



## Benefícios do Resveratrol em Idosos

Promissora suplementação para tratamento e prevenção de doenças relacionadas à idade<sup>1,2</sup>.



A suplementação de resveratrol demonstra não afetar negativamente os parâmetros químicos sanguíneos, e sugere que seu uso pode auxiliar na melhora da saúde cardiometabólica em idosos<sup>3-7</sup>.

Evidências sugerem que o resveratrol pode melhorar o desempenho da memória em associação com o metabolismo da glicose e aumento da conectividade funcional do hipocampo em idosos<sup>8</sup>.

## Resveratrol e seus benefícios nos envelhecimento.

Resveratrol, um polifenol encontrado nas uvas, tem sido objeto de pesquisas científicas relacionadas ao envelhecimento desde o início de dos anos 90. Estudos mostraram que o resveratrol demonstra influência no retardo do envelhecimento e também na prevenção de várias patologias. Ele se tornou popular quando foi mostrado que uma bebida pode fornecer mais de 500 tipos diferentes de antioxidantes, incluindo o próprio resveratrol, um dos mais importantes antioxidantes polifenóis encontrados no vinho tinto<sup>1</sup>.



O esforço para prolongar a vida com uma abordagem saudável, levou pesquisadores a descobrir uma família de enzimas/proteínas chamadas sirtuínas. Mecanismos de como sirtuínas agem sobre o envelhecimento ainda não são claros, mas sua ação sobre o prolongamento da vida é fato. O que chamou atenção dos pesquisadores foi o impacto direto da resveratrol em sirtuínas, especialmente em SIRT1, mostrando um efeito positivo sobre a extensão da vida de alguns seres vivos de várias espécies<sup>1</sup>.



Um dos primeiros alvos do resveratrol são sirtuínas, principalmente SIRT1. SIRT1 está envolvido em muitos processos metabólicos, incluindo o metabolismo de lipídeos, a regulação do ciclo celular, degeneração axonal, em alterações nos miócitos e no tempo de vida. Ainda, a SIRT1 é considerada uma mediadora na proteção das mitocôndrias, que mostra que se trata de um repressor da transcrição de proteínas de desacoplamento 2 (UCP2) porque está diretamente ligado ao seu promotor. Estudos demonstraram que a superexpressão de SIRT1 reduz os níveis de UCP2 salientando o aumento da produção de ATP, fortalecendo principalmente a secreção de insulina em resposta estimulação com glicose<sup>1</sup>.

**Efeitos no metabolismo, performance e sobrevida:** o resveratrol previne a maioria dos efeitos nocivos da dieta rica em gordura, reduzindo assim o risco de diabetes, esteatose hepática, doenças cardiovasculares e câncer. Além disso, mantém e até mesmo aumenta o tempo de vida comparado à dieta normal. Ainda, melhora a resistência à insulina e a função motora e aumenta significativamente a atividade mitocondrial<sup>2</sup>.

**Proteção cardiovascular:** seus efeitos incluem a redução da agregação plaquetária, dilatação dos vasos sanguíneos, efeitos antiateroscleróticos, redução da peroxidação lipídica, redução da endotelina-1, proteção de células endoteliais contra apoptose, redução a pressão arterial, do estresse oxidativo e lesão de órgãos alvos de hipertensos, bem como melhora do perfil de colesterol sérico e das concentrações de triglicérides<sup>2</sup>.



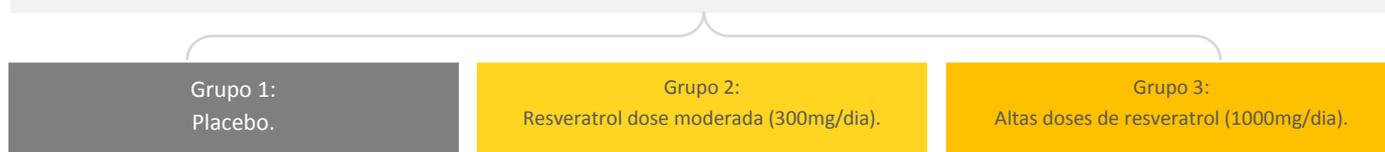
### BENEFÍCIOS DO RESVERATROL NO ENVELHECIMENTO

**Desordens neurológicas:** Através da ativação da SIRT-1, o resveratrol inibe, indiretamente, a sinalização do fator nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) e, assim, protege contra a toxicidade  $\beta$ -amiloide dependente da microglia. Além disso, o resveratrol reduz significativamente a extensão da morte neuronal e neurotoxicidade de proteínas mutantes. Ainda, a administração de resveratrol reduz a neurodegeneração do hipocampo e aprendizagem associativa resgatada. Mais importante ainda, o resveratrol demonstrou mediar por SIRT-1 o aumento da desacetilação de p53, que através da repressão de p53, o resveratrol pode proteger os neurônios dos danos oxidativos e prevenir a morte neuronal por apoptose. O resveratrol, portanto, demonstra ser proposta promissora para o tratamento e prevenção de doenças como Alzheimer, Parkinson, Huntington e outras perturbações neurológicas<sup>2</sup>.

**O potente polifenol resveratrol tem amplo efeito benéficos sobre diversos processos biológicos nas células, isto proporciona a ele influência promissora na prevenção de doenças relacionadas à idade<sup>1,2</sup>.**

## Estudo randomizado avalia a segurança e resultados metabólicos da suplementação de resveratrol em idosos<sup>3</sup>.

Neste estudo, 32 idosos, idade média de 73 anos, com excesso de peso foram submetidos ao seguinte protocolo de tratamento, durante 90 dias:



Tanto os grupos que receberam o resveratrol quanto o placebo ingeriram por via oral em forma de cápsulas duas vezes por dias as doses recomendadas, imediatamente após o almoço e jantar. Todos os participantes foram monitorados para segurança de toxicidade. Análises químicas sanguíneas foram realizadas. Como análises metabólicas e antropométricas foram verificadas peso corporal, circunferência abdominal, pressão sanguínea e glicose sanguínea.

### Resultados:

- Houve diferença significativa na alteração nos níveis sanguíneos da glicose sanguínea no pós-tratamento entre os participantes dos grupos que receberam resveratrol comparado aos que receberam placebo;
- Os participantes que receberam placebo tiveram aumento significativo dos níveis de glicose sanguínea em relação aos níveis basais ao longo do estudo. Em contraste, os níveis de glicose no sangue permaneceram estáveis entre os participantes de ambos os grupos de resveratrol;
- Valores químicos sanguíneos permaneceram dentro da normalidade ao longo do tempo em todos os grupos de tratamento, e houve poucas mudanças nos marcadores químicos sanguíneos ao longo do tempo nos grupos de tratamento;
- As taxas de eventos adversos foram baixas em todos os grupos, e não houve diferença estatisticamente significativa nos eventos adversos relatados pelos participantes em cada grupo de tratamento comparado ao placebo.

**A preocupação sobre os possíveis efeitos tóxicos do resveratrol com altas doses foram desmistificadas pelo estudo de Brown *et al.* (2010), observando que doses de 1g/dia deste ativo são bem toleradas em humanos saudáveis, sem alterações em parâmetros hepáticos ou renais enquanto que doses de 2,5 a 5g resultam em alguns distúrbios gastrintestinais<sup>4</sup>.**

**A suplementação de resveratrol em doses de 300 e 1000mg por um período de 90 dias demonstrou ser bem tolerada e não afetar negativamente os parâmetros químicos sanguíneos, e sugerem que seu uso possa auxiliar na melhora da saúde cardiometabólica de idosos, com sobrepeso<sup>3</sup>.**

**Estudo que avaliou o efeito do resveratrol em idosos, idade média de 72 anos, com reduzida tolerância à glicose demonstrou que a administração de 1 a 2g/dia, durante 4 semanas, de resveratrol proporciona melhora na sensibilidade à insulina e na glicose pós-prandial em indivíduos com intolerância à glicose<sup>5</sup>.**

**Estudo que avaliou o efeito do resveratrol em jovens e idosos (30-70 anos de idade) com diabetes tipo II juntamente à administração de hipoglicemiantes demonstrou que este polifenol melhora os fatores de risco cardiovasculares e de controle glicêmico, podendo ser utilizado de forma eficaz como adjuvante no manejo da diabetes<sup>6</sup>.**

**Estudo que avaliou o efeito da suplementação crônica de resveratrol em jovens e idosos (40-75 anos de idade) obesos saudáveis sem complicações demonstrou que o uso crônico e diário do resveratrol proporciona efeito benefício na manutenção da função circulatória em jovens e idosos obesos “saudáveis”<sup>7</sup>.**

## Estudo avalia o efeito do resveratrol na performance da memória, conectividade funcional hipocampal e metabolismo da glicose em idosos saudáveis<sup>8</sup>.

Neste estudo, 43 indivíduos saudáveis, idade entre 50-75 anos, com excesso de peso foram submetidos ao seguinte protocolo de tratamento, durante 26 semanas:

Grupo 1 (n=23):  
Resveratrol (200mg/dia).

Grupo 2 (n=23):  
Placebo.

Antes e após o período de intervenção/controle, os indivíduos foram submetidos a tarefas de memória e de neuroimagem para avaliar o volume, microestrutura e conectividade funcional (CF) do hipocampo, uma região chave que implica nas funções da memória. Além disso, a antropometria, glicose, metabolismo, inflamação, fatores neurotróficos e parâmetros vasculares foram avaliados.

