

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

GUILHERME PEREIRA DOS SANTOS

**RESVERATROL: SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE E
A BUSCA POR SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA MELHORAR SUA
BIODISPONIBILIDADE**

ALFENAS / MG

2023

GUILHERME PEREIRA DOS SANTOS

**RESVERATROL: SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE E
A BUSCA POR SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA MELHORAR SUA
BIODISPONIBILIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia pela Universidade Federal de
Alfenas – UNIFAL - MG
Orientador(a): Profa. Dra. Máisa Ribeiro
Pereira Lima Brigagão

ALFENAS / MG

2023

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Santos, Guilherme Pereira dos .

Resveratrol : sua utilização na prevenção da aterosclerose e a busca por sistemas de liberação para melhorar sua biodisponibilidade / Guilherme Pereira dos Santos. - Alfenas, MG, 2023.

36 f. : il. -

Orientador(a): Maísa Ribeiro Pereira Lima Brigagão .

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)

-

Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Resveratrol . 2. Antioxidantes . 3. Aterosclerose . 4. Biodisponibilidade . 5. Nanocarreadores . I. Brigagão , Maísa Ribeiro Pereira Lima, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

GUILHERME PEREIRA DOS SANTOS

**RESVERATROL: SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE E
A BUSCA POR SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PARA MELHORAR SUA
BIODISPONIBILIDADE**

A Banca examinadora abaixo assinada aprova o Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovado em 19 de dezembro de 2023.

Profa. Dra. Maísa Ribeiro Pereira Lima Brigagão
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Profa. Dra. Gislaine Ribeiro Pereira
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Profa. Dra. Elisangela Monteiro Pereira
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

RESUMO

O presente trabalho é um estudo de revisão de literatura que tem por objetivos principais destacar os benefícios da utilização do resveratrol na inibição da aterosclerose, seu papel como molécula antioxidante e discorrer a respeito da sua biodisponibilidade e solubilidade em associação com a pesquisa de novos sistemas de liberação baseados em nanocarreadores. Os estudos têm mostrado que o resveratrol exerce seu mecanismo antioxidante ao aumentar a produção de óxido nítrico nas células endoteliais, regulando positivamente a expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e prevenindo seu desacoplamento. Ele atua também diminuindo o estresse oxidativo nas células endoteliais e musculares ao inibir a síntese de endotelina-1, além de regular negativamente a via da NADPH oxidase, diminuindo a geração das Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) ao modular a atividade desse complexo. Quanto à sua toxicidade, o resveratrol apresenta uma ingestão diária aceitável de $0,3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$ ou 18 mg por dia. A terapia com resveratrol pode ser benéfica no combate da aterosclerose, uma vez que diminui a expressão de moléculas de adesão leucocitária, as quais estão diretamente ligadas ao desenvolvimento de placas de ateroma. Ele também atua em vários estágios do desenvolvimento da aterosclerose por meio da regulação do metabolismo lipídico, inibição da expansão inflamatória e na diminuição do estresse oxidativo, modulando, assim, a via de sinalização chamada *Fator de Crescimento Transformador/Quinase Regulada por Sinal Extracelular* ou TGF/ERK. Por último, discute-se sobre os sistemas de liberação de fármacos baseados em nanocarreadores, os quais foram projetados para aumentar a biodisponibilidade e captação celular do resveratrol e, também, para serem aplicados com vistas a melhorar sua solubilidade e reduzir o risco de sua toxicidade. A partir desses estudos, estabelece-se que o resveratrol é importante no tratamento da aterosclerose e exerce efeitos anti-ateroscleróticos através da combinação de diversas vias. No entanto, existem algumas limitações quanto ao seu potencial terapêutico clínico associadas principalmente a sua baixa taxa de absorção, metabolismo rápido, baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade *in vivo*. Atualmente, apesar do melhoramento proporcionado pelos novos sistemas de liberação de medicamentos, como os baseados em nanocarreadores, os ensaios clínicos ainda precisam progredir com maior êxito, pois os riscos a longo prazo e os mecanismos farmacológicos da suplementação com o resveratrol ainda não são totalmente compreendidos.

Palavras-chave: resveratrol; antioxidantes; aterosclerose; biodisponibilidade; nanocarreadores.

ABSTRACT

The present work is a literature review study that aims mainly to highlight the benefits of using resveratrol in the prevention of atherosclerosis, its role as an antioxidant molecule and to discuss its bioavailability and solubility in association with the research of new systems of nanocarrier-based release. Studies have shown that resveratrol exerts its antioxidant mechanism by increasing the production of nitric oxide in endothelial cells, positively regulating the expression of the enzyme endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and preventing its uncoupling. It also acts to bring oxidative stress to endothelial and muscle cells by inhibiting the synthesis of endothelin-1, in addition to regulating the NADPH oxidase pathway, providing the generation of reactive oxygen species (ROS) by modulating its complex activity. Regarding its toxicity, resveratrol has an acceptable daily intake of 0.3 mg·kg⁻¹·day⁻¹ or 18 mg per day. Resveratrol therapy can be beneficial in combating atherosclerosis, as it reduces the expression of leukocyte adhesion molecules, which are directly linked to the development of atheroma plaques. It also acts at various stages of atherosclerosis development by regulating lipid metabolism, inhibiting inflammatory expansion and decreasing oxidative stress, thus modulating a signaling pathway called *Transforming Growth Factor/Extracellular Signal-Regulated Kinase* or TGF/ERK. Finally, we discuss nanocare-based drug delivery systems, which were designed to increase the bioavailability and cellular uptake of resveratrol and also to be applied with a view to improving its solubility and reducing the risk of its toxicity. From these studies, it is established that resveratrol is important in the treatment of atherosclerosis and exerts antiatherosclerotic effects through the combination of several pathways. However, there are some limitations regarding its clinical therapeutic potential associated mainly with its low absorption rate, rapid metabolism, low solubility and low bioavailability *in vivo*. Currently, despite the improvements provided by new drug delivery systems, such as those based on nanocarriers, clinical trials are still progressing with greater success, as the long-term risks and pharmacological mechanisms of resveratrol supplementation are not yet fully understood.

Keywords: resveratrol; antioxidants; atherosclerosis; bioavailability; nanocarriers.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AT	Aterosclerose
Anti-AT	Antiaterosclerose
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças Cardiovasculares
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
ENOS	Enzima Óxido Nítrico Sintase Endotelial
HDL-C	Colesterol Lipoproteína de Densidade
Alta H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular
1. IL	Interleucina
LDL-C	Colesterol Lipoproteína de Densidade
Baixa LpPLA ₂	Fosfolipase A ₂ Associada a Lipoproteína
MEF2A	Fator Intensificador de Miócitos 2A
NO	Óxido Nítrico
PAMAM	Poli (amidoamina)
PLGA	Poli (ácido láctico-coglicólico)
PQM	Proteína quimiotática de
monócitos	
PCSAK9	Proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9
PPARs	Receptores Ativados por Proliferadores de
Peroxissoma RES	Resveratrol
RIM	Razão entre as áreas íntima e medial
SREBP-1c	Fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1-
c TMAO	N-óxido de trimetilamina
TGF/ERK	Fator de Crescimento Transformador/Quinase Regulada por
	Sinal Extracelular
TRL-4	Receptor Semelhante a toll-4
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral
alfa TRANS-RES	Trans-resveratrol
VCAM	Molécula de adesão celular vascular
VLDL-C	Colesterol Lipoproteína de Densidade muito Baixa

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	08
1.1	OBJETIVOS.....	09
2	DESENVOLVIMENTO.....	10
2.1	Metodologia.....	10
2.2	Revisão bibliográfica.....	10
2.2.1	Síntese e fontes do resveratrol.....	11
2.2.2	Mecanismos antioxidantes do resveratrol.....	13
2.2.3	O papel do resveratrol como molécula anti-envelhecimento.....	15
2.2.4	O resveratrol e a questão da toxicidade.....	15
2.2.5	Aterosclerose.....	16
2.2.6	O mecanismo aterosclerótico segundo a hipótese oxidativa.....	16
2.2.7	Evidências da proteção mediadora do resveratrol em doenças cardiovasculares ateroscleróticas.....	18
2.2.8	O resveratrol e a questão da baixa biodisponibilidade.....	21
2.2.9	Características farmacocinéticas do resveratrol.....	22
2.3	Abordagens inovativas para melhorar a biodisponibilidade do resveratrol.....	23
2.3.1	Sistemas de liberação de fármacos baseados em nanocarreadores.....	23
2.3.2	Dendrímeros e sua aplicação no resveratrol.....	24
2.3.3	Nanopartículas Poliméricas e sua aplicação no resveratrol.....	26
2.3.4	Lipossomas e sua aplicação no resveratrol.....	28
3.	CONSIDERAÇÕES FINAIS e CONCLUSÃO.....	30
4.	REFERÊNCIAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Um dos polifenóis mais estudados nos últimos tempos é o resveratrol (3,5,4-triidroxiestilbeno, RES). O interesse na pesquisa desse composto surgiu quando se começou a estudar a relação das uvas e do vinho tinto com as doenças cardiovasculares (DCV) na população francesa, observando-se que esta, apesar do elevado consumo de gordura saturada, apresentava baixos índices de doenças coronarianas, descoberta que ficou conhecida como o “*paradoxo francês*” (RENAUD & LORGERIL, 1992). Vários estudos epidemiológicos mostraram uma clara associação entre o consumo de polifenóis (principalmente o resveratrol), presentes não só no vinho, mas também no suco de uva e na casca e sementes da fruta e a queda na ocorrência de DCV (MANACH; MAZUR; SCALBERT, 2005).

Explorando esse paradoxo, pretende-se no presente estudo abordar os principais aspectos do resveratrol associados à inibição aterogênica e discutir a respeito dos sistemas de liberação de fármacos baseados em nanocarreadores como uma alternativa promissora para superar o problema da baixa biodisponibilidade desse polifenol.

A princípio, apresentam-se as fontes de alimentos nos quais o resveratrol pode ser encontrado em maior abundância, a via sintética de ativação do composto (LAZZAROTTO & GUEDES, 2015), as formas isoméricas de ocorrência (SALEHI *et al.*, 2018; CATALGOL *et al.*, 2012), sua função como conservante natural de frutas durante o armazenamento (PANNU & BHATNAGAR, 2019; BERTOZZI *et al.*, 2019) e suas características estruturais dentro da classe dos polifenóis, conhecidos por serem ótimos antioxidantes.

Em um segundo momento, aborda-se a ação antioxidante do composto, principalmente como promotor da produção de óxido nítrico nas células endoteliais advinda da regulação positiva da atividade enzimática da sintase endotelial de óxido nítrico (eNOS), enfocando sua ação como inibidor da geração de radicais livres de oxigênio e das espécies reativas de oxigênio (ERO).

Como molécula antienvhecimento, destaca-se sua capacidade em garantir proteção contra a peroxidação lipídica e a carbonilação de proteínas e também em recuperar a homeostase celular redox durante o envelhecimento, induzindo a expressão de enzimas antioxidantes e agindo como sequestrador de uma série de ERO.

No que se refere à sua toxicidade, aborda-se nessa revisão a dose considerada segura para o consumo humano juntamente com os possíveis riscos da administração de doses elevadas.

