

CARDIOPROTEÇÃO COM USO DE RESVERATROL

CARDIOPROTECTION WITH THE USE OF RESVERATROL

Bianca Nardini¹
Michelle Patrocínio Rocha²

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Prof. Dra. Orientadora do trabalho, Professora da Disciplina de Endocrinologia do Curso de Medicina da Faculdade Santa Marcelina

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022
Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina P089/2019.

Endereço para correspondência:
michelle.rocha@santamarcelina.edu.br

RESUMO

O resveratrol é um polifenol que pode ser encontrado em diferentes concentrações em uvas, vinho tinto, chocolate amargo e em alguns tipos de castanhas e de frutas. É um composto muito investigado por sua ação sobre doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, dislipidemias e, até mesmo, câncer. Essa importância dá-se principalmente por conta das suas características bioquímicas, demonstrando efeitos antioxidantes, antiagregantes e anti-inflamatórios. Como os resultados ainda são inconclusivos e seus mecanismos não totalmente conhecidos, esta revisão bibliográfica visa a levantar os resultados de estudos in vitro, animal e em humanos, de modo a mostrar as características cardioprotetoras multifacetadas do resveratrol. Assim, busca-se obter mais discernimento a respeito da cardioproteção pelo resveratrol.

PALAVRAS-CHAVE: Resveratrol. Efeito Cardioprotetor. Aterosclerose

ABSTRACT

Resveratrol is a polyphenol that can be found in different concentrations in grapes, red wine, dark chocolate and in some types of nuts and fruits. It is a compound, which is widely investigated for its action on cardiovascular and neurodegenerative disease, dyslipidemia and even cancer. This importance is mainly due to its biochemical characteristics, showing antioxidant, anti-aggregating and anti-inflammatory effects. As the results are still inconclusive and their mechanisms are not fully known, this bibliographic review aims to raise the results of in vitro, animal and human studies, showing the multifaceted cardioprotective characteristics of resveratrol. Thus, we seek to gain more insights regarding resveratrol cardioprotection.

KEYWORDS: Resveratrol. Cardioprotective effect. Atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

A doença cardíaca coronária é uma das causas mais recorrentes que levam à morbidade
ARCHIVES OF MEDICINE, HEALTH AND EDUCATION. 2023. v.1 n.3, p.11-23

e à morte de pessoas nas regiões mais desenvolvidas. Ela pode ser prevenida por meio de mudanças no estilo de vida e na dieta. Por meio de estudos documentados a respeito da mortalidade devido à doença arterial coronariana (doravante "DAC"), é possível concluir que o aumento de consumo de frutas e de verduras, o aumento da frequência de exercícios físicos, a redução de ingestão de gordura saturada e a cessação do uso de cigarros são medidas eficientes para se evitarem problemas de saúde relacionados às doenças arteriais¹.

Particularmente, a hipercolesterolemia é um dos principais fatores que contribuem para a gênese e para a progressão da placa aterosclerótica por elevados níveis de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), que inicialmente determinam uma disfunção endotelial².

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a inflamação do endotélio vascular e aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas. Retidas no espaço subendotelial, as partículas de LDL sofrem oxidação. O depósito de lipoproteínas na parede arterial ocorre de maneira proporcional à sua concentração no plasma. Outra manifestação é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, estimulado pela presença de LDL oxidada. Elas são responsáveis pela atração de monócitos e de linfócitos para a intimidade da parede arterial. Os monócitos migram para o espaço subendotelial e diferenciam-se em macrófagos, que captam as LDL oxidadas e passam a ser chamados de "células espumosas", principal componente das estrias gordurosas. Uma vez ativados, os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica por meio da secreção de citocinas, que amplificam a inflamação, e de enzimas proteolíticas, capazes de degradar colágeno e outros componentes teciduais locais³.

A realização de estudos epidemiológicos demonstra um fenômeno que enfatiza a relação inversa entre o consumo moderado de vinho tinto e o risco de doença coronariana. Isso sugere que o vinho é um composto eficaz na prevenção de DAC. Essa proteção deve-se a polifenóis presentes no vinho tinto, principalmente o resveratrol¹.

OBJETIVO

Os objetivos são os seguintes: descrever e discutir os principais efeitos do resveratrol, levantar informações relevantes sobre essa molécula e seus mecanismos de ação na melhora da doença arterial coronariana com o intuito de se exporem as informações coletadas por meio de uma revisão de literatura.

JUSTIFICATIVA

A importância desse trabalho dá-se pelo grande número de doenças cardiovasculares, sendo a principal causa de morte no mundo. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2015, aproximadamente 18 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares, representando 30% das mortes totais em todo mundo.

Diante dessa evidência, estudos visam a comprovar que há compostos eficientes para o

tratamento das doenças cardiovasculares, como o resveratrol, capazes de complementar o tratamento habitual ou, até mesmo, prevenir que elas ocorram, melhorando a qualidade de vida.

MÉTODO

A fim de se selecionarem os artigos para o desenvolvimento da revisão bibliográfica, foram realizadas pesquisas em bases de dados como MEDLINE, JAMA, Scielo e PubMed. As pesquisas foram realizadas com os seguintes termos: "Resveratrol", "Atherosclerosis", "Dyslipidemia", "Hypercholesterolemia", "Red wine", "Cholesterol", "Grapes", "Polyphenol".

Ademais, alguns estudos citados em referências de artigos previamente selecionados foram pesquisados para busca de novos dados. A metodologia do presente trabalho científico é qualitativa e documental; além disso, foi desenvolvido um ensaio teórico sobre os efeitos cardioprotetores do resveratrol.

DISCUSSÃO

Descoberta do Resveratrol

A aterosclerose, condição que afeta principalmente as artérias que ficam enrijecidas, devido ao depósito de placas de gordura, e que conseqüentemente diminui o fluxo sanguíneo do organismo, é uma das maiores causas de morte do mundo atual. Sua principal consequência é a doença arterial coronária¹.

De acordo com os resultados obtidos pelo Scandinavian Simvastatin Survival Study (1994), verificou-se que a queda dos níveis de colesterol devido ao uso de esta tina reduz a ocorrência de morte devido à doença arterial coronária, da mesma maneira que a redução de colesterol LDL pode deixar mais lento o avanço da aterosclerose coronária e reduzir a mortalidade e a morbidez⁵.

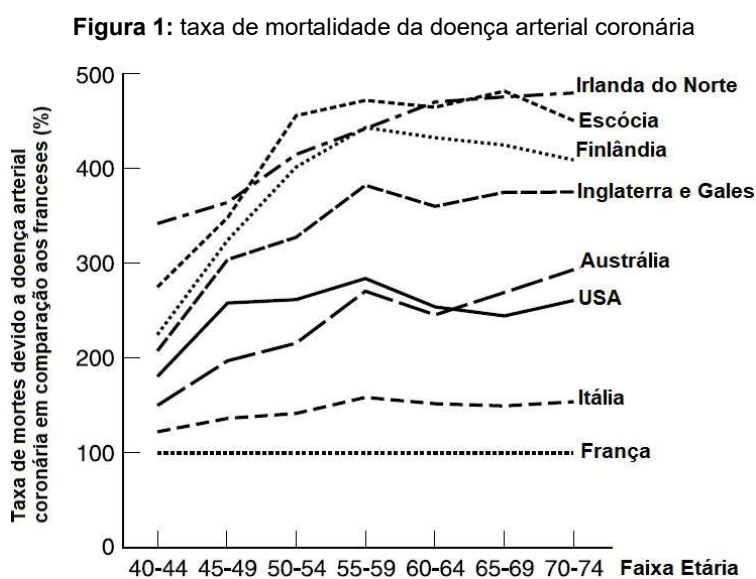
Apesar disso, a estratégia de reduzir o colesterol LDL nem sempre é suficiente. Um problema observado é o de que cerca de 50% dos pacientes com doença arterial coronária possuem colesterol alto, o que significa que o restante da parcela dos pacientes com aterosclerose e suas doenças relacionadas possui um nível de colesterol dentro da normalidade⁶.

Nesse contexto, surgiram diversas propostas de abordagens nutricionais para se reduzirem os fatores de riscos vinculados à aterosclerose, dentre as quais cabe destacar a administração de complexo vitamínico B e a dieta mediterrânea. A dieta mediterrânea, que incorpora um consumo moderado de vinho, foi estudada e mostrou uma redução significativa da mortalidade.

O vinho tinto logo foi explorado devido à literatura já existente no ramo da epidemiologia relacionada ao famoso "paradoxo francês", que discute sobre a dieta francesa. Isso porque ela é composta de um alto consumo de gorduras saturadas e, mesmo assim, apresenta ocorrência menos frequente que o esperado de aterosclerose coronária, em termos proporcionais ao consumo; assim, chegou-se ao resveratrol, um dos componentes destacáveis do vinho tinto.

Após a análise de Renaud e de Lorgeril⁷ em diversos países com hábitos alimentares

diferentes, conseguiu-se observar estatisticamente que as diferenças de consumo de gorduras conseguiam explicar apenas 53% das variações nas taxas de mortalidade cardiovasculares, enquanto, considerando o consumo de ambos, a gordura e o vinho, era possível explicar cerca de 76%; logo conseguiram concluir que o vinho estava associado com esses benefícios. O gráfico a seguir estabelece uma relação comparativa entre a taxa de mortalidade masculina devido à doença cardíaca coronária de outros países e a dos franceses, estabelecendo, como padrão de comparação, a taxa de mortalidade dos franceses que representam 100%. É possível verificar as mesmas constatações do paradoxo francês em relação aos hábitos alimentares dos franceses não prejudicarem a saúde cardíaca deles proporcionalmente aos componentes nutricionais que ingerem.



Fonte: Balkau B, Eschwege FE, Eschwege E. *Annals of Epidemiology*. v. 7, p. 490-497, 1997. Modificado pelo autor.

A figura anterior representa um gráfico comparativo entre a taxa de mortalidade masculina devido à doença arterial coronária de outros países em comparação com a dos franceses, distribuídos por faixa etária.

O resveratrol é um polifenol cuja molécula possui dois anéis de fenol (hidroxilas junto a anéis aromáticos), ligados um ao outro por uma ponte de etileno⁸; além disso, o resveratrol pode ser encontrado na casca de uvas, em frutas vermelhas, no amendoim e em nozes, assim como em vinhos tintos e outros alimentos. Esse composto possui grande potencial antioxidante e anti-inflamatório, podendo ser eficiente para diversos tipos de tratamentos de saúde.

Além de suas propriedades antioxidantes, possui várias características e potenciais biológicos ativos demonstrados por pesquisas em animais e in vitro: tem potencial de combater fungos, bactérias e tumores; anti-inflamatório; cardioprotetor; relaxa a tensão dos vasos sanguíneos; fitoestrógeno e neuroprotetor⁹. A dificuldade na aplicação do mesmo com maior frequência em fármacos está na sua baixa solubilidade e disponibilidade para extração.

Tabela 1: concentração de *trans*-resveratrol e *cis*-resveratrol na casca de uvas secas e noestrato do bagaço de uva seco (Safra, 2010)

Amostra	<i>trans</i> -resveratrol ($\mu\text{g/g}$) *	<i>cis</i> -resveratrol ($\mu\text{g/g}$) *
Casca da uva <i>Syrah</i> sol	nd	86,45 \pm 24,29 ^a
Casca da uva <i>Syrah</i> sombra	25,37 \pm 9,93 ^a	88,77 \pm 13,90 ^a
Casca da uva <i>Cabernet Sauvignon</i>	14,51 \pm 3,44 ^b	45,67 \pm 5,25 ^b
Bagaço da uva <i>Syrah</i>	5,17 \pm 1,40 ^c	24,80 \pm 4,93 ^c

Média \pm Desvio padrão (n=5). Letras iguais na mesma coluna indicam que não há diferença significativa entre as amostras; $p > 0,05$; "nd" (não detectado).

Fonte: Silva ADF. Análise de compostos fenólicos e potencial antioxidante de amostras comerciais de sucos de uva e produtos derivados de uvas vinícolas. 2010. p. 49.

Tabela 2: *trans*-resveratrol em vinhos varietais gaúchos

Varietal	Ano ^a	Concentração (mg L ⁻¹)		
		Mín	Máx	Média (dpr, %) ^b
Merlot	1999 (2)	4,97	5,23	5,10 (1,67)
	1998 (1)	-	-	3,90 (1,80)
	1997 (7)	0,91	5,43	3,12 (1,77)
Cabernet Sauvignon	1998 (6)	1,17	3,57	2,01 (1,93)
	1997 (5)	0,82	2,33	1,53 (1,95)
	1994 (1)	-	-	2,33 (1,91)
Cabernet Franc	1991 (1)	-	-	1,25 (2,03)
	1999 (1)	-	-	1,60 (1,80)
	1997 (2)	1,83	2,07	2,10 (1,90)
Pinot Noir	1990 (1)	-	-	1,07 (2,08)
	1999 (1)	-	-	1,07 (1,99)
	1998 (1)	-	-	3,36 (1,11)
Gamay	1996 (1)	-	-	4,21 (1,01)
	1999 (2)	0,91	2,37	1,64 (1,76)
	1998 (1)	-	-	1,27 (2,05)
Pinotage	1997 (1)	-	-	3,43 (1,55)
Sangiovese	1993 (1)	-	-	5,75 (0,87)
Tannat	1997 (1)	-	-	4,17 (1,03)

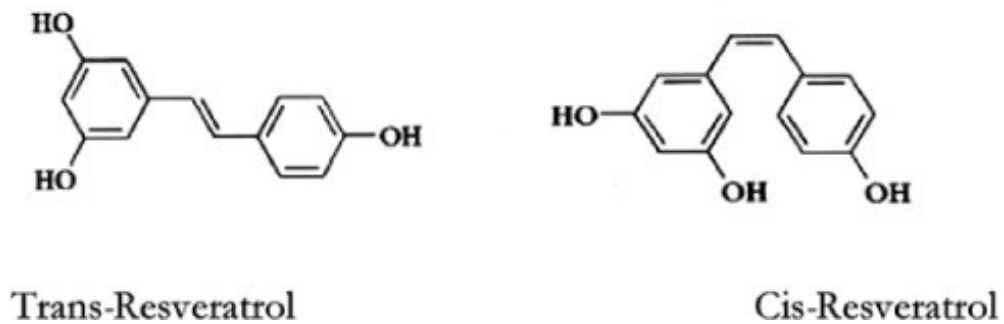
^a Número de amostras entre parêntesis. ^b Desvio padrão relativo (dpr, %) de quatro determinações para cada amostra.

Fonte: Seferin M, Souto AA, Carneiro MC, Senna MJH, Conz A, Gobbi K. Determinação de *trans*-resveratrol em vinhos gaúchos por hplc.

Composição do Resveratrol

A fórmula química do Resveratrol é C₁₄H₁₂O₃. Por conta da importância desse composto, diversos aspectos estão sendo estudados. O composto existe como dois isômeros geométricos: *cis* – (Z) e *trans* – (E). Sabe-se que na forma *trans* pode ocorrer isomerização da forma *cis*, quando ocorre algum tipo de exposição à radiação ultravioleta. A partir de estudos, também foi possível constatar que o *trans*-resveratrol é estável, caso esteja em condições de "estabilidade acelerada", com 40°C na presença de ar e 75% de umidade⁹.

Figura 2: estrutura química dos isômeros *trans*-resveratrol e *cis*-resveratrol



Os componentes do resveratrol permanecem estáveis nas cascas de uvas colhidas, após a realização da fermentação e do armazenamento por um longo período. Há alta concentração de resveratrol nas uvas Concord, e o composto encontra-se bastante presente principalmente na casca da uva (com 50 a 100µg/g).

Uvas como Muscadine, *Vitis vinifera* e *Labrusca* possuem alta concentração de resveratrol. Essas uvas são muito utilizadas na elaboração de vinhos. Estima-se que as uvas contenham entre 0,16 e 3,54µg/g de resveratrol, e que somente as cascas secas contenham cerca de 24µg/g. O vinho tinto contém uma quantidade maior de polifenóis em relação ao branco, com uma concentração até seis vezes maior de resveratrol, chegando a 14,3mg/L10. Acredita-se que a suplementação de uma dose considerada pequena (8mg/dia, durante um ano) de resveratrol seja o suficiente para reduzir significativamente o risco cardiovascular¹¹.

