipoproteína de alta densidade; LDL-col, lipoproteína de baixa densidade; TGO, transaminase glutâmica oxalacética, TGP, transaminase glutâmica pirúvica.
Fonte: A Autora, 2016.

De acordo com o QFCA, para análise do consumo alimentar (tabela 11), a amostra apresentou 100% ingestão adequada de proteína, 35% consumo superior de carboidrato e 57% ingestão adequada de lipídios de acordo com as recomendações. Cerca de 52% da amostra apresentou consumo acima das recomendações de colesterol. Quanto ao tipo de gordura, 100% apresentou ingestão acima das recomendações de gordura saturada. O consumo de fibra alimentar foi adequado em 78% dos pacientes.

Dentre as principais vitaminas antioxidantes, vitamina A, vitamina E e vitamina C, o consumo foi: 61% ingestão adequada e 30% de baixa ingestão referente à vitamina A; 61% apresentaram baixa ingestão de vitamina E e apenas 4% apresentou ingestão abaixo da recomendação de vitamina C. Quanto ao consumo dos minerais, houve ingestão acima das recomendações de sódio (65%) e ingestão abaixo das recomendações de cálcio (70%), magnésio (48%) e potássio (78%). Cerca de 9% e 43,5% dos pacientes apresentaram baixa ingestão de selênio e zinco, respectivamente. O consumo de alimentos com maiores teores de resveratrol relata que 50% (12) não consomem nenhum dos alimentos perguntados. Referente

aos pacientes que consomem estes alimentos, 21% (5) dos pacientes relatam que tomam vinho tinto 1-3x/mês. Todos os outros alimentos foram consumidos de forma esporádica.

Tabela 11 - Característica do consumo alimentar habitual da amostra

Variáveis	**Mediana (IQ)**	**Ingestão**		
		baixa	**adequada**	**elevada**
VET, Kcal	2563 (1781-3545)	-	-	-
% Proteína	17 (14-20)	-	100%	-
% Carboidrato	60 (56-66)	-	65%	35%
% Lipídio	21 (19-25)	39%	57%	4%
Colesterol, g	301 (209-453)	-	48%	52%
% G satu	26 (25-30)	-	-	100%
% G poli	13 (11-14)	-	13%	87%
% G mono	23 (21-28)	-	-	-
Fibra, g	33 (24-43)	22%	78%	-
Vitamina A, RE	1094 (734-1639)	30%	61%	9%
Vitamina E, mg	13 (10-18)	61%	39%	-
Vitamina C, mg	257 (150-466)	4%	96%	-
Sódio, mg	2542 (1980-4089)	9%	26%	65%
Potássio, mg	4030 (2795-4574)	78%	22%	-
Cálcio, mg	925 (717-1127)	70%	26%	4%
Magnésio, mg	330 (251-428)	48%	52%	-
Selênio, mcg	133 (87-177)	9%	91%	-
Ferro, mg	29 (21-51)	4%	65%	31%
Zinco, mg	10 (8-13)	43,5%	56,5%	-

Legenda: IQ, Interquartil; VET, valor energético total; G satu, gordura saturada; G poli, gordura poli-insaturada; G mono, gordura monoinsaturada.
Fonte: A Autora, 2016.

Na avaliação dos parâmetros pressóricos e vasculares basais dos grupos (tabela 12), ambos apresentam PA semelhante entre eles e disfunção endotelial segundo valores da DMF, mostrando homogeneidade inicial entre os grupos. Comparando os grupos, houve aumento da

DMF no grupo trans-resveratrol com significância estatística e não houve diferença estatística entre os parâmetros pressóricos e hemodinâmicos centrais.

Tabela 12 - Diferença entre o basal e o final de cada grupo dos parâmetros pressóricos e vasculares

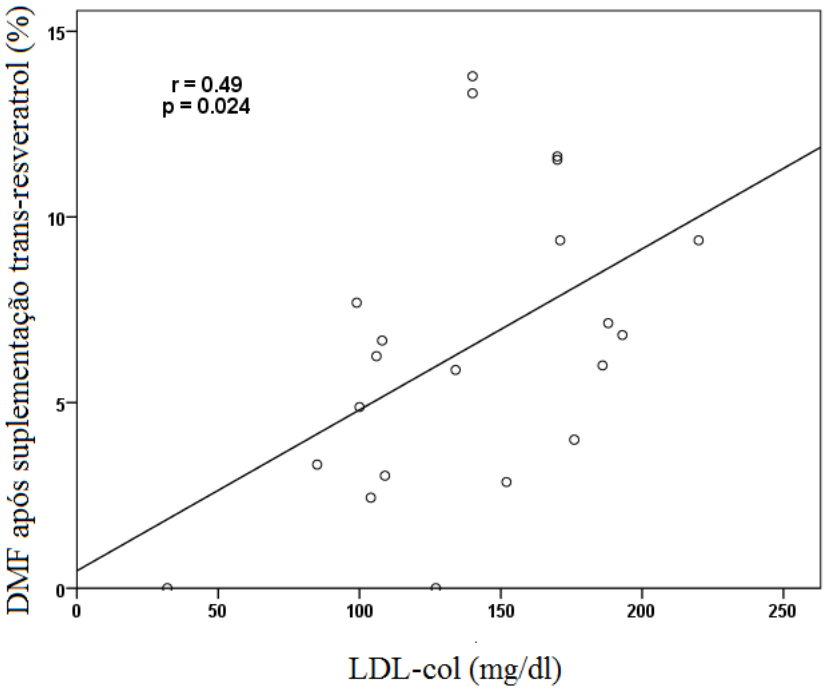
Variáveis	**Grupo Placebo**			**Grupo Trans-resveratrol**		
	Basal	***Final***	***P ****	***Basal***	***Final***	***P ****
PAS, mmHg	139 ± 1,8	141 ± 3,0	0,308	142± 2,1	145 ± 2,9	0,238
PAD, mmHg	87 ± 2,0	88 ± 2,1	0,500	87 ± 2,4	88 ± 2,5	0,057
PAM, mmHg	106 ± 2,6	107 ± 2,6	0,102	103± 2,4	105± 2,4	0,058
PP, mmHg	51 ± 1,9	52 ± 2,0	0,243	52 ± 2,5	53 ± 2,5	0,530
FC, bmp	64 ± 1,6	63 ± 1,6	0,053	58 ± 2,3	56 ± 1,4	0,431
DMF, %	4,1 ± 0,9	4,3 ± 0,6	0,741	4,3 ± 0,5	6,1 ± 0,8	**0,026**
AP, mmHg	13 ± 1,9	13 ± 1,9	0,141	14 ± 1,5	14 ± 1,7	0,273
AIx, %	34 ± 2,9	36 ± 3,1	0,051	37 ± 2,3	37 ± 2,0	0,280
PAS aórtica, mmHg	131 ± 3,1	132 ± 3,4	0,402	131 ±2,3	133 ± 2,3	0,075
PP aórtica, mmHg	42 ± 1,7	43 ± 2,0	0,122	42 ± 2,0	43 ± 2,4	0,585
AIx@HR75, %	27 ± 2,2	27 ± 2,2	0,182	30 ± 2,0	30 ± 1,7	0,747

Legenda: Valores expressos em média ± EPM. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PP, pressão de pulso; FC, frequência cardíaca; DMF, dilatação mediada por fluxo; AP, aumento de pressão aórtica; AIx, índice de incremento; PAS, pressão arterial sistólica; PP, pressão de pulso; AIx@75, índice de incremento corrigido pela frequência cardíaca de 75 bpm. Análise com teste t pareado.

Fonte: A Autora, 2016.

Na análise de correlação, o grupo tran-resveratrol apresentou correlação positiva entre a DMF final com a LDL-col (figura 7).

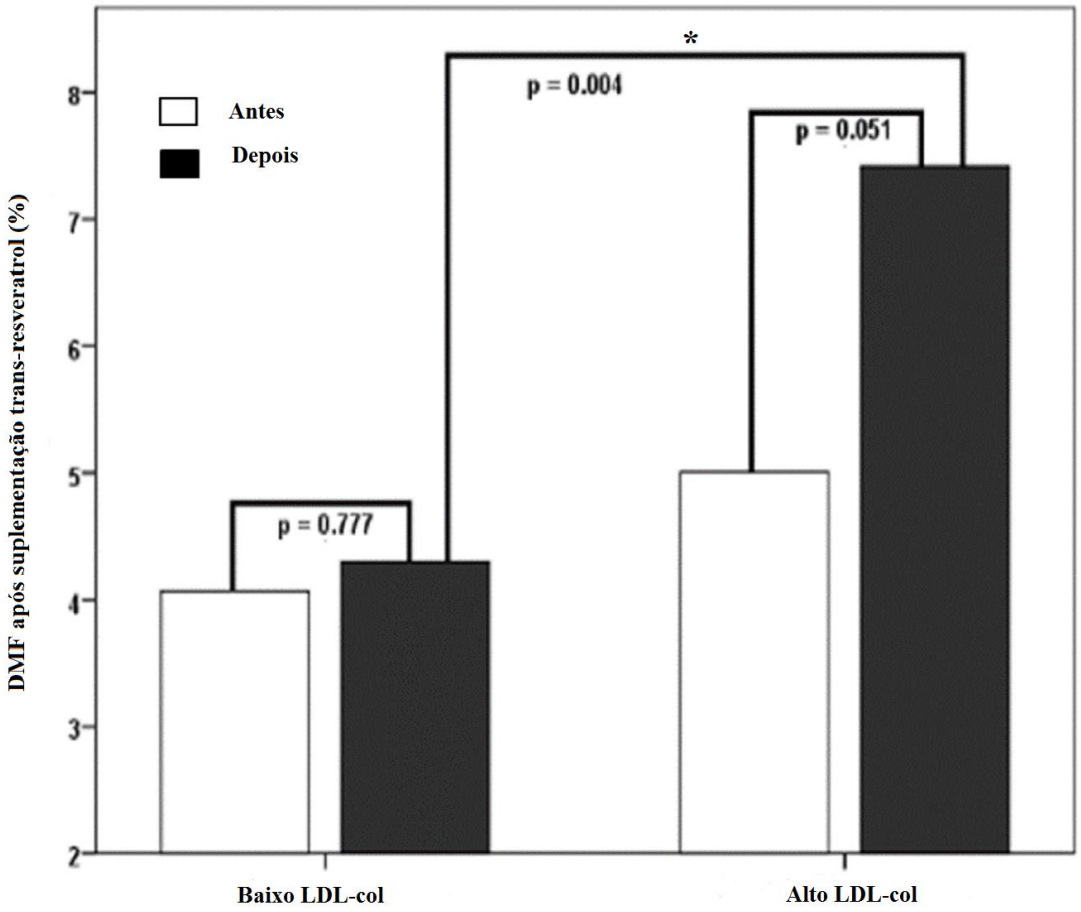
Figura 14 – Gráfico de correlação entre DMF final com LDL-col após uso da suplementação aguda do trans-resveratrol



Legenda: DMF, dilatação mediada por fluxo; LDL, lipoproteína de baixa densidade.
Fonte: A Autora, 2016.

Quando a amostra foi dividida pela média da LDL-col (140 mg/dl), os pacientes com níveis elevados de LDL-col apresentaram um aumento significativo da DMF após a suplementação do trans-resveratrol comparado com os pacientes com níveis mais baixos da LDL-col (Figura 8).

Figura 15 – Gráfico da diferença entre os valores da DMF e os níveis da LDL-col no grupo trans-resveratrol.



Legenda: DMF, dilatação mediada por fluxo; LDL, lipoproteína de baixa densidade. * Pacientes com elevada LDL-col (≥ 140 mg/dl) têm melhor resposta na DMF com a suplementação do trans-resveratrol que pacientes com níveis mais baixos da LDL-col (< 140 mg/dl). Valores expressos em média ± EPM.
Fonte: A Autora, 2016.

5 **DISCUSSÃO**

O presente trabalho avaliou o efeito agudo do trans-resveratrol em pacientes hipertensos demonstrando melhora da função endotelial, mas sem repercussão sobre os níveis da PA periférica e central. Este efeito foi mais evidente em pacientes com níveis elevados de LDL-col.

Nossa amostra apresentou em sua maioria sobrepeso e obesidade, excesso de gordura abdominal, elevado risco de complicações metabólicas associado à obesidade e elevado % de gordura. Além de, elevados níveis de CT e LDL-col. Todos esses fatores estão relacionados com hipertensão e processo de aterosclerose. Referente aos hábitos alimentares habituais, os pacientes apresentaram importantes fatores de risco alimentares associados com a hipertensão e DVC em geral, como elevado consumo de gordura total e saturada, colesterol e sódio, além de baixo consumo de cálcio e potássio. E apesar de serem pacientes em tratamento anti-hipertensivo, o estudo mostrou que não estavam seguindo as recomendações dietoterápicas de forma adequada. A avaliação alimentar mostrou baixo consumo de alimentos com maiores teores de resveratrol, que seriam fatores protetores no sistema cardiovascular.

Apesar da dosagem utilizada neste estudo ter sido baixa comparada com outros estudos, é difícil consegui-la pela ingestão dos alimentos. A escolha da suplementação com a substância isolada em forma de cápsula foi para garantir a quantidade e a qualidade da substância fornecida. Apesar disso, o consumo deste polifenol deve ser sempre estimulado através dos alimentos.

Apesar de muitas alegações sobre o resveratrol e seu uso generalizado como suplemento nutricional, os estudos em humanos são limitados e falta comprovação da sua aplicabilidade clínica.

A biodisponibilidade do resveratrol também é questionada. Sabe-se que a forma biologicamente ativa é a forma trans (utilizada neste estudo). Há informações limitadas e por vezes conflitantes disponíveis sobre as concentrações plasmáticas necessárias para um determinado efeito fisiológico. Há evidências de que o resveratrol e os seus metabólitos acumulam-se dentro de células humanas in vivo em um modo específico do tecido e este é altamente dependente da dosagem (WONG et al., 2011).

Um dos aspectos mais desafiadores da avaliação da eficácia do resveratrol em ensaios clínicos humanos é a grande variedade de formulações, as dosagens utilizando tanto o resveratrol puro quanto outros compostos que podem produzir efeitos sinérgicos utilizadas

com alguns suplementos que contêm compostos adicionais com efeitos sinérgicos, e outros, utilizando o resveratrol puro. As dosagens diferentes de resveratrol, variando em estudos clínicos de 5 a 5.000 mg/dia, o momento e a duração da suplementação podem influenciar os resultados, mas as contribuições relativas desses fatores são desconhecidas.

Há poucos ensaios clínicos relacionando função endotelial pela DMF, PA e trans-resveratrol (FUJITAKA et al., 2011; LEKAKIS et al., 2005; WONG et al., 2011, 2013). Um estudo utilizando múltiplas doses de 30, 90 ou 270 mg de trans-resveratrol por 6 dias houve correlação linear significativa entre a dose de resveratrol e a concentração plasmática do trans-resveratrol e a DMF aumentou significativamente em comparação com o placebo (WONG et al., 2011). Entretanto, este estudo não menciona os efeitos do resveratrol na PA e parâmetros hemodinâmicos centrais. Outro estudo avaliando os efeitos agudos e crônicos do resveratrol em 28 adultos obesos saudáveis, foi administrado 75 mg de trans-resveratrol em dose única por seis semanas. Comparando com placebo, houve um aumento de 23% na DMF após seis semanas, aumento de 35% na DMF uma hora após a suplementação (WONG et al., 2013). Fujitaka e cols. observaram melhora na DMF após três meses de suplementação diária de 100 mg de trans-resveratrol associado com vitamina D_3, quercetina e farelo de arroz em adultos com síndrome metabólica. Não houve alteração nos parâmetros cardíacos e nos biomarcadores metabólicos analisados (FUJITAKA et al., 2011). Estudo realizado com pacientes com doença coronariana, uma dose única de 600 ml de vinho tinto foi capaz de determinar um aumento de 74% na DMF quando comparado com placebo após uma hora da suplementação (LEKAKIS et al., 2005). Contudo, outras substâncias presentes no vinho podem interferir na DMF. Em nosso estudo, o resveratrol utilizado foi a substância isolada e a forma biologicamente ativada, além da avaliação dietética. Assim, podemos descartar a influência de efeitos de outras substâncias.

Um estudo clínico com 50 pacientes com esteatose hepática não alcoolica receberam 500 mg de resveratrol por 12 semanas, mas não houve mudança na PA (FAGHIHZADEH; ADIBI; HEKMATDOOST, 2015). Outro ensaio clínico avaliando os efeitos metabólicos do resveratrol (75 mg/dia) por 12 semanas em não obesos, mulhers pós-menopausa com tolerância normal à glicose. A suplementação do resveratrol não alterou a PA, a composição corporal, os lipídios plasmáticos e os marcadores inflamatórios (YOSHINO et al., 2012). Um estudo com pacientes hipertensos obesos não foi observado mudança na PA com a administração aguda e crônica do resveratrol (WONG et al., 2013). Entretanto, a fase aguda foi realizada após administração do resveratrol por seis semanas.

Estudo referentes aos efeitos do trans-resveratrol nos parâmetros hemodinâmicos centrais ainda não foi realizado em ensaios clínicos. Nosso estudo demonstrou que a suplementação aguda do trans-resveratrol não alterou os parâmetros hemodinâmicos centrais em pacientes hipertensos.

A LDL-col é considerada a lipoproteína mais aterogênica (GRUNDY et al., 2004). Mostrou em danificar e prejudicar a função das células endoteliais (CASINO et al., 1995; CHOWIENCZYK et al., 1992; HOLLAND et al., 1997). Estudos experimentais sugerem que a função endotelial é prejudicada em pacientes com níveis elevados de LDL-col (DIEHL et al., 2012). Nos seres humanos, níveis superiores a 160 mg/dl da LDL-col estão associados com vasodilatação dependente do endotélio mediado pelo NO diminuída (CASINO et al., 1993). No nosso estudo, os indivíduos com elevado nível de LDL-col apresentaram uma maior DMF comparada aos indivíduos com menor LDL-col, mas os mecanismos não são ainda completamente elucidados.

Uma limitação do estudo foi o tamanho amostral. No entanto, nosso estudo foi semelhante a outros ensaios clínicos com resveratrol e foi capaz de alcançar significância estatística em relação ao nosso objetivo principal. Outra limitação foi a falta de avaliação dos marcadores inflamatórios e oxidativos, pois mecanismo de resveratrol de ação na função endotelial pode ser por estas vias.

Os efeitos a médio e a longo prazo da suplementação do trans-resveratrol ainda precisam ser melhor estudados.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que pacientes hipertensos com disfunção endotelial podem apresentar melhora na função endotelial com a suplementação aguda do trans-resveratrol, sem efeitos imediatos sobre a pressão arterial periférica e parâmetros hemodinâmicos centrais. Esse achado também pode sugerir que a melhora da função endotelial foi independente da PA e que pacientes com elevado nível de LDL-col apresentaram melhor resposta na DMF com a suplementação do trans-resveratrol. Até o presente momento, este estudo foi o primeiro a avaliar os efeitos agudos do trans-resveratrol sobre os parâmetros hemodinâmicos centrais e em pacientes que já apresentavam disfunção endotelial. Mais ensaios clínicos são necessários para comprovar os efeitos desta substância no organismo humano.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 53, n. SUPPL. 1, p. 7–15, 2009.

AMIDON, G. L. et al. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.Pharmaceutical research**, 1995.

ANDERSON, T. J. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **The American journal of cardiology**, v. 75, n. 6, p. 71B–74B, 1995.

ARTAUD-WILD, S. M. et al. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. **Circulation**, v. 88, n. 6, p. 2771–9, 1993.

BARBOSA-SILVA, M. C. G. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American journal of clinical nutrition**, v. 82, n. 1, p. 49–52, 2005.

BERROUGUI, H. et al. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. **Atherosclerosis**, v. 207, n. 2, p. 420–427, 2009.

BERTELLI, A. et al. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. **Drugs under experimental and clinical research**, v. 24, n. 3, p. 133–138, 1998.

BO, S. et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 10, p. 1323–31, 2013.

BOSY-WESTPHAL, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. **JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition**, v. 30, n. 4, p. 309–316, 2006.

BROWN, V. A. et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. **Cancer Research**, v. 70, n. 22, p. 9003–9011, 2010.

CARRIZZO, A. et al. Resveratrol improves vascular function in patients with hypertension and dyslipidemia by modulating NO metabolism. **Hypertension**, v. 62, n. 2, p. 359–366, 2013.

CASINO, P. R. et al. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. **Circulation**, v. 88, n. 6, p. 2541–2547, 1993.

CASINO, P. R. et al. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patents with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor. **The American Journal of Cardiology**, v. 75, n. 1, p. 40–44, 1995.

CASTELLI, W. P. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **JAMA**, v. 256, n. 20, p. 2835–8, 1986.

CHANG, G. R. et al. Resveratrol protects against diet-induced atherosclerosis by reducing low-density lipoprotein cholesterol and inhibiting inflammation in apolipoprotein E-deficient mice. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 18, n. 11, p. 1063–1071, 2015.

CHENG, H.-M. et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 19, p. 1780–7, 2013.

CHIVA-BLANCH, G. et al. Determination of resveratrol and piceid in beer matrices by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 5, p. 698–705, 2011.

CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206–1252, 2003.

CHOBANIAN, A. V et al. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. **Arch Intern Med**, v. 157, p. 2.413-2.446, 1997.

CHOWIENCZYK, P. J. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. **Lancet**, v. 340, p. 1430–1432, 1992.

CLIFTON, P. M. Effect of Grape Seed Extract and Quercetin on Cardiovascular and Endothelial Parameters in High-Risk Subjects. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2004, n. 5, p. 272–278, 2004.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.
CORRETTI, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow- mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 2, p. 257–65., 2002.

D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 743–753, 2008.

DANAEI, G. et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants. **The Lancet**, v. 377, n. 9765, p. 568–577, 2011.

DEANFIELD, J. E.; HALCOX, J. P.; RABELINK, T. J. **Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevanceCirculation**, 2007.

DHARMASHANKAR, K.; WIDLANSKY, M. E. Vascular endothelial function and hypertension: Insights and directions. **Current Hypertension Reports**, v. 12, n. 6, p. 448–455, 2010.

DIEHL, K. J. et al. Nitric oxide-mediated endothlium-dependent vasodilation is impaired with borderline high-LDL cholesterol. **Clin Trans Sci**, v. 5, n. 1, p. 21–26, 2012.

ENDEMANN, D. H.; SCHIFFRIN, E. L. Endothelial dysfunction. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 15, n. 8, p. 1983–1992, 2004.

FAGHIHZADEH, F.; ADIBI, P.; HEKMATDOOST, A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **British Journal of Nutrition**, v. 114, p. 796–803, 2015.

FIGUEIREDO, D. D. C. et al. Definition of hypertension: The impact of number of visits for blood pressure measurement. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 28, n. 7–8, p. 775–783, 2009.

FRANKLIN, S. S. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 96, n. 1, p. 308–315, 1997.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499–502, 1972.

FUJITAKA, K. et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. **Nutrition Research**, v. 31, n. 11, p. 842–847, 2011.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 1980.

GALLAGHER, D.; ADJI, A.; O'ROURKE, M. F. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. **American Journal of Hypertension**, v. 17, n. 11, p. 1059–1067, 2004.

GHANIM, H. et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of Polygonum cuspidatum containing resveratrol. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 9, p. 1–8, 2010.

GHIADONI, L.; TADDEI, S.; VIRDIS, A. Hypertension and Endothelial Dysfunction: Therapeutic Approach. **Current Vascular Pharmacology**, v. 10, n. 1, p. 42–60, 2012.
GOLDBERG, D. M.; YAN, J.; SOLEAS, G. J. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. **Clinical Biochemistry**, v. 36, n. 1, p. 79–87, 2003.

GÓMEZ-ALONSO, S.; SALVADOR, M. D.; FREGAPANE, G. Phenolic compounds profile of Cornicabra virgin olive oil. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 23, p. 6812–6817, 2002.

GRUNDY, S. M. et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 3, p. 720–732, 2004.

GÜRBÜZ, O. et al. Determination of flavan-3-ols and trans-resveratrol in grapes and wine using HPLC with fluorescence detection. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 518–525, 2007.

GURUSAMY, N. et al. Cardioprotection by resveratrol: A novel mechanism via autophagy involving the mTORC2 pathway. **Cardiovascular Research**, v. 86, n. 1, p. 103–112, 2010.

HAN, T. S. et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 311, n. 7017, p. 1401–1405, 1995.

HAN, T. S. et al. **Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women.International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**. [s.l: s.n.].

HEYWARD, V. H. Evaluation of body composition. Current issues. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 22, n. 3, p. 146–156, 1996.

HOLLAND, J. A et al. Low-density lipoprotein stimulated peroxide production and endocytosis in cultured human endothelial cells: mechanisms of action. **Endothelium : journal of endothelial cell research**, v. 5, n. 3, p. 191–207, 1997.

HOLTHOFF, J. H. et al. Resveratrol, a dietary polyphenolic phytoalexin, is a functional scavenger of peroxynitrite. **Biochemical Pharmacology**, v. 80, n. 8, p. 1260–1265, 2010.

INABA, Y.; CHEN, J. A.; BERGMANN, S. R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. **International Journal of Cardiovascular Imaging**, v. 26, n. 6, p. 631–640, 2010.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended Intakes for Individuals, Vitamins. In: **Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids**. [s.l: s.n.]. p. 1357.

JANG, M. et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 275, n. 5297, p. 218–220, 1997.

KANNEL, W. B. et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. **American heart journal**, v. 112, n. 4, p. 825–36, 1986.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. **Circulation**, v. 59, n. 1, p. 8–13, 1979.

LEKAKIS, J. et al. Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. **European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology**, v. 12, n. 6, p. 596–600, 2005.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903–1913, 2002.

LONDON, G. M. et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. **Hypertension**, v. 38, n. 3, p. 434–438, 2001.

LUKASKI, H. C. et al. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. **Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)**, v. 60, n. 4, p. 1327–1332, 1986.

MANCIA, G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. **Journal of hypertension**, v. 27, n. 11, p. 2121–2158, 2009.

MARCELO, D.; GIORGI, A. AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL IV MAPA / II MRPA Mogi das Cruzes , São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2005.

MARIER, J.-F. et al. Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 302, n. 1, p. 369–373, 2002.

MARK, L. et al. A validated HPLC method for the quantitative analysis of trans-resveratrol and trans-piceid in Hungarian wines. **Journal of chromatographic science**, v. 43, n. 9, p. 445–449, 2005.

MCENIERY, C. M. et al. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors the anglo-cardiff collaborative trial II. **Hypertension**, v. 51, n. 6, p. 1476–1482, 2008.

MELLEN, P. B. et al. Effect of muscadine grape seed supplementation on vascular function in subjects with or at risk for cardiovascular disease: a randomized crossover trial. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 469–75, 2010.

MIATELLO, R. et al. Chronic administration of resveratrol prevents biochemical cardiovascular changes in fructose-fed rats. **American Journal of Hypertension**, v. 18, n. 6, p. 864–870, 2005.

MIATELLO, R.; CRUZADO, M.; RISLER, N. Mechanisms of cardiovascular changes in an experimental model of syndrome X and pharmacological intervention on the renin-angiotensin-system. **Current vascular pharmacology**, v. 2, n. 4, p. 371–377, 2004.

MILLER, K. B. et al. Impact of alkalization on the antioxidant and flavanol content of commercial cocoa powders. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 18, p. 8527–8533, 2008.

MOERLAND, M. et al. Evaluation of the endoPAT as a tool to assess endothelial function. **International Journal of Vascular Medicine**, v. 2012, 2012.

MONCADA, S.; PALMER, R. M.; HIGGS, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Pharmacological reviews**, v. 43, n. 2, p. 109–142, 1991.

NELSON, M. R. et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? **Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic**, v. 85, n. 5, p. 460–472, 2010.

OLAS, B.; WACHOWICZ, B. Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. **Platelets**, v. 16, n. 5, p. 251–260, 2005.

ORTUÑO, J. et al. Matrix effects on the bioavailability of resveratrol in humans. **Food Chemistry**, v. 120, n. 4, p. 1123–1130, 2010.

PADÍN, J. F. et al. Resveratrol augments nitric oxide generation and causes store calcium release in chromaffin cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 685, n. 1–3, p. 99–107, 2012.

PEARCE, V. P. et al. Immortalization of epithelial progenitor cells mediated by resveratrol. **Oncogene**, v. 27, n. 17, p. 2365–2374, 2008.

PELÁEZ, M. et al. Encuesta Multicéntrica SALUD BIENESTAR Y ENVEJECIMIENTO (SABE) EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE Informe PreliminarXXXVI REUNIÓN DEL COMITÉ ASESOR DE INVESTIGACIONES EN SALUD. **Anais**...Organización Panamericana de la Salud, 2001

PETROVSKI, G.; GURUSAMY, N.; DAS, D. K. Resveratrol in cardiovascular health and disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 22–33, 2011.

POULSEN, M. M. et al. High-dose resveratrol supplementation in obese men: an investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. **Diabetes**, v. 62, n. 4, p. 1186–95, 2013.

PRASAD, K. Resveratrol, wine, and atherosclerosis. **International Journal of Angiology**, v. 21, n. 1, p. 7–17, 2012.

RAGAB, A. S. et al. Detection and quantitation of resveratrol in tomato fruit (Lycopersicon esculentum Mill.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 19, p. 7175–7179, 2006.

RAINFORTH, M. V. et al. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **Current Hypertension Reports**, v. 9, n. 6, p. 520–528, 2007.

RENAUD, S.; DE LORGERIL, M. **Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart diseaseLancet**, 1992.

RIBATTI, D. et al. Endothelial cell heterogeneity and organ specificity. **Journal of hematotherapy & stem cell research**, v. 11, n. 1, p. 81–90, 2002.

RISPAIL, N.; MORRIS, P.; WEBB, K. J. Phenolic Compounds: Extraction and Analysis. In: **Lotus japonicus Handbook**. [s.l: s.n.]. p. 349–354.

RIUS, C. et al. Trans- but not cis-resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NF-κB activation and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 185, n. 6, p. 3718–3727, 2010.

ROMAN, M. J. et al. **Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: The strong heart study**Hypertension. **Anais**...2007

ROMAN, M. J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome. The Strong Heart Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, n. 18, p. 1730–1734, 2009.

ROSS, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. **The New England journal of medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 1999.

SAHEBKAR, A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 12, p. 822–835, 2013.

SÁNCHEZ, J. B. et al. Analysis of trans-resveratrol by laser ionization mass spectrometry and HPLC with fluorescence detection. Comparison between both techniques. **Journal of chromatography. A**, v. 1074, n. 1–2, p. 133–138, 2005.

SATO, M.; MAULIK, N.; DAS, D. K. Cardioprotection with alcohol: role of both alcohol and polyphenolic antioxidants. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 957, p. 122–135, 2002.

SAUTTER, C. K. et al. Determinção de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 25, n. 3, p. 437–442, 2005.

SCHULZ, R.; KELM, M.; HEUSCH, G. **Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injuryCardiovascular Research**, 2004.

SCHWENK, A. et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. **The American journal of clinical nutrition**, v. 72, n. 2, p. 496–501, 2000.

SEVER, P. S.; MESSERLI, F. H. Hypertension management 2011: Optimal combination therapy. **European Heart Journal**, v. 32, n. 20, p. 2499–2506, 2011.

SHARMAN, J. et al. Central blood pressure measurement may improve risk stratification. **Journal of human hypertension**, v. 22, n. 12, p. 838–844, 2008.

SICHIERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1649–1659, 1998.

SIEMANN, E. H.; CREASY, L. L. Concentration of the Phytoalexin Resveratrol in Wine. **Am. J. Enol. Vitic.**, v. 43, n. 1, p. 49–52, 1992.

SINGH, C. K. et al. Diabetic complications in pregnancy: is resveratrol a solution? **Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)**, n. February, p. 1–9, 2013.

SINGH, S.; EVANS, T. W. **Nitric oxide, the biological mediator of the decade: Fact or fiction?European Respiratory Journal**, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, S. B. DE N. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 1–51, 2010.

SOUTO, A. A. et al. Determination of trans -Resveratrol Concentrations in Brazilian Red Wines by HPLC. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 14, n. 4, p. 441–445, 2001.

STERVBO, U.; VANG, O.; BONNESEN, C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. **Food Chemistry**, v. 101, n. 2, p. 449–457, 2007.

THIJSSEN, D. H. J. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 300, n. 1, p. H2–H12, 2011.

TIMMERS, S. et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. **Cell Metabolism**, v. 14, n. 5, p. 612–622, 2011.

TOMÉ-CARNEIRO, J. et al. One-year consumption of a grape nutraceutical containing resveratrol improves the inflammatory and fibrinolytic status of patients in primary prevention of cardiovascular disease. **American Journal of Cardiology**, v. 110, n. 3, p. 356–363, 2012.

TRELA, B.; WATERHOUSE, A. Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability. **Journal of Agricultural and Food …**, v. 44, n. 5, p. 1253–1257, 1996.

VIAN, M. A. et al. Simple and rapid method for cis- and trans-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using Chromolith columns. **Journal of Chromatography A**, v. 1085, n. 2, p. 224–229, 2005.

VITRAC, X. et al. Distribution of [14C]-trans-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. **Life Sciences**, v. 72, n. 20, p. 2219–2233, 2003.

VLACHOPOULOS, C. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 31, n. 15, p. 1865–1871, 2010.

WAITE, K. A.; SINDEN, M. R.; ENG, C. Phytoestrogen exposure elevates PTEN levels. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 11, p. 1457–1463, 2005.

WALLE, T. et al. High absortion but very low bioavaibility of oral resveratrol in humans. **Drug metabolism and isposition**, v. 32, n. 12, p. 1377–1382, 2004.

WALLE, T. Bioavailability of resveratrol. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 9–15, 2011.

WANG, D. et al. Identification of the major metabolites of resveratrol in rat urine by HPLC-MS/MS. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 829, n. 1–2, p. 97–106, 2005.

WANG, M. J. et al. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 112, n. 1–2, p. 28–34, 2001.

WANG, Z. et al. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. **International journal of molecular medicine**, v. 9, n. 1, p. 77–79, 2002.

WENZEL, E.; SOMOZA, V. **Metabolism and bioavailability of trans-resveratrolMolecular Nutrition and Food Research**, 2005.

WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.

WILSON, P. W. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1837–47, 1998.

WONG, R. H. X. et al. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 21, n. 11, p. 851–856, 2011.

WONG, R. H. X. et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 9, p. 1819–27, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organization technical report series**, v. 894, p. i–xii, 1-253, 2000.

YEBOAH, J. et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: The cardiovascular health study. **Circulation**, v. 115, n. 18, p. 2390–2397, 2007.

YOSHINO, J. et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 5, p. 658–664, 2012.

ZAMORA-ROS, R. et al. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort. **The British journal of nutrition**, v. 100, n. 1, p. 188–196, 2008.

ZHONG, M. et al. Inhibitory effect of resveratrol on interleukin 6 release by stimulated peritoneal macrophages of mice. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 6, n. 2, p. 79–84, 1999.

APÊNDICE - Termo de consentimento livre e esclarecido

PROJETO DE PESQUISA: Efeitos agudos da suplementação do trans-resveratrol na função endotelial de pacientes hipertensos.

Projeto de Mestrado da Pós-Graduação em Ciências Médicas

Investigador Principal: Bianca Cristina Antunes Alves Marques

Orientador: Prof. Dr. Wille Oigman

Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC)

O(A) Sr(a). está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda por que a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis riscos e benefícios que podem lhe causar.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem alta prevalência e baixas taxas de controle. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da hipertensão apresentam anormalidades metabólicas, que estariam relacionadas à disfunção endotelial. O resveratrol, um polifenol estilbeno, derivado de várias espécies de plantas, mas em nossa alimentação, presente principalmente no vinho tinto e na uva, tem mostrado efeitos protetores nas doenças cardiovasculares, como prevenção aos danos causados pelo estresse oxidativo; diminuição dos lípides plasmáticos com inibição da formação da placa de ateroma; efeito de proteção do endotélio vascular, com aumento na liberação de óxido nítrico e diminuição na produção de radicais livres em modelos animais, mas estudos em humanos são limitados e insuficientes. O objetivo principal deste trabalho é esclarecer os possíveis efeitos do trans-resveratrol sobre a função endotelial, a pressão arterial e a pressão aórtica central em indivíduos hipertensos.

PROCEDIMENTOS: Os exames que fazem parte da sua rotina de pesquisa serão realizados por profissionais treinados e capacitados (médico, nutricionista e técnico de enfermagem) e serão agendados de acordo com a sua disponibilidade. Todos os participantes serão esclarecidos no início e no decorrer do estudo sobre os exames que serão submetidos e sobre a pesquisa a ser realizada. Serão realizados os seguintes exames:

Coleta de sangue: para análises bioquímicas. Você deve estar em jejum de 12 (doze) horas.

Aferição da Pressão Arterial: fornece os valores da pressão arterial, possibilitando o acompanhamento da pressão arterial.

Bioimpedância Tetrapolar Elétrica- neste exame são colocados quatro eletrodos, sendo dois nas mãos e dois nos pés, através da passagem de uma corrente elétrica por toda a superfície corporal, o que possibilita a avaliação da composição corporal.

Tonometria de aplanação: utiliza o sistema SphygmoCor, é um método não invasivo que não oferece riscos à saúde. É colocado um pequeno transdutor, semelhante a uma caneta, em seu punho que possibilita avaliar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos.

Dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial: método não invasivo que utiliza a ultra-sonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa para avaliação da função endotelial.

Você terá que estar disponível por pelo menos duas horas durante a manhã, para realizar o exame duas vezes, em dois dias. O trans-resveratrol será oferecido após a realização desses exames. Passadas uma hora e meia do consumo do trans-resveratrol, a aferição da pressão arterial, da tonometria arterial periférica e da DMF da artéria braquial, serão realizadas outra vez, outros exames não invasivos poderão ser introduzidos na pesquisa caso haja necessidade de aprofundar o presente estudo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E COMPENSAÇÃO: Sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional e não será remunerada.

RISCOS E BENEFÍCIOS: Não há riscos relacionados à coleta de informações para este estudo, pois a maioria dos exames realizados não é invasiva. Porém você poderá apresentar hematoma após coleta do sangue. Seus cuidados médicos não serão alterados por sua participação e os resultados dos exames servirão para beneficiar outros pacientes hipertensos.

CONFIDENCIALIDADE: As normas brasileiras garantem o sigilo dos seus dados. Todas as informações de pesquisa obtidas durante este estudo, proveniente de registros médicos e dados pessoais, são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo, no Hospital, mesmo que os dados possam vir a ser publicados/divulgados em artigos científicos.

Participação voluntária: Sua participação é totalmente voluntária; você não é obrigado (a) a participar. Seu tratamento e relacionamento com o médico não serão afetados pela decisão de participar ou não deste estudo. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento para assinar em duas vias. Uma ficará com você e outra com o pesquisador responsável. Você ainda tem liberdade para deixar o estudo a qualquer momento sem precisar se explicar por que decidiu sair. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES: O Investigador Principal deste estudo é a **Bianca Cristina Antunes Alves Marques,** que pode ser encontrada na **Av. 28 de Setembro, 77 – sala 329 e pelo telefone (21) 2868-8484.** Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-8253 ou fax (21) 2264-0853 ou e-mail: cep-hupe@uerj.br.**

Eu_____, declaro estar ciente do que foi explicitado nos parágrafos anteriores do presente termo e concordo em participar desse estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Assinatura do paciente: _____
Data:____/_____/_____

Nome da Pesquisadora:

_____
_

Assinatura da pesquisadora: _____
Data:____/_____/_____

ANEXO A - Questionário de frequência do consumo alimentar

CHAMA *Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas*

DATA

Nome

Registro

INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO

- Não rabisque nas áreas de respostas.
- Não rasure esta folha.
- Não use canetas que borrem o papel.
- Utilize somente caneta esferográfica de tinta azul ou preta.

Marque assim: ●

Não marque assim: ⊗ ✓ ⊙ ◔ ●

Não escreva nessa área

Preencha a quantidade e uma freqüência mais próxima do seu consumo usual no ano passado. No caso de não comer o alimento em questão, assinalar "Nunca ou quase nunca".
No exemplo, no último ano o arroz foi consumido 2 vezes por dia, sendo 3 colheres de sopa em cada refeição e feijão uma concha 3 vezes por semana.

	2 ○	3 ●	4 ○	○	●	○	○	○	○	○	○
	1 ●	2 ○	3 ○	○	○	○	○	●	○	○	○

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Arroz (colher de sopa cheia)	2 ○	3 ○	4 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Feijão (concha)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Macarrão (pegador)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Farinha de Mandioca	1 colher ○	2 colheres ○	3 colheres ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pão (1 francês ou 2 fatias)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Biscoito Doce (unidade)	1 ou 2 ○	3 a 5 ○	6 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Biscoito Salgado (unidade)	1 ou 2 ○	3 a 5 ○	6 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bolos (fatia)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Polenta ou Angu	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Batata Frita ou Chips	1 porção ○	2 porções ○	3 porções ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Batata Cozida	1 unidade ○	2 unidades ○	3 unidades ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mandioca ou Aipim	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Milho Verde	Anote só a freqüência			○	○	○	○	○	○	○	○
Pipoca (Saco)	Anote só a freqüência			○	○	○	○	○	○	○	○
Inhame ou Cará	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Lentilha, Ervilha Seca ou Grão de Bico	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Alface	2 folhas	3 a 4 folhas	5 folhas								
Couve	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Repolho	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Laranja ou Tangerina	1 média	2 médias	3 médias								
Banana	1 média	2 médias	3 médias								
Mamão (fatia) ou Papaia (1/2 unidade)	1	2									
Maçã (unidade)	1	2									
Melancia ou Melão	1 fatia	2 fatias									
Abacaxi	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Abacate	1/4 unidade	1/2 unidade	1 unidade								
Manga	1 unidade	2 unidades									
Limão	Anote só a freqüência										
Maracujá	Anote só a freqüência										
Uva	1/2 cacho	1 cacho	2 cachos								
Goiaba	1 média	2 médias	3 médias								
Pêra (unidade)	1	2									
Chicória	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Tomate (unidade)	1	2	3								
Pimentão	Anote só a freqüência										
Chuchu	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Abóbora (pedaço)	1	2	3								
Abobrinha	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Pepino (fatia)	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6								
Vagem	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Quiabo	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Cenoura	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Beterraba (fatia)	1 ou 2	3 ou 4	5								
Couve-flor (ramos)	1	2	3								
Ovos (unidade)	1	2	3								

CHAMA *Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas*

Nome

Registro

Não escreva nessa área

DATA

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Leite	1 copo	2 copos									
Iogurte (copo ou unidade)	1	2									
Queijo	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Requeijão	Anote só a freqüência										
Manteiga ou Margarina	Anote só a freqüência										
Vísceras, Bucho, Fígado, Coração, Etc.	Anote só a freqüência										
Bife Médio	1	2									
Carne de Porco	1 pedaço	2 pedaços									
Frango	1 pedaço	2 pedaços									
Salsicha ou Linguiça	1 média	2 média	3 médias								
Peixe Fresco (Filé ou Posta)	1 filé	2 filés									
Sardinha ou Atum (lata)	Anote só a freqüência										
1 Hambúrguer ou 4 Colheres de Carne Moída	1	2									
Pizza	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços								
Camarão	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Bacon ou Toucinho	Anote só a freqüência										
Alho	Anote só a freqüência										
Cebola	Anote só a freqüência										
Maionese (colher de chá)	1	2	3								
Salgadinhos, Kibe, Pastel, Etc.	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Sorvete (bola)	1	2	3								
Açúcar (colher de sobremesa)	1	2	3								
Caramelos ou Balas	Anote só a freqüência										

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Pudim ou Doce	1 pedaço	2 pedaços									
Refrigerantes	1 copo	2 copos	3 copos								
Café	1 xicara	2 xicaras	3 xicaras								
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo	2 copos	3 copos								
Mate	1 copo	2 copos	3 copos								
Vinho	1 copo	2 copos	3 copos								
Cerveja (copo)	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6								
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose	2 doses	3 doses								
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a freqüência							
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a freqüência							
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a freqüência							
Churrasco				Anote só a freqüência							

01. Utiliza com maior freqüência:

Manteiga — Margarina — Ambas — Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não — Sim — Não Sei — Não utiliza

03. Utiliza com maior freqüência:

Leite desnatado — Leite semidesnatado — Leite integral — Não utiliza

04. Utiliza com maior freqüência, Queijo, Requeijão ou Iogurte:

Diet / Light — Normal — Ambos — Não utiliza

05. Utiliza com maior freqüência Refrigerante:

Diet / Light — Normal — Ambos — Não utiliza

06. Com que freqüencia coloca sal no prato de comida?

Nunca — Prova e coloca, se necessário — Quase sempre

07. Com que freqüência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca — Algumas vezes — Na maioria das vezes — Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca — Algumas vezes — Na maioria das vezes — Sempre

ANEXO B - Planilha de dados do Questionário de Frequência do Consumo Alimentar

QFCAem_branco_versaodan_22_JUNHO_08.xls [Modo de Compatibilidade]

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Realizar Calculos	Arroz (colher de sopa cheia)		Feijão (concha)		Macarrão (pegador)		Farinha de Mandioca		Pão (1 francês ou 2 fatias)		Biscoito Doce (unidade)		Biscoito Salgado (unidade)	
2		Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência	Quantidade	Freqüência
3				5	1 a 3 veze	1	1 vez por d	1	1 vez por d	1	1 vez por dia	1	1 vez por dia	5	1 a 3 vezes
4		3 a 4	1 vez por d	2	1 a 3 veze	2	1 vez por d	2	1 vez por d	2	1 vez por dia	2	1 vez por dia	2	1 a 3 vezes
5		3	1 vez por d	1	1 a 3 veze	3	1 vez por d	3	1 vez por d	3	1 vez por dia	3	1 vez por dia	1	1 a 3 vezes
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															

Plan1 | respostas | resultados | Pivot | auxiliar | auxiliar2 | P

QFCAem_branco_versaodan_22_JUNHO_08.xls [Modo de Compatibilidade]

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Nome	ptn (g)	cho (g)	gord tot (g)	colesterol (g)	gord sat (g)	gord poli (g)	gord mono (g)	fibra (g)	vit a (RE)	vit c (mg)	vit d (mcg)	vit e (mg)	vit b1 (mg)	vit b2 (mg)
2		201,10	519,99	222,40	1226,62	62,61	35,28	72,75	58,68	1958,70	801,48	35,81	39,39	3,50	7,92
3		382,59	994,54	431,47	2398,60	119,95	70,88	141,32	109,30	3114,85	1519,16	71,46	78,18	6,95	15,53
4		120,14	972,81	148,67	121,36	21,86	49,82	45,63	133,05	2097,93	1747,75	0,84	73,87	4,85	3,55
5		16,87	0,81	11,60	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01

Plan1 | respostas | resultados | Pivot | auxiliar | auxiliar2 | P

ANEXO C – Avaliação do consumo de alimentos com maiores teores de resveratrol

Alimento	Quantidade	+3x/dia	2a3x/dia	1x/dia	5a6x/ sem	2a4x/ sem	1x/ sem	1a3x/ mês	Nunca ou quase nunca
Uva vermelha									
Uva branca									
Casca de uva seca									
Suco de uva vermelha									
Suco de uva branca									
Vinho tinto									
Vinho branco									
Amendoim									
Pistache									
Oleaginosas em geral									
Frutas vermelhas									
Chocolate amargo									

ANEXO D - Escore de Risco de Framingham para Doença Cardiovascular em 10 anos e cálculo da idade vascular para mulheres

Pontos RCV para mulheres

Pontos	**Idade, anos**	**HDL**	**Colesterol Total**	**PAS não-tratada**	**PAS tratada**	**Fumante**	**Diabético**
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-60			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		não	não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	sim	
4	40-44		240-279	150-159			sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Pontos							Total

RCV para mulheres

Pontos	Risco, %
≤ -2	< 1
-1	1,0
0	1,2
1	1,5
2	1,7
3	2,0
4	2,4
5	2,8
6	3,3
7	3,9
8	4,5
9	5,3
10	6,3
11	7,3
12	8,6
13	10,0
14	11,7
15	13,7
16	15,9
17	18,5
18	21,5
19	24,8
20	28,5
21+	>30

Idade vascular para mulheres

Pontos	Idade vascular, anos
< 1	<30
1	31
2	34
3	36
4	39
5	42
6	45
7	48
8	51
9	55
10	59
11	64
12	68
13	73
14	79
15+	>80

ANEXO E - Escore de Risco de Framingham para Doença Cardiovascular em 10 anos e cálculo da idade vascular para homens

Pontos RCV para homens

Pontos	**Idade, anos**	**HDL**	**Colesterol Total**	**PAS não-tratada**	**PAS tratada**	**Fumante**	**Diabético**
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	< 120	não	não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		sim
4			280+		140-159	sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-59						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Pontos							Total

RCV para homens

Pontos	Risco, %
≤ -3 ou -	< 1
- 2	1,1
-1	1,4
0	1,6
1	1,9
2	2,3
3	2,8
4	3,3
5	3,9
6	4,7
7	5,6
8	6,7
9	7,9
10	9,4
11	11,2
12	13,2
13	15,6
14	18,4
15	21,6
16	25,3
17	29,4
18+	>30

Idade vascular para homens

Pontos	Idade vascular, anos
< 0	<30
0	30
1	32
2	34
3	36
4	38
5	40
6	42
7	45
8	48
19	51
10	54
11	57
12	60
13	64
14	68
15	72
16	76
≥17	>80

ANEXO F – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/
UNIVERSIDADE DO ESTADO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos do resveratrol sobre a função endotelial de pacientes hipertensos.
Pesquisador: Bianca Cristina Antunes Alves Marques
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 21741513.4.0000.5259
Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto
Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 431.611
Data da Relatoria: 09/10/2013

Apresentação do Projeto:
Adequada.