Em seguida, chega-se ao tema central do trabalho, onde se discute sobre o potencial antiaterogênico do RES, elucidando os principais efeitos que esse composto exerce no organismo para conseguir reduzir a aterosclerose. Foi enfocada a capacidade do RES causar a diminuição da

expressão de moléculas de adesão leucocitária, as quais estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de placas de ateromas, exercendo também um papel terapêutico crucial na inibição da via de sinalização TGF/ERK, uma cascata de sinais bioquímicos que regula fatores de caráter patofisiológicos essenciais para o surgimento da aterosclerose. Destaca-se também outro aspecto da relevância do resveratrol, qual seja, sua capacidade em agir como inibidor da formação da neointima após lesão arterial.

Por fim, analisa-se a questão da baixa biodisponibilidade do RES, fator crucial que impacta negativamente no alcance de efeitos terapêuticos mais pronunciados em humanos, discutindo-se a respeito da rápida biotransformação de seus conjugados no metabolismo de primeira passagem, abordando-se também o fenômeno da recirculação enterohepática. Nesse viés, investiga-se o processo de projeção de sistemas de liberação baseados em nanocarreadores e suas amplas vantagens sobre os sistemas carreadores tradicionais.

1.1 - OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo rever o potencial terapêutico do RES no manejo da aterosclerose, enfocando mais especificamente sobre os seguintes aspectos: (i) os principais experimentos e informações que suportam sua ação antiaterogênica; (ii) os benefícios da sua ação antioxidante e os efeitos que tal molécula exerce na redução do estresse oxidativo; (iii) a investigação na busca por sistemas de liberação alternativos, os chamados nanocarreadores, como possível solução para superar a questão da baixa biodisponibilidade do RES no organismo, em especial os dendrímeros, as nanopartículas poliméricas e os lipossomas.

2. DESENVOLVIMENTO

A partir da ideia inicial projetada no tema do trabalho, a pesquisa se desenvolveu sobretudo em torno de evidências experimentais e de descobertas que comprovassem o efeito benéfico e cardioprotetor do resveratrol na redução e inibição da aterosclerose, lançando mão, inevitavelmente, de ampla gama de termos técnicos necessários à melhor elucidação da problemática trazida à luz, bem como se estendeu ao longo da pesquisa a respeito dos mecanismos antioxidantes exercidos por esse reconhecido polifenol, buscando enfatizar seu efeito antienvhecimento e caracterizar sua dose em termos de toxicidade e segurança para o consumo humano. Por fim, visando consolidar de modo mais completo o assunto, a pesquisa avançou na procura por estudos que pudessem melhor esclarecer a questão da baixa biodisponibilidade e solubilidade do resveratrol no organismo humano, demonstrando, de modo sucinto, como a utilização dos nanocarreadores e das soluções experimentais verificadas nos estudos clínicos *in vitro* poderiam ser úteis para solucionar esses inconvenientes e como estas poderiam ser aplicadas com maior sucesso nos estudos clínicos *in vivo*.

2.1 METODOLOGIA

A metodologia utilizada na pesquisa foi a revisão bibliográfica qualitativa. Para tanto, foi feita uma triagem de artigos publicados em diversas bases de dados on-line nos últimos cinco anos (como PubMed, Scielo, *Science Direct*, dentre outros) com os descritores “resveratrol & doenças cardiovasculares”, “resveratrol & biodisponibilidade”, “resveratrol & efeitos antioxidantes”, nas línguas inglesa e portuguesa, selecionando-se os mais apropriados. Foram excluídos artigos repetidos e aqueles que não mencionavam resultados explícitos.

2.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Com o advento do Paradoxo Francês proposto por Renaud e Lorgeril em 1992, o RES passou a ser apontado com a molécula que poderia explicar os efeitos cardioprotetores observados até então no vinho tinto, chegando inclusive a ser considerado como o composto de vinho mais eficaz com relação à prevenção da doença coronariana em virtude das suas propriedades antioxidantes e de seus diversos mecanismos, como alterações no perfil lipídico, redução da resistência à insulina e diminuição do estresse oxidativo (Castaldo *et al.* 2019).

Nesse viés, a pesquisa se concentrou em demonstrar que o modo de proteção do RES sobre o sistema cardiovascular é multidimensional (BANEZ *et al.* 2020), isto é, age de múltiplas formas, visto que ele atua de modo direto e indireto sobre alvos moleculares que provocam o desencadeamento do estresse oxidativo, da inflamação e do dano endotelial, fatores sabidamente decisivos para o desenvolvimento e instalação de DCV, além de exercer um efeito vasoprotetor advindo da regulação positiva da eNOS com a subsequente produção de ON a partir de células

endoteliais, promovendo, dessa forma, a inibição da agregação plaquetária.

Já no que tange ao hipotético efeito terapêutico exercido pelo RES sobre a AT ao inibir a via de sinalização TGF/ERK, procurou-se demonstrar, através do estudo conduzido por Guo, Zhou e Xie (2022), que a melhoria ocorre na medida em que essa via é responsável pela regulação de fatores cruciais para o desenvolvimento dessa anomalia, como a regulação patofisiológica da proliferação celular da musculatura vascular lisa e a resposta inflamatória, de tal maneira que o RES atuaria em vários estágios do desenvolvimento da AT através da regulação do metabolismo lipídico, inibição da expansão inflamatória e diminuição do estresse oxidativo, modulando, assim, a via de sinalização TGF/ERK

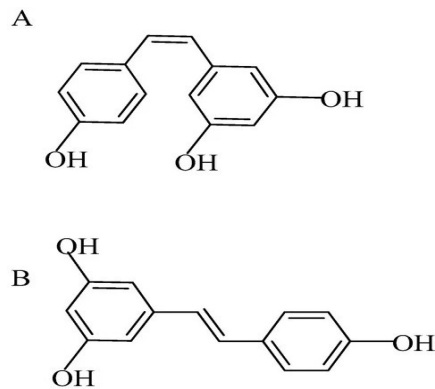
2.2.1 SÍNTESE E FONTES DO RESVERATROL

O resveratrol (RES), composto da classe dos estilbenos, é uma fitoalexina polifenólica vegetal encontrada em uvas, amendoins, plantas medicinais (como o eucalipto) e processados como vinho. A via fenilpropanóide vegetal, que responde a estímulos externos tais como estresse hídrico, lesões, infecções bacterianas, fungicidas ou radiações ultra-violeta (UV) entre outros fatores, resulta em sua produção como um metabólito secundário (PANNU & BHATNAGAR, 2019; BERTOZZI *et al.*, 2019). A estilbeno sintetase é a principal enzima na biossíntese do RES, a qual responde aos fatores exógenos citados. Essa enzima catalisa a reação entre a molécula p-cumaril-coenzima A e três moléculas de malonil-coenzima A, resultando na síntese do RES (LAZZAROTTO & GUEDES, 2015).

Nas plantas, o RES está presente em sua maior parte na conformação *trans*, por ser a conformação mais estável e fisiologicamente a mais ativa, apresentando em sua estrutura química dois anéis fenólicos ligados entre si por uma ligação dupla de estireno. Os isômeros *cis*- (Z) e *trans*- (E), mostrados na Figura 1, foram detectados no vinho em concentrações variáveis, de 0,1 à 7 mg/L e de 0,7 à 6,5 mg/L, respectivamente. Essa variabilidade se deve principalmente a cultivares de uva, origem geográfica, prática enológica e ao tipo de vinho (SALEHI *et al.*, 2018; CATALGOL *et al.*, 2012).

Descobriu-se que, além de funcionar como um pesticida natural, o *trans*-RES pode também auxiliar na conservação de frutas durante o armazenamento, propriedade essa advinda do seu efeito antioxidante, o que o torna não só possuidor de imensas propriedades farmacológicas, mas também um grande aliado no manejo e proteção das plantas contra estresses externos (PANNU & BHATNAGAR, 2019; BERTOZZI *et al.*, 2019).

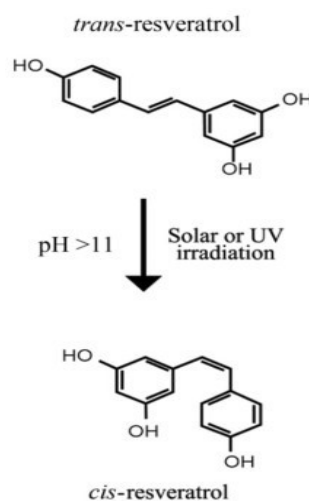
Figura 1 - Estrutura química dos dois estereoisômeros do resveratrol



A: cis- resveratrol; B: trans- resveratrol. Fonte: RAJ *et al.*, 2021

A razão para a maior atividade biológica da forma *trans* é o menor impedimento estérico de substitutos nessa forma, comparada à forma *cis*. A isomerização da forma *trans* para a *cis* ocorre tanto em um pH maior que 11 quanto por radiação solar ou UV (PANNU & BHATNAGAR, 2019), como mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Estrutura química e fatores conhecidos da isomerização do trans-resveratrol em cis-resveratrol



Fonte: RICCIO *et al.*, 2019.

Aproximadamente 72 espécies de plantas distribuídas por 31 gêneros e 12 famílias são capazes de sintetizar esse composto fenólico (TOSUN; INKAYA, 2009). Dentre essas espécies encontram-se o amendoim (*Arachis hypogaea*), o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*) e a uva (*Vitis vinífera* e *Vitis labrusca*). Alguns outros alimentos possuem concentrações baixas de *trans*-resveratrol, como: mirtilo, uvas de outras espécies, cacau, chocolates, morango (LEAL *et al.*, 2017). O vinho tinto contém uma quantidade maior de polifenóis em relação ao vinho branco, sendo a concentração de RES até seis vezes maior, chegando a 14,3 mg/L (MUKHERJEE; DUDLEY; DAS, 2010). As uvas roxas (*Vitis vinífera*) são as principais fontes de polifenóis na dieta humana (SÉFORA-SOUZA; DE ANGELIS-PEREIRA, 2013). Devido à dificuldade nos processos de

extração, isolamento e purificação, é possível produzir o RES através de síntese biotecnológica usando bactérias tais como *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Corynebacterium glutamicum*, e fungos (THAPA *et al.*, 2019).

Outras fontes importantes de produção desse polifenol são fungos, incluindo *Botryosphaeria*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Mucor* e *Alternaria*, sendo que as concentrações finais são variáveis dependendo da espécie produtora (AGGARWAL *et al.*, 2004; SHI *et al.*, 2012; THUC *et al.*, 2012).

Como se torna difícil prever a quantidade exata de RES devido à variabilidade de fatores externos que influenciam sua produção, a maioria dos estudos tem trabalhado com suplementação por meio de cápsulas e tabletes, visando atingir a quantidade ideal, que não é ofertada pela dieta (MATOS *et al.*, 2012; CHANG *et al.*, 2015).

Os compostos fenólicos são responsáveis pelos aspectos organolépticos dos vinhos tintos e sucos de uva como cor, sabor amargo e adstringente, aroma, e também são a maior fonte de substâncias antioxidantes, como o RES (DOS SANTOS LIMA *et al.*, 2014).

Como relatado por Baur *et al.*, (2006), o isolamento do RES ocorreu pela primeira vez, em 1940, do heléboro branco (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) e, posteriormente, de raízes de uma planta usada na medicina tradicional chinesa e japonesa, a *Polygonum cuspidatum*, quando o polifenol foi classificado como fitolaxina. Foi apenas em 1992, com o advento do termo que ficou reconhecido como o “Paradoxo Francês” (RENAUD & LORGERIL), que o RES foi apontado como a molécula que poderia explicar os efeitos cardioprotetores do vinho tinto. Desde então, conforme apontam Séfora-Sousa e De Angelis-Pereira (2013), surgiram inúmeros trabalhos afirmando que o RES pode prevenir ou diminuir a progressão da hipertensão, aterosclerose, obesidade, diabetes, câncer, doença de Alzheimer, entre outras enfermidades.

Castaldo *et al.* (2019) consideram o RES o composto de vinho mais eficaz com relação à prevenção da doença coronariana devido às suas propriedades antioxidantes, cujos mecanismos cardioprotetores incluiriam alterações no perfil lipídico, redução da resistência à insulina e diminuição do estresse oxidativo causado pelo colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).

2.2.2 MECANISMOS ANTIOXIDANTES DO RESVERATROL

A maior parcela das reações metabólicas do organismo humano é realizada na presença de oxigênio, ou seja, em meio aeróbio, e isso conduz inexoravelmente à produção de inúmeras ERO. Associado a isso, conceitua-se o estresse oxidativo como um desequilíbrio entre a geração de ERO e as defesas antioxidantes do organismo (LEAL *et al.*, 2017).

Grande parte das ERO produzidas no organismo são resultantes da produção de energia nas mitocôndrias, evento no qual, durante o transporte de elétrons na membrana interna mitocondrial,

pode ocorrer escape de elétrons, com formação do radical ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o qual sofre dismutação para peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ambas espécies oxidantes que, em baixa concentração são tolerados pelas células e utilizadas em sinalizações celulares específicas. Outras fontes celulares também são importantes produtoras de ERO, como células da série branca do sangue, quando os oxidantes atuam na fagocitose. A parede vascular possui vários sistemas de enzimas produtoras de ERO, dentre elas a via da NADPH oxidase, xantina oxidase, enzimas da cadeia respiratória mitocondrial e a atuação da eNOS. Portanto, a produção de oxidantes é uma necessidade para o controle da homeostase (BARBOSA *et al.*, 2010).

Normalmente, o organismo controla a concentração dessas espécies oxidantes, principalmente por meio da produção de enzimas que catalisam reações de inativação de radicais, atuando em consonância com a função primordial do sistema antioxidante que é, segundo Barbosa *et al.* (2010, p. 632), “inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres ou das espécies reativas não-radicais”.

Conforme a classificação usualmente adotada que divide o sistema de defesa antioxidante em sistema enzimático e não-enzimático, este último é constituído por uma grande variedade de substâncias antioxidantes, as quais podem ser de origem endógena ou dietética (BARBOSA *et al.*, 2010), logo, pode-se inferir que o RES se enquadra no perfil de substâncias dietéticas antioxidantes tendo em vista as suas propriedades. Conforme notam Séfora-Sousa e De Angelis-Pereira (2013), os polifenóis de uvas e vinho tinto (principalmente o RES) atuam prevenindo ou reduzindo o estresse oxidativo por meio da atividade *scavenger* de radicais livres, complexação com metais oxidantes, associação com o LDL-C, aumentando sua resistência à oxidação e, ainda, provocando o aumento de antioxidantes endógenos por meio da modulação da atividade de enzimas-chave na defesa antioxidante. Simultaneamente, as enzimas Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Glutathione Peroxidase (GPx) agem por meio de mecanismos de prevenção, impedindo e/ou controlando a formação de radicais livres e espécies não-radicalares envolvidas com a iniciação das reações em cadeia que culminam com a propagação e amplificação do processo e, conseqüentemente, com a ocorrência de danos oxidativos (BARBOSA *et al.*, 2010).

Em situações fisiológicas, a eNOS produz óxido nítrico, que exerce função vasodilatadora no endotélio. Em situações patológicas, a eNOS pode se tornar disfuncional, produzindo maior concentração de ERO. Em tal situação, conforme apontam Li, J. *et al.* (2019), o RES atua aumentando a produção de óxido nítrico (NO^{\bullet}) nas células endoteliais, regulando positivamente a expressão da eNOS, estimulando sua atividade enzimática e prevenindo o seu desacoplamento. Ao mesmo tempo, o RES atua inibindo a síntese de endotelina-1 (que é o principal membro da família dos peptídeos da endotelina e é uma das substâncias vasoconstritoras mais potentes conhecidas até o momento) e reduzindo o estresse oxidativo tanto nas células endoteliais quanto nas células musculares lisas. Já com relação à via da NADPH oxidase, o RES regula negativamente sua

expressão, modulando a atividade desse complexo, diminuindo a produção do ânion superóxido (PARSAMANESH *et al.*, 2021).

2.2.3 O PAPEL DO RESVERATROL COMO MOLÉCULA ANTI-ENVELHECIMENTO

Sabe-se que o estresse oxidativo contribui para o processo de envelhecimento, bem como para a ocorrência e desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade. Fatores como a peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e sistema imune comprometido induzido por excesso de ERO comprometem gradativamente as funções e estruturas celulares, provocando, por fim, a senescência celular e acelerando o processo de envelhecimento (LIGUORI *et al.*, 2018; KOROVILA *et al.*, 2017).

Nesse viés, diversos estudos mostraram que o RES pode inibir ou, ao menos, diminuir a instalação do estresse oxidativo, exercendo assim um efeito antienvhecimento. Por exemplo, foi demonstrado através de um experimento *in vitro* que o RES é capaz de ativar o sistema redox da membrana plasmática e o sistema redutase do radical livre ascorbato em modo dependente da dose, garantindo proteção contra a peroxidação lipídica e a carbonilação de proteínas e recuperando o equilíbrio celular redox durante o envelhecimento.

Demonstrou-se, ainda, que o RES inibe a formação de radicais livres de oxigênio ao inibir a NADPH de fagócitos e, subsequentemente, a produção de ERO (BANEZ *et al.*, 2020). Paralelamente, o RES induz a expressão de enzimas antioxidantes e seus substratos, age como sequestrador de uma série de oxidantes como radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$), H_2O_2 e peroxinitrito (OONO^-) e, portanto, contribui para a redução geral do estresse oxidativo.

2.2.4 O RESVERATROL E A QUESTÃO DA TOXICIDADE

Em um estudo feito pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), o RES foi considerado como sendo *Genericamente Reconhecido como Seguro*, não apresentando toxicidade sistêmica nem tópica ao longo de 90 dias. Nenhum efeito adverso foi observado com $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ e apresenta uma ingestão diária aceitável de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$. A mesma agência também estimou que uma ingestão diária de $0,07 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ ao longo da vida é considerada segura e que os consumidores regulares de vinho tinto provavelmente ingerem $4,0 \text{ mg RES/dia}$ e absorvem cerca de $0,067 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$ (RICCIO *et al.*, 2019).

Não obstante essas tentativas de se identificar uma dosagem precisa do RES em humanos, sugere-se que o seu intervalo real de concentração biologicamente efetivo em experimentos *in vivo* ainda precisa ser determinado, pois neles se observou que o RES parece ter uma faixa de dosagem eficaz *in vitro* (faixa micromolar em meios de cultura celular) diferente da sua biodisponibilidade *in vivo* (faixa nanomolar no sangue), tornando difícil identificar a faixa de concentração biologicamente eficaz na qual este composto deva ser administrado.

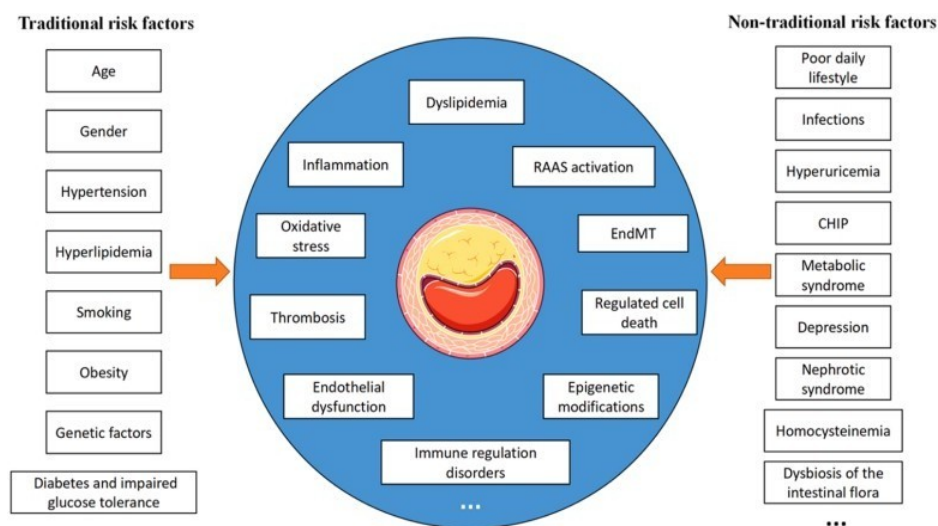
Paralelamente a isso, notou-se que o RES apresenta caráter hormético, isto é, exibe respostas bidirecionais/bifásicas de uma célula ou organismo a estresses químicos ou outros fatores externos, sendo caracterizado por estímulos em doses baixas (normalmente associado a efeitos benéficos) e inibição em doses elevadas (associado a efeitos tóxicos) (SHAUTO *et al.*, 2020). Por exemplo, em um estudo no qual se administrou RES durante quatro semanas a pacientes constatou-se que doses de 1000 a 3000 mg/kg/dia induziram à toxicidade renal (ibidem, 2020). Em outras palavras, muitas das respostas dose-dependentes induzidas por RES, *in vitro* e *in vivo*, levam a respostas positivas em doses baixas e respostas negativas em doses altas. No entanto, atualmente os efeitos horméticos associados ao RES ainda são um assunto controverso (SHAUTO *et al.*, *loc. cit.*).

2.2.5 ATEROSCLEROSE

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia,

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Em geral, as lesões iniciais, denominadas estrias gordurosas, formam-se ainda na infância e caracterizam-se por acúmulo de colesterol em macrófagos. A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, hipertensão arterial ou tabagismo (SBC, 2017).

A Figura 3 abaixo ilustra os riscos de desenvolvimento de arterosclerose.



Fonte: GUO, ZHOU e XI, 2022, p. 03.

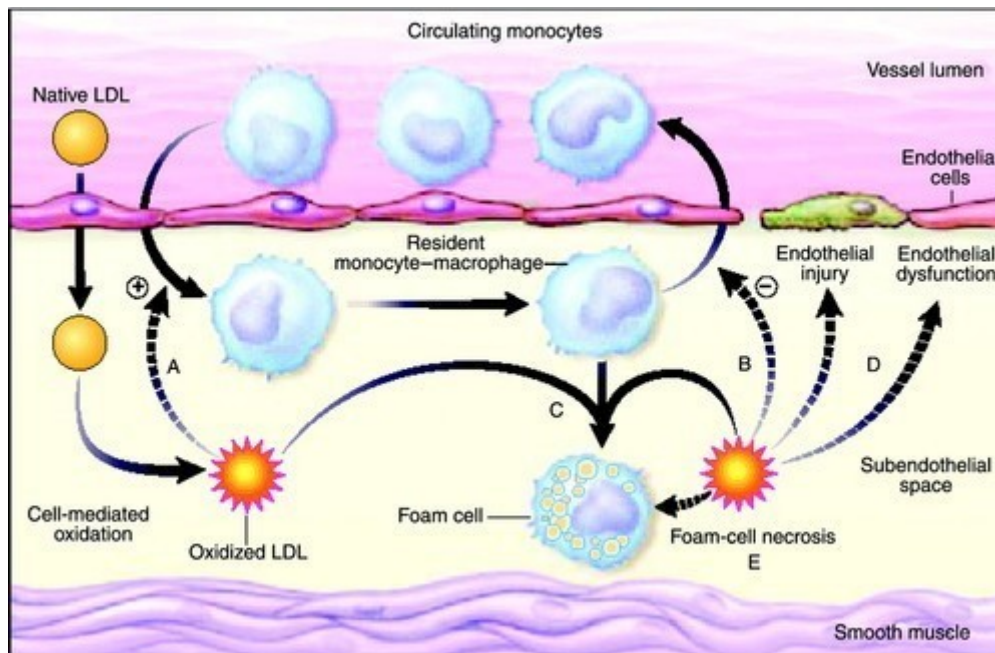
2.2.6 O MECANISMO ATEROSCLERÓTICO SEGUNDO A HIPÓTESE OXIDATIVA

A hipótese oxidativa de instalação da aterosclerose propõe que o LDL-C nativo, ao penetrar na íntima do vaso, sofre oxidação, o que ocorre pela ação das enzimas mieloperoxidases,

lipoxigenases e/ou diretamente por ação de ERO, como o $O_2^{\bullet-}$ e o H_2O_2 . Pelo fato de o LDL-C oxidado apresentar caráter citotóxico, este causa o aparecimento de lesões nas células endoteliais (STEINBERG *et al.*, 1989; HANSSON; HERMANSSON, 2011; ROCHA; LIBBY, 2009). Como resposta para contornar tal agressão, são sintetizadas moléculas de adesão para leucócitos/monócitos, como molécula de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão vascular (VCAM-1) e e-selectina, as quais atuam promovendo adesão destas células junto ao vaso.

Os monócitos, após aderidos, migram para a camada íntima da artéria em resposta a estímulos quimioatraentes, especialmente a proteína quimiotática para monócitos-1 (MCP-1), onde se diferenciam em macrófagos (HANSSON; LIBBY, 2006; AGRAWAL *et al.*, 2010). O LDL-C oxidado é então reconhecido por receptores *scavengers* localizados nos macrófagos que, ao fazerem a internalização dessa lipoproteína, transformam-se em células espumosas ou células gordurosas que darão origem ao ateroma (BROWN; GOLDSTEIN, 1983; ROCHA; LIBBY, 2009). Como os receptores do LDL-C oxidado não apresentam *feedback* em resposta ao excesso de colesterol celular, isso induz a um excessivo acúmulo desse lipídeo, agravando o quadro da aterosclerose (STEINBERG; WITZTUM, 2010).

A Figura 4 sumariza a hipótese da ação do LDL-C oxidado na origem da placa aterosclerótica.



Fonte: STOCKER e KEANEY JR, 2004, p. 1388.

2.2.7 EVIDÊNCIAS DA PROTEÇÃO MEDIADORA DO RESVERATROL EM DOENÇAS CARDIOVASCULARES ATEROSCLERÓTICAS

Segundo Banez *et al.*, (2020, p. 13), “o RES protege o sistema cardiovascular de forma multidimensional. Como evidenciado por um número substancial de estudos, o estresse oxidativo, a inflamação e o dano endotelial são contribuintes significativos para o desenvolvimento de DCV”. O RES atua direta e indiretamente em alvos moleculares para estimular a produção endotelial de óxido nítrico, reduzir o estresse oxidativo, inibir a inflamação vascular e prevenir a agregação plaquetária. Vários estudos *in vitro* suportam a capacidade antioxidante do RES, sendo importante notar que “os efeitos vasoprotetores desse composto são conferidos pela regulação positiva da eNOS e subsequente produção de ON a partir de células endoteliais, além de exercer efeitos cardiovasculares benéficos pela inibição da agregação plaquetária” (BANES *et al.*, *loc. cit.*).

Embora o mecanismo exato ainda não tenha sido identificado, estudos demonstram que os eventos de sinalização celular incluem inibição da via da proteína quinase ativada pelo mitógeno p38; ativação de NO^{*}/monofosfato de guanosina cíclico com resultante inibição da fosfolipase C e proteína quinase C, levando assim à diminuição da concentração intracelular de cálcio e/ou à queda da formação de radicais livres e, finalmente, inibição da agregação plaquetária.

O RES é considerado uma molécula de interesse no manejo dos fatores de risco da aterosclerose, tanto em seu desenvolvimento quanto na sua progressão, devido à sua ação multifacetada. Foi demonstrado que o RES reduz os fatores de risco da aterosclerose, como o colesterol total (CT), o LDL-C, o colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C), a apolipoproteína-B (Apo B), a lipoproteína-A (Apo A), os ácidos livres de gordura (AGL) e os triglicerídeos (TG) (ABE *et al.*, 2018). Ele também aumenta o nível do “colesterol bom” como é o caso do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C). O RES também pode reduzir o colesterol LDL-C oxidado devido à sua ação antioxidante. Curiosamente, o tratamento com RES também reduz a progressão da formação de estrias gordurosas em camundongos ApoE (-/-) sob uma dieta padrão, sugerindo seu potencial anti-aterogênico (DO *et al.*, 2008). Em trabalho realizado por Zhou *et al.* (2020), o RES evitou níveis mais elevados de CT, TG, LDL-C e HDL-C e reduziu a lesão aterosclerótica induzida por dieta rica em gordura e lipopolissacarídeo, confirmando ainda mais seu potencial hipolipemiante e antiaterosclerótico.

Conforme apontam Figueira e Zanchett (2019), a terapia com RES pode ser benéfica no combate da aterosclerose, uma vez que diminui a expressão de moléculas de adesão leucocitária, as quais estão diretamente ligadas ao desenvolvimento de placas de ateroma.

Notavelmente, em camundongos ApoE $-/-$ ¹, o RES também reduziu a aterosclerose induzida pelo N-óxido de trimetilamina (TMAO), diminuindo os níveis de TMAO através da redução da trimetilamina (TMA), alterando a microbiota intestinal desses animais (CHEN *et al.*, 2016). Em espécies superiores, como coelhos, o RES foi capaz de produzir efeitos favoráveis, como a redução dos níveis de CT, LDL-C, fosfolipase A2 associada à lipoproteína e creatinina em coelhos alimentados com uma dieta rica em gordura (XU *et al.*, 2020). Em coelhos alimentados com dieta hipercolesterolêmica, tanto o vinho tinto desalcoholizado quanto o RES reduziram o tamanho e a densidade das placas ateroscleróticas e também a espessura da camada íntima e melhoraram a dilatação mediada por fluxo sem alterar o perfil lipídico. Portanto, é possível que o RES reduza o risco de aterosclerose mesmo quando esse polifenol não afetar os níveis de lipídeos (RAJ, 2021).

Em um estudo feito por Guo, Zhou e Xie (2022), foi proposta a hipótese de que o RES poderia melhorar a AT em pacientes ao exercer um papel terapêutico que consistia em inibir a via de sinalização TGF/ERK, desempenhando, portanto, um importante papel anti-AT. A explicação proposta sugere que a via de sinalização TGF/ERK está envolvida na regulação patofisiológica da proliferação celular da musculatura lisa vascular e na resposta inflamatória, fatores centrais para o desenvolvimento da AT. Nessa ocorrência, o RES atuaria em vários estágios do desenvolvimento da AT através da regulação do metabolismo lipídico, inibição da expansão inflamatória e na diminuição do estresse oxidativo, modulando, assim, a via de sinalização TGF/ERK.

Além disso, o RES pode atuar de outras maneiras para exercer seu papel anti-AT. Por exemplo, na regulação lipídica, o mecanismo do RES consiste em inibir a esteatose e a expressão da proteína convertase subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9)² ao regular negativamente a expressão do fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol 1-c (SREBP-1c³ (JING *et al.*, 2019) e também através da ativação do efluxo de colesterol via ativação do receptor alfa-gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR α/γ)⁴ (YE *et al.*, 2019), sendo que estudos recentes sugerem que a ativação do PPAR γ pode diminuir a progressão da aterosclerose e desempenhar um potencial alvo terapêutico no tratamento da dislipidemia (TAVARES, HIRATA M. e HIRATA R., 2007).

Como anti-inflamatório, o RES atua inibindo as substâncias pró-inflamatórias lipídicas ao reduzir os níveis de fosfolipase A2 associada a lipoproteína (Lp-PLA2)⁵ (XU *et al.*, 2020); age no bloqueio da adesão de monócitos ao inibir a expressão de ICAM-1⁶ (SEO, 2019); inibe a reposta imunoinflamatória ao inibir a ativação e proliferação das células CD4+T e regula a secreção de

¹ O que significa que esses camundongos são espontaneamente hipercolesterolêmicos.

² Proteína que promove a degradação de receptores hepáticos de LDL, levando à hipercolesterolemia.

³ Proteína de ligação ao elemento regulador do esterol.

⁴ Fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares que regulam a homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação.

⁵ Lipoproteína envolvida no desenvolvimento da aterosclerose e no risco de desenvolver doença coronariana.

citoquinas (ZHOU *et al.*, 2020). Como inibidor da formação da neoíntima, o RES age inibindo a sua formação após lesão arterial ao aumentar a expressão de eNOS e a fosforilação (BRENN *et al.*, 2012). Como inibidor da trombogênese o RES suprime a resposta inflamatória mediada por receptor semelhante a toll-4 (TLR4)⁷ e contribui para prevenir a trombose (SUN *et al.*, 2018). Como melhorador da disfunção endotelial e da proteção endotelial vascular o RES atua prevenindo a disfunção endotelial induzida pela dislipidemia ao ativar a expressão de eNOS (LI *et al.*, 2019); o RES também protege a célula vascular endotelial ao aumentar a regulação da expressão do fator intensificador de miócitos 2A (MEF2A), que é um gene codificador de proteína (LIU *et al.*, 2022).

Buscando avaliar os possíveis efeitos antiinflamatórios e antiaterogênicos do RES, Matos *et al.* (2011) conduziram um experimento em um modelo animal de aterosclerose no qual vinte coelhos brancos adultos do sexo masculino foram selecionados e divididos em dois grupos: grupo controle (GC), 10 coelhos; e grupo Resveratrol (GR), 10 coelhos, sendo eles alimentados com uma dieta hipercolesterolêmica por 56 dias. Para a dieta do GR, o RES (2mg/kg peso/dia) foi adicionado do 33º ao 56º dia a fim de testar sua capacidade em interferir em lesões ateroscleróticas estabelecidas. Ao final do experimento, os resultados demonstraram que o RES conseguiu inibir a progressão de lesões ateroscleróticas e reduzir a área íntima e a RIM (razão entre as áreas íntima e medial), ficando demonstrado que não houve o aparecimento de lesões avançadas no arco aórtico e nem na aorta descendente nos animais do GR.

Já com relação à probabilidade de lesões entre os grupos, observou-se que 70% dos animais presentes no GC apresentaram lesões ateroscleróticas avançadas (tipos III, IV e V) no arco aórtico e na aorta descendente, enquanto que 100% dos animais presentes no GR apresentaram lesões ateroscleróticas leves (tipos I e II) ou não apresentaram nenhuma lesão no arco aórtico e na aorta descendente. Por fim, notou-se que a área íntima apresentou-se significativamente menor no GR do que no GC.

Os resultados desse experimento confirmam o potencial terapêutico do RES na medida em que este possui propriedades antiinflamatórias advindas, por exemplo, da inibição da expressão de ICAM-1 e VCAM, a adesão de monócitos às células endoteliais, a inibição da síntese do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e de interleucina 1 beta (IL-1- β) induzida por lipopolissacarídeos (LPS) e a liberação de interleucina seis (IL-6) dos monócitos. Ademais, a migração e a proliferação de células musculares vasculares lisas para a camada íntima demonstra que o RES possui a

⁶ A molécula de adesão intercelular-1 é uma glicoproteína da superfamília imunoglobulina que participa na adesão dos neutrófilos às células endoteliais.

⁷ Agente receptor de patógenos que exerce um papel importante na detecção e reconhecimento destes, levando à ativação das respostas imunes inata e adquirida.

capacidade de agir como inibidor da aterogênese.

2.2.8 O RESVERATROL E A QUESTÃO DA BAIXA BIODISPONIBILIDADE

Uma característica marcante a respeito do RES mencionada por diversos autores é a sua baixa solubilidade e conseqüente baixa biodisponibilidade⁸. Nesse sentido, Raj *et al.*, (2021) destacam que a farmacocinética do RES tem sido extensivamente estudada em humanos e apresenta grande influência na baixa correlação dos resultados *in vivo* com os efeitos demonstrados em estudos *in vitro*.

Ainda segundo Raj *et al.* (2021, p. 03):

A baixa biodisponibilidade da forma livre do RES ingerido é frequentemente considerada como um principal obstáculo na obtenção dos resultados benéficos demonstrados em estudos *in vitro*. Nesse sentido, novas formulações que podem melhorar a baixa solubilidade do RES, associada a uma abordagem de entrega direcionada podem ser de grande auxílio na melhoria da sua biodisponibilidade e eficácia no cenário clínico.

Curiosamente, constatou-se que apesar da baixa biodisponibilidade do RES oral, este possui uma absorção total no intestino da ordem de 70%, percentual relativamente alto em comparação a outros polifenóis. Por outro lado, a biodisponibilidade oral máxima do RES é de apenas 20%, já que a maior parte do RES absorvido no intestino sofre rapidamente conversão em seus conjugados nas células epiteliais intestinais e por metabolismo de primeira passagem, sendo em seguida eliminado pelos rins. Os diferentes metabólitos, juntamente com fragmentos de RES inalterados, ou seja, 2 resveratrol monoglicuronídeos, 2 monossulfatos e glicuronídeo e sulfato de diidroresveratrol foram identificados após administração oral e intravenosa de RES marcado com radioisótopo [14C]. Portanto, sugere-se também que esta fase de biotransformação seja um fator limitante na taxa em termos da biodisponibilidade do RES (RAJ *et al.*, 2021).

Diante desse paradigma atual,

São necessários mais ensaios clínicos para aumentar conhecimento sobre como melhorar a biodisponibilidade e identificar mecanismos específicos que exercem os efeitos cardioprotetores do RES, já que essa baixa biodisponibilidade após a suplementação dietética constitui uma barreira potencial para alcançar efeitos terapêuticos (BANEZ *et al.*, 2020).

Nesse viés, o desenvolvimento de formulações adequadas poderia solucionar os problemas relacionados à baixa biodisponibilidade do RES. Por exemplo, descobriu-se que os sistemas carreadores de ciclodextrina foram capazes de melhorar a solubilidade do RES, mas não

⁸ A biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade em que a porção ativa (fármaco ou metabólito) adentra a circulação sistêmica, alcançando, assim, o local de ação.

impactaram muito significativamente na melhoria da sua biodisponibilidade, ao passo que o desenvolvimento de sistemas de liberação capazes de liberar o RES a tecidos alvo ou promover o aumento da sua estabilidade no corpo poderia superar a sua degradação e eliminação prematura no intestino e no fígado e, assim, aumentar a sua biodisponibilidade (RAJ, 2021).

2.2.9 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DO RESVERATROL

Conforme salienta Chimento *et al.*, (2019, p. 03), “apesar de várias investigações terem confirmado que o RES possui efeitos benéficos para a saúde, este composto apresenta características farmacocinéticas peculiares que o tornam de uso limitado”. Em mamíferos, o RES é amplamente metabolizado e rapidamente eliminado e, portanto, apresenta baixa biodisponibilidade. Após a administração oral, o RES é absorvido a nível intestinal por difusão passiva ou por transportadores de membrana e então liberado na corrente sanguínea. Na verdade, no intestino, este composto sofre um metabolismo pré-sistêmico através de glicuronidação de primeira passagem e conjugação com sulfato dos grupos fenólicos e hidrogenação da ligação dupla alifática (GAMBINI *et al.*, 2015). Na corrente sanguínea, o RES pode se ligar à albumina e às lipoproteínas, como LDL, formando assim complexos que, por sua vez, podem ser dissociados na membrana celular onde a albumina e o LDL interagem com os receptores relativos, permitindo a entrada do RES nas células. O metabolismo de Fase II do RES e seus metabólitos ocorre no fígado. Cinco metabólitos diferentes foram detectados na urina: monossulfato de RES, duas formas isoméricas de monoglicuronídeo de RES, monossulfato dihidro-RES, e monoglicuronídeo dihidro-RES (GAMBINI *et al.*, *loc. cit.*).

Além disso, a conjugação extremamente rápida de sulfato pelo intestino/fígado parece ser o fator limitante da taxa na biodisponibilidade do RES. Foi demonstrado que tanto os sulfatos quanto os glicuronídeos podem ser convertidos a RES em tecidos-alvo, como o fígado. Além disso, os metabólitos do RES sofrem recirculação entero-hepática, o que permite sua desconjugação no intestino delgado e reabsorção.

Embora o RES seja rapidamente metabolizado, a administração oral é a via preferida e única viável⁹, exceto para aplicação tópica. Interessante notar que, nessa última via, o RES está sendo pesquisado como um possível agente hipopigmentador, visto ser não somente um inibidor direto da tiroquinase, mas um inibidor indireto também (NA *et al.*, 2019). Sabe-se que a concentração plasmática do RES inalterado depende das dosagens ingeridas (CHIMENTO *et al.*, 2019). Vários estudos pré-clínicos tiveram como objetivo determinar a dose oral apropriada de RES e biodisponibilidade em humanos. Foi demonstrado que uma dose oral de 25 mg de RES resultou em

⁹ Não obstante a via de administração oral do RES ter recebido maior atenção clínica, existe na literatura alguns ensaios que se propuseram a investigar possíveis vias de entrega do RES diversa da tradicional oral, por exemplo, a via intravenosa. Nesse sentido, Smoliga & Blanchard, 2014.

concentração plasmática para RES inalterada na faixa de 1 a 5 ng/mL. Administração de doses mais elevadas (até 5 g) levaram ao aumento do RES inalterado até 530 ng/mL, indicando, como após uma dose elevada de RES, apenas uma pequena quantidade desse polifenol permanece inalterada no plasma. Ainda que o RES pareça ser bem tolerado e seguro, a administração de doses orais mais elevadas não permite melhorar efeitos terapêuticos, mas, em vez disso, pode ser a causa dos efeitos colaterais observados na dose de 1 g/kg (peso corporal), incluindo diarreia, náusea e dor abdominal (BERMAN *et al.*, 2017). Portanto, com base nas descobertas a partir de estudos clínicos, parece que o principal obstáculo que deve ser superado para considerar o RES como um agente terapêutico é sua baixa biodisponibilidade. Por esse motivo, as pesquisas se concentraram em melhorar o perfil farmacocinético do RES (CHIMENTO *et al.*, 2019).

2.3 ABORDAGENS INOVATIVAS PARA MELHORAR A BIODISPONIBILIDADE DO RESVERATROL

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), conforme definido por Amidon *et al.* (1995), insere o RES na segunda classe de medicamentos, a qual se caracteriza por baixa solubilidade em água (~30 mg/L) e alta permeabilidade. Esta classificação fornece uma base teórica para correlacionar a dissolução *in vitro* do medicamento e biodisponibilidade *in vivo*. Como o RES tem uma taxa de dissolução limitada no meio aquoso, um pequeno aumento na solubilidade poderia aumentar significativamente sua biodisponibilidade (AMRI *et al.*, 2012).

Neste sentido, um sistema de liberação que possa facilitar a rápida absorção de uma grande quantidade de RES poderia efetivamente aumentar sua concentração plasmática. Na última década, a fim de melhorar a fraca biodisponibilidade do RES, várias abordagens farmacêuticas foram desenvolvidas. Elas incluem vários sistemas de liberação carregados com o RES, como nanocarreadores lipídicos (micelas, emulsões, lipossomas) e poliméricos (dendrímeros, nanopartículas e dispersões sólidas).

2.3.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS BASEADOS EM NANOCARREADORES

Os nanocarreadores exibem várias vantagens, como proteção da degradação, melhora na absorção em um órgão particular, melhora na biodisponibilidade e na penetração intracelular. Comparado aos sistemas convencionais, os nanocarreadores possuem a vantagem de possuir liberação controlada e entrega direcionada. Já com relação aos aspectos físico-químicos temos que o

tamanho da partícula, o potencial zeta¹⁰ e a modificação da superfície constituem fatores que influenciam nas habilidades de direcionamento dos nanocarreadores. O tamanho dos nanocarreadores também influencia no direcionamento para um órgão ou tecido específico, ou até mesmo na melhora de uma circulação prolongada e na transposição de diversas barreiras biológicas.

Os sistemas de liberação de fármacos baseados em nanocarreadores foram projetados para aumentar a biodisponibilidade do RES, através do aumento da sua solubilidade ou da captação celular. Isso pressupõe um entendimento das propriedades físico-químicas do RES (SINGH, 2020).

Por exemplo, sabe-se que a recirculação entero-hepática pode ser grandemente influenciada pelas propriedades químicas e físicas da própria substância recirculada, cuja absorção é influenciada por enterócitos e hepatócitos durante a circulação através do sistema biliar e do trato intestinal, fenômeno que poderia parcialmente explicar a baixa biodisponibilidade do RES (*ibid.*, 2020).

Uma vez que se supõe que uma das causas da baixa biodisponibilidade do RES esteja associada à sua recirculação enterohepática¹¹, esforços tem sido empreendidos para projetar sistemas de liberação baseados em nanocarreadores capazes de superar essa limitação e direcionar a liberação do fármaco para o local de ação específico (SINGH, *loc. cit.*).

Nesse sentido, nota-se uma necessidade de projetar nanocarreadores de RES com uma eficiência máxima de encapsulação e estabilidade a longo prazo, de modo a potencializar sua capacidade terapêutica e suas propriedades farmacológicas.

Além disso, os nanocarreadores tem sido amplamente usados para aumentar o potencial terapêutico de inúmeras moléculas com baixa solubilidade, melhorando a sua biodisponibilidade, solubilidade e tempo de retenção (EL-SAY e EL-SAWY, 2017).

2.3.2 DENDRÍMEROS E SUA APLICAÇÃO NO RESVERATROL

Dendrímeros são nanocarreadores poliméricos com vários grupos funcionais em sua superfície, os quais aumentam sua funcionalidade e os tornam biocompatíveis, especialmente na liberação do fármaco. Eles exibem propriedades físicas e químicas superiores aos polímeros lineares tradicionais e possuem uma estrutura tridimensional homogênea de tamanho nanométrico compreendendo ramos semelhantes a árvores (SINGH, 2020).

Conforme aponta Aulton (2016), os dendrímeros são polímeros altamente ramificados e são constituídos por meio de uma síntese química controlada, possuindo três elementos principais, que

¹⁰ O potencial zeta é uma medida da magnitude da repulsão ou da atração eletrostática ou das cargas entre partículas, sendo um dos parâmetros fundamentais que, sabidamente, afetam a estabilidade.

¹¹ Ou seja, a circulação do RES a partir do fígado para a bile, seguido da entrada no intestino delgado, a absorção pelo enterócito e transporte de volta para o fígado.

são um núcleo central; a estrutura dendrítica interna, composta por uma estrutura polimérica ramificada construída sobre o núcleo central e a superfície exterior do dendrímero.

Ainda segundo o mencionado autor, os dendrímeros permitem a variação de sua estrutura ao redor da unidade do núcleo, de modo que se pode construir diversas formas e tamanhos, capazes de transportar substância dentro da estrutura ou conjugá-las com a superfície do dendrímero (AULTON, 2016).

Por meio da variação da estrutura do dendrímero em torno da unidade do núcleo, podem ser construídas diferentes formas e tamanhos. Estes possibilitam transportar substâncias dentro da estrutura ou conjugá-las com a superfície do dendrímero (AULTON, *loc. cit.*).

Com relação às finalidades em se desenvolver um dendrímero, o autor esclarece mais detalhadamente:

Os dendrímeros podem ser desenvolvidos para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos, além da liberação destes e do direcionamento. Outras vantagens de dendrímeros sob os conjugados poliméricos são suas várias dimensões monodispersas e a alta capacidade de carreamento de substâncias. Os dendrímeros têm sido investigados por seu potencial de encapsular moléculas de substância dentro da estrutura ou por conjugação do fármaco ao dendrímero. A encapsulação do fármaco dentro do dendrímero pode ser explorada para proteger fármacos lábeis, os quais são rapidamente degradados. Da mesma maneira, os dendrímeros podem agir como agentes solubilizantes para fármacos de baixa solubilidade (semelhantes a micelas) por encapsulamento do medicamento dentro da estrutura do dendrímero que oferece um núcleo hidrófobo e um exterior hidrófilo. O fármaco pode ser retido dentro do dendrímero por simples retenção física ou por interações não ligantes, como interações eletrostáticas. Quando o fármaco é encapsulado dentro do dendrímero, pode-se conseguir a liberação controlada do fármaco por meio de dendrímero desenvolvido para ter degradação desencadeada. No entanto, a capacidade para incorporar fármacos no sistema é fortemente ditada pela arquitetura do dendrímero (AULTON, 2016, p. 751).

O RES apresenta biodisponibilidade oral muito baixa e, do ponto de vista da formulação, baixa solubilidade em água, o que leva à sua má absorção na administração oral. Além da baixa solubilidade aquosa, o RES apresenta baixa estabilidade metabólica e instabilidade em pH alto e é fotossensível (CHAUHAN, 2015).

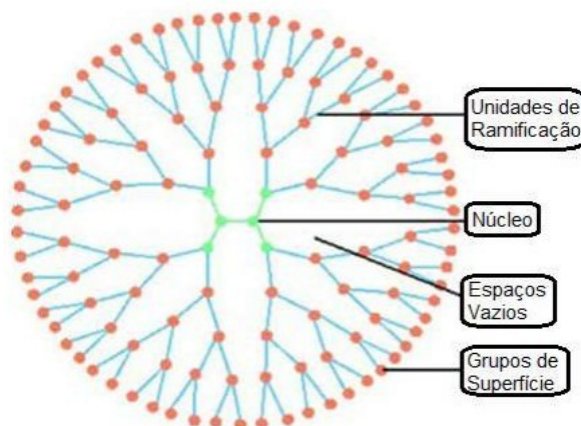
Diante dessas limitações, Chauhan (2015) preparou um complexo resveratrol-dendrímero usando o polímero de poli(amidoamina) (PAMAM) para melhorar sua solubilidade em água. O dendrímero PAMAM aumentou significativamente a solubilidade aquosa do dendrímero-resveratrol quando comparado com o RES somente em solução.

Os resultados indicaram a estabilidade melhorada do RES dentro do complexo dendrímero. Conforme descreve Chauhan, 2015:

A farmacocinética e as limitações relacionadas à formulação do resveratrol podem ser controladas pelo aprisionamento da pequena molécula de resveratrol dentro de uma estrutura dendrítica de poli (amidoamina) altamente solúvel em água (PAMAM). Esses dendrímeros podem ser usados para aumentar a solubilidade e estabilidade do resveratrol em solução aquosa e para preparar um sistema de liberação de medicamentos inteligente

para sua biodisposição controlada por via de administração oral, transdérmica, mucosa ou parenteral. Os dendrímeros têm o potencial de funcionarem como excipientes¹² com capacidade multifuncional melhorando a solubilidade, dissolução, estabilidade, permeabilidade, aprisionamento de múltiplos medicamentos/cosméticos, entrega controlada, biodisponibilidade e eficácia de medicamentos.

Figura 6 - Esquematização de um dendrímero, mostrando suas principais características estruturais



Fonte: REINOLD, 2011

2.3.3 NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS E SUA APLICAÇÃO NO RESVERATROL

As nanopartículas poliméricas podem apresentar-se na forma de nanocápsulas ou nanoesferas. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. As nanoesferas não contêm óleo na sua formulação, mas são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido. As nanopartículas poliméricas são empregadas como veículos de fármacos, proteínas e antígenos para administração injetável, oral, tópico, sistemas bioadesivos, e como o principal componente de sistemas de liberação controlada na forma de implantes (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012).

São amplamente utilizadas na área farmacêutica para encapsulação de princípios ativos e apresentam as vantagens de proteção, liberação controlada, melhor biodisponibilidade e menor toxicidade, proporcionando maior conforto aos pacientes e adesão ao tratamento (*ibid.*, 2012). Além disso, essas nanopartículas são estáveis, biodegradáveis e contornam o sistema reticuloendotelial. Nas duas últimas décadas, pesquisas estão sendo realizadas para projetar nanopartículas de RES mais eficazes usando polímeros biodegradáveis para aumentar sua solubilidade e biodisponibilidade.

¹² Excipientes ou ingredientes inativos são substâncias destituídas de poder terapêutico, usadas para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos farmacêuticos.

Vários polímeros biodegradáveis têm sido investigados para uso em sistemas de liberação de medicamentos. O poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) é o polímero mais comum em uso devido à sua biocompatibilidade e taxas de degradação *in vivo* previsíveis (PAGELS & PRUD'HOMME, 2015).

Wan *et al.* (2018) prepararam nanopartículas do poli(ácido láctico-coglicólico) (PLGA) contendo RES para aumentar sua estabilidade e solubilidade. As nanopartículas exibiram diâmetro médio de 176,1 nm, carga superficial de -22,6 mV, alta eficiência de encapsulação e capacidade de carregamento, aumento na estabilidade do RES e cinética de liberação de ordem zero. Além disso, as nanopartículas de RES PLGA foram mais competentes em melhorar a lipogênese, promover lipólise e diminuir a proliferação hepatocelular quando comparado com RES puro como resultado de sua maior estabilidade, solubilidade e bioatividade.

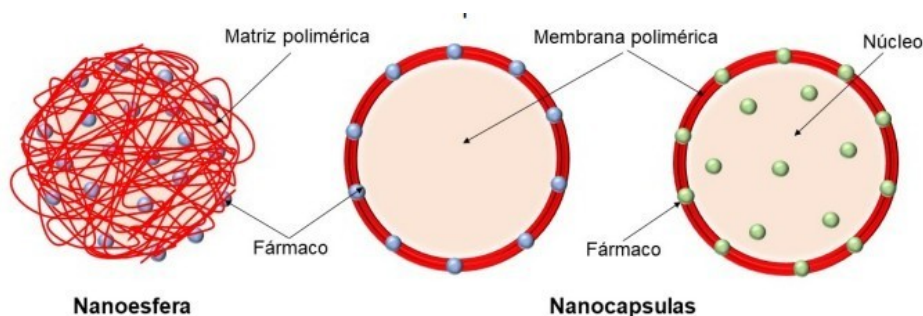
Em um experimento executado por Peñalva *et al.* (2018), observou-se que as nanopartículas foram preparadas por processo de coacervação, purificadas e secas por spray-drying. O tamanho médio das nanopartículas foi de cerca de 200 nm com uma carga útil de RES próxima de 30 µg/mg de nanopartículas. Estudos *in vitro* demonstraram que a liberação de RES das nanopartículas de caseína não foi afetada pelas condições de pH e seguiu uma cinética de ordem zero. Quando as nanopartículas foram administradas por via oral a ratos, elas permaneceram no intestino, apresentando uma importante capacidade de atingir o epitélio intestinal. Nenhuma evidência de “translocação” de nanopartículas foi observada. Os níveis plasmáticos de RES foram elevados e mantidos durante pelo menos 8 horas com um perfil semelhante ao observado para a presença do principal metabolito no plasma. A biodisponibilidade oral do RES quando carregado em nanopartículas de caseína foi calculada em 26,5%, 10 vezes maior do que quando o polifenol foi administrado como solução oral. Finalmente, foi observada uma boa correlação entre os dados *in vitro* e *in vivo*.

Yang *et al.*, (2019) desenvolveram nanopartículas de proteína de aveia-goma-laca para aumentar a biodisponibilidade do RES. As nanopartículas obtidas foram na faixa de 90–300 nm e um estudo *in vitro* demonstrou que elas protegiam o RES no fluido gástrico seguido de liberação controlada no intestino delgado. Uma melhoria significativa na captação e no transporte celular de RES foi observada quando comparado com o RES livre. Além disso, a biodisponibilidade aumentou até 72,4% e o RES absorvido preveniu eficazmente a hepatotoxicidade induzida por CCl₄, atenuando o estresse oxidativo.

Singh *et al.* (2020) prepararam nanopartículas de PLGA para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade do transresveratrol pouco solúvel. As nanopartículas desenvolvidas exibiram máxima eficiência de aprisionamento (78,25%) com tamanho de partícula inferior a 200 nm, um índice de polidispersidade de 0,13 e um potencial zeta (ζ) negativo¹³ de -27,49 mV. Estudos farmacocinéticos indicaram um aumento de 7,17 vezes nas concentrações plasmáticas de nanopartículas de PLGA em comparação com RES puro. Além disso, concentrações minúsculas foram detectadas nos órgãos, nomeadamente pulmões, fígado e baço até 7 dias após uma dose oral única de nanopartículas de trans-resveratrol PLGA.

Santos *et al.* (2019) desenvolveram nanopartículas de trans-resveratrol revestidas camada por camada para aumentar a baixa solubilidade em água e biodisponibilidade após administração oral em ratos Wistar (20 mg kg⁻¹). Os resultados mostraram que as nanopartículas de RES melhoraram significativamente a biodisponibilidade em até 2,74 vezes em comparação com uma suspensão de RES livre.

Figura 5 - morfologia e arquitetura das nanopartículas poliméricas



Fonte: LUIZ, 2018.

2.3.4 LIPOSSOMAS E SUA APLICAÇÃO NO RESVERATROL

Conforme ensina Aulton (2016), os lipossomas constituem-se de vesículas esféricas fechadas formadas em seu interior por um núcleo aquoso rodeado por uma ou mais membranas de duas camadas (lamelas), que se alternam com compartimentos aquosos. Estas membranas de dupla camada podem ser compostas por lipídio anfifílico natural ou sintético, e os fosfolípidios são comumente empregados na formulação de lipossomos.

Diferentemente da formulação micelar, que se forma espontaneamente, para a formação dos lipossomas é necessário o fornecimento de energia ao sistema.

¹³ Quando as partículas apresentam um potencial zeta fortemente negativo, ocorre uma forte interação eletrostática entre as partículas. Isto impede que as partículas se aproximem umas das outras e formem aglomerados.

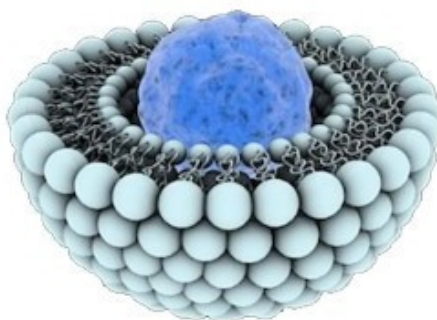
Ainda segundo o autor, “geralmente, os lipossomos são classificados com base no seu tamanho e no número de lamelas” (AULTON, 2016, p. 756).

Os lipossomas são estruturas caracterizadas como vesículas esféricas compostas por uma ou mais bicamadas concêntricas de fosfolípidos. Essas estruturas proporcionam proteção ao fármaco contra instabilidades provocadas pelo organismo, como o pH ácido presente no suco gástrico (MARQUES, 2015, p. 10).

Devido a sua versatilidade, proporcionam facilidade de manipulação com vistas a se adequarem a uma liberação progressiva e controlada de fármacos e também poderem ser vetorizados para locais específicos. São de fácil obtenção e totalmente seguros, além de serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos.

Como sistemas de liberação de fármacos, agem como pequenos transportadores com elevada solubilidade nos fluidos biológicos, e, por apresentarem semelhanças com as membranas celulares, garantem a absorção do fármaco no local e nas concentrações desejadas. Como resultado, obtém-se com o seu uso o aumento da solubilidade de fármacos poucos solúveis, aumento da biodisponibilidade, melhor eficácia e toxicidade reduzida (MARQUES, *loc. cit.*).

Figura 6 - Representação molecular de um lipossoma.



Fonte: MARQUES, 2015.

Visando melhorar a solubilidade e estabilidade do RES, Huang *et al.* (2019) desenvolveram lipossomas da curcumina e do resveratrol. A co-entrega de curcumina e resveratrol em lipossomas ofereceu um tamanho mínimo de partícula, menor índice de polidispersidade e alta eficiência de encapsulamento. Técnicas de fluorescência e a espectroscopia infravermelha confirmaram que a curcumina e o resveratrol estavam situados na seção hidrofóbica dos lipossomas e orientados para os grupos de cabeças polares, respectivamente. Os autores concluíram que os lipossomas melhoraram bastante a solubilidade e estabilidade de curcumina e do resveratrol (SINGH, 2020).

Além disso, em um estudo visando aumentar a carga do RES, Bonechi *et al.* formularam lipossomas à base de fosfatidilcolina e colesterol, sendo demonstrado que eles protegeram o RES da degradação e do metabolismo de primeira passagem, fatores que elevaram a sua biodisponibilidade. Os lipossomas foram sintetizados para aumentar a solubilidade aquosa, estabilidade e baixa biodisponibilidade do trans-resveratrol. A formulação exibiu tamanho de partícula e índice de polidispersidade de 110 nm e 0,2, respectivamente. Os lipossomas sintetizados apresentaram máxima eficiência de encapsulamento e carga de fármaco e ao final os autores concluíram que os lipossomas melhoraram significativamente a solubilidade e estabilidade do RES (*ibid.*, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

Prevenir e controlar eficazmente a progressão da AT é uma questão importante nas doenças cardiovasculares. Nos últimos anos, o resveratrol se mostrou notável no tratamento da AT e exerce efeitos anti-AT através da combinação de várias alternativas. No entanto, seu potencial terapêutico clínico é muito limitado por sua baixa taxa de absorção, metabolismo rápido, baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade *in vivo*. Atualmente, a biodisponibilidade e a atividade farmacológica do resveratrol são melhoradas através de várias estratégias, a exemplo dos novos sistemas de liberação de medicamentos, como os sistemas de liberação baseados em nanocarreadores. No entanto, a extração do resveratrol a partir de plantas ainda tem sido um problema difícil devido à sua instabilidade e baixa pureza. Além disso, embora tenha havido abundante investigação pré-clínica sobre o resveratrol, o tímido progresso nos ensaios clínicos limitou bastante a sua aplicação. Os riscos a longo prazo e os mecanismos farmacológicos da suplementação de resveratrol não são totalmente compreendidos, e evidências clínicas de alta qualidade baseadas diretamente em ensaios randomizados e controlados em populações com aterosclerose são necessárias.

Nesse enfoque, conclui-se que, apesar do atual progresso nas pesquisas a respeito dos efeitos terapêuticos desempenhados pelo resveratrol sobre as doenças cardiovasculares em geral e, em específico, sobre a aterosclerose, a comunidade científica ainda precisa empreender esforços a fim de encontrar soluções mais eficazes para superar as limitações que o impedem de avançar com êxito nos ensaios clínicos já realizados. Questões e procedimentos que suscitam controvérsias a respeito desse composto polifenólico, como a determinação de uma dose segura e eficaz a longo prazo, bem como os riscos de toxicidade e a busca por nanocarreadores que aumentem a sua biodisponibilidade e melhorem a sua farmacocinética precisam ser melhor exploradas e avaliadas.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, B. B.; BHARDWAJ, A.; AGGARWAL, R. S.; SEERAM, N. P.; SHISHODIA, S.; TAKADA Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, v. 24, n. 5, p. 2783-840, 2004.
- AULTON, MICHAEL E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. Disponível em: Minha Biblioteca, (4th edição). Grupo GEN, 2016.
- ABE, J.; YAMADA, Y.; TAKEDA, A.; HARASHIMA, H. Cardiac progenitor cells activated by mitochondrial delivery of resveratrol enhance the survival of a doxorubicin-induced cardiomyopathy mouse model via the mitochondrial activation of a damaged myocardium. *J. Control. Release* 2018, 269, 177–188.
- AMRI, A.; CHAUMEIL, J.C.; SFAR, S.; CHARRUEAU, C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J. Control. Release* 2012, 158, 182–193.
- BANEZ, M. J.; GELUZ, M. I.; CHANDRA, A.; HAMDAN, T.; BISWAS, O. S.; BRYAN, N. S.; VON SCHWARZ, E.R. A systemic review on the antioxidant and antiinflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. **Science Direct. Nutrition Research** 78, p. 11-26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.002>. Acesso em 29/04/2023.
- BARBOSA, K.B.F.; COSTA, N.M.B.; ALFENAS, R.C.G.; DE PAULA, S.O.; MINIM, V.P.R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr., Campinas**, 23(4):629-643, jul./ago., 2010.
- BAUR, J.A.; SINCLAIR, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews*, v. 5, p. 493-506, 2006.
- BERMAN, A.Y.; MOTECHIN, R.A.; WIESENFELD, M.Y.; HOLZ, M.K. The therapeutic potential of resveratrol: A review of clinical trials. *Npj Precis. Oncol.* 2017, 1, 35.
- BERTOZZI, H.; Leite, R.S.; YOSHIDA, E.H.; Silva, R.A.H.; Dos Santos, N.S. Uso do Resveratrol na Prevenção da Aterosclerose. *Revista Saúde em Foco - Edição n. 11 - Ano: 2019*.
- BONNEFONT-ROUSSELOT, D. Resveratrol and Cardiovascular Diseases. **Nutrients**. 2016 May 2;8(5):250. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8050250>. Acesso em 08/05/2023.
- BREEN, D.M.; DOLINSKY, V.W.; ZHANG, H.; GHANIM, H.; GUO, J.; MROZIEWICZ, M.; TSIANI, E.L.; BENDECK, M.P.; DANDONNA, P.; DYCK, J.R.; HEXIMER, S.P.; GIACCA, A. Resveratrol inhibits neointimal formation after arterial injury through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism, **Atherosclerosis** 222 (2) (2012) 375–381.
- BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. **Annu Rev Biochem**, v.52, p. 223-261, 1983.
- CASTALDO, L.; NARVÁEZ, A.; IZZO, L.; GRAZIANI, G.; GASPARI, A.; DI MINNO, G.; RITTEN, A. Red Wine Consumption and Cardiovascular Health. **Molecules**. 2019; 24(19):3626.

CATALGOL, B. *et al.* Resveratrol: French paradox revisited. **Frontiers in pharmacology**, v. 3, p. 141, 2012.

CHANG, H. P.; SHEEN, L. Y.; LEI Y. P. The protective role of carotenoids and polyphenols in patients with head and neck cancer. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 78, n. 1, p. 89-95, 2015.

CHEN, M-L; YI, L.; ZHANG, Y.; ZHOU, X.; RAN, L.; YANG, J.; ZHU, J-D.; ZHANG, Q-Y.; MI, M-T. 2016. Resveratrol Attenuates Trimethylamine-*N*-Oxide (TMAO)-Induced Atherosclerosis by Regulating TMAO Synthesis and Bile Acid Metabolism via Remodeling of the Gut Microbiota. **mBio** 7(2):e02210-15.

CHAUHAN, A.S. Dendrimer nanotechnology for enhanced formulation and controlled delivery of resveratrol. **Ann. NY Acad. Sci.** 1384, 134–140 (2015). doi:10.1111/nyas.12816

CHAVES, P.; OLIVEIRA, J.; HAAS, A.; BECK RCR. Applications of polymeric nanoparticles in oral diseases: a review of recent findings. **Curr. Pharm. Des.** 24(13), 1377–1394 (2018).

CHIMENTO, A.; DE AMICIS, F.; SIRIANI, R.; SINICROPI, M. S.; PUOCI, F.; CASABURI, I.; SATURNINO, C.; PEZZI, V. Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. **Int. J. Mol. Sci.** 2019, 20, 1381; DALDWAL, M. Polymeric Nanoparticles as Promising Novel Carriers for Drug Delivery: An Overview, 2014.

DO, G.-M.; KWON, E.-Y.; KIM, H.-J.; JEON, S.-M.; HA, T.-Y.; PARK, T.; CHOI, M.-S. Long-term effects of resveratrol supplementation on suppression of atherogenic lesion formation and cholesterol synthesis in apo e-deficient mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2008, 374, 55–59.

LIMA, Marcos dos Santos; SILANI, Igor de Souza Veras; TOALDO, Isabela Maia; CORRÊA, Luis Claudio; BIASOTO, Aline Camarao Telles;

PEREIRA, Giuliano Elias; BORDIGNON-LUIZ, Marilde T.; NINOW, Jorge Luiz. Phenolic compounds, organic acids and antioxidant activity of grape juices produced from new Brazilian varieties planted in the Northeast Region of Brazil. **Food Chemistry**. Vol. 161, p. 94-103. 2014.

EL-SAY, K.M.; EL-SAWY, H.S. Polymeric Nanoparticles: promising platform for drug delivery. **Int. J. Pharm.** 528 (1-2), 675-691 (2017).

FIGUEIRA, T.B.N; ZANCHETTI, C.C.C. Resveratrol: papel nas doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. Vol. 22, n. 2, 2019.

FOX, L.J.; RICHARDSON R.M.; BRISCOE, W.H. PAMAM Dendrimer - cell membrane interactions. **Adv. Colloid Interface Sci.** 257, 1-18 (2018).

GAMBINI, J.; INGLES, M.; OLASO, G.; LOPEZ-GRUESO, R.; BONET-COSTA, V.; GIMENO-MALLENCH, L.; MAS-BARGUES, C.; ABDELAZIZ, K.M.; GOMEZ-CABRERA, M.C.; VINA, J. *et al.* Properties of resveratrol: In vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. **Oxid. Med. Cell. Longev.** 2015, 2015, 837042.

GUO, S.; ZHOU, Y.; XIE, X. Resveratrol inhibiting TGF/ERK signaling pathway can improve atherosclerosis: backgrounds, mechanisms and effects. **Biomedicine & Pharmacotherapy** 155 (2022). Elsevier.

HANSSON, G.K.; HERMANSSON, A. The immune system in arteriosclerosis. **Nature Immunology**, v.12, p.204- 212. 2011.

HANSSON, G.K.; LIBBY, P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. **Nat. Rev. Immunol.**, v.6, p.508-519, 2006.

HUANG, M.; LIANG, C.; TAN, C. et al. Liposome co-encapsulation as a strategy for the delivery of curcumin and resveratrol. **Food Funct.** 10(10), 6447–6458 (2019).

KOROVILA, I.; HUGO, M.; CASTRO, J.P. *et al.*, “Proteostasis, oxidative stress and aging,” **Redox Biology**, vol. 13, pp. 550–567, 2017.

LAZZAROTTO, Ivan Pedro; GUEDES, Fernanda Fabero. Avaliação do conteúdo de trans-resveratrol em vinhos elaborados a partir das variedades de uva bordô e isabel. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**. Vol. 1. Num. 13. 2015.

LI, J.; ZHONG, Z.; YUAN, J.; CHEN, X.; HUANG, Z.; WU, Z. Resveratrol improves endothelial dysfunction and attenuates atherogenesis in apolipoprotein deficient mice, **J. Nutr. Biochem** 67 (2019) 63–71.

LI. H; XIA, N., HASSELWANDER. S.; DAIBER, A. Resveratrol and Vascular Function. **Int J. Mol Sci.** 2019 Apr 30;20(9):2155.

LIGUORI, I.; RUSSO, G.; CURCIO, F. *et al.*, “Oxidative stress, aging, and diseases,” **Clinical Interventions in Aging**, vol. 13, pp. 757–772, 2018.

LIU, B.; PANG, L.; JI, Y.; FANG, L.; TIAN, C.W.; CHEN, J.; CHEN, C.; ZHONG, Y.; OU, W.C.; XIONG, Y.; LIU, S.M. MEF2A is the trigger of resveratrol exerting protection on vascular endothelial cell, **Front Cardiovasc Med** 3 (8) (2022), 775392.

LUIZ, Marcela Tavares. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de PLGA funcionalizadas com folato contendo paclitaxel para a otimização da terapia do câncer do ovário. 2018. 89f. Dissertação (Mestrado). **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo**, 2018.

MANACH, C.; MAZUR, A.; SCALBERT, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. **Curr. Opin. Lipidol.**, v.16, p.77–84, 2005.

MARQUES, Marina Isabel Costa. Estratégias para administração de fármacos pouco solúveis. **Universidade de Coimbra**, set. 2015.

NOVAES, Romulo Dias; PELUZIO, Maria do Carmo Gouveia; MALDONADO, Izabel Regina dos Santos Costa. Resveratrol Provoca Efeitos Antiaterogênicos em um Modelo Animal de Aterosclerose. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol** 2012;98(2):136-142.

- MUKHERJEE, S; DUDLEY, J.I.; DAS, D.K. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response*. 2010;8(4):478-500.
- NA, JI; SHIN, JW; CHOI, HR; KWON, SH; PARK, KC. Resveratrol as a Multifunctional Topical Hypopigmenting Agent. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 22;20(4):956.
- PANNU, NAVEET; BHATNAGAR, ARCHANA. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 109 (2019) 2237–2251.
- PAGELS, R.F; PRUD'HOMME, R.K, (2015). Polymeric nanoparticles and microparticles for the delivery of peptides, biologics, and soluble therapeutics, *Journal of Controlled Release* (2015), doi: 10.1016/j.jconrel.2015.09.00.
- PARSAMANESH, N.; ASGHARI, A.; SARDARI, S.; TASBANDI, A.; JAMIALAHMADI, T.; XU, S.; SAHEBKAR, A. 2021. *Resveratrol and endothelial function: A literature review Pharmacological Research*.
- PEÑALVA, R.; MORALEZ, J.; GONZALEZ-NAVARRO, C.J. *et al.* Increased oral bioavailability of resveratrol by its encapsulation in casein nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 19(9), 2816 (2018).
- RAJ, P.; THANDAPILLY, S. J.; WIGLE, J.; ZIEROTH, S.; NETTICADAN, T. A Comprehensive Analysis of the Efficacy of Resveratrol in Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Myocardial Infarction and Heart Failure. *Molecules* 2021, 26, 6600.
- REINOLD, E.C. Síntese, Propriedades e Aplicações de Dendrímeros. Rio de Janeiro, RJ – Brasil Fevereiro de 2011.
- RENAUD, S., & de LORGERIL, M. *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. The Lancet*, 1992. 339(8808), 1523–1526.
- RICCIO, B.V.F.; SPÓSITO, L.; CARVALHO, G.C.; FERRARI, P.C.; CHORILLI, M. Resveratrol isoforms and conjugates: A review from biosynthesis in plants to elimination from the human body. **Arch Pharm.** 2020; e2000146, 2020 Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft
- ROSSANE, S. M.; BARONCINI, L.A.V.; PRÉCOMA, L.B.; WINTER, G.; CARON, P.H.L.; KAIBER, F.; PRÉCOMA, D.B. Resveratrol Provoca Efeitos Antiaterogênicos em um Modelo Animal de Aterosclerose. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. **Arq. Bras. Cardiol.** 2012; 98(2):136-142).
- RUIVO, J. et al. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 51, n.3, p. 499-513, jul/sep. 2015.
- Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017.** Vários autores. DOI: 10.5935/abc.20170121.

- SALEHI, B. *et al.* Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. **Biomedicines**, v. 6, n. 3, p. 91, 2018.
- SANTOS, A.C.; VEIGA, F.J.; SEQUEIRA JAD *et al.* First-time oral administration of resveratrol-loaded layer-by-layer nanoparticles to rats - a pharmacokinetics study. **Analyst** 144(6), 2062–2079 (2019).
- SÉFORA-SOUSA, M.; DE ANGELIS-PEREIRA, M.C. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Rev. Bras. Pl. Med., Campinas**, v.15, n.4, p.617-626, 2013.
- SINGH, G. Resveratrol: nanocarrier-based delivery systems to enhance its therapeutic potential. *Nanomedicine (Lond)*. 2020 Dec;15(28):2801-2817. doi: 10.2217/nmm.2020-0289. Epub 2020 Nov 16.
- SHI, J. L.; ZENG, Q.; LIU, Y. L.; PAN, Z. L. *Alternaria* sp. MG1, a resveratrol-producing fungus: isolation, identification, and optimal cultivation conditions for resveratrol production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 95, p. 369–379, 2012.
- SMOLIGA, JM; BLANCHARD, O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules*. 2014 Oct 24;19(11):17154-72. doi: 10.3390/molecules191117154. PMID: 25347459
- SOUTO, EB; SEVERINO P; SANTANA, MHA. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir da polimerização de monômeros: parte I. *Polímeros*. 2012;22(1):96–100.
- STEINBERG, D.; WITZTUM, J.L. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. vasc. Biol.*, v.30, p.2311-2316, 2010.
- STEINBERG, D. *et al.* Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, v.80, p. 719-723, 1989.
- STOCKER, R. & KEANEY, JR., J. Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiological Reviews* v. 84, p. 1381-1478, oct. 2004.
- SUN, J.; ZHANG, M.; CHEN, K.; CHEN, B.; ZHAO, Y.; GONG, H.; ZHAO, X.; QI, R.; Suppression of TLR4 activation by resveratrol is associated with STAT3 and Akt inhibition in oxidized low-density lipoprotein-activated platelets, *Eur. J. Pharm.* 5 (836) (2018)
- THAPA, S.B.; PANDEY, R.P.; PARK, Y. II.; SOHNG, J.K. *Molecules* 2019, 24, 1.

THUC, L. C.; TESHIMA, Y.; TAKAHASHI, N.; SAIKAWA, T. Inhibition of Na⁺-H⁺ exchange as a mechanism of rapid cardioprotection by resveratrol. *British Journal of Pharmacology*, v. 166, n. 6, p. 1745–1755, 2012.

SHAITO, A.; POSADINO, A.M.; YOUNES, N.; HASAN, H.; HALABI, S.; ALHALABI, D.; AL-MOHANNADI, A.; ABDEL-RAHMAN, W.M.; EID, A.H.; NASRALLAH, G.K.; PINTUS, G. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 18;21(6):2084.

TOSUN, I.; INKAYA, A.N. Resveratrol as a health and disease benefit agent. *Food Reviews International*. Vol. 26. Num. 1. p. 85- 101. 2009.

WAN, S.; ZHANG, L.; QUAN, Y.; WEI, K. Resveratrol-loaded PLGA nanoparticles: enhanced stability, solubility and bioactivity of resveratrol for non-alcoholic fatty liver disease therapy. *R. Soc. Open Sci*. 5(11), 181457 (2018).

ZHOU, L.; LONG, J.; SUN, Y.; CHEN, W.; QIU, R.; YUAN, D. Resveratrol ameliorates atherosclerosis induced by high-fat diet and lps in ApoE(-/-) mice and inhibits the activation of cd4(+) t cells. *Nutr. Metab. (Lond.)* 2020, 17, 41.

YANG, L. et al. Resveratrol attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through up-regulation of vascular endothelial growth factor B. *Free Radical Biology and Medicine*. v. 101, p. 1-9, dec. 2016.