Mecanismos da cardioproteção

A cardioproteção refere-se à manutenção da saúde do coração, e é um termo utilizado principalmente pelas indústrias farmacêuticas para designar os efeitos benéficos constatados no sistema cardíaco dos pacientes. Segundo estudos¹², incluem-se todos os meios e ferramentas que contribuem para o funcionamento adequado do sistema, desde a redução até a prevenção de danos no tecido do miocárdio, e abrangem-se os processos por adaptação fisiológica e mecanismos compensatórios, assim como a abordagem terapêutica.

Partindo do pressuposto anterior, incluem-se estratégias que podem ser executadas, no caso de alguma disfunção orgânica, como um ataque cardíaco, anterior ao mesmo (pré-condicionamento), durante ou depois (pós-condicionamento).

Ainda de acordo com os mesmos estudos¹², quanto à adaptação fisiológica e aos mecanismos de compensação, os principais mecanismos adotados e que podem ser observados são: regulação do fornecimento de oxigênio, além da faixa crítica: adaptação instantânea dos fluxos sanguíneos metabólicos para se atenderem as demandas do organismo; alta capacidade reservada de funções vitais e controle em diversas camadas de mecanismos adaptativos e de

proteção. Para efeitos de longo prazo, tal qual a isquemia, pode haver mecanismos crônicos que costumam compensar condições negativas ao longo de um certo período.

Já para a abordagem terapêutica, é possível citar ações tomadas instantaneamente, como intervenções cirúrgicas para resolver algum problema ocorrido; além de intervenções tomadas ao longo do tempo, como o uso de remédios ou substâncias específicas como solução.

Por fim, a dislipidemia causada pelo baixo HDL e pela hipertrigliceridemia, também conceituada como desregulação dos níveis lipídicos no plasma, é um risco iminente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e progressão da aterosclerose. Como tratamento para dislipidemia, tem-se a hibridação molecular por meio do uso de bezafibrato e resveratrol¹³.

Vinson *et al.* mostraram, nos modelos da doença em hamsters, que os polifenóis presentes no vinho tinto e no suco de uva retardam o desenvolvimento da aterosclerose. Confirma-se que o efeito positivo é independente do álcool e está presente nas outras moléculas do vinho tinto¹⁷.

Conforme observado por Yan¹⁵ em ratos experimentais diabéticos, o resveratrol possibilitou a manutenção das funções das organelas de células-tronco e de células cardíacas maduras e a melhoria do sistema cardíaco devido à redução do estado inflamatório e da remodelagem ventricular desfavorável no coração diabético, de modo a demarcar a recuperação de funções ventriculares e outros compostos.

A administração de resveratrol nos ratos com diabetes, relacionada ao infarto do miocárdio, conseguiu diminuir a glicose presente no sangue, o peso corporal, os níveis de triglicerídeos plasmáticos, a frequência cardíaca e taxas de transaminases glutâmico-oxalacéticas e glutâmico-pirúvicas, ao mesmo tempo em que aumentou os níveis de insulina plasmática total. Segundo Bishayee, reduzem-se inflamações e os níveis de malondialdeído no organismo os quais demarcam a ocorrência de estresse oxidativo¹⁸.

O resveratrol é útil para regulação das sintases de óxido nítrico endoteliais, que podem provocar danos relacionados à isquemia-reperfusão, e pela regulação do fator de crescimento endotelial vascular. No caso da isquemia-reperfusão, essa disfunção por parte do epitélio deve-se por reduções na liberação de óxido nítrico após a reperfusão, seguida pela maior aderência de leucócitos ao endotélio reperfundido¹⁹.

Conforme constatado por estudiosos em pesquisas, no caso de insuficiência cardíaca, observaram-se melhoras na função do ventrículo esquerdo devido à redução da hipertrofia cardíaca, de disfunções nas contrações do músculo e na remodelagem ventricular, além da redução da fibrose intersticial miocárdica definida pelo acúmulo desproporcional de colágeno no interstício do miocárdio e a concentração do peptídeo natriurético no plasma²⁰.

Outro efeito constatado foi a inibição de moléculas hipertróficas sinalizadoras, além da melhora da manutenção de íons de cálcio, fosforilação no processo de transdução de sinais de sobrevivência e de estresse, e a redução de estresse oxidativo e de inflamação²⁰.

Segundo Hung, em sua pesquisa com ratos experimentais, o tratamento anterior à ocorrência de processos de isquemia-reperfusão induzidos reduziu a incidência e a duração da taquicardia e da fibrilação ventricular, além de aumentar o óxido nítrico e de reduzir os níveis de lactato desidrogenase no sangue dos animais¹⁴.

A ação antioxidante do resveratrol deve-se à capacidade de manutenção de concentração intracelular de antioxidantes do composto. Esses antioxidantes contidos dentro das células são muito presentes nos sistemas biológicos, como a oxidação da glutathiona (GSH)⁹. A partir de estudos, também foi possível constatar que o resveratrol foi capaz de aumentar a quantidade de glutathiona nos linfócitos humanos, ativados através do peróxido de hidrogênio²¹.

Por conta da manutenção de concentrações antioxidantes intracelulares, realizada pelo resveratrol, aumentou-se a quantidade de diversas enzimas antioxidantes nos linfócitos. Por meio de estudos, também foi possível concluir que o resveratrol é capaz de restaurar a glutathiona redutase em células submetidas ao estresse oxidativo⁹.

O consumo de resveratrol, a curto prazo, inibe as ações da proteína quinase e a redução na fosforilação das cinases, quando essas são reguladas por sinais extracelulares¹⁶. As induções dos sinais antiapoptóticos do resveratrol podem ser percebidas por meio de estudos que constaram a redução de cardiomiócitos apoptóticos no coração isquêmico que recebeu tratamentos à base de resveratrol; assim, pode-se concluir que as funções fisiológicas do resveratrol são muito importantes para a proteção dos sistemas corporais.

De acordo com alguns estudos, foi constatado também que, após o consumo de resveratrol, o corpo dos pacientes bloqueou o processo carcinogênese em diferentes estádios, bloqueando a iniciação do carcinógeno e a atividade do CYP1A1. Essas ações provocadas pelo resveratrol inibem a progressão do tumor¹⁶.

Quadro 2: resumo dos benefícios cardioprotetores do resveratrol

Efeitos do Resveratrol	Mecanismos
Combate a aterosclerose	Previne oxidação do LDL; Atividade antioxidante; Inibe migração de células musculares lisas vasculares para a íntima; Inibe a transcrição do gene formador de Endothelin-1. Inibe a ativação e agregação de plaquetas; Reduz a remodelagem ventricular; Suprime a indução de fatores tissulares iniciadores da coagulação.
Previne doenças causadas por complicações cardiovasculares Melhora o perfil glicêmico	Reduz a glicose no sangue; Diminui o peso corporal; Abaixa os níveis de triglicérides plasmáticos; Eleva os níveis de insulina plasmática total.
Efeito antioxidante	Aumenta a liberação de óxido nítrico; Realiza a manutenção da concentração intracelular de antioxidantes.

Aplicação de pesquisas do resveratrol

O endothelin-1 é uma substância com grande poder de vasoconstrição, além de ser um fator que contribui para a manutenção e para a influência da mitogênese das células vasculares. De acordo com Schiffrin, ações positivas de antirreceptores dessa substância podem contribuir contra complicações hipertensivas, ateroscleróticas e diabéticas; além disso, podem ter efeitos independentes da pressão sanguínea que possuam potencial terapêutico em outras complicações

cardiovasculares, incluindo falha renal crônica e diabetes²².

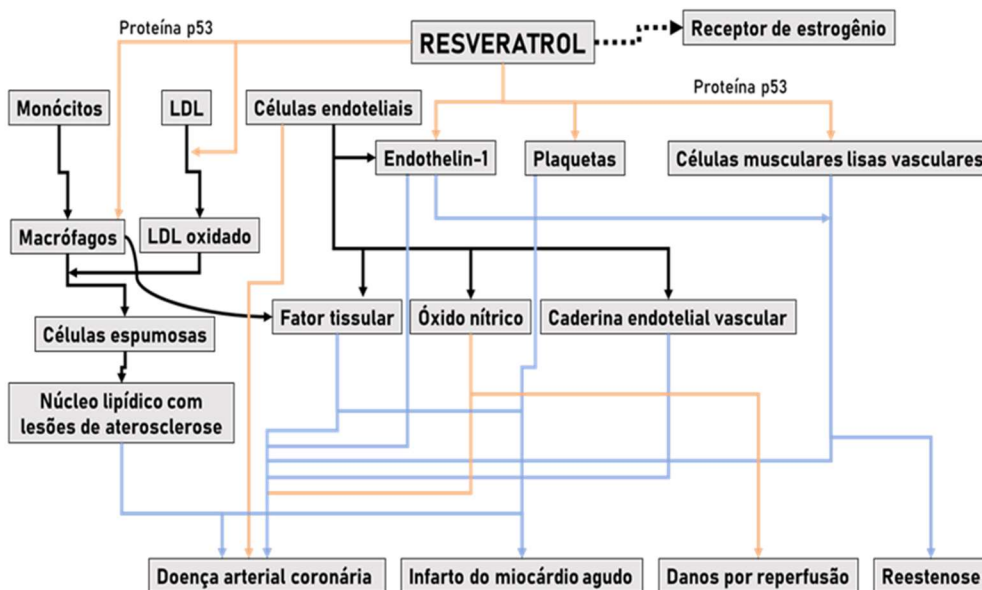
Nesse contexto, o resveratrol consegue inibir a transcrição do gene formador do endothelin-1 e a secreção do mesmo em células endoteliais que estão expostas a distensão celular, tensões e espécies reativas ao oxigênio (EROs). O nível de endothelin-1 plasmático é elevado nos pacientes que sofrem de aterosclerose²³.

Outra constatação da ação do resveratrol encontra-se no funcionamento dos fatores tissulares. Tais compostos são glicoproteínas encontradas na superfície celular e são os iniciadores da coagulação, tanto em questões fisiológicas, quanto em questões patológicas. Pesquisadores conseguiram observar que os fatores tissulares se expressam abundantemente em placas de aterosclerose²⁴.

Partindo da observação anterior, Pendurthi *et al.* demonstrou que o resveratrol consegue suprimir a indução dos fatores tissulares feitas pela interleucina 1 β , pelo fator de necrose tumoral α , pelos lipopolissacarídeos e pelos acetatos de tetradecanoilforbol em células endoteliais; e em monócitos bloqueia a ativação de macrófagos induzidos por lipopolissacarídeos e ação dos fatores tissulares. Em resumo, o resveratrol consegue ajudar na prevenção de complicações relacionadas a trombooses devido à aterosclerose²⁵.

Estrogênio, hormônio ligado diretamente ao desenvolvimento reprodutivo e das características femininas, teve sua relação com o resveratrol identificada por Gehm *et al.*, analisando que esta substância pode ativar o elemento transcriptor do receptor de estrogênio, usando luciferases para indicação da ação do mesmo sobre células MCF-7²⁶; entretanto, evidências de que a ligação entre o estrogênio influenciado pelo resveratrol e a prevenção de doenças coronárias existe foram controversas e falharam¹⁰; por isso tais mecanismos ainda estão sendo estudados a fim de se constatar a prevenção de doenças cardiovasculares por ação do resveratrol combinado com o estrogênio.

Figura 3: diagrama resveratrol



Fonte: Balkau B, Eschwege FE, Eschweg EE. *Annals of Epidemiology*. 1997;7: 490-497. Modificado pelo autor.

A imagem anterior representa um diagrama de relações entre as causas primárias, intermediárias e complicações cardiovasculares. A seta preta pontilhada representa que há apenas uma possível ligação entre os termos ligados. Setas pretas contínuas representam tanto progressão, quanto secreção. Setas azuis contínuas representam efeitos de promoção (incremento), e as setas laranjas contínuas representam efeitos de inibição.

O resveratrol também consegue ativar a cadeia de ação da proteína p53 em células musculares lisas vasculares, nas quais a ativação por transcrição dos genes-alvo da p53 envolve o acúmulo da proteína p53 junto à célula e a ativação da p53 por meio da fosforilação de serina¹¹.

Em concentrações mais baixas, o resveratrol consegue bloquear efetivamente a progressão do ciclo celular de células musculares lisas vasculares estimuladas por soro sanguíneo sem levar à apoptose, enquanto concentrações maiores induzem seletivamente ao processo de morte celular. George et al acrescenta a isso a demonstração de que a proteína p53 funcional pode bloquear a hiperplasia neointimal após danos vasculares, sendo, portanto, um fator preventivo da reestenose pós-angioplastia²⁷.

A proteína p53 também pode ser considerada um agente de proteção contra a aterosclerose, pois conforme alguns estudos, a ausência da p53 desenvolveu lesões por aterosclerose aceleradas em comparação com a presença da mesma, considerando níveis de colesterol no soro sanguíneo iguais¹⁷.

Ainda, a deficiência da proteína p53 estimula a proliferação celular que leva ao surgimento de lesões em organismos com dieta de alto colesterol¹⁷. O resveratrol é um mediador da indução dessa proteína em células musculares lisas vasculares; e o nível dele acaba estimulando diversas outras substâncias e componentes do corpo, atuando como um indutor e um mediador, acabando por regular diretamente o funcionamento do sistema cardiovascular e possuindo diversas funções cardioprotetoras potenciais.

Diversos estudos realizados nos últimos 10 anos constataram que a suplementação com diferentes doses de resveratrol em humanos demonstrou efeito positivo ao perfil glicêmico de pacientes com disfunções metabólicas, mas sem alterá-lo em indivíduos saudáveis. O composto também mostrou potencial anti-inflamatório em diferentes concentrações na população saudável, hipercolesterolêmicos e em fumantes. Em pessoas com sobrepeso ou obesidade com hipertrigliceridemia apresentou leve uma redução na produção intestinal e hepática das lipoproteínas Apo B-48 e Apo B-100, que são consideradas fator de risco independente para DAC; por isso, é possível considerar o papel de proteção do resveratrol em relação ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares²⁸.

Algumas pesquisas apontaram benefícios à função endotelial em pacientes com síndrome metabólica, pressão arterial limítrofe não tratada, obesos, pacientes pós-infarto, angina estável e diabéticos. Em situações patológicas, a eNOS pode passar a produzir ERO, em vez de óxido nítrico, o que leva a um comprometimento endotelial, e o resveratrol age na captação de uma série de oxidantes como radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito²⁸.

Em 2018, uma publicação na SOCESP (Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo) apresentou os resultados de 15 estudos relevantes que investigaram os efeitos da suplementação de

resveratrol em humanos:

Tabela 3: resumo dos estudos por desfecho observado

Autor	Ano	País	Tipo de Estudo	População	n	Dose	Duração	Resultado
Fujitaka <i>et al.</i>	2011	Japão	Duplo- cego randomizado cruzado	Pacientes com síndrome metabólica	34	100mg/dia	três me- ses	Melhora da função endotelial, sem alte- rações significativas na PA, RI, perfil lipídico e marcadores inflama- tórios
Wong <i>et al.</i>	2011	Austrália	Duplo- cego randomizado com crossover	Homens e mulheres pós meno- pausa com HA li- mitrofe não tratada	19	Placebo, 30mg/ dia, 90mg/dia e 270mg/dia	1 inter- venção por se- mana, totali- zando quatro semanas	Efeito significante dose-dependente de resveratrol na dilatação mediada por fluxo da artéria braquial
Magyar <i>et al.</i>	2012	Hungria	Duplo- cego controlado por placebo	Pacientes caucasia- nos pós- infarto	40	10mg/dia	três me- ses	Melhora significativa na função diastólica ventricular esquerda, função endotelial e LDL- colesterol
Wong <i>et al.</i>	2013	Austrália	Duplo- cego randomizado, controla- do com crossover	Homens obesos e mulheres obesas em pós meno- pausa saudáveis	28	75mg/dia	seis semanas	□ dilatação mediada por fluxo, sem mu- danças na compla- cência arterial e PA
Chekali- na <i>et al.</i>	2016	Ucrânia	Ensaio clínico controlado	Pacientes com DAC: angina pectoris estável	93	Terapia básica com beta bloque- adores, esta- tinas e aspi- rina (contro- le) + 100mg/dia de resve- ratrol ou 3g/dia de quercetina	dois meses	Todos os grupos mos- traram □ no colesterol total e LDL, sem dife- renças significativas entre si; no grupo resveratrol houve □ da inflamação sistêmica e melhora da função endotelial
Imamura <i>et al.</i>	2017	Japão	Duplo- cego randomizado controla- do	Pacientes DM2	50	100mg/dia	12 sema- nas	Houve melhora do índice tomazelo- braquial, rigidez arte- rial e stress oxidativo
Marques <i>et al.</i>	2017	Brasil	Duplo cego randomizado com cross- over	Pacientes hipertensos	24	Dose aguda de 300mg de resveratrol ou placebo, com uma semana de wash-out e depois cross- over	dois dias de inter- venção, intervalo de uma semana entre eles	Melhora da função endotelial, mais ex- pressiva em mulheres e pessoas com LDL-c alto
Crandall <i>et al.</i>	2012	Estados Unidos	Rando- mizado controlado	Idosos com sobrepeso ou obesi- dade e RI	10	1g/dia, 1,5g/dia e 2g/dia	quatro semanas	
Kumar e Joghee	2013	Índia	Rando- mizado controlado	Pacientes DM2	57	Metformina e/ou gliben- clamida (controle) + 250mg/dia	seis meses	No grupo intervenção houve □ significativa do peso corporal, IMC, pressão arterial sistólica, perfil inflamatório, colesterol total, TG e proteína total, e □ não significa- tiva da glicemia e hemo- globina glicada
Mova- hed <i>et al.</i>	2013	Irã	Duplo- cego randomizado	DM 2	66	1g/dia	45 dias	□ significativa da PA, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina e RI, □ signifi- cativo do HDL
Poulsen <i>et al.</i>	2013	Dinamarca	Duplo - cego randomizado controlado	Pacientes com obesi- dade	24	500mg 3x/dia	quatro semanas	
Khoda- ban- dehloo <i>et al.</i>	2018	Irã	Duplo cego randomizado	Pacientes DM2	45	2x de 400mg/ dia	oito semanas	□ significativa da glicemia de jejum, PA
Bo <i>et al.</i>	2013	Itália	Duplo- cego randomizado controla- do com crossover	Indivíduos saudáveis fumantes	50	500mg/dia	90 dias	□ TG e □ resposta 43 anti-inflamatória e antioxidante
Cameiro <i>et al.</i>	2013	Espanha	Tripla- cego randomizado controlado	Homens hipertensos e DM2 com angi- na pectoris ou síndrome coronaria- na aguda estáveis há pelo menos 6 meses	35	1 cápsula de 350mg/dia de extrato de uva (GE) ou GE + 8mg de resve- ratrol (GE- RES) ou maltodextri- na (controle) por 6 meses, e 2 cápsulas/dia por 6 meses	um ano	A suplementação com GE e GE-RES não afetou o peso corporal, PA e perfil glicêmico além dos valores al- cançados pelos medi- camentos padrão-ouro, mas houve □ significa- tiva da fosfatase alca- lina e perfil inflama- tório no grupo GE- RES.
Aposto- lidou <i>et al.</i>	2016	Grécia	Rando- mizado controlado com crossover	Pacientes com normo ou hiperco- lesterole- mia assin- tomática	33	150mg/dia por 30 dias, washout de 30 dias, e placebo por 30 dias	90 dias	Nos pacientes com colesterol em níveis normais o resveratrol teve efeito antioxidan- te, enquanto que nos pacientes hipercoleste- rolêmicos o resveratrol atuou facilitando o □ de vitamina E, □ o risco de DCV
Seyye- debra- himi <i>et al.</i>	2018	Irã	Duplo cego randomizado	Pacientes DM2	48	800mg/dia	dois meses	Melhora significativa do perfil anti- inflama- tório, □ significativa da PA e não significa- tiva da glicemia de jejum
Dash <i>et al.</i>	2013	Ca- nadá	Duplo- cego randomizado com crossover	Indivíduos com so- brepeso ou obesidade e hipertri- gliceride- mia leve	8	1g/dia na primeira semana e 2g/ dia na se- gunda sema- na	duas semanas	□ produção intestinal e hepática das lipopro- teínas Apo B48 e Apo B100, sem alterações nos TG e RI
Anton <i>et al.</i>	2014	Estados Uni- dos	Duplo- cego randomizado controlado	Idosos com sobrepeso	32	Placebo, 300mg/dia e 1000mg/dia	12 semanas	□ significativa da glicemia nos gru- pos controle, sem relação com marcado- res séricos; boa tole- rância

RI = resistência à insulina; PA = pressão arterial; TG = triglicérides; DCV = doença cardiovascular; DAC =doença arterial coronariana; DM = Diabetes Mellitus; IMC = Índice de Massa Corporal.

Fonte: VataVuk-Serrat G, Alves RT, Costa ES et al. Efeitos da suplementação de resveratrol sobre fatores de risco cardiovascular. Revista SOCESP. 2018;29(1):88-93. Modificado pelo autor.