Objetivo da Pesquisa:
Avaliar os efeitos agudos da suplementação do resveratrol sobre a função endotelial de pacientes hipertensos tratados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos apenas relacionados à coleta de sangue venoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Estudo de intervenção aguda, sem interferência no tratamento do paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Apropriados. TCLE bem elaborado.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Sem pendências

Situação do Parecer:
Aprovado

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/
UNIVERSIDADE DO ESTADO

Continuação do Parecer: 431.611

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 22 de Outubro de 2013

Assinador por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

ANEXO G - Registro no Clinical Trials

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
Release Date: 11/27/2015

ClinicalTrials.gov ID: NCT02616822

Study Identification

Unique Protocol ID:	Resv2013
Brief Title:	Effects of Trans-Resveratrol in Endothelial Function in Hypertensive Patients
Official Title:	Acute Effects Of Trans-Resveratrol in Endothelial Function in Treated Hypertensive Patients
Secondary IDs:	

Study Status

Record Verification:	November 2015
Overall Status:	Completed
Study Start:	January 2013
Primary Completion:	September 2015 [Actual]
Study Completion:	September 2015 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor:	Hospital Universitario Pedro Ernesto
Responsible Party:	Principal Investigator Investigator: Bianca Cristina Antunes Alves Marques [bmarques] Official Title: RD, Master student Affiliation: Hospital Universitario Pedro Ernesto
Collaborators:	

Oversight

FDA Regulated?:	Yes
Applicable Trial?:	Section 801 Clinical Trial? Yes Delayed Posting? No
IND/IDE Protocol?:	No
Review Board:	Approval Status: Approved Approval Number: 431611 Board Name: Platform Brazil Board Affiliation: Human Research Ethics Committee of the Pedro Ernesto Hospital Phone: +552128688485 Email: biancanutricl@gmail.com
Data Monitoring?:	Yes

Plan to Share Data?:

Oversight Authorities: Brazil: National Committee of Ethics in Research

Study Description

Brief Summary: Arterial Hypertension (HBP) has a high prevalence and low rates of control, is considered a major modifiable risk factors and one of the most important public health problems. Mortality from cardiovascular disease increases progressively with increasing blood pressure (BP) in a linear, continuous and independent. The pathophysiological mechanisms involved in the pathogenesis of hypertension exhibit metabolic abnormalities, which are related to endothelial dysfunction. Resveratrol, a polyphenol stilbene derived from various species of plants, but in our food, mainly present in red wine and grapes, has shown protective effects in cardiovascular diseases, such as preventing the damage caused by oxidative stress, decreased plasma lipids with inhibiting the formation of atherosclerotic plaque; protective effect of vascular endothelium, with increased release of nitric oxide and decreased production of free radicals in animal models, but human studies are limited and insufficient to clarify the possible effects of trans-resveratrol (biologically active form) on endothelial function, blood pressure and central aortic pressure in treated hypertensive individuals.The aim of this study is to evaluate the acute effects of trans-resveratrol supplementation on endothelial function in treated hypertensive patients.

Detailed Description:

Conditions

Conditions: Endothelial Dysfunction

Keywords: hypertension
endothelium
resveratrol
clinical trials

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Treatment

Study Phase: Phase 1

Intervention Model: Crossover Assignment

Number of Arms: 2

Masking: Double Blind (Subject, Investigator)

Allocation: Randomized

Endpoint Classification: N/A

Enrollment: 24 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Experimental: trans-resveratrol Used for trans-resveratrol substance 300 mg single dose	Dietary Supplement: Trans-resveratrol Used for trans-resveratrol substance 300 mg single dose

Arms	Assigned Interventions
Placebo Comparator: Placebo Used for placebo substance single dose	Placebo Used for placebo substance single dose

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Flow-mediated dilatation of the brachial artery
   [Time Frame: 90 minutes] [Safety Issue: Yes]
   The patient lay comfortably in the supine position with slightly abducted right arm. After located the brachial artery, the transducer was placed on the anteromedial face of the right arm, perpendicular to the axis of the arm, 5-10 cm above the antecubital crease on the artery. The basal diameter of the brachial artery (BBAD) and post occlusion brachial artery diameter (POBAD) were measured manually between the intima-lumen interfaces at end-diastole. After BBAD, the site of contact of the probe was marked on the skin, so that the measurement of POBAD occur at the same site. The occlusion is maintained for five minutes through cuff on the arm, which print pressure slightly above the systolic blood pressure, confirmed by no pulse Doppler. The POBAD was measured 30, 60 and 90 seconds after releasing the flow. At baseline, after checking the criteria for inclusion and exclusion and signing the informed consent, the selected patient performs the DMF fasting and after 90 minutes.

Secondary Outcome Measure:

2. Determination of central aortic pressure (Sphygmocor)
   [Time Frame: 90 minutes] [Safety Issue: Yes]
   Noninvasive test, conducted in peaceful environment, temperature controlled, patient lying supine, using his right arm to measure blood pressure and central aortic pressure.

   The analysis of radial artery pulse wave by applanation tonometry is performed to derive central artery pressures and other hemodynamic parameters using Sphygmocor system (Atcor, USA). After measuring the BP in the brachial artery pulse wave of the radial artery on the same side were obtained for at least 10 seconds using a tonometer (SPC-301 - Millar Instruments, Houston, Texas), calibrated according to the brachial BP. The resulting radial pulse waves are processed using specific software (Sphygmocor v7 AtCor, USA) to derive the corresponding central aortic pressure through a previously validated transfer function. At baseline, after checking the criteria for inclusion and exclusion and signing the informed consent, the selected patient performs the SphymoCor fasting and after 90 minutes.

Eligibility

Minimum Age: 45 Years

Maximum Age: 65 Years

Gender: Both

Accepts Healthy Volunteers?: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Outpatients aged between 45 and 65 years, of both genders.
- Patients with a previous diagnosis of hypertension.
- Patients with endothelial disfunction.
- Stable use of antihypertensive treatment for at least 2 months.
- Patients with food consumption maintained for at least 4 weeks, oriented to limit the intake of foods rich in polyphenols, such as peanut butter, cranberry, blackberry, red grapes, red wine, green tea and chocolate.
- Signing the consent form.

Exclusion Criteria:

- Smoking.
- Diabetes Mellitus and / or use of insulin or oral hypoglycemic agents.
- Hormone replacement therapy.
- Use of ß-blockers and statins.

- Sleep apnea.
- Changes in thyroid function, chronic renal and liver diseases.
- Clinically evident coronary heart disease with previous myocardial infarction and / or revascularization, with clinical signs of heart failure, cardiac arrhythmia, symptomatic or clinically significant valvular disease, prior stroke.
- History of drug or alcohol abuse. Presence of some kind of eating disorder;
- Diets restricted by choice (vegetarianism, carbohydrate restriction);
- Use of nutritional supplements (vitamins, minerals), to at least seven (7) days prior to the study;
- Patients who have any severe illness and life-threatening any condition, disease or therapy that, in the opinion of the investigator, may adversely affect the results, interfere with the study objectives or jeopardize the safety of patients.

Contacts/Locations

Study Officials:

Locations:

References

Citations:

Links:

Study Data/Documents: