



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR
CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO**

SARAH ALMEIDA MOURA

**EFEITO DO RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES
E SEUS FATORES DE RISCO: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

SALVADOR

2019

SARAH ALMEIDA MOURA

**EFEITO DO RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES
E SEUS FATORES DE RISCO: REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado para obtenção do grau de
Bacharel em Nutrição, no Curso de
Bacharelado em Nutrição da Universidade
Católica do Salvador.

Orientação: Prof^a. MSc. Catarina Lima
Leite

SALVADOR

2019

SARAH ALMEIDA MOURA

**EFEITO DO RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SEUS
FATORES DE RISCO: REVISÃO DA LITERAURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora
para obtenção do Grau de Bacharel
em Nutrição no Curso de Bacharelado
em Nutrição da Universidade Católica
do Salvador.

Salvador, 2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. MSc. Catarina Lima Leite

Prof^a. Marluze Bahia

Prof^a. Cátia Regina Bispo Dos Santos

AGRADECIMENTOS

A caminhada não foi fácil; encarei inúmeros desafios, decepções e perdas inestimáveis. Mas, diante dos obstáculos, percebi a tão grande força que existe dentro de mim.

Gostaria de agradecer, primeiramente a Deus por ter me proporcionado tamanha conquista, por ter me dado forças e resiliência para não desistir diante dos obstáculos.

Agradeço também aos grandes amores da minha vida. À minha mãe, Valéria, por ter me iluminado e regado a minha vida de amor e carinho; por ser a minha principal incentivadora e inspiração nesse processo, jamais esquecerei suas sábias palavras e ensinamentos. Ao meu pai, Cosme, que acreditou em mim e me incentivou desde o primeiro momento, tornando esse dia possível. Ao meu esposo, Ronaques, por sua compreensão, amizade e amor; seu otimismo me motiva.

Agradeço também aos meus irmãos, Samara, Michel e Tácia por tão grande parceria e apoio. Aos meus melhores amigos, em especial Isabel, Francine, Rafael, Tâmara e Gabi, que de maneira especial e única tornaram essa jornada mais leve, mais divertida. A minha orientadora Catarina que foi fundamental na construção deste trabalho, obrigada por toda ajuda e paciência.

À todos o meu muito obrigada! Sei que sem o apoio e amor das pessoas mais importantes da minha vida, jamais teria conseguido. Amo todos vocês!

EFEITO DO RESVERATROL NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SEUS FATORES DE RISCO: REVISÃO DA LITERAURA

EFFECT OF RESVERATROL IN CARDIOVASCULAR DISEASES AND THEIR RISK FACTORS: REVIEW OF LITERATURE

Sarah Almeida Moura¹
Catarina Lima Leite²

1. Discente do Curso de Bacharelado em Nutrição da UCSAL.
e-mail:sarah.moura@ucsal.edu.br
2. Docente Mestra do Curso de Bacharelado em Nutrição da UCSAL

RESUMO

Diante dos crescentes índices de doenças crônicas não transmissíveis (DCNV) na população, fez-se necessário pesquisar novas estratégias de combate às doenças cardiovasculares e os seus fatores de risco (hipertensão, diabetes, obesidade e hipertrigliceridemia). O polifenol resveratrol tem atraído interesse significativo através do conhecido paradoxo francês e têm se mostrado eficiente no tratamento das DCNV. **Objetivo:** revisar a literatura sobre o uso do resveratrol nas doenças cardiovasculares e seus fatores de risco. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura, com buscas na base de dados *medline (Pubmed)* e SciELO. Utilizou-se os DECS resveratrol, doença cardiovascular, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2, Sirt1 e seus respectivos correlatos da língua inglesa. Foram incluídos artigos em humanos, ambos os sexos, com idade acima de 18 anos que apresentasse doença cardiovascular ou predisposição a desenvolvê-la. **Resultados:** Foram incluídos 11 estudos entre 2011 e 2017, onde 81,81% (n=8) apresentaram resultados positivos, sendo a resistência a insulina e a Pressão Arterial os parâmetros mais sensíveis. **Conclusão:** O resveratrol pode ser importante aliado no tratamento das DCNV, porém são necessários mais estudos em humanos para declarações assertivas da sua eficácia.

Palavras Chave: Resveratrol. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. SIRT1. Diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

In view of the increasing rates of chronic noncommunicable diseases (NCD) in the population, it was necessary to investigate new strategies to combat cardiovascular diseases and their risk factors (hypertension, diabetes, obesity and hypertriglyceridemia). Resveratrol polyphenol has attracted significant interest through the well-known French paradox and has been shown to be efficient in the treatment of CNVV. Objective: To review the literature on the use of resveratrol in cardiovascular diseases and its risk factors. Methodology: This is a review of the literature, with searches in the medline database (Pubmed) and SciELO. DECS resveratrol, cardiovascular disease, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, Sirt1 and their respective English correlates were used. It included articles in humans, both sexes, aged above 18 years that presented cardiovascular disease or predisposition to develop it. Results: Eleven studies were included between 2011 and 2017, where 81.81% (n = 8) presented positive results, with insulin resistance and blood pressure being the most sensitive parameters. CONCLUSION: Resveratrol may be an important ally in the treatment of CNCDs, but more human studies are needed for assertive statements of its efficacy.

Key words: Resveratrol. Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. SIRT1. Type 2 diabetes mellitus.

LISTA DE ABREVIATURAS

DVC	Doença Cardiovascular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	Diabetes Mellitus
RES	Resveratrol
RI	Resistência a Insulina
SIRT1	Sirtína 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
COX1	Ciclooxigenase 1
OGE 2	Prostaglandina E2
eNOS	Enzima Óxido Nítrico Sintease do Endotélio
NO	Óxido Nítrico
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
DECS	Descritores em Ciências e Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
CT	Colesterol Total
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica
ApoB	Apoloproteína B
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
GL	Glicemia
HgA1C	Hemoglobina Glicada
LDLox	Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada
TG	Triglicerídeos
DAC	Doença Arterial Coronariana
PAI 1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio tipo 1
UCP	Proteína Desacopladora
PPAR γ	Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma - γ
FOXO1	Forkhead em Rabdmiossarcoma
CAVI	Índice Vascular Cardio-tornozelo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	METODOLOGIA.....	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1	EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DA SIRT1 NO DIABETES.....	16
3.2	EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DO SIRT1 NA OBESIDADE.....	17
3.3	EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DO SIRT1 NA DOENÇA CARDIOVASCULAR	18
4	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

O aumento da incidência de doenças cardiovasculares (DCV) como as de origem aterosclerótica, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca vêm gerando grande impacto socioeconômico, em especial, aos gastos em saúde. Isso propiciou o aumento de estudos relacionados à saúde cardiovascular com o intuito de melhorar os índices atuais. Segundo as estatísticas do *American Heart Association*, até 2030 teremos um número superior a 23,6 milhões de mortes ocasionadas por DCV¹.

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento das DCV estão os fatores não modificáveis como idade, gênero, história alimentar e os fatores modificáveis, a exemplo do tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), HAS, sedentarismo e obesidade, sendo estes os mais prevalentes^{1,2}.

Fundamentadas nesses dados, pesquisas científicas descobriram diversos alimentos com propriedade cardioprotetora, entre eles o resveratrol (RES) trans-3,5,4-tri-hidroxiestilben^{2,3}. Este é um composto polifenólico não flavonoide abundante em frutas como uvas, mirtilos, amoras e cerejas, nas oleaginosas como amêndoas, castanhas, nozes, amendoins, entre outras, e em seus produtos manufaturados como o vinho tinto. Tem propriedades antioxidantes, atuando no combate aos radicais livres e capazes de conferir diversos benefícios à saúde, assim como proteger de complicações relacionadas ao envelhecimento e condições médicas. Os relatos sobre esse componente foram impulsionados pelo chamado “paradoxo francês”, onde o estilo de vida dessa população e os hábitos alimentares não condizia com a baixa ocorrência das DCV, sendo relacionado com o constante consumo de vinho tinto, encorajando assim a sua especulação^{2,3,4}.

Estudos recentes, feitos em animais, demonstraram que o consumo do RES possui efeito semelhante a restrição calórica podendo retardar o surgimento de doenças, melhorar a resistência à insulina (RI) e redução da taxa metabólica⁵. O seu efeito benéfico se dá através da ativação das moléculas da sirtuína 1 (SIRT1), que consiste em uma proteína relacionada com o mecanismo de regulação epigenética, ou seja, modulação do ácido desoxirribonucleico (DNA)⁶, e sua influência está relacionada com alterações da função mitocondrial, promovendo atividade anti-inflamatória, regulação da atividade genômica e conseqüentemente o efeito antioxidante^{7,8}.

Dentre as DCV, é importante destacar a aterosclerose que consiste em uma doença coronariana derivada da inflamação na parede arterial, sendo um distúrbio causado por dano epitelial e está relacionada ao estresse hemodinâmico secundário a uma cascata de reações inflamatórias. O RES exerce através da expressão do SIRT1 efeito sobre a ciclooxigenase 1 (COX1) enzima responsável pela catalisação da prostaglandina E2 (OGE2), que por sua vez é elemento fundamental na cadeia de inflamação, desencadeando a agregação plaquetária e o efeito vasoconstritor. A literatura trás que o RES também promove o efeito cardioprotetor através da proteção dos cardiomiócitos contra o estresse oxidativo, autofagia, apoptose e fibrose cardíaca. Além disso, demonstrou-se também uma redução dos níveis pressóricos devido a promoção da vasodilatação, processo antioxidante e neovascularização⁹.

O DM também é um fator de risco para o desenvolvimento das DCNT caracterizado por hiperglicemia resistente consequência da resistência ou diminuição do hormônio insulina, essa condição altera a via metabólica das proteínas, do carboidrato e dos lipídios, vias essenciais para o fornecimento e armazenamento de energia para o organismo, embora as concentrações sanguíneas de glicose estejam aumentadas por causa da doença os tecidos não conseguem captar a glicose circulante desencadeando reações como gliconeogênese, lipólise e corpos cetônicos¹⁰. Diante da hiperglicemia, circulação de ácidos graxos e a resistência à insulina é desencadeado o estresse oxidativo e ativação da proteína quinase C, acarretando na diminuição do óxido nítrico (NO), aumento do fator nuclear Kappa B (NF-kB), fator tecidual, ativação plaquetária e hipercoagulemia causando no organismo efeito vasoconstritor, inflamatório e trombótico, facilitando a ocorrência de evento cardiovascular^{11,12}.