CONCLUSÃO

O resveratrol é um polifenol presente no vinho e que está sendo estudado para descobrir os benefícios que esse composto pode proporcionar para o organismo; estudam-se os mecanismos de extração desse composto e de que maneira administrá-lo, uma vez que é tóxico dependendo da dose. Diversos estudos clínicos mostram que o resveratrol é capaz de proteger o corpo de doenças cardiovasculares, aterosclerose, hipertensão, diabetes e distúrbios neurológicos.

Além disso, o composto possui ações antioxidantes, de modo a combater o envelhecimento. Isso porque os polifenóis atuam na proteção das células e de outras substâncias químicas contra os malefícios que podem ser causados pelas atividades dos radicais livres; por fim, o composto de resveratrol também possui propriedades terapêuticas, com ações vasodilatadoras, e auxilia no processo de diminuição do LDL.

O resveratrol também visa a diminuir os riscos de desenvolver a aterosclerose, visto que grandes concentrações de LDL geram um depósito de gordura nas paredes dos vasos sanguíneos, o que pode provocar a aterosclerose. É possível dizer, então, que as principais funções fisiológicas do resveratrol são reduzir a produção de LDL pelo fígado e aumentar a produção de HDL, o que auxilia na redução do LDL, protegendo o corpo contra a aterosclerose.

Em resumo, diante de tantas pesquisas e evidências, acredita-se também que essa molécula pode melhorar funções cardiovasculares por reduzir danos de isquemia-reperfusão, síndromes metabólicas, aterosclerose e insuficiência cardíaca. Com a indução de vasodilatação, também provocada pela mesma, acabam-se reduzindo os riscos de hipertensão e os danos cardiovasculares.

Por fim, o resveratrol tem potencial de ação antioxidante por meio da manutenção intracelular de antioxidantes, assim como inibe a agregação plaquetária, diminuindo o risco de surgimento de doenças relacionadas às complicações cardiovasculares; desse modo, pode-se ter a proteção do corpo contra radicais livres. Sabe-se também que o resveratrol possui ações protetoras com os rins, o cérebro e o coração, de forma a gerar a cardioproteção, além de diminuir o crescimento tumoral e restaurar a apoptose.

REFERÊNCIAS

1. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Molecular interventions*. 2006;6(1):36, 2006.
2. Riccioni G, Gammone MA, Currenti W, D'Orazio N. Effectiveness and safety of dietetic supplementation of a new nutraceutical on lipid profile and serum inflammation biomarkers in hypercholester - olemic patients. *Molecules*. 2018;23:1-7.
3. Bertolami A, Alencar Filho AC, Kovacs C, Moriguchi EH, Giuliano ICB, Torres KP, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. 2017;109:1-6.
4. Liberale L, Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F, Carbone F. Impact of Red Wine Consumption on Cardiovascular Health. *Current Medicinal Chemistry*. 2017; 24:1-21.
5. Grupo de estudo de sobrevivência da sinvastatina escandinava. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 1994; 344:1383-1389.
6. Bharat BA, Shishir S. Oxidative Stress and Disease. *Resveratrol in Health and Disease*. 2005.
7. Renaud S, De Lorgeril M. O paradoxo francês: fatores alimentares e riscos à saúde relacionados ao tabagismo. *Anais da Academia de Ciências de Nova York*. 1993;686:299-309.
8. Salehi B, et al. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. 2018; 6(3):91.
9. Zou JG, et al. Resveratrol inhibits copper ion-induced and azo compound-initiated oxidative modification of human low density lipoprotein. *Biochemistry*. 2000;47:1089-1096.
10. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:523-534.

11. Haider UG, Sorescu D, Griendling KK, Vollmar AM, Dirsch, VM. Resveratrol increases serine15-phosphorylated but transcriptionally impaired p53 and induces a reversible DNA replication block in serum-activated vascular smooth muscle cells. *Molecular Pharmacology*. 2003; 63:925-932.
12. Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart*. 1996;75(4):330.
13. Dutra LA. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos derivados de resveratrol e bezafibrato úteis ao tratamento da dislipidemia. Repositório Institucional, UNESP. 2017.
14. Hung L. et al. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovascular research*. 2000;47(3):549-555.
15. Yan, F, Sun X, Xu C. Protective effects of resveratrol improve cardiovascular function in rats with diabetes. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(2):1728-1734.
16. Vinson JA, Teufel K, Wu N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. *Atherosclerosis*. 2001;156:67-72.
17. Merched AJ, Williams E, Chan L. Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23:1608-1614.
18. Bishayee A. et al. Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitroso- mine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Cancer prevention research*. 2010;3(6):753-763.
19. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2002;17(6):417-423.
20. Riba A. et al. Cardioprotective effect of resveratrol in a postinfarction heart failure model. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017.
21. Kirk RI, et al. Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has little effect on platelet in whole food. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2000;26:144-150.
22. Ernesto LS. Hypertension and Hormone Mechanisms. Springer Science. 2010.
23. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325:997-100.
24. Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2000; 86:2839-2843.
25. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:419-426.
26. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1997;94:14138-14143.
27. George SJ, Angelini GD, Capogrossi MC, Baker AH. Wild-type p53 gene transfer inhibits neointima formation in human saphenous vein by modulation of smooth muscle cell migration and induction of apoptosis. *Gene Therapy*. 2001;8:668-676.
28. Vatauvuk-Serrat G, Alves RT, Costa ES, et al. Efeitos da suplementação de resveratrol sobre fatores de risco cardiovascular. *Revista SOCESP*. 2018;29,(1):88-93.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores; da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.