

Potencializando Benefícios



Entendendo os Benefícios do *trans*-Resveratrol

Trans-resveratrol é vital para a saúde e sobrevivência de espécies vegetais, sendo crucial na resposta das plantas às tensões bióticas e abióticas como a radiação UV [14] e os ataques de agentes injuriantes tais como boro, ozônio e estresse salino.

Esta bioproteção do *trans*-resveratrol confere várias propriedades benéficas aos seres humanos incluindo atividades quimiopreventivas contra o câncer, antioxidantes, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, efeitos cardioprotetores e antivirais. *Trans*-resveratrol pode desencadear apoptose benéfica eliminando células danificadas, disfuncionais e tumorais. Apoptose também desempenha um papel importante na regulação do sistema imunológico, ajudando a manter um equilíbrio entre células imunes ativas e células que já cumpriram sua função.

Estudos apontam para um efeito antienvelhecimento do *trans*-resveratrol, que pode retardar ou prevenir doenças relacionadas à progressão da idade. Esse efeito é atribuído à regulação do estresse oxidativo, metabolismo energético, principalmente através da ativação da sirtuína 1.

Porque Utilizar o *trans*-Resveratrol

A estrutura do *trans*-resveratrol (TRV) permite que ele se ligue mais efetivamente a proteínas e enzimas no corpo, o que potencializa seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. O *cis*-resveratrol é menos estável e menos eficiente na interação com as células em comparação com a forma *trans*. Portanto, sua atividade biológica e benefícios potenciais são muito menores.

Desafios de Biodisponibilidade Associados ao *trans*-Resveratrol

Apesar de ser rapidamente absorvido por via oral, o *trans*-resveratrol sofre um metabolismo extenso, resultando em baixa biodisponibilidade e concentrações plasmáticas reduzidas. Essas características têm sido um desafio significativo para a aplicação clínica do *trans*-resveratrol. Sua baixa solubilidade em água, baixa biodisponibilidade e tempo de meia-vida curto dificultam seu uso terapêutico.

BioResverol® Amplifica os Efeitos Benéficos do *trans*-Resveratrol

BioResverol® é uma formulação patenteada de liberação modificada de *trans*-resveratrol. Sua formulação inovadora foi minuciosamente estudada para retardar sua metabolização permitindo que a molécula permaneça íntegra por mais tempo proporcionando maiores benefícios. A liberação modificada do *trans*-resveratrol permite uma biodisponibilidade superior aumentando sua potência em 13,3 vezes (nossa literatura) [9,10].

Biodisponibilidade Superior do BioResverol®

O gráfico abaixo mostra a análise quantitativa de *trans*-resveratrol e a estimativa das concentrações dos seus metabólitos em equivalentes de *trans*-resveratrol em plasma de ratos tratados pela via oral com *trans*-resveratrol Puro (100 mg/kg), RSVO X (10 mg/kg TRV sistema de liberação em óleo de arroz) ou BioResverol® (10 mg/kg TRV sistema de liberação em azeite de oliva) - duas vezes ao dia, durante 8 dias, ou seja, do 14º ao 21º dia, no modelo animal de poliartrite. Os níveis plasmáticos foram expressos em ng/mL (A).

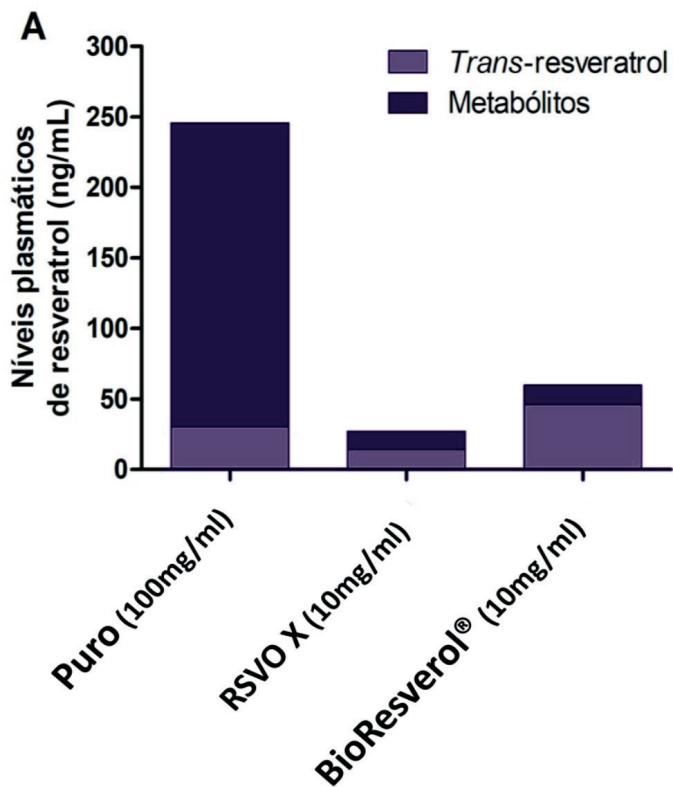


Gráfico A - análise quantitativa de *trans*-resveratrol

Interpretação

O gráfico de barras mostra os níveis plasmáticos de *trans*-resveratrol (claro) e seus **metabólitos** (escuro) em ratos tratados oralmente com três diferentes formulações:

- 1. Puro (100 mg/kg):** níveis plasmáticos mais altos de *trans*-resveratrol e metabólitos. A maior parte a concentração plasmática é composta por metabólitos (escuro). Grupo com 30 ng/mL de *trans*-resveratrol e 230 ng/mL de metabólitos
- 2. RSVO X:** os níveis plasmáticos de metabólitos são significativamente mais baixos em relação ao *trans*-resveratrol. Grupo com 15 ng/mL de *trans*-resveratrol e 20 ng/mL de metabólitos.
- 3. BioResverol®:** O tratamento com o sistema de liberação modificado em azeite de oliva extra virgem resulta nos maiores níveis plasmáticos de *trans*-resveratrol e níveis mais baixos de metabólitos em comparação com outros grupos. Grupo tem 40 ng/mL de *trans*-resveratrol e 20 ng/mL de metabólitos.

BioResverol® Provê uma Biodisponibilidade 13,3 Vezes Superior

A biodisponibilidade está associada à idéia de biorresistência ou biopermanência.

O *trans*-resveratrol puro (sem sistema modificado de liberação) foi administrado na concentração de 100 mg/Kg e o **BioResverol®** em 10 mg/Kg, isto é dez vezes menos.

Equalizando as concentrações tem-se:

Puro: 3ng/ml

BioResverol®: 40ng/ml

Assim **BioResverol®** provê uma concentração 13,3 vezes maior o que pode ser observado pela pequena quantidade de metabólitos em azul.

Atividade Anti-Inflamatória Superior do BioResverol®

A artrite reumatoide causa enormes impactos na qualidade de vida e nos gastos dos pacientes com saúde. Considerando os sérios eventos adversos aliados ao uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides e imunossuppressores, novas terapias antiartríticas com boa relação custo-benefício são urgentemente necessárias [7].

O gráfico **B** mostra o edema no modelo de poliartrite induzida por CFA (adjuvante completo de Freund) com a administração oral de composto duas vezes ao dia, por 8 dias consecutivos.

BioResverol® demonstrou efeito anti-inflamatório marcante quando administrado por via oral especialmente em protocolos crônicos de administração. **BioResverol®** exibiu redução marcante das respostas inflamatórias de longo prazo provocadas pelo CFA.

O grