



trans-resveratrol 98%

Antioxidante

Promove a saúde cardiovascular

Diminui a hiperglicemia

— O QUE É?

Resveratrol pertence à classe de compostos polifenólicos chamados estilbenos. É produzido por diversas plantas, dentre elas: Kojo-kon, Kashuwu, eucalipto, amendoins e também está presente em uvas vermelhas. Na uva é sintetizado na casca como resposta ao estresse causado por ataque fúngico, dano mecânico ou por irradiação de luz ultravioleta.

Possui forte ação antioxidante, capaz de neutralizar os radicais livres formados no organismo inibindo a peroxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Inibe também a agregação plaquetária o que contribui para seu efeito protetor cardiovascular. Sua ação antioxidante impede a oxidação do colágeno, retardando o envelhecimento precoce.

Estudos parecem indicar também um efeito benéfico do resveratrol na prevenção do câncer, pela sua capacidade de conter a proliferação de células tumorais.

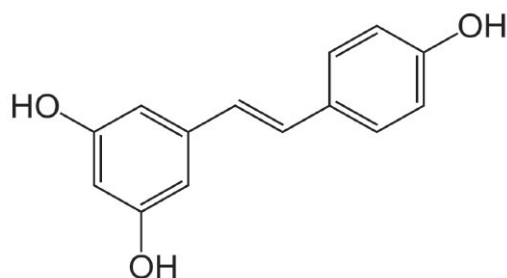


FIGURA 1 – Estrutura química do trans-resveratrol.
Adaptado de MARKUS and MORRIS, 2008.

— QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

O resveratrol é um composto que apresenta propriedades anti-inflamatória, cardioprotetora, hipoglicemiante, anticancerígena, dentre outras. Essa variedade de ações pode estar correlacionada com o fato do resveratrol possuir diversos alvos biológicos, o que torna seu mecanismo de ação amplo e complexo.¹

A enzima sirtuína 1 (SIRT-1) vem demonstrando desempenhar um papel importante nos efeitos desencadeados pelo resveratrol.^{2,3} Estudos *in vitro* utilizando diversos tipos de polifenóis, atestaram que o resveratrol foi o polifenol com maior potência para ativação da SIRT-1. Essa enzima, através da desacetilação de diversos alvos, está envolvida na regulação da transcrição de genes e, portanto, na modulação de diversas vias metabólicas.²

Estudos em modelos animais sugerem que os benefícios do resveratrol parecem estar associados com seu efeito sobre o aumento de gasto de energia ao impulsionar a respiração mitocondrial e a oxidação lipídica através da ativação de SIRT-1. Isso é importante, uma vez que, a deficiência da respiração mitocondrial está associada com o aumento da resistência à insulina além de diversas outras patologias, como o câncer.² Dessa forma, o resveratrol estimula a ativação da SIRT-1 que irá atuar na modulação de diversas vias metabólicas. Dentre estas, a ativação da proteína PGC-1 α , reconhecida como a maior orquestradora no processo de biogênese mitocondrial, que ao ser desacetilado atua como um co-fator para diversos fatores de transcrição capazes de alterar o número e a arquitetura das mitocôndrias existentes.⁴

Além da SIRT-1, os efeitos do resveratrol parecem estar relacionados com a enzima AMPK, que está envolvida na regulação de diversas vias em todo o organismo. Sua ativação ocorre quando há um aumento da taxa de AMP/ATP, dois nucleotídeos que refletem o estado energético da célula. Assim, situações em que há um estresse energético, como a hipóxia, o jejum e o exercício físico, há a estimulação da AMPK que promove ativação de vias que induzem a produção energética. Estudos demonstram que o resveratrol inibe diretamente a produção de ATP na mitocôndria, resultando na diminuição do ATP intracelular e por consequência a ativação da AMPK. Já em modelos animais, foi observado o aumento de AMPK no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo após a administração do resveratrol.²

Além disso, a SIRT-1 e AMPK possuem diversos alvos biológicos em comum, o que sugere que esses dois mediadores atuam em conjunto para promover os efeitos benéficos evidenciados com o resveratrol. Modelos celulares demonstram que a ativação inicial de AMPK pelo resveratrol amplifica a estimulação da SIRT-1, que por sua vez estimula o AMPK. Como resultado sinérgico, há a indução de biogênese mitocondrial, a diminuição da inflamação pela inibição da transcrição do NFκB, a ativação de diversos fatores de transcrição da família FOXO envolvida na homeostasia da glicose e de lipídeos, bem como a indução da apoptose em células cancerígenas dependente da ativação de p53.²⁻⁴

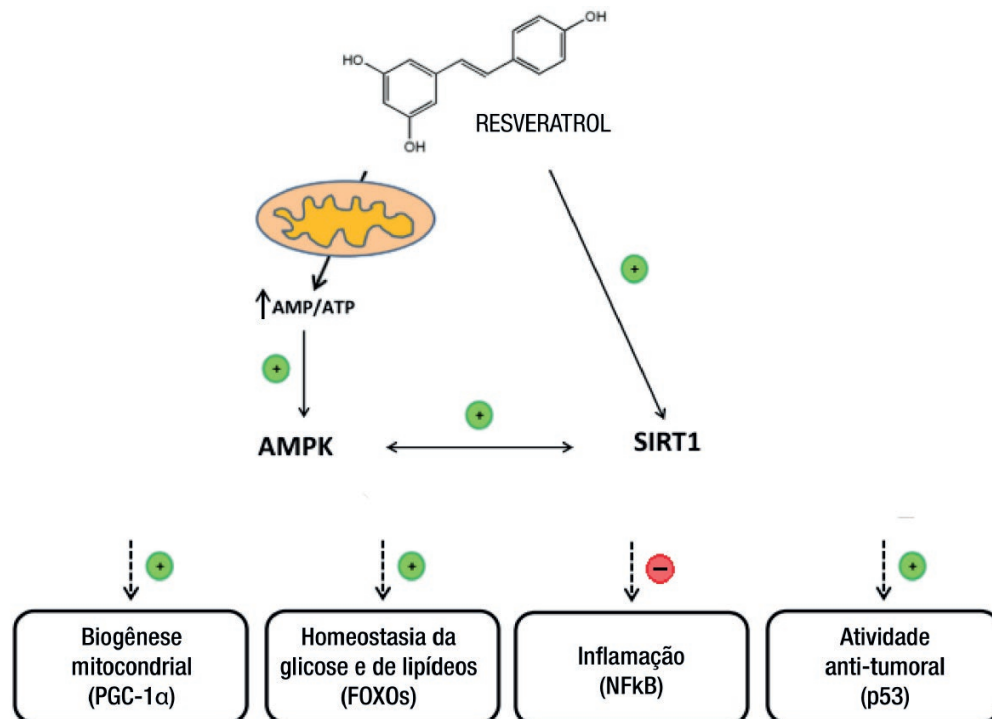


FIGURA 2 – Vias intracelulares envolvidas nos efeitos observados com o resveratrol. O resveratrol possui como dois alvos principais a AMPK e a SIRT-1. O resveratrol inibe a produção mitocondrial de ATP, aumentando a taxa intracelular de AMP/ATP que induz a ativação da AMPK. Em decorrência disso, ocorre a amplificação da ativação da SIRT-1 que também pode ser induzida diretamente pelo resveratrol. Juntas, a AMPK e SIRT-1 atuam através da modulação de diversos reguladores transcricionais, conforme demonstrados na figura, que podem estar relacionados muitos dos efeitos benéficos do resveratrol. **Adaptado de KULKARNI and CANTÓ, 2015.**

Ademais, estudos demonstram que os efeitos do resveratrol também são decorrentes da modulação de outras vias independente de SIRT-1/AMPK. Como, por exemplo, a ativação da via Akt envolvida na via de sinalização da insulina capaz de promover a diminuição da glicemia sanguínea e da resistência à insulina, juntamente com a redução do estresse oxidativo.³ Ou a através da inibição direta e da síntese da enzima ciclooxigenase (COX), envolvida no processo inflamatório, na indução da agregação plaquetária e do crescimento tumoral.⁵

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

— PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares compõem um grupo de enfermidades que podem afetar o coração e os vasos sanguíneos. Sua causa é multifatorial e comumente associada com fatores de riscos como a hipertensão, diabetes e hiperlipidemia. Diversos estudos em modelos animais e alguns em humanos demonstram o efeito cardioprotetor do resveratrol, que está associado com sua característica de possuir diversos alvos biológicos.¹

Em modelos animais submetidos a uma dieta rica em gorduras, a suplementação com resveratrol melhorou os níveis de glicose e colesterol sanguíneo, além de proteger contra o ganho excessivo de peso.⁶

Já em pacientes com doença coronariana, foi observada uma melhora na função diastólica do ventrículo esquerdo e na função endotelial e a diminuição dos níveis de LDL, após a suplementação de doses baixas de resveratrol (10 mg/dia) por três meses.⁷ Em outro ensaio clínico, pacientes obesos apresentaram uma melhora no perfil lipídico bem como nos marcadores inflamatórios após um mês de suplementação com resveratrol (150 mg/dia).⁸ Esse fato é muito importante, pois a presença de mediadores inflamatórios juntamente com o acúmulo de lipídios possui um papel fundamental na aterosclerose.

Além disso, o resveratrol também exerce sua função cardioprotetora inibindo a agregação plaquetária, visto que o seu aumento está associado com o risco de desenvolvimento de trombose e aterosclerose. Estudos em modelos celulares demonstram que esse efeito mediado pelo resveratrol é, em parte, decorrente da inibição da enzima ciclooxigenase (COX) responsável pela síntese de um forte indutor da agregação plaquetária, o tromboxano A₂.⁵

O resveratrol também atua como um antioxidante, o que contribui substancialmente para os benefícios na saúde, incluindo o sistema vascular. Estudos demonstram que em concentrações moderadas as espécies reativas de oxigênio (EROs) são importantes na regulação homeostasia vascular, no entanto, quando há uma disfunção do sistema antioxidativo e por conseguinte o acúmulo de EROs, ocorre o estresse oxidativo, resultado em lesões teciduais. Dessa forma, o resveratrol desempenha o papel como um antioxidante por agir diretamente sob as EROs, devido sua estrutura química possuir três grupamentos hidroxilas, e também, através do seu efeito sob a regulação de diversos genes. Em um estudo clínico, pacientes com doenças cardiovasculares que utilizavam estatinas e receberam extrato de uva enriquecido com resveratrol apresentaram diminuição no LDL oxidado, uma molécula altamente associada com o risco de doenças cardíacas.⁹

— QUIMIOPREVENTIVO

O resveratrol vem sendo muito estudado devido aos seus efeitos anticancerígenos através da inibição do crescimento celular, indução da apoptose e quimiosensibilização das células cancerígenas.⁶

Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que o câncer é uma doença ocasionada pela desregulação de múltiplos genes, portanto compostos que são capazes de modular diversos genes e vias metabólicas, como o resveratrol, são vistos como promissores agentes quimiopreventivos. Diversos estudos vêm demonstrando resultados positivos do resveratrol nos cânceres de cólon, mama e mieloma múltiplo, além de seu potencial benéfico quando utilizado em associação com outros medicamentos quimioterápicos.^{3,10}

Em um estudo clínico, voluntários saudáveis que receberam resveratrol apresentaram uma redução nos níveis circulantes de marcadores associados com diversos tipo de câncer.¹¹ Já em pacientes com alto risco de desenvolver câncer de mama, após a suplementação com o resveratrol, foi observado a diminuição da metilação de um gene que está altamente associado com a progressão do pré-câncer de mama.¹² Em pacientes obesas na pós-menopausa, ocorreu o aumento da globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), a qual diminui após a menopausa e pode favorecer o desenvolvimento do câncer de mama por mecanismos subjacentes.¹³ Em outro estudo com pacientes diagnosticados com câncer do colorretal, o resveratrol promoveu melhora nos níveis de diversos biomarcadores dessa doença.¹⁴

Essas observações fornecem suporte para o efeito quimiopreventivo do resveratrol, ou seja, para o seu potencial efeito na prevenção ou modulação da progressão do câncer.

— EFEITO HIPOGLICÊMICO

Diabetes é a doença metabólica mais prevalente em todo o mundo, e é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Diversos ensaios clínicos têm demonstrado o efeito benéfico do resveratrol em diversos parâmetros em pacientes diabéticos.^{3,6}

Em um desses estudos, a administração do resveratrol para pacientes com diabetes tipo 2 resultou na diminuição dos níveis de glicose em jejum, da insulina e da hemoglobina glicada A1c (HbA1C), um marcador de controle glicêmico. Além disso, houve um aumento significativo do colesterol HDL, que exerce atividade antiaterosclerótica.¹⁵ Em outro ensaio clínico, pacientes diabéticos suplementados com resveratrol apresentaram a redução de marcadores de estresse oxidativo e o aumento da ativação de componentes da via de sinalização da insulina. Esse fato foi correlacionado com a diminuição da resistência à insulina nesses pacientes.¹⁶

Além disso, diversos estudos clínicos têm evidenciado que o uso do resveratrol promove a melhora da pressão arterial e de marcadores inflamatórios em grupos de pacientes diabéticos com outras comorbidades, como obesidade e hipertensão. Essas observações demonstram o uso do resveratrol pode ser um adjuvante no controle glicêmico e na melhora de parâmetros bioquímicos em diabéticos.³

— OUTRAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Em decorrência do resveratrol ser capaz de modular diversas vias metabólicas, seus efeitos benéficos vêm sendo evidenciados em diversas condições clínicas, incluindo obesidade e sobrepeso, menopausa e endometriose.^{3,6}

A suplementação do resveratrol em pacientes obesos resultou em diminuição do estresse oxidativo, melhora da eficiência mitocondrial, redução da reposta do glucagon pós-prandial e diminuição do tamanho dos adipócitos. Em mulheres na menopausa, apresentou um efeito na melhora de humor e da cognição, e na endometriose, foi observada a redução da dor e das enzimas COX-2 e aromatase, envolvidas na etiologia da doença.^{3,6}

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 5 a 100 mg/dia

FORMAS FARMACÊUTICAS:

USO ORAL: cápsulas (sugestão excipiente: aerosil, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina em suas devidas proporções ou Celulomax HG®)

USO SUBLINGUAL: pastilhas sublinguais (Orotab® ou Resvin™) ou gotas sublinguais (sugestão veículo: sorbitol qsp)

USO TRANSDÉRMICO: gel ou creme transdérmico (Pentravan®)

**ESTE INSUMO DEVE SER UTILIZADO SOB ORIENTAÇÃO MÉDICA
OU DE OUTRO PROFISSIONAL DE SAÚDE HABILITADO.**

Informativo destinado a profissionais de saúde.



LITERATURAS CONSULTADAS

1. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-1646. doi:10.1111/bph.13492
2. Kulkarni SS, Cantó C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2015;1852(6):1114-1123. doi:10.1016/j.bbadis.2014.10.005
3. Singh AP, Singh R, Verma SS, et al. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev*. 2019;(August 2018):1-41. doi:10.1002/med.21565
4. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem*. 2005;280(17):17187-17195. doi:10.1074/jbc.M501250200
5. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol, a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets*. 2005;16(5):251-260. doi:10.1080/09537100400020591
6. Rauf A, Imran M, Sulera HAR, Ahmad B, Peters DG, Mubarak MS. A comprehensive review of the health perspectives of resveratrol. *Food Funct*. 2017;8(12):4284-4305. doi:10.1039/c7fo01300k
7. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(3):179-187. doi:10.3233/CH-2011-1424
8. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, De T Van. Europe PMC Funders Group Calorie restriction-like effects of 30 days of Resveratrol (resVida TM) supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Elsevier*. 2011;14(5). doi:10.1016/j.cmet.2011.10.002. Calorie
9. Tomé-Carneiro J, González M, Larrosa M, et al. Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: A triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(5):810-821. doi:10.1002/mnfr.201100673
10. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(9):1428-1447. doi:10.1080/10408398.2016.1263597
11. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, et al. Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in Healthy Volunteers: Safety, Pharmacokinetics, and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis. *Cancer Res*. 2010;70(22):9003-9011. doi:10.1158/0008-5472.CAN-10-2364
12. Zhu W, Qin W, Zhang K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 2012;64(3):393-400. doi:10.1080/01635581.2012.654926
13. Chow HHS, Garland LL, Heckman-Stoddard BM, et al. A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: Effects on systemic sex steroid hormones. *J Transl Med*. 2014;12(1):1-7. doi:10.1186/s12967-014-0223-0
14. Howells LM, , D. P. Berry, P.J. Elliott, E. W. Jacobson, E. Hoffmann, B. Hegarty K, Brown, W. P. Steward and AJG. Phase I randomised double-blind pilot study of micronized safety , pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res*. 2012;4(9):1419-1425. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0148.Phase
15. Movahed A, Movahed A, Nabipour I, et al. Antihyperglycemic Effects of Short Term Resveratrol Supplementation in Type 2 Diabetic Patients Antihyperglycemic Effects of Short Term Resveratrol Supplementation in Type 2 Diabetic Patients. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2013;2013(August 2013):1-11.
16. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 2011;106(3):383-389. doi:10.1017/S0007114511000316

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-9480



vendas@farmacam.com.br



WhatsApp (21) 2604-7350



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam