

## **EFEITOS DO EXTRATO DE UVA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE INDIVÍDUOS ADULTOS: REVISÃO DA LITERATURA**

Wilkslam Alves de Araújo (1); Thiago das Virgens Santos (2); Lílian Ramine Ramos de Souza Matos (3); Marhla Laiane de Brito Assunção (4); Ferdinando Oliveira Carvalho (5)

1. Universidade Federal do Vale do São Francisco. E-mail: [wilkslam@hotmail.com](mailto:wilkslam@hotmail.com); 2. Universidade Federal do Vale do São Francisco. E-mail: [santosvirgens@hotmail.com](mailto:santosvirgens@hotmail.com); 3. Universidade Federal do Vale do São Francisco. E-mail: [lilianramine@gmail.com](mailto:lilianramine@gmail.com); 4. Universidade Federal do Vale do São Francisco. E-mail: [marhla.enfermagem@hotmail.com](mailto:marhla.enfermagem@hotmail.com); 5. Universidade Federal do Vale do São Francisco. E-mail: [ferdinando.carvalho@univasf.edu.br](mailto:ferdinando.carvalho@univasf.edu.br)

**Resumo:** as doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de mortalidade no mundo, apresentando crescimento significativo nos países emergentes. Nesse sentido, objetivou-se buscar evidências disponíveis na literatura sobre os efeitos do extrato de uva na pressão arterial em indivíduos adultos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, desenvolvida a partir de artigos científicos publicados em 2012 a 2016 em revistas indexadas na base de dados e pesquisa da LILACS, SciELO e PubMed. Na análise dos resultados obtidos por meio da leitura crítica e detalhada de seis artigos, os achados sugerem que os extratos de uva proporcionam a redução da pressão arterial de maneira significativa. Portanto, podem potencializar a vasodilatação e reduzir os níveis pressóricos, resultando em melhorias na função vascular. Exercendo efeitos benéficos sobre a saúde cardiovascular, incluindo os efeitos anti-hipertensivos. Recomenda-se que sejam realizadas novas pesquisas, a fim de analisar os efeitos de dosagens dos extratos de uva em diferentes populações para resultados mais fidedignos e abrangentes.

**Palavras-chave:** Extrato de uva, hipertensão, pressão arterial.

### **INTRODUÇÃO**

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de mortalidade no mundo, configurando-se em um problema de saúde pública de características crônicas e multifatoriais (LOBO et al., 2017). Níveis pressóricos elevados têm forte impacto no aumento de risco para DCV, tendo como consequência a hipertensão arterial sistêmica (HAS). No Brasil, a hipertensão arterial atinge 32,5% de indivíduos adultos, contribuindo para 50% das mortes causadas por DCV (CORRÊA-NETO; PALMA, 2014).

Nesse sentido, a pressão arterial elevada aumenta a chance do surgimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença vascular encefálica e insuficiência renal crônica. Em virtude dos dados epidêmicos de indivíduos hipertensos, há uma grande necessidade de buscar meios e intervenções eficientes para modular a pressão arterial, uma delas pode ser a intervenção alimentar (GO et al., 2014; DIAS et al., 2017).

Tem sido demonstrado na literatura, importantes efeitos de compostos bioativos encontrados em plantas e alimentos na saúde cardiovascular (BIESINGER, S. et al., 2016; FERINGA et al., 2011). A suplementação de polifenóis do chá verde, tendo como exemplo por

ser considerado alimento rico em compostos bioativos, reduziram a pressão arterial em ratos hipertensos e também em humanos saudáveis (ANTONELLO et al., 2007; NANTZ et al., 2009). Os polifenóis supracitados são encontrados em quantidades significativas em uvas, principalmente nas suas cascas e sementes, tais como antocianinas, flavonoides, proantocianidinas, estilbenóides como o resveratrol que também tem sido associado à redução da pressão arterial em modelo animal (JALILI et al. 2006; BHATT; LOKHANDWALA; BANDAY, 2011; GIOVINAZZO, G.; GRIECO, 2015).

Os efeitos dos produtos de uva sobre o risco cardiovascular foram referidos em várias intervenções humanas (RAS et al., 2013). Tem sido demonstrada possível vasodilatação após a administração de extrato de casca de uvas bem como a redução da agregação plaquetária e supressão da peroxidação lipídica em modelos animais. Contudo, os achados ainda se divergem acerca da eficácia do extrato de uvas sobre a pressão arterial em humanos (KAR et al., 2009).

Assim, faz-se de grande importância a investigação da eficácia, bem como os mecanismos de ação desses polifenóis, especificamente os compostos encontrados em extrato de uvas, sobre a modulação da pressão arterial. Portanto, o objetivo deste artigo é buscar as melhores evidências disponíveis na literatura sobre o conhecimento produzido e relacionado aos efeitos do extrato de uva na pressão arterial em indivíduos adultos.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RI), realizada por meio de levantamento bibliográfico, conforme as seguintes etapas: seleção da questão temática (pergunta norteadora); definição dos critérios de inclusão e exclusão de artigos, seleção dos artigos (seleção da amostra); análise e interpretação dos resultados.

A busca das publicações indexadas foi realizada no mês de novembro de 2017, nas bases de dados da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na *U.S. National Library of Medicine National Institute of Health* (PubMed), por serem plataformas de acesso gratuito. Foram utilizados os seguintes descritores de referência “extrato de uva” e “pressão arterial”, salienta-se que sistematizamos diferentes estratégias de buscas de acordo com cada base de dados, apoiados nos termos predefinidos (Quadro 1). Além da busca nessas bases de dados, foi realizada busca reversa no aporte de referências a partir dos artigos encontrados nas referidas bases que compuseram a amostra deste estudo, independente do ano de publicação dos mesmos.

Após pesquisa nas bases de dados foram adotados os seguintes critérios de inclusão, para a seleção dos artigos: (1) artigos completos e com resumo disponíveis nos idiomas português, inglês e

espanhol; (2) que abordassem os temas extrato de uva e pressão arterial; (3) estudos classificados como ensaio clínico randomizado (ECR), com nível de evidência 1 ou 2, respectivamente (ERCOLE et al., 2013); (4) realizados em seres humanos, sem delimitação do período de publicação. Foi utilizado como critério de exclusão estudos que tratavam do uso de anti-hipertensivo e artigos repetidos nas bases de dados.

**Quadro 1** - Estratégia de busca eletrônica nas bases de dados, novembro de 2017.

| <b>BASE DE DADOS</b> | <b>DESCRITORES REFERÊNCIAS</b>           | <b>ESTRATÉGIA DE BUSCA</b>  |
|----------------------|--|---|
| LILACS               | Extrato de uva/ Pressão arterial         | (tw:(Extrato de uva)) AND (tw:(Pressão arterial OR Pressão sanguínea OR Hipertensão))   |
| SciELO               | Extrato de uva/ Pressão arterial         | (Extrato de uva) AND (Pressão arterial OR Pressão sanguínea OR Hipertensão)<br><br>(Extrato de uva) AND (Hipertensão)*              |
| PubMed               | <i>Grape extract / Arterial Pressure</i> | (( <i>Grape extract OR Grape skin extract OR Grape seed</i> )) AND (( <i>Arterial Pressure OR Blood pressure OR Hypertension</i> )) |

**Fonte:** Dados da pesquisa bibliográfica, 2017. \* utilizamos uma segunda estratégia de busca, de forma isolada, tendo em vista que não encontramos publicação na primeira busca realizada.

Para a caracterização dos estudos selecionados, foi adaptado e utilizado um instrumento de coleta de dados (SOARES, 2005; PHILLIPS et al., 2005), contendo itens como descritores utilizados, título, autores, área de atuação, ano de publicação, idioma, delineamento, objetivos, método, resultados, conclusão, recomendações, limitações e nível de evidência científica do estudo.

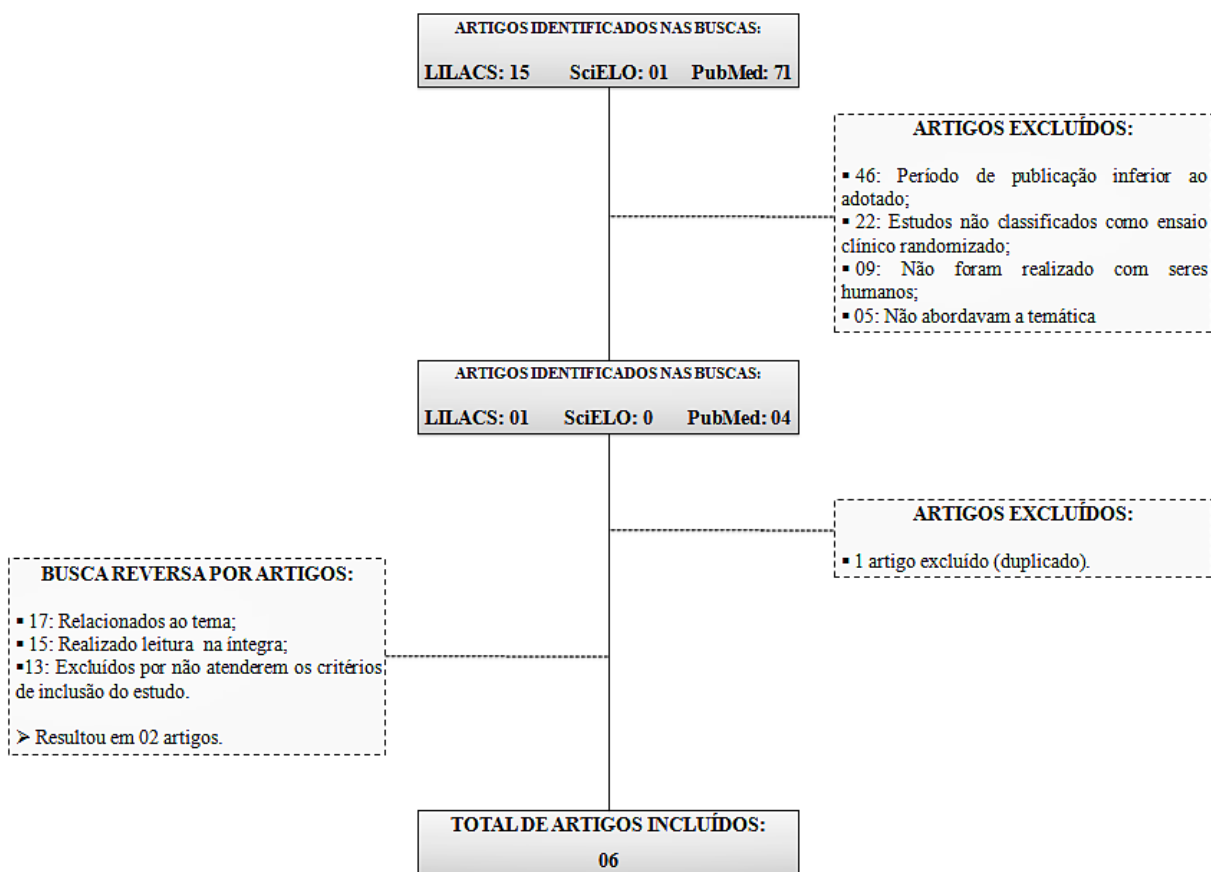
Os artigos selecionados foram avaliados em relação ao nível de evidência e grau de recomendação. Com o intuito de avaliar a qualidade metodológica dos ECRs selecionados neste estudo, foi utilizada a Escala de Jadad (JADAD et al., 1996). Essa escala pontua os artigos de zero (0) a cinco (5), de acordo com a qualidade e detalhamento metodológico dos mesmos. É atribuído um ponto para cada resposta positiva relacionada a três questões, referentes à descrição da randomização, do método de cegamento e das perdas de seguimento. Um ponto a mais é ainda atribuído para cada randomização e cegamento apropriado, até totalizar cinco pontos. Pontuação acima de três significa maior rigor metodológico do ECR e abaixo de três constitui má qualidade metodológica.

Todos os ECRs foram analisados por dois pesquisadores independentes. Cada pesquisador pontuou o estudo e, posteriormente, foram comparados os resultados obtidos individualmente. As discordâncias na pontuação foram revistas por outros dois pesquisadores para que as dúvidas, quanto à classificação, fossem exauridas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizamos a leitura seletiva dos 87 artigos encontrados na LILACS (15 artigos), SciELO (01 artigo) e PubMed (71 artigos). Inicialmente procedemos com a análise do título e resumo que resultou em 20 publicações. Posteriormente, foi feita a leitura integral e crítica desses textos, sendo selecionados 05 artigos. Os artigos duplicados nas bases de dados foram computados apenas uma vez. Dos 87 artigos selecionados nas bases de dados, 82 foram excluídos ao serem aplicados os critérios de exclusão preestabelecidos para o estudo, restando assim cinco artigos, conforme apresentado na Figura 01.

**Figura 1:** Fluxograma referente à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, assim bem como o processo de seleção dos artigos para o estudo.



**Fonte:** Dados da pesquisa bibliográfica, 2017.

Utilizando-se a busca reversa, a partir da leitura dos 04 artigos que compuseram a amostra extraída das três bases pesquisadas, foram encontrados 17 artigos relacionados ao tema, sendo 15 lidos integralmente e, desses, 13 excluídos por não atenderem os critérios de inclusão

do estudo. A amostra final do estudo contou com seis artigos, todos publicados na língua inglesa (100%).

O número amostral total a partir da integralização dos artigos foi de 306 participantes, com idade entre 32 a 64 anos. Considerando os mecanismos de intervenção utilizados, pode-se observar na sua maioria o extrato de uva (EU), extrato de sementes de uva (ESU) e extrato de suco de uva (ESUC), apresentando posologia de 150 mg a 300 mg, com duração de 03 a 10 semanas de intervenção (Quadro 2).

Dentre os seis ECRs selecionados, dois artigos receberam pontuação na Escala de Jadad inferior a três (33%) e quatro artigos obtiveram pontuação acima de três (67%), apresentando elevada qualidade metodológica. Os artigos foram publicados entre 2009 e 2016, sendo que, cinco artigos foram publicados nos últimos cinco anos (83%) (Quadro 2).

Na análise dos resultados obtidos por meio da leitura crítica e detalhada dos artigos, os achados sugerem que o EU, ESU e ESUC proporcionam a redução da pressão arterial de maneira significativa. Sendo observadas importantes reduções clínicas da pressão arterial sistólica (PAS) em 5,6% e pressão arterial diastólica (PAD) em 4,7%, após seis semanas de período de intervenção (BARONA, 2012).

Draijer e colaboradores (2015) avaliaram os efeitos do EU sobre a PA e a função vascular em 60 indivíduos hipertensos sem tratamento durante quatro semanas de intervenção, para tanto, os resultados mostraram que PAS e PAD ambulatoriais de 24 horas foram significativamente menores na intervenção do extrato de uva ( $135,9 \pm 1,3 / 84,7 \pm 0,8$  mmHg) e com melhor mecanismo de vasodilatação em comparação com o grupo placebo ( $138,9 \pm 1,3 / 86,6 \pm 1,2$  mmHg).

Entretanto, Ras et al. (2013) ao investigarem o efeito do ESU rico em compostos polifenólicos de baixo peso molecular na pressão arterial ambulatorial de 70 indivíduos saudáveis, pré-hipertensos, não tratados, os valores da PA apresentaram relativa redução, com efeito de - 3,0 mmHg para PAS e - 1,4 mmHg para PAD, porém não foram significativas. Todavia, Park et al. (2016) ao investigarem um extrato similar (n=36), consideraram o ESU seguro e um importante mecanismo de regulação da PA em pessoas com pré-hipertensão, apoiando o seu uso como ingrediente funcional em uma bebida de baixa energia para o controle da PA, por isso podem ajudar a manter um bom nível de PA e contribuir para o estilo de vida saudável.

Sivaprakasapillai et al. (2009), constataram que o tratamento com 300 mg/dia de ESU reduziu significativamente a PAS e PAD em uma média de 8 mmHg e 5 mmHg, respectivamente, sendo que nenhum evento adverso foi observado em resposta ao tratamento.

Esta evidência sugere que o ESU é uma alternativa segura e tolerável em tratamentos pré-clínicas (SIVAPRAKASAPILLAI et al., 2009).

Portanto, a suplementação com polifenóis demonstra aumentar o fluxo sanguíneo e a dilatação dos vasos (BARONA et al., 2012). Em estudo randomizado realizado em mulheres (n=96) com idade entre 40 e 60 anos que apresentavam pelo menos um sintoma da menopausa, foi possível observar que a PAS e PAD diminuíram, após quatro semanas de consumo de baixa dose (100 mg/d) e alta dose (200 mg/d) de proantocianidina - extraídos de sementes de uva, constatou-se também melhora dos sintomas físicos e psicológicos da menopausa e aumento a massa muscular (TERAUCHI et al., 2014).

**Quadro 2:** Descrição dos estudos incluídos na RI, de acordo com o tema extrato de uva e pressão arterial.

| REFERÊNCIA                    | AMOSTRA (N) | INTERVENÇÃO  | IDADE (Anos) | PERÍODO (Semanas) | EVIDÊNCIA |
|-------------------------------|-------------|--|--------------|-------------------|-----------|
| Barona et al. 2012            | 24          | Os participantes consumiram 46 g/d de EU (grupo intervenção) ou contendo 0 g/d de EU (grupo controle).   | 51.3 ± 9.6   | 03                | 03        |
| Draijer et al. 2015           | 60          | Os indivíduos (n=30) consumiram cápsulas de EU (grupo de intervenção 1) ou placebo em ordem aleatória, enquanto os outros sujeitos (n=30) consumiram cápsulas de ESU (grupo de intervenção 2) ou placebo em ordem aleatória. Consumiram seis cápsulas por dia, três no café da manhã e três na hora do jantar. | 57.6 ± 9.9   | 10                | 03        |
| Park et al. 2016              | 29          | Os indivíduos consumiram um suco (167 kJ/40 kcal) contendo 0 mg de ESU (grupo controle) ou 300 mg ESU (grupo intervenção), ambos consumiram no período de duas vezes ao dia.   | 42 ± 10      | 06                | 04        |
| Ras et al. 2013               | 70          | indivíduos consumiram cápsulas contendo 300 mg/d de ESU ou um placebo (celulose microcristalina).  | 64 ± 5       | 09                | 02        |
| Sivaprakasapillai et al. 2009 | 32          | Os indivíduos foram randomizados em três grupos: (a) placebo, (b) 150 mg ESU por dia, e (c) 300 mg ESU, com uma dose diárias.  | 32 ± 3.7     | 04                | 02        |
| Terauchi et al. 2014          | 91          | Os participantes do estudo foram randomizados para receber comprimidos de ESU, que continham proantocianidina com baixa dose (100 mg/d), alta dose (200 mg/d) ou placebo.  | 49.8 ± 4.7   | 08                | 03        |

**Fonte:** Dados da pesquisa bibliográfica, 2017



**Quadro 3:** Descrição dos resultados e conclusões incluídos na RI, de acordo com o tema extrato de uva e pressão arterial.

| REFERÊNCIA                    | RESULTADO   | CONCLUSÃO  |
|-------------------------------|---|--|
| Barona et al. 2012            | O nível da pressão arterial sistólica foi menor durante a intervenção com EU ( $137,2 \pm 2,1 / 88,9 \pm 1,8$ mmHg), em comparação com o grupo controle ( $138,9 \pm 1,3 / 86,6 \pm 1,2$ mmHg) ( $P < 0,0025$ ).  | Os polifenóis do CEU aparem potencializar a vasodilatação e assim, reduzir os níveis pressóricos. Além disso, podem contribuir para redução do risco futuro de doenças cardiovasculares.   |
| Draijer et al. 2015           | Os resultados mostraram que a PAS e PAD ambulatoriais de 24 horas foram significativamente menores na intervenção do extrato de uva ( $135,9 \pm 1,3 / 84,7 \pm 0,8$ mmHg), em comparação com o placebo ( $138,9 \pm 1,3 / 86,6 \pm 1,2$ mmHg), predominantemente durante o dia ( $P < 0,0033$ ). | Produtos alimentares ricos em polifenóis podem ajudar a manter uma PA saudável e contribuir para o estilo de vida.   |
| Park et al. 2016              | O ESU reduziu significativamente a PAS em 5,6% ( $P = 0.012$ ) e PAD em 4,7% ( $P = 0.049$ ), o que foi significativamente diferente (PAS; $P = 0.03$ ) ou tendeu a ser diferente (PAD; $P = 0.08$ ) do placebo.  | O ESU foi considerado seguro e para melhorar a PA em pessoas com pré-hipertensão, apoiando o uso do mesmo como ingrediente funcional em uma bebida de baixa energia para o controle da PA. |
| Ras et al. 2013               | Os valores de PA foram reduzidos, mas não significativamente, afetados pelo tratamento com ESU com rico em polifenol com efeito de -3,0 mmHg para PAS e -1,4 mmHg para PAD.   | Nossas descobertas mostram que o consumo de GSE rico em polifenóis não reduz significativamente a PA em indivíduos não tratados com hipertensão pré e fase I.                              |
| Sivaprakasapillai et al. 2009 | As pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas foram reduzidas após o tratamento com GSE em comparação com o placebo ( $P < 0,0021$ ).   | Esses achados sugerem que o ESU poderia ser usado como um nutracêutico em um programa de modificação do estilo de vida para pacientes com síndrome metabólica.                             |
| Terauchi et al. 2014          | A pressão arterial sistólica e diastólica diminuiu nos grupos de baixa dose e alta dose após 4 semanas ( $P < 0,0043$ ).  | Reduziu a PA em mulheres de meia-idade.  |

**Fonte:** Dados da pesquisa bibliográfica, 2017

Na revisão sistemática de Barbosa e Fernandes (2014) a maioria dos estudos destaca sobre a ação do resveratrol na saúde cardiovascular em indivíduos acometidos por DCV, uma melhora significativa de parâmetros de perfil lipídico, atenuação do estresse oxidativo e da inflamação, prevenção da disfunção endotelial e redução da PAS. Entretanto, a dosagem, tempo e forma de ingestão considerada ideal requer discussões, ainda não definida claramente na literatura.

Os polifenóis podem ser encontrados sob variadas formas, como a quercetina e o resveratrol, e em diferentes alimentos. Habauzit e Morand (2012), salientam que o consumo de alimentos ricos em polifenóis (frutas e sucos de frutas, chá, vinho, cacau entre outras) e o efeito

protetor dos compostos sobre as doenças cardiovasculares, demonstrando a redução da PAS ( $-7 \pm 2$  mmHg) e a PAD ( $-5 \pm 2$  mmHg) Estágio 1 pacientes hipertensos após tratamento com quercetina. Outra meta-análise averiguaram associações de ingestão de flavonol com incidência de acidente vascular cerebral, e encontraram em dois ensaios clínicos controlados com placebo que a quercetina aumentou a concentração plasmática de NO em 35% e, em hipertensos, reduziu a pressão arterial sistólica em 7 mmHg (HOLLMAN; GEELEN; KROMHOUT, 2010)

Estudos com o extrato de semente e/ou casca da uva (ECSU) têm demonstrado atividade antioxidante (GRASES et al., 2015; PASINETTI, 2010), anti-inflamatória (HOGAN et al., 2011; CHACÓN et al., 2009; KAR et al., 2009), efeitos favoráveis no controle glicêmico (HOGAN et al., 2011; KAR et al., 2009) e na expressão de colesterol total (KAR et al., 2009) e, demonstrou ainda, atuar como agente anti-hipertensivo (HUANG et al., 2015). Por outro lado, não há estudos que investiguem a melhor da qualidade de vida dos indivíduos suplementados com o ECSU, mesmo que de maneira indireta via redução dos aspectos obesogênicos.

As cascas e sementes de uvas podem ser encontradas no resíduo da vinificação e esses subprodutos do processo de produção do vinho ainda preservam grande parte dos compostos bioativos com importante atividade antioxidante (FRIEDMAN, 2014; CERDA-CARRASCO et al., 2016). O alto conteúdo fenólico nesse resíduo é decorrente da extração incompleta do vinho durante o processo de vinificação (FRIEDMAN, 2014).

Dessa forma, a ingestão do EU aumenta a expressão e produção de NO, principal responsável pela vasodilatação das artérias e grande aliado no tratamento de problemas associados a PA (SABADASHKA et al., 2013). Evidenciando uma relação inversa entre o consumo de nutrientes encontrado na uva e o desenvolvimento de doença arterial coronariana (RONKSLEY et al., 2011).

## CONCLUSÃO

Esses resultados sugerem que os extratos de uva podem potencializar a vasodilatação e reduzir os níveis da PA, resultando em melhorias na função vascular. Produtos alimentares ricos em polifenóis podem ajudar a manter uma PA saudável e contribuir para um melhor o estilo de vida. Dessa forma, podem exercer efeitos benéficos sobre a saúde cardiovascular, incluindo os efeitos anti-hipertensivos.

Os produtos derivados da uva devem ser promovidos em nossa dieta diária como alimento saudável, pois pode gerar benefícios significativos para a saúde cardiovascular. No



entanto, para obter efeitos terapêuticos benéficos, a maioria destes fitoquímicos devem ser utilizados de forma estrita e dependente da dose.

Recomenda-se que sejam realizadas novas pesquisas, a fim de analisar os efeitos de dosagens dos extratos de uva em diferentes populações para resultados mais fidedignos e abrangentes.

## REFERÊNCIAS

ANTONELLO, M. et al. Prevention of hypertension, cardiovascular damage and endothelial dysfunction with green tea extracts. **American journal of hypertension**, v. 20, n. 12, p. 1321-1328, 2007.

BARBOSA, T. N. R. M.; FERNANDES, D. C. Compostos Bioativos e Doenças Cardiovasculares: revisando as evidências científicas. **Estudos**, v. 41, n. 2, p. 181-192, 2014.

BARONA, J. et al. Grape Polyphenols Reduce Blood Pressure and Increase Flow-Mediated Vasodilation in Men with Metabolic Syndrome<sup>1</sup>. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 9, p. 1626-1632, 2012.

BHATT, S. R.; LOKHANDWALA, M. F.; BANDAY, A. Ahmad. Resveratrol prevents endothelial nitric oxide synthase uncoupling and attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. **European journal of pharmacology**, v. 667, n. 1, p. 258-264, 2011.

BIESINGER, S. et al. A combination of isolated phytochemicals and botanical extracts lowers diastolic blood pressure in a randomized controlled trial of hypertensive subjects. **European journal of clinical nutrition**, v. 70, n. 1, p. 10-16, 2016

CERDA-CARRASCO, A. et al. Phenolic composition and antioxidant capacity of pomaces from four grape varieties (*Vitisvinifera* L.). **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, n.7, p.1521-1527, 2015.

CHACÓN, M. R. et al. Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. **Cytokine**, v. 47, n. 2, p. 137-142, 2009.

CORRÊA-NETO, V. G.; Palma. A. Pressão arterial e suas associações com atividade física e obesidade em adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. v. 19, n. 3, p. 797-818, 2014.

DIAS, O. V. et al. Hipertensão Arterial Sistêmica Autorreferida: Estudo populacional. **Revista de Atenção Primária a Saúde**, v. 20, n. 1, 2017.

DRAIJER, R. et al. Consumption of a polyphenol-rich grape-wine extract lowers ambulatory blood pressure in mildly hypertensive subjects. **Nutrients**, v. 7, n. 5, p. 3138-3153, 2015.

ERCOLE, F. F. et al. Revisão integrativa: evidências na prática do cateterismo urinário

intermitente/demora. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, n. 1, 2013.

FERINGA, H. H. H. et al. The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 111, n. 8, p. 1173-1181, 2011.

FRIEDMAN, M. Antibacterial, antiviral, and antifungal properties of wines and winery byproducts in relation to their flavonoid content. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 26, p. 6025-6042, 2014.

GIOVINAZZO, G.; GRIECO, F. Functional properties of grape and wine polyphenols. **Plant foods for human nutrition**, v. 70, n. 4, p. 454-462, 2015.

GO, A. S. et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. **Hypertension**, v. 63, n. 4, p. 878-885, 2014.

GRAVES, L. E. F. et al. The physiological cost and enjoyment of Wii Fit in adolescents, young adults, and older adults. **Journal of physical activity & health**, v. 7, n. 3, p. 393-401, 2010.

GREYLING, A. et al. Effects of wine and grape polyphenols on blood pressure, endothelial function and sympathetic nervous system activity in treated hypertensive subjects. **Journal of Functional Foods**, v. 27, p. 448-460, 2016.

HABAUZIT, V.; MORAND, C. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 3, n. 2, p. 87-106, 2012.

HOGAN, S. et al. Dietary Supplementation of Grape Skin Extract Improves Glycemia and Inflammation in Diet-Induced Obese Mice Fed a Western High Fat Diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 7, p. 3035-3041, 2011.

HOLLMAN, P. CH.; GEELLEN, A.; KROMHOUT, D. Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 3, p. 600-604, 2010.

HUANG, L. LING et al. Protective effects of grape seed proanthocyanidins on cardiovascular remodeling in DOCA-salt hypertension rats. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n. 8, p. 841-849, 2015.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JALILI, T. et al. Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 531-541, 2006.

KAR, P. et al. Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. **Diabetic Medicine**, v.

26, n. 5, p. 526-531, 2009.

LOBO, L. A. C. et al. Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 6, e00035316, 2017

NANTZ, M. P. et al. Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Nutrition**, v. 25, n. 2, p. 147-154, 2009.

PASINETTI, G. Role of grape seed polyphenols in Alzheimer's disease neuropathology. **Nutrition and Dietary Supplements**, v. 2010, n. 2, p. 97, 2010.

PHILLIPS, B. et al. Levels of Evidence and Grades of Recommendation **Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – Centre for Evidence-based Medicine**; 2005.

RAS, R. T. et al. Effect of polyphenol-rich grape seed extract on ambulatory blood pressure in subjects with pre-and stage I hypertension. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 12, p. 2234-2241, 2013.

RONKSLEY, P. E. et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Bmj**, v. 342, p. d671, 2011.

SABADASHKA, M. V. et al. The effect of natural polyphenol complex of red grape wine on L-arginine/NO system in peripheral blood of rats under low doses of ionizing radiation. **Ukrainian biochemical journal**, v. 86, n. 1, p. 117-123, 2014.

SIVAPRAKASAPILLAI, B. et al. Effect of grape seed extract on blood pressure in subjects with the metabolic syndrome. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 58, n. 12, p. 1743-1746, 2009.

SOARES, B. G. O. Prática de enfermagem baseada em evidências. **Bork AMT. Enfermagem Baseada em Evidências. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 3-13, 2005.

SOUZA, M.T; SILVA, M.D; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? bHow to do it?. **Einstein**. vol.8, n.1, pp.102-106. 2010

TERAUCHI, M. et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on menopausal symptoms, body composition, and cardiovascular parameters in middle-aged women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Menopause**, v. 21, n. 9, p. 990-996, 2014.

TOMÉ-CARNEIRO, Joao; VISIOLI, Francesco. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. **Phytomedicine**, v. 23, n. 11, p. 1145-1174, 2016.