

USO DO RESVERATROL NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE

Henrique Bertozzi¹, Ricardo Silveira Leite², Edson Hideaki Yoshida², Ricardo Alexandre Hakime Silva², Nathalia Serafim dos Santos²

¹Curso de Graduação em Farmácia. Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

²Faculdade Sudoeste Paulista (FSP). Itapetininga, SP.

RESUMO

O resveratrol é conhecido há muito tempo na terapêutica medicinal oriental, sendo utilizado pelos chineses e japoneses para o tratamento de aterosclerose, suas características bioquímicas permitem explicar suas atividades antiagregantes, antioxidante e redutora de lipoproteínas. Em resposta ao estresse biótico sofrido pela planta, esta passa a sintetizar compostos denominados polifenóis, que agem na defesa para preservação estrutural. Os polifenóis são compostos encontrados nas plantas que tem propriedades diversas, como antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas entre estes podemos citar o resveratrol, extraído das cascas e sementes das uvas roxas (*Vitis vinífera* L) que segundo estudos, tem demonstrado efeitos cardioprotetores, imunomoduladores e antioxidantes da lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que é um dos principais causadores da aterosclerose que hoje, junto com as doenças cardiovasculares, estão entre a principal causa de morte no mundo. O objetivo desse estudo foi identificar e avaliar criticamente o uso do resveratrol na prevenção da aterosclerose através de busca e a seleção dos estudos. Foram utilizadas as seguintes bases de dados MEDLINE, via PubMed, BIREME e SCIELO com os termos: Resveratrol, Polifenol, Aterosclerose, Antioxidantes. O período da busca foi de fevereiro até junho de 2018, onde foram encontrados dezoito artigos que demonstravam as vantagens do polifenol resveratrol e seus efeitos benéficos em animais, Como resultado da pesquisa foi atribuído ao resveratrol a capacidade antioxidante, apesar poucas pesquisas em humanos, Foi concluído que serão necessários mais estudos que comprovem a sua importância na prevenção da aterosclerose.

Palavra-chave: Resveratrol. Polifenol. Aterosclerose. Antioxidantes.

INTRODUÇÃO

O resveratrol (3, 5, 4'- tri-hidroxi-trans-estilbeno) é uma fitoalexina polifenólica encontrada em diversas plantas, porém em maior quantidade nas videiras (*Vitis* sp), onde são produzidas pelo metabolismo secundários das plantas expostas em situação de infestação fúngica ou fatores climáticos, como geadas e radiação ultravioleta, por ser um composto polifenólico, demonstra propriedades antiinflamatórias e antioxidantes que inibe de forma eficaz a peroxidação lipídica das células epiteliais da oxidação de lipoproteínas, bem como o dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), por sua capacidade de remover vários radicais livres,

apontados como responsáveis por oxidação endotelial (JALILI et al., 2017). Sendo primeiramente isolado das raízes do lírio heléboro-branco (*Veratum grandiflorum*) em 1940 e, mais tarde, em 1963, das raízes da *Polygonum cuspidatum*, onde é usado na medicina tradicional Chinesa e Japonesa no tratamento da dislipidemia. No ano de 1992, este polifenol foi identificado como responsável pelo efeito cardioprotetor aos consumidores de vinho tinto, em um estudo apelidado de “O Paradoxo Francês”, onde foi sugerido que a dieta dos habitantes do mediterrâneo, baseada no consumo de peixes oceânicos, azeite de oliva e vinho tinto, seria a causa da baixa predisposição ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares nestes indivíduos (ALVES, 2015). A formação da placa aterosclerótica tem seu início com a agressão ao endotélio vascular, por fatores variáveis, que aumentam a retenção das lipoproteínas plasmáticas no espaço subendotelial, onde sofrem oxidação, causando a exposição de fatores inflamatórios que as tornam imunogênicas, este processo é conhecido como principal causador aterogênese, ocorrendo de maneira proporcional à concentração destas lipoproteínas oxidadas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Sabe-se que a patogênese da aterosclerose está associada à disfunção endotelial, através do processo oxidativo da lipoproteína de baixa densidade (LDL), onde pesquisas apontam que o consumo de alimentos ricos em antioxidantes naturais, incluindo polifenóis, podem apresentar melhora das funções das células endoteliais. Os polifenóis como o resveratrol possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiproliferativas, que desempenham um papel importante na proteção do sistema cardiovascular (OLIVEIRA et al., 2016). O resveratrol através de vários estudos em animais, foi considerado um aliado na prevenção e tratamento da aterosclerose, no entanto, existem poucos estudos de intervenção em pacientes humanos com doenças aterosclerogênicas, o que torna necessário maior quantidade de pesquisas, desde a descoberta de seus efeitos antioxidativos do LDL (IMAMURA et al., 2017). Estudos concluíram inúmeros atributos biológicos do resveratrol em diversas áreas da prevenção de patologias, principalmente pela sua atividade antioxidante, onde acredita-se que possa proteger o corpo contra o tipo de dano associado ao estresse oxidativo, fato que resulta em alterações ateroscleróticas e proliferativas do sistema cardiovascular (CHU et al., 2016). Com objetivo de elucidar os resultados provenientes do uso do resveratrol, cujas propriedades antioxidantes, podem ser usadas na prevenção da aterosclerose, através da avaliação criteriosa revisão da literatura publicada nos anos de 2011 a 2017 sobre assunto citado.

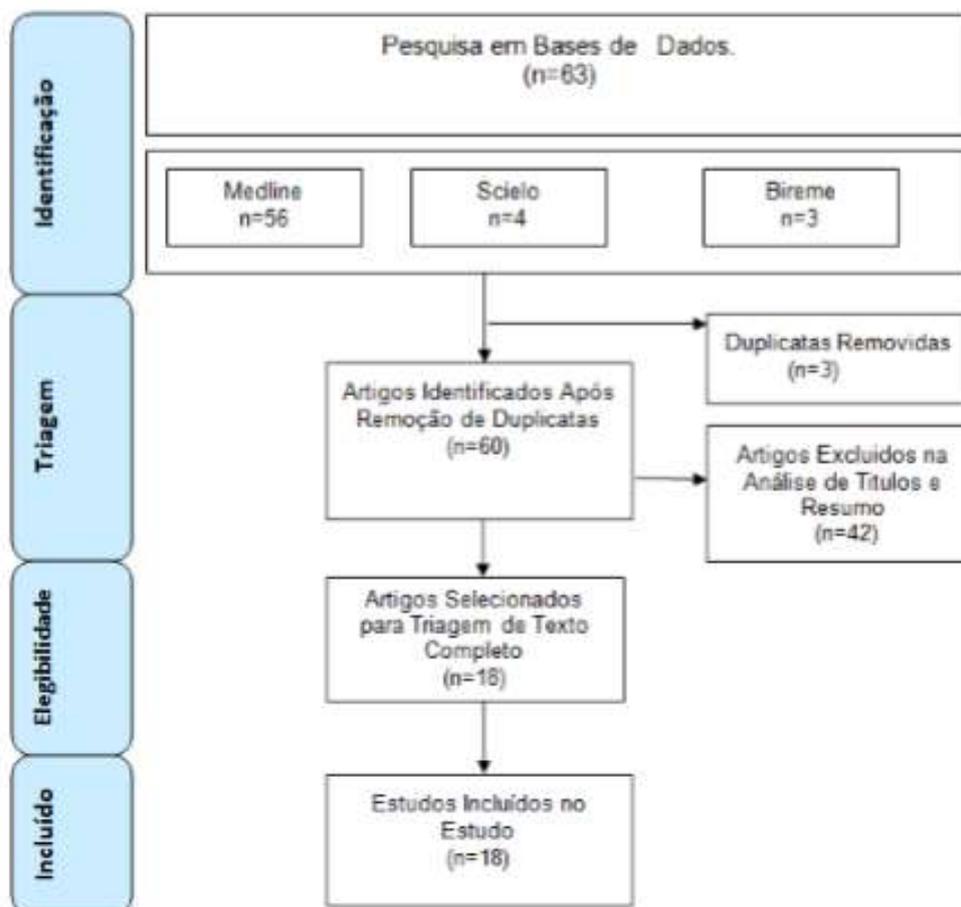
MÉTODO

Delineamento do estudo: Trata-se de uma revisão da literatura que avaliou a efetividade do uso do resveratrol, um polifenol proveniente do metabolismo secundário das plantas, e seu benefício na prevenção da aterosclerose.

Crítérios de exclusão: Referências a diabetes mellitus tipo 2, sinergismo com polifenóis do azeite de oliva, marcadores bioquímicos e fatores genéticos. Métodos de busca para identificação dos estudos. Foram excluídos estudos com mais de seis anos de publicação (antes de 2011). A busca e a seleção de artigos exploraram as bases de dados Medline (via Pubmed), Bireme e Scielo com os termos: Resveratrol, Polifenóis Aterosclerose, Antioxidantes. Foram consultados 63 artigos de revisão de literatura, teses de mestrado e doutorado, nos idiomas português brasileiro e inglês americano com datas de 1987 a mais antigo até 2017 a mais recente, o período da busca foi de fevereiro a junho de 2018. O uso do artigo “Defesas químicas de plantas: fitoalexina” (BRAGA; DIETRICH, 1987), foi necessário devido a ser a primeira e única encontrada a fazer uma ampla defesa sobre uso das fitoalexinas pelos vegetais e sua possível utilização na farmacologia humana. Seleção dos estudos Inicialmente foram avaliados os títulos e resumos dos artigos recuperados na busca, visando identificar os estudos que atendessem aos critérios estabelecidos. Em seguida foram avaliados os textos completos para identificação de outros artigos relevantes. Ambas as etapas foram realizadas por dois revisores independentes (HB e NSS)¹ e as divergências superadas por consenso. Um total de 63 registros foi identificado nas bases de dados, sendo que três duplicatas foram removidas resultando em 60 estudos submetidos à triagem de título e resumo. Esta triagem inicial removeu 42 artigos que não atenderam aos critérios de seleção. Posteriormente com a leitura completa dos 18 artigos elegíveis, os mesmos atenderam aos critérios estabelecidos do trabalho, resultando em 18 artigos selecionados para este estudo. O diagrama de fluxo na figura 4 ilustra o processo de seleção dos estudos.

¹ HB é Henrique Bertozzi, discente de graduação em Farmácia da Faculdade Sudoeste Paulista. NSS é Nathalia Serafim dos Santos, docente permanente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade Sudoeste Paulista e orientadora do trabalho

Figura 4- Fluxograma do processo de revisões de literatura sobre Uso do Resveratrol na Prevenção da Aterosclerose.



DISCUSSÃO

Resveratrol

Os polifenóis são conhecidos por suas propriedades antioxidantes, apontados na prevenção de processos inflamatórios em patologias de natureza aterogênica, que associados as doenças cardiovasculares, são as maiores causas de mortes prematura em todo mundo. As uvas roxas (*Vitis vinifera*), são as principais fontes de polifenóis na dieta humana (Hensoldt ; Huszcz. 2017 e Sefóra; De Angeli, 2013). Os polifenóis são conhecidos por suas propriedades antioxidantes, apontando prevenção de natureza aterogênica. Através do mecanismo

secundário, algumas plantas ao sofrerem ataques fúngicos ou ação das geadas ou radiação solar, sintetiza uma fitoalexina denominada resveratrol (trans-3,5,4' trihidroxistilbene), que possui propriedades antioxidantes, conforme comentado por Abdur e colaboradores (2017) e Leal e colaboradores (2017). Apresentado como adjuvante na prevenção de processos ateroscleróticos, através da inibição da oxidação da lipoproteína de baixa densidade nos espaços subendoteliais, diminuindo a propabilidade da formação da placa de ateroma (Riccioni e Colaboradores 2015, Dilbahar; Shaista, 2012 e Voloshyna; Reis, 2012). Gresele e colaboradores (2011) e Huige; Ning; Ulrich (2012), demonstram através de revisão literatura os efeitos antiateroscleróticos e vasodilatadores do resveratrol, que reduzem os estímulos inflamatórios no tecido endotelial, impedindo processo obstrutivo no sistema cardiovascular. Segundo Seyed e colaboradores (2016) apresenta o resveratrol como responsável pelo mecanismo de inibição dos processos inflamatórios e com potencial quimioterápico no tratamento nas manifestações neoplásicas.

Estudos em Animais in vivo

Os mamíferos são os mais beneficiados com a inclusão de compostos que contenham resveratrol na sua dieta, onde foi observado melhoras no sistema cardiovascular e perfil lipídico. Matos e colaboradores (2012) através de um experimento com coelhos tratados com resveratrol, identificou uma redução de lesões vasculares, contatados após de dissecação aórtica. Outro experimento conduzido por Verschuren e colaboradores (2011) relata que ratos foram submetidos por seis semanas a uma dieta rica em resveratrol, onde após verificação através de exames bioquímicos para avaliação da concentração plasmática do colesterol, triglicerídeos e soro amiloide, houve diminuição de 96% em comparação com grupo placebo em relação ao desenvolvimento da aterosclerose. Azorian Ortuno e colaboradores (2011) apresentaram um estudo em suínos, que foram alimentados com uma dieta aterogênica, por um período de quatro meses, com adição extratos de cascas de uvas, rico em resveratrol, sendo que após abate foi observado menor rompimento das fibras elásticas das artérias aortas e redução do acumulo de células adiposas em vários tecidos, sugerindo a sua ação como agente preventivo de eventos aterogênicos. Porém, em contrapartida Balis e colaboradores (2013) demonstraram resultados não significativos no controle da pressão arterial, através de estudo com roedores espontaneamente hipertensos e tratados com compostos contendo resveratrol.

Estudos em Humanos in vivo e in vitro

Apesar da carência de achados envolvendo estudos em humanos, foram encontrados, estudos in vitro em células humanas, elucidando as propriedades antioxidantes dos resveratrol em tratamentos no sistema nervoso central (Lopez et al., 2015). Scoditti e colaboradores (2012) demonstrou que a inserção deste polifenol, apresenta redução da angiogênese inflamatória em células endoteliais humanas, propondo seu potencial na proteção dos eventos ateroscleróticos e neoplásicos. Kostyuk e colaboradores (2011) abordaram as propriedades antioxidantes e a modulação dos sinais inflamatórios no sistema vascular. O único estudo em humanos encontrado foi relatado por Gliemann e Colaboradores em 2013, onde resolveram testar a hipótese da prevenção do estresse oxidativo, foram selecionados 27 homens com idades superiores há 65 anos, que durante oito semanas foram adicionados 250 mg de resveratrol em suas dietas e submetidos a exercícios de alta intensidade para padrão etário dos selecionados. Após avaliação dos parâmetros bioquímicos como viscosidade, colesterol, triglicerídeos e HDL (High Density Lipoproteins, ou lipoproteínas de alta densidade), os resultados não apresentaram alterações significativas nos parâmetros de consenso atuais, porém foi avaliado que o nível de sirtuínas nas amostras foi considerado elevado, o que pode ser proposto como um aliado na prevenção e terapêutica da doença cardiovascular. A carência de estudos em humanos nos leva a sugerir que no futuro novas pesquisas possam ser realizadas, com intuito de demonstrar a propriedade antioxidante do resveratrol e também a verificação de interações com outros polifenóis ou fármacos utilizados na prevenção e tratamento da aterosclerose.

CONCLUSÃO

O resveratrol tem apresentado resultados positivos na prevenção de eventos ateroscleróticos em modelos animais (in vivo) e em células humanas (in vitro), quando avaliados. Há muitos anos o uso dos polifenóis presentes nas uvas, tem sido aclamado como benéficos na prevenção das patologias cardiovasculares, devido sua propriedade antioxidante e antiagregante plaquetário, que impede a oxidação do LDL no interior do tecido endotelial, evitando ação degradativa dos macrófagos no sistema vascular, assim sendo considerado um aliado na prevenção das patologias cardiovasculares, que são hoje a maior causa de mortes no mundo. Conclui-se com o presente trabalho a necessidade de pesquisas futuras e mais aprofundadas sobre o uso do resveratrol para tratamento em seres humanos, devido a carência de estudos com embasamento científico.

REFERÊNCIAS

ABDUR, R.; IMRAN, M.; SULEIRA, R. A. H.; AHMAD, B.; PETERG, G.D.; MUBARAK, S. M. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food e Function*, England, v. 10, n. 8, p. 4284-4305, 2017.

ALVES, L. C. A. O resveratrol como molécula antienvhecimento. 2015. 69f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde de Lisboa, Lisboa, 2015.

BALIS, P.; PUZSEROVÁ, A.; SLEZÁK, P.; SESTÁKOVÁ, N.; PECHÁNOVÁ, O.; BERNÁTOVÁ, I. Short Term Administration of Alibernet Red Wine Extractt Faillet to Affect Blood Pressure and To Improve Endothelial Function in Young Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats. *Institut of Physiology, Prague*, v. 62, n. 10, p. 631-641, 2013.

BRAGA, M. R.; DIETRICH, S. M. C. Defesas químicas de plantas: filoalexina: *Acta Botânica Brasileira*, São Paulo, v.1, n.1, p.3-16, 1987.

CHU, C.; FUNG, L.; RANG, Y.; ZIH, L. CHING, C. Synergistic antioxidant activity of resveratrol with genistein in high-glucose treated Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *College of Life Sciences, National Chiayi University, Biomedical Reports*, Taiwan, v.4, n.2, p. 349-354, 2016.

DILBAHAR, S.MOHAR; MALIK SHAISTA. The Sirtuin System: The Holy Grail of Resveratrol?. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*, Irvine. CA, v. 3, n. 11, p. 1-9, 2012.

GLIEMANN, L.; SCHMIDT, F. J.; BIENSO, S. R.; PERONARD, L. S.; GRANDJEAN, U. S.; MORTENSEN, P. S.; NYBERG, M.; PILEEGARD, H.; BANGSBO, J.; HELLSTEN, Y. Resveratrol blunts the positive effects of training on cardiovascular health in aged men. *Journal of Physiology*, Copennhagen, v. 591, n. 20, p. 50475059, 2013.

GRESELE, P.; CERLETTI C.;GUGLIEMMINI, G.; PIGNATELLI, P.; GAETANO, G.; VIOLI, P. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Journal of Nutritional Biochemistry*, Winnipeg-Canada, v. 22, n. 2, p. 201-211, 2011.

HENSOLDT, SYLWIA BIEGANSKA; HUSZCZ, DANUTA ROSOŁOWSKA. Polyphenols in preventing endothelial dysfunction. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, Poland, v. 71, n. 1, p. 227-235, 2017.

HUIGE, L.; XIA, NING, X.; ULRICH, F. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*, Mainz -Germany, v. 26, n. 10, p. 102-110, 2012.

IMAMURA, H.; TAKASHI, T.; DAJI, N.; ATSUHITO, S.; KOHJI, S.; ICHIRO, T. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 Diabetes mellitus. *International Heart Journal Association*, Japan, v.58, n. 5 , p.577-583, 2017.

JALILI, C.; MAKALANI, F.; ROSHANKHAH, S.; SOHRABI, K. & SALAHSHOOR, M. R. Protective effect of resveratrol against morphine damage to kidneys of mice. *Internacional Journal of Morphology*, Iran, v.35, n. 12 , p.1409-1415, 2017.

KOSTYUK, A.V.; POTAPOVICH, I. A.; SUHAN, O. T.; LUCA, C.; KORKINA, G. L. Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation. *European Journal of Pharmacology*, Rome - Italy, v. 658, n. 14, p. 248-256, 2011.

LEAL, B. J.; CARVALHO, O. F.; GONÇAVES, C. D.; LEAL, B. J.; SILVA, L. C. D.; JUNIOR, C. C. L.; HOEFEL, L. A. Resveratrol: Composição Química e seus Benefícios á Saúde. *Revista Brasileira de Obesidade Nutrição e Emagrecimento*, São Paulo, v. 11, n. 67, p. 620-629, 2017.

LOPEZ, Mary; DEMPSEY, Robert; VEMUGANTI, Raghu. Resveratrol Neuroprotection in Stroke and Traumatic CNS injury. *Neurochemistry international*, Wisconsin, v. 89, n. 3 p. 75-82, 2015.

MATOS, S. R.; BARONCINI, V. A. L.; PRÉCOMA, B. L.; WINTER, G.; CARON, L. H. P.; KAIBER, F.; PRÉCOMA, B.D. Resveratrol provoca efeitos antiaterogênicos em modelo animal de aterosclerose. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Curitiba, v.98, n.2, p. 136142, 2012.

OLIVEIRA, J.; STRALIOTTO, R. M.; MANCINI, G.; FIGUEREDO, P. C.; BRAGA, L. A.; TEIXEIRA, R. B. J.; BEM, F. A. Atheroprotective action of a modified organoselenium compound: in vitro evidence, *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, vol.88, p.1953-1965, 2016.

ORTUNÑO, A. M.; GASCÓN, Y. J. M.; PALLARÉS, J. F.; RIVERA, J.; SARRIAS, G. A.; LARROSA, M.; VALLEJO, F.; CONESA, G. T. M.; BARBERIÁN, T. F.; ESPIN, C. J. A Dietary Resveretol Rich Grape Extract Prevents the Developing of Atherosclerotic Lesions in Aorta of Pigs Fed an Atherogenic Diet. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Murcia -Spain, v. 60, n. 500, p. 5609-5620, 2012.

RICCIONIA, G.; GAMMONEB, A.M.; TETTAMANTIC, G.;BERGANTEC, S.; PLUCHINOTTAC, R. F.; D’ORAZIOB, N. Resveratrol and anti - atherogenic effects. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, Foggia, Italy, v. 66, n. 6, p. 603-610, 2015.

SCODITTI, E.; CALABRISO, N.; MASSARO, M.; PELLEGRINO, M.; STORELLI, C.;MARTINES, G.; CATERINA, R.; CARLUCCIO, A. M. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis thorough MMP-9 and Cox -2 inhibition in human vascular endothelial cells: A potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular diasease and cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysic*, Lecce ,-Italy, v. 3, n. 527, p. 81-89, 2012.

SÉFORA SOUZA, M.; DE ANGELIS PEREIRA, M.C. Mecanismo moleculares de ação anti - antiinflamatória e antioxidante de polifenóis de ivas e vinho tinto na aterosclerose. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 617-1626, 2013.

SEYED, A. M.;JANTAN, I.; BUKHARI, A. N. S.; VIJAYARAGHAVAN, K. A Comprehensive Review on the Chemotherapeutic Potential of Piceatannol for Cancer Treatment ,with Mchanistic Insights. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Washington DC, v. 10, n. 5, p. 1-44, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, Rio de Janeiro, p. 1-76, 2017.

VERSCHUREN, L.; WIELING, Y. P.; DUYENVOORDE, W.; TIJANI, S.; TOET, K.; ONMMEN, B.; KOOISTRA, T.; KLEEMANN, R. A Dietary Mixture Containing Fish Oil,Resveratrol,Lycopene, Catechins, and Vitamins E and C Reduces Atherosclerosis in Transgenic Mice. *The Journal of Nutricion*, Leiden-Netherlands, v. 141, n. 9, p. 863-1869, 2011.

VOLOSHYNA, I.; HUSSAINI, M. S.; REISS, B. A. Resveratrol in Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis. *Journal of Medicinal Food*, Korean, v. 15, n. 9, p. 763-773, 2012.