### Resultados:

- A ingestão de resveratrol proporcionou melhora significativa sobre a capacidade de lembrar palavras comparadas ao grupo placebo;
- O resveratrol proporcionou aumento significativo na conectividade funcional do hipocampo – área do cérebro envolvida na formação, organização e armazenamento da memória;
- O grupo que recebeu o resveratrol apresentou declínio nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), que indica um melhor controle de açúcar no sangue;
- Ainda, a ingestão de resveratrol proporcionou redução do percentual de gordura e aumento dos níveis de leptina, hormônio que regula a quantidade de gordura e ajuda a armazená-la no corpo.

## Este estudo fornece evidências que o resveratrol pode melhorar o desempenho da memória em associação com o metabolismo da glicose e aumento da conectividade funcional do hipocampo em idosos<sup>8</sup>.

Estudo que avaliou a ingestão de vinho enriquecido com resveratrol e apenas vinho na função cognitiva de idosos demonstrou que o vinho enriquecido com resveratrol foi associado ao significativo aumento da função cognitiva destes indivíduos<sup>9</sup>.

Estudo demonstra que os efeitos vasorrelaxantes do resveratrol proporcionam melhora no fluxo sanguíneo e oxigenação cerebral, podendo atenuar e beneficiar a redução da vasodilatação natural relacionada ao envelhecimento<sup>10</sup>.

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### CAPSULAS COM RESVERATROL

Resveratrol	250mg
Excipiente	Uma unidade

Administrar dois tabletes ao dia, após almoço e janta.

+

#### CÁPSULAS DE ÓLEO DE PEIXE

Óleo de peixe	1g
---------------	----

Administrar 3 cápsulas ao dia.

Estudo que avaliou o efeito da suplementação da de óleo de peixe (ômega 3) na performance cognitiva e nos marcadores de risco cardiometabólicos em idosos saudáveis demonstrou que a ingestão do óleo melhora o desempenho cognitivo e reduz os triglicérides plasmáticos, glicose e pressão sanguínea sistólica<sup>11</sup>.

#### COMBINAÇÃO MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS

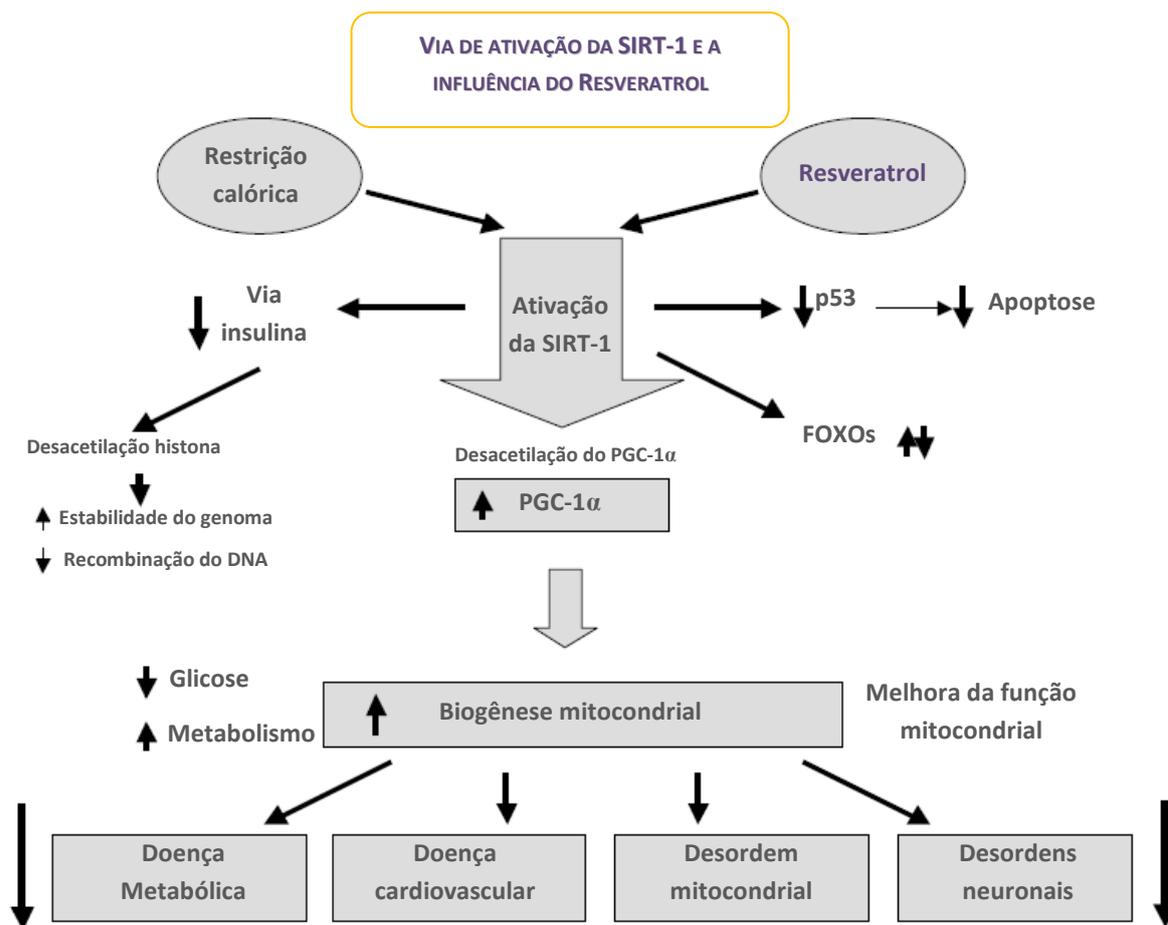
Resveratrol	100mg
PhosfaTor*	200mg
Vitamina B6	30mg
Coenzima Q10	100mg
Acido alfa lipoico	40mg

Administrar 1 capsula duas vezes ao dia, longe da ingestão de alimentos.

É uma mistura de ácido fosfatídico e fosfatidilserina que pode ser utilizada para saúde cognitiva, redução do estresse, hipertrofia e recuperação muscular pós o exercício.



## Mecanismo de ação



O primeiro alvo do resveratrol é a sirtuína, classe de desacetilase dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD). Sete sirtuínas foram identificadas em mamíferos, dos quais se acredita que a SIRT-1 é a que media os efeitos benéficos sobre a saúde e longevidade causados pelo resveratrol. Um número de vias intracelulares são ativadas por SIRT-1. A extensão das ações do resveratrol direta ou indiretamente sobre a ativação da sirtuína ainda não está completamente elucidada. As vias reguladas por sirtuínas incluem gliconeogênese e glicólise no fígado, metabolismo de gordura e sobrevivência das células. Dependendo do tipo celular e circunstâncias, as sirtuínas ativam ou reprimem os membros do grupo Forkhead Box (FOXO) de fatores de transcrição. FOXOs então ativam ou reprimem genes específicos, levando à redução da apoptose, aumento das atividades antioxidantes, proteção do DNA, efeitos anti-inflamatórios e modulação de vários outros mecanismos de modo a promover a saúde da célula, e assim do organismo. Pode ser que as sirtuínas beneficiem a sobrevivência das células pela elevação de vias de resistência de estresse em células em tempos de adversidade. Vários relatos recentes apresentaram provas de que as SIRT-1 interagem diretamente e desacetilam o regulador metabólico e coativador transcricional, coativador-1 $\alpha$  do receptor ativador- $\gamma$  por proliferador do peroxissoma (PGC-1 $\alpha$ ). Ao fazer isto, melhora a função mitocondrial, induz os genes mitocondriais e oxidação de ácidos graxos e aumenta o potencial de membrana mitocondrial<sup>2</sup>.

## Literatura Consultada

Pesquisado em Novembro de 2014.

1. Ferro M, De souza RR. The importance of resveratrol in tissue aging: a review. *J. Morphol. Sci.*, 2011, vol. 28, no. 2, p. 77-80.
2. Markus MA, Morris BJ. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clinical Interventions in Aging* 2008;3(2) 331-339.
3. Anton SD, Embry C, Marsiske M, Lu X, Doss H, Leeuwenburgh C, Manini TM. Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study. *Exp Gerontol.* 2014 Sep;57:181-7.
4. 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 axi.". *Cancer Research*, vol. 70, no. 22, pp. 9003-9011, 2010.
5. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, Reid M, Kishore P, Hawkins M, Cohen HW, Barzilai N. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Dec;67(12):1307-12.
6. Kumar BJ, Jogee NM. Resveratrol supplementation in patients with type II diabetes mellitus: a prospective, open label, randomized controlled trial. *International Research Journal of Pharmacy* 4 (8), p245-249. Aug 2013.
7. Wong RH, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, Howe PR. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens.* 2013 Sep;31(9):1819-27.
8. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 2014 Jun 4;34(23):7862-70.
9. Scholey A, Benson S, Stough C, Stockley C. Effects of resveratrol and alcohol on mood and cognitive function in older individuals. *Nutrition and Aging* 2014 2:133-138.
10. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1590-7.
11. Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J.* 2012 Nov 22;11:99.
12. Desideri G, Kwik-Urbe C, et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension.* 2012 Sep;60(3):794-801.