Devido à escassez de estudos em humanos e a grande variedades de protocolos metodológicos, o presente estudo tem como objetivo revisar em pesquisas recentes, o efeito do resveratrol nas DCV ou outras enfermidades relacionadas com o seu desenvolvimento, na tentativa de unir evidências observadas em ensaios clínicos, partindo da hipótese de que o seu consumo tem efeitos promissores no tratamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura narrativa sobre o efeito do resveratrol no combate às DCV. Foi realizado um levantamento do material científico com publicações, do período de 2008 a 2019, na base de dados *Medline (PubMed)*, utilizando os descritores em ciências e saúde (DECS): resveratrol, doença cardiovascular, hipertensão, diabetes, aterosclerose e seu respectivos correlatos da língua inglesa. Todos os estudos analisados e selecionados foram da língua inglesa.

Os critérios de inclusão foram estudos em humanos, de ambos os sexos, com qualquer tipo de doença cardiovascular ou propensão a desenvolvê-la, em uso do resveratrol. Os estudos deveriam apresentar os parâmetros avaliados antes e depois do tratamento, assim como dose do resveratrol, forma de administração e tempo de tratamento. Foram excluídos estudos *in vitro* e em animais, revisões sistemáticas e metanálises.

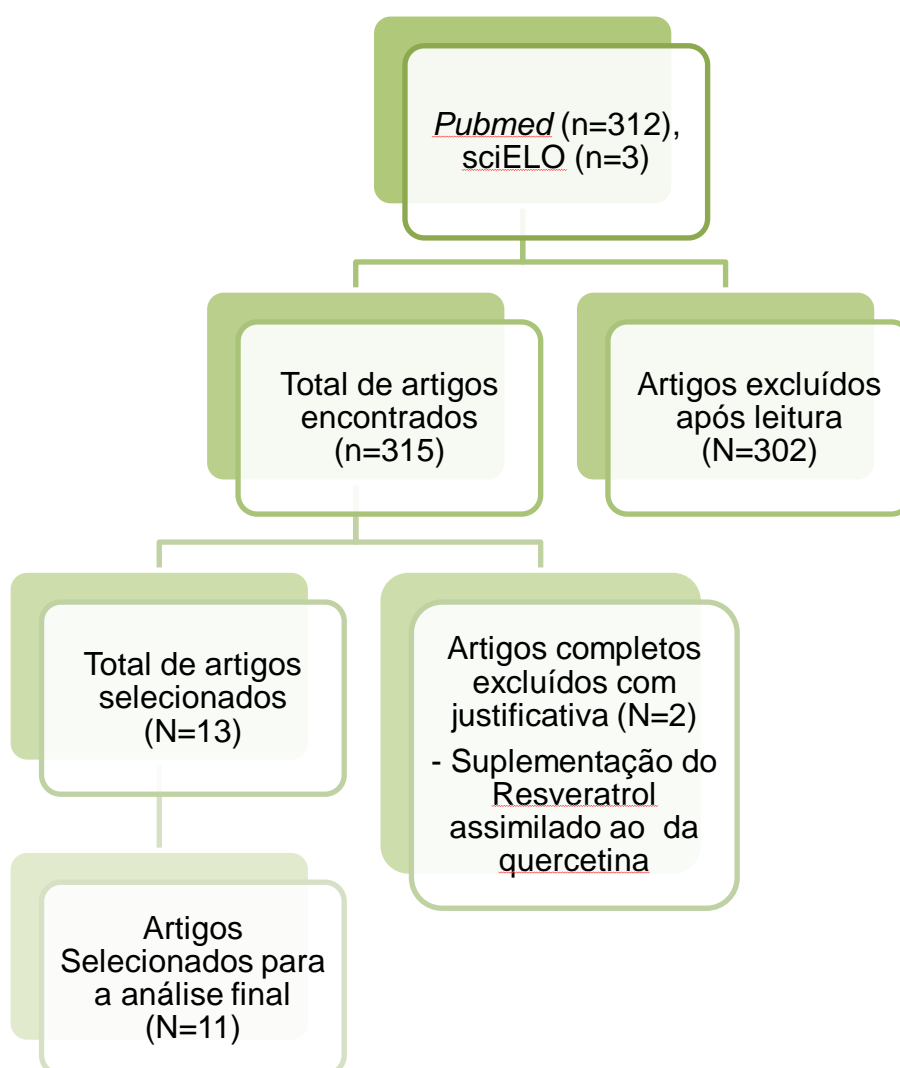
As publicações foram pré-selecionadas pelos títulos, os quais deveriam conter como primeiro critério o termo completo e/ou referências a doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, aterosclerose e resveratrol, acompanhada da leitura dos resumos disponíveis.

A análise dos artigos foi realizada a partir do fichamento por meio da tabela PICOS, onde é possível ter uma visão geral dos artigos, resumidamente, facilitando a comparação e associações pertinentes ao estudo. Em seguida, foi realizada uma contagem dos artigos analisados e as informações relevantes foram extraídas para confecção de um quadro no Word contendo: autor e ano do estudo, população, dose e duração, objetivo, efeitos e principais resultados. Os gráficos foram elaborados no Excel e demonstram as semelhanças dos principais achados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização das buscas, foram encontrados 312 artigos na *Medline* (*PubMed*) e 3 artigos no *Scielo* após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 13 artigos para leitura final; destes, 2 artigos foram excluídos por não se enquadrar nos critérios de inclusão, sendo na maioria estudos *in vitro* ou em animais, totalizando 11 artigos para a análise final.

Figura 01: Fluxograma de seleção dos artigos inclusos



Fonte: Elaborado pela autora

Em relação aos artigos analisados, 72,7% (n=8) foram publicados entre os anos de 2012 a 2014. Nos mesmos, foram avaliados os efeitos benéficos do uso do

resveratrol sobre os fatores de risco que podem desencadear doenças cardiovasculares.

Quadro 1 –Efeito do uso do resveratrol nas DCV e seus fatores de risco. Salvador, Bahia, 2019

Autor/ano	População	Dose(mg/dia) Duração(sem)	Objetivo	Efeito	Resultado
BRASNYO et al.,2011	19 adultos com DM2	10/4	Sensibilidade a insulina e estresse oxidativo	Sim	RI (↓) menor excreção urinaria de ortotirosina.
BHATT et al., 2012	62 Adultos com DM2	250/12	Controle Glicêmico e fatores associados	Sim	Efeito positivo na PAS, CT e Proteína total.
ZARE et al., 2017	43 Adultos diabéticos com periodontite crônica	480/4	Investigar o impacto do resveratrol no diabetes	Sim	RI (↓)
MOVAHER et al., 2013	66 adultos com DM2	1000 / 6,4	Efeitos anti-hiperglicêmicos	Sim	PA (↓), GL (↓), HbA1c (↓), RI (↓)
TIMMERS et al., 2011	11 adultos saudáveis e obesos	150 / 4	Benefícios do Resveratrol	Sim	PA(↓),GL (↓), TG (↓), Lepitina (↓), Função hepática (↑)
DASH et al., 2013	8 adultos com sobrepeso / obeso com hipertriglicemia leve	1000-2000/ 2	Efeito sobre as lipoproteínas intestinais e hepáticas	Sim	apoB-100(↓), apoB-48 (↓)
POULSEN et al., 2013	24 adultos obesos / saudáveis	1500 / 4	Efeitos metabólicos	Não	Nenhum resultado positivo foi observado.
CHACHAY et al.,2014	20 Adultos com Sobrepeso / obesos com DHGNA	3000/8	Gordura corporal, resistência a insulina e esteatose hepática	Não	Nenhum resultado positivo foi observado.

CARNEIRO et al., 2012	75 adultos com DAC	350-700 / 48	Efeito em pacientes com DAC	Sim	Observou-se o aumento da adiponectina sérica anti-inflamatória e uma diminuição do (PAI-1)
CARNEIRO et al., 2012	75 adultos em prevenção primária de doenças cardiovasculares	350 / 24	Investigar o efeito do Resveratrol no LDLox, ApoB e lipídios séricos	Sim	LDLc (↓)
MAGYR et al., 2012	40 adultos após infarto do miocárdio	10 / 12	Efeito cardioprotetor	Sim	CT(↓), LDL (↓), HgA1C (↓), Agregação plaquetária (↓), Função diastólica do VE (↑)

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; PAS = Pressão Arterial Sistêmica; CT = Colesterol Total; DHGNA = Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica; RI = Resistência à Insulina; ApoB = Apolipoproteína B; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; GL = Glicemia; HgA1C = Hemoglobina glicada; LDLox = Lipoproteína de baixa densidade oxidada; TG = Triglicerídeos; DAC = Doença Arterial Coronariana; PAI-1 = Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1. Verde = Efeitos positivos; Vermelho = Efeitos negativos.

Dos 11 artigos analisados, 81,81% (n=9), mostraram resultados efetivos^{12,13} sobre alguns dos parâmetros pesquisados e 18,18% (n=2) não demonstraram resultados efetivos. Cada artigo pesquisou evidências segundo os seus objetivos, porém os parâmetros que mais se repetiram foram o colesterol total e as frações lipídicas plasmáticas. Em todos os estudos foram ofertadas cápsulas contendo diferentes doses de resveratrol, enquanto o outro grupo recebeu cápsulas placebo. A PAS e a RI foram os parâmetros mais sensíveis, onde foi identificado efeito positivo do resveratrol em 45% (n=5) dos artigos.

Dos 11 estudos, 27,2% apresentaram redução da PA^{5,14,15} (n=3), 18,18% do CT^{14,16} (n=2), 27,2% da RI^{15,17,18} (n=3), 18,18% do LDL^{16,19} (n=2), 9,09% a proteína total¹⁴ (n=1), 9,09% a Excreção de orto-tirosina-1¹⁷ (n=1), 9,09% a apoB-100 e a apoB-48²⁰ (n=1), 18,18% a HgA1C^{15,16} (n=2), 9,09% a Agregação plaquetária¹⁶

(n=1), 9,09% a função diastólica do ventrículo esquerdo¹⁶ (n=1), 18,18% a glicemia^{5,15} (n=2), 9,09% o TG⁵ (n=1), 9,09 a leptina⁵. Os estudos mostraram também melhora da função hepática⁵ em 9,09% (n=1) e em 9,09% o aumento do PAI-1²¹ (n=1).

Gráfico 1: Efeito do uso de Resveratrol nos exames bioquímicos. Salvador, Bahia, 2019

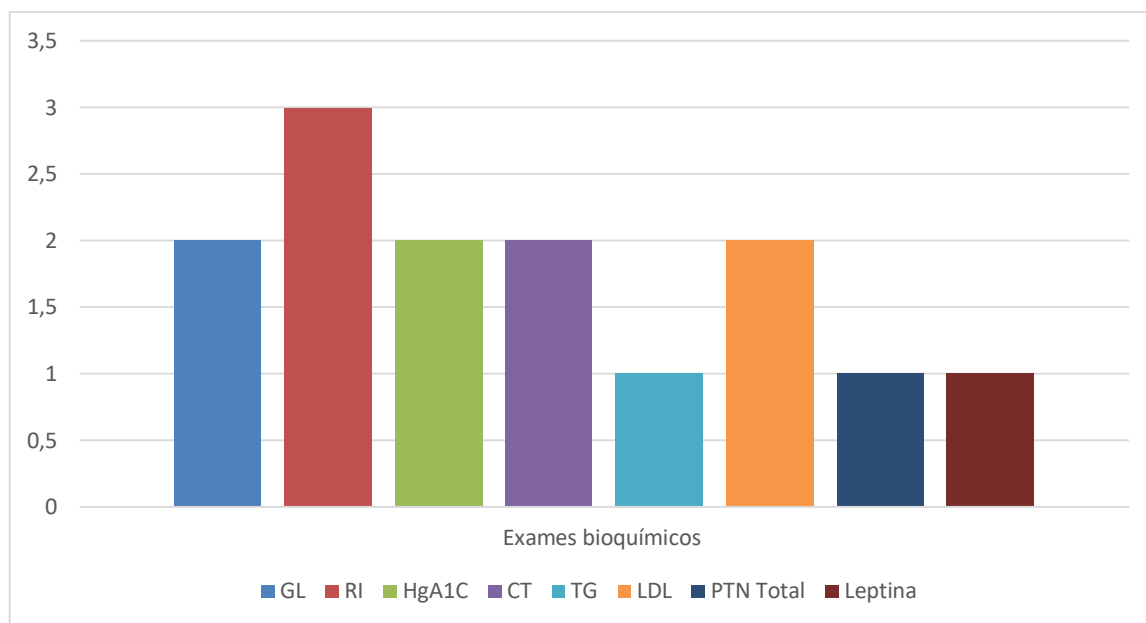
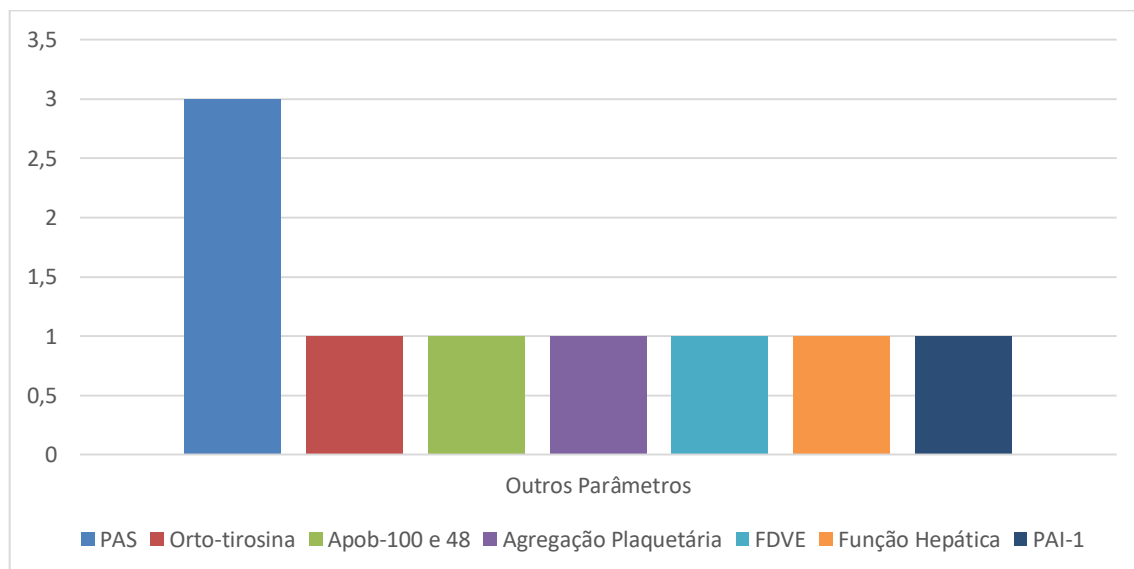


Gráfico 2: Efeito do uso de Resveratrol nos demais parâmetros. Salvador, Bahia, 2019



Fonte: elaborado pela autora

Em relação ao tempo e a dosagem do tratamento foi perceptível que os estudos que utilizaram uma menor dosagem de resveratrol por um período maior de semanas 50% (n=5) obtiveram melhores resultados, utilizando doses entre 10mg/dia até 350mg/dia. Os estudos clínicos encontrados são promissores assim como os achados pré-clínicos. O presente estudo evidencia os potenciais efeitos benéficos do

RES, dentre eles, o efeito hipolipemiante, hipotensor, antioxidante, anti-inflamatório, anti-agregação plaquetária, anti-obesogênico, cardioprotetor e sensibilizador de insulina. O RES utiliza diversas vias metabólicas e mecanismos de ação para proporcionar os efeitos benéficos, porém no presente estudo será enfatizada a principal via utilizada, a expressão da SIRT1 proteína que confere os benefícios atribuídos a utilização do RES.

3.1 EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DA SIRT1 NO DIABETES

O resveratrol vai atuar nesse processo através da ativação da SIRT1 que é altamente expresso no pâncreas, nas ilhotas de langerhans, exercendo controle sobre a secreção da insulina²². Além disso a regulação da insulina também pode ser realizada através da repressão da proteína desacopladora (UCP) nas células β pancreáticas, já que a mesma é antagonista da insulina²³, outro mecanismo utilizado pelo SIRT1 presente no RES é o efeito protetor das células β pancreáticas através da interferência na via de sinalização do NF-Kb promovendo a função anti-inflamatória²⁴. A sua ação reguladora promove o aumento da sensibilidade periférica da insulina, e reduz a secreção da mesma, além de diminuir a apoptose das células Betas pancreáticas²².

Os estudos realizados por BRASNYO¹⁷, BHATT¹⁴ e MOVAHER¹⁵ verificaram a efetividade do consumo de RES pacientes portadores de diabetes mellitus, utilizando diferentes dosagens e tempos distintos de tratamento, entretanto, todos demonstraram efeitos positivos com a suplementação através da redução de parâmetros importantes para controle da diabetes como: RI, GL e HgA1C. Porém esses estudos contrastaram o estudo realizado por BO²⁵ em pacientes também portadores de DM2 no qual demonstrou que o uso do RES não obteve nenhum resultado relevante. Nesse estudo não foi possível detectar efeito metabólico ou benéfico, de forma contrária ao esperado, obteve-se um leve aumento do colesterol total e dos triglicerídeos. Para explicar os resultados divergentes o autor trouxe como possibilidade a baixa biodisponibilidade RES, hipotetizando que as concentrações plasmáticas são quase imperceptíveis devido ao rápido metabolismo de primeira passagem do resveratrol, podendo variar de acordo com as diferentes matrizes alimentares, a bioatividade e as diferenças intraindividuais.

Em um outro estudo realizado por Goh²⁶ em indivíduos portadores de DM2, teve como objetivo verificar o efeito do resveratrol na expressão do SIRT1 e as suas concentrações plasmáticas após semanas de suplementação. Foram selecionados 10 indivíduos para receber 3g de placebo durante 12 semanas, ao final do estudo percebeu-se um aumento significativo nas concentrações plasmáticas e na expressão da SIRT1, concluindo-se que o RES regula o gasto de energia através da expressão muscular SIRT1. Fundamentando todos os outros artigos estudados que trouxeram essa expressão como mecanismo de ação para o resveratrol²⁶.

3.2 EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DO SIRT1 NA OBESIDADE

O RES demonstrou resultados positivos na obesidade, a SIRT1 age como componente crítico da restrição calórica, mobilizando a gordura e os adipócitos brancos, esse mecanismo é efetivo após a ligação do SIRT1 aos genes monitorados pelo regulador do metabolismo lipídico PPAR γ (receptor ativado por proliferador de peroxissoma - γ) que entre eles estão os genes responsáveis pelo armazenamento de gordura²⁸, a SIRT1 promove também a lise de gorduras e aumenta a oxidação de ácidos graxos através no mesmo receptor citado anteriormente²². Um outro mecanismo utilizado a inferência de genes para a fosforilação mitocondrial, realizado através da ativação da SIRT1, que influencia a biogênese mitocondrial, reduz o estresse oxidativo e promove a manutenção da homeostase celular. Também foi verificado que a SIRT1 é capaz de aumentar a expressão das adiponectinas, importante no metabolismo energético através da desacetilação da proteína FOXO1, que diminui a probabilidade do desenvolvimento de obesidade e diabetes, aumenta a sensibilidade a insulina, e proporciona a homeostase da glicose²².

Konings²⁷ realizou um estudo em pacientes obesos, eles foram suplementados com o RES por 30 dias, o objetivo do estudo foi demonstrar o efeito do RES na morfologia do tecido adiposo e nos processos adjacentes. Ao término do estudo identificou-se que o RES diminui significativamente o tamanho dos adipócitos, a análise da expressão gênica demonstrou que ocorreu o aumento da adipogênese e mudança na via de lise lipídica devido a autofagia, esses dados sugerem que a diminuição dos adipócitos em paralelo ao aumento da adipogênese expressa um aumento a sensibilidade a insulina. Já um outro estudo verificou os efeitos do uso do resveratrol em pacientes obesos com hipertrigliceridemia e durante o estudo foi

observado a diminuição de parâmetros importantes para manutenção da saúde, como as apolipoproteínas²⁰. Alguns trabalhos propõem que o aumento, a superacumulação e a diminuição do catabolismo das apoBs, que são ricas em triglicerídeos, desencadeiam doenças metabólicas. A apoB-100 e apoB-48 estão comumente elevados na obesidade, DM2 e DCV. Os altos níveis de apoB e partículas de LDLc reduzidas estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido a facilidade de oxidação para torna-se LDLox^{20,27}.

3.3 EFEITO DO RESVERATROL ATRAVÉS DO SIRT1 NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

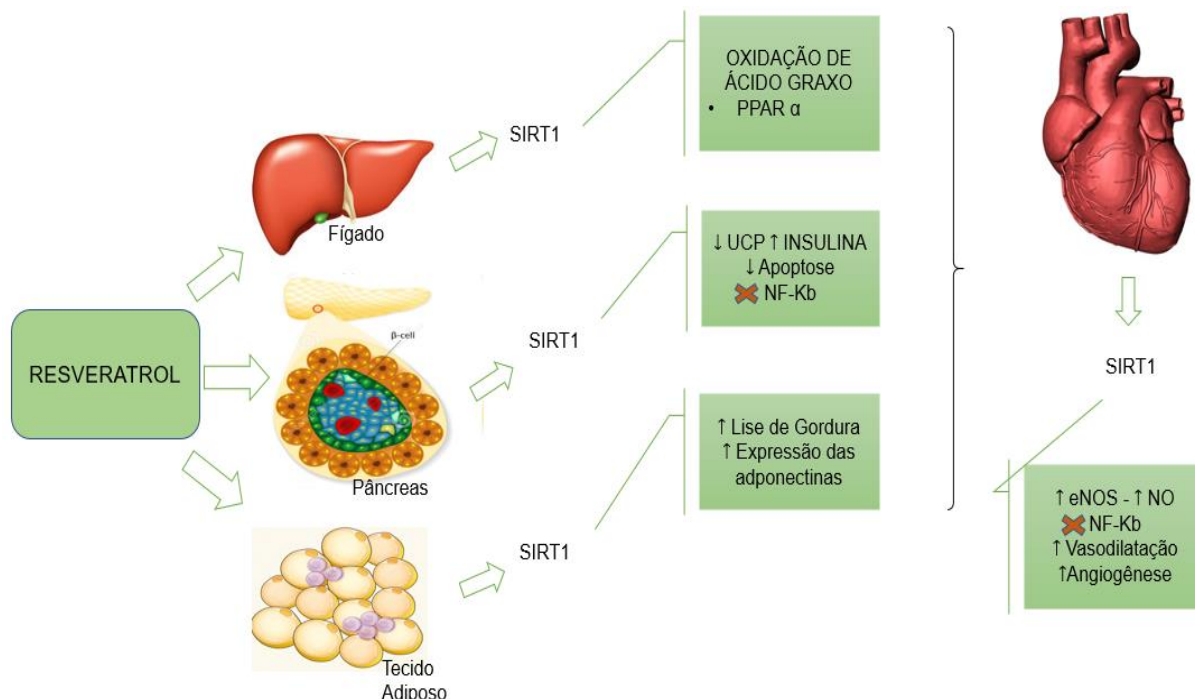
O RES age através da atuação da SIRT no óxido nítrico (NO), produzido pela enzima óxido nítrico sintetase do endotélio (eNOS), é fundamental na regulação da homeostase vascular, incluindo a pressão arterial e o tônus muscular. A queda da proteína eNOS e diminuição da produção de NO é característico do DM, HAS e insuficiência cardíaca que conseqüentemente desencadeia a vasoconstrição, agregação plaquetária e adesão de leucócitos, mecanismos que desencadeiam a DCV. SIRT1 é capaz de induzir a secreção da eNOS aumentando a produção de óxido nítrico, e a angiogênese, proporcionando a redução da placa aterosclerótica. A SIRT1 age no desencadeamento de sinais dependentes de NO, intermediando uma série de reações cardioprotetoras como diminuição da contratilidade, ou seja, relaxamento das artérias, resistência coronariana e melhora da função metabólica¹⁰.

O estudo realizado²⁹ objetivou investigar o efeito do RES na rigidez arterial, para o mesmo foram selecionados 50 pacientes portadores de DM2, foram suplementados com 100mg de RES durante 12 semanas, no final do estudo identificou redução do índice vascular cardio-tornozelo (CAVI), dos níveis da PAS sistólica e do índice de massa corporal. Os resultados apresentados pelo estudo indicaram que o RES é efetivo na diminuição da rigidez arterial conferindo benefício na prevenção da doença aterosclerótica.

A literatura traz também que a SIRT1 Inibe a NF-kB, via inflamatória, diminuindo a probabilidade de eventos aterosclerótico. A aterosclerose afeta a camada íntima da parede do vaso arterial, que consiste no acúmulo de lipídios extracelulares e inflamação crônica, gerando conseqüências como: estreitamento luminal e formação

de trombos, tendo como consequência a DAC. Esses eventos têm como principal causador a lipoproteína de baixa densidade LDL²².

Figura 2: Mecanismo de ação pelo qual o Resveratrol através expressão da SIRT1 atua no organismo humano. Salvador, Bahia, 2019.



Principais mecanismos envolvidos no efeito benéfico do resveratrol. PPAR α : Receptor alfa ativado por proliferador peroxissoma; UCP: Proteína desacopladora; NF- κ B: Factor Nuclear Kappa B; eNOS: Enzima óxido nítrico sintetase do endotélio; NO: Óxido nítrico.

Fonte: Elaborado pela autora

Os estudos demonstraram grande eficácia do resveratrol nas doenças cardiovasculares e seus fatores de risco, porém existe uma gama de estudos *in vitro* e em animais principalmente em roedores, já as investigações em humanos são escassas, tornando-se necessário aumentar a quantidade de estudos, e personificar o modelo. Com relação aos estudos citados nos resultados, não foi possível estabelecer uma dose/duração com maior eficiência devido a cada estudo utilizar doses diferentes por durações diferentes; logo, a padronização da dosagem daria maior credibilidade aos resultados.

4 CONCLUSÃO

A efetividade do uso do resveratrol tem recebido importante atenção nas últimas décadas, a descoberta e o uso têm se mostrado eficaz no tratamento de DCV e os seus fatores de risco. Os resultados apresentados demonstraram que uma dose menor (10 a 1000mg), por um período maior de tempo (≥ 12 semanas) foi mais eficaz no tratamento de DCNT. Os estudos hipotetizaram que a suplementação ideal de resveratrol, considerando o seu mecanismo de passagem, em humanos, seria de 30g/dia, esse resultado foi baseado em ensaios clínicos realizados em roedores, logo, não é possível fazer declarações assertivas considerando a diferença do o metabolismo de humanos e animais.

Embora os estudos em animais e *in vitro* revelem resultados tão promissores, os estudos em humanos tem se mostrado inconsistente, possivelmente causado pelas diferentes dosagens e durações do tratamento, o número de ensaios clínicos é muito limitado, a ausência de um padrão no estudo (dosagem e duração do RES) impossibilita fazer declarações reais sobre a eficácia do polifenol.

É necessário estudos em humanos para adotar protocolos de estudos metodologicamente comparáveis, considerando o perfil da população estudada, a dosagem e a duração do tratamento, é necessário também estudos clínicos em longo prazo para investigar o uso do RES com uma duração maior de tempo e se o seu acúmulo ou uso prolongado pode trazer algum risco ou benefício a saúde.

REFERÊNCIAS

1. Lones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van HL, Arnett DK. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121(4), 586-613.
2. Pagliaro B, Santolamazza C, Simonelli F, Rabattu S. Phytochemical compounds and protection from cardiovascular diseases: a state of the art. *BioMed research international*, v. 2015, 2015.
3. Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: can resveratrol relieve metabolic disturbances?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1852, n. 6, p. 1137-1144, 2015.
4. Wahab A, Gao Kuo, Jia C, Zhang F, Tian G, Murtaza G et al. Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules*, v. 22, n. 8, p. 1329, 2017.
5. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Weinjer TV, Goosseens GH 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.
6. Muller HR, Prado KB. Epigenética: um novo campo da genética. *Rubs*, v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008.
7. Rousselot BD. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*, v. 8, n. 5, p. 250, 2016.
8. Batista MEV, Silva JPP, Rocha ICA, Lucena BTL, Júnior AHPSI. papel biológico das sirtuínas no processo de envelhecimento humano: mini-revisão.
9. Tian M, Xie Y, Meng Y, Ma W, Tong Z, Yang X, et al. Resveratrol protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation via dephosphorylation of VDAC1 by Akt-GSK3 β pathway. *European journal of pharmacology*, v. 843, p. 80-87, 2019.
10. Vidavalur R, Otoni H, Singal PK, Maulik N, et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Experimental & Clinical Cardiology*, v. 11, n. 3,

11. Ahangarpour A, Sayahi M, Sayahi M. The antidiabetic and antioxidant properties of some phenolic phytochemicals: A review study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2018.
12. Poulsen MM, Vestergaard PF, Clasen BF, Radko Y, Christensen LP, Jorgensen HS, 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. 1186-1195, 2013.
13. Chachay VS, McDonald GA, Martin JH, Whithead JP, Sullivan TMO, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 12, p. 2092-2103.e6, 2014.
14. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition research*, v. 32, n. 7, p. 537-541, 2012.
15. Movahed A, Nabipour I, Louis XL, Thandapilly SJ, Yu L, Kalantarhormozi M et al. Antihyperglycemic effects of short-term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*, v. 2013, 2013.
16. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G, Czopf L, Fulop A et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clinical hemorheology and microcirculation*, v. 50, n. 3, p. 179-187, 2012.
17. Brasnyo P, Molnar GA, Mohas M, Marko L et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British Journal of Nutrition*, v. 106, n. 3, p. 383-389, 2011.
18. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Zakerkish M, Zadeh MHH, Dehghan P et al. The impact of resveratrol supplementation on blood glucose, insulin, insulin resistance, triglyceride, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Phytotherapy research*, v. 31, n. 1, p. 108-114, 2017.
19. Carneiro JT, Gonzalez M, Larrosa M, Gascon MJY, Almagro FJG, Ros JAR 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. *The American journal of cardiology*, v. 110, n. 3, p. 356-363, 2012.
20. Dash S, Xiao C, Morgantini C, Stezo L, Lewis GF. High-dose resveratrol treatment for 2 weeks inhibits intestinal and hepatic lipoprotein production in overweight/obese men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 33, n. 12, p. 2895-2901, 2013.
21. Carneiro JT, Gonzalez M, Larrosa M, Almagro FJG, Plaza FA, Parra S et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and Apo B in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Molecular nutrition & food research*, v. 56, n. 5, p. 810-821, 2012.
22. SOARES TCJ. Situações- Artigo de revisão bibliográfica. P.1-24. 2014
23. Bordone L, Motta MC, Picard F, Robinson A, Jhala US, Apfeld J et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic β cells. *PLoS biology*, v. 4, n. 2, p. e31, 2005.
24. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic β -cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor- κ B signaling pathway. *Diabetes*, v. 58, n. 2, p. 344-351, 2009.
25. Bo S, Ponzio V, Ciccone G, Evangelista A, Saba F, Goitre I et al. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacological research*, v. 111, p. 896-905, 2016.
26. Goh KP, Lee HY, Lau DP, Supaat W. Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, v. 24, n. 1, p. 2-13, 2014.
27. Konings E, Timmers S, Boekschoten MV, Goossens GH, Jocken JW, Afman LA et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. *International journal of obesity*, v. 38, n. 3, p. 470, 2014.

28. Picard F, Kurtev M, Chung N, Ngarm AT, Senawong T, Oliveira RM et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature*, v. 429, n. 6993, p. 771, 2004.
29. Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus. *International heart journal*, v. 58, n. 4, p. 577-583, 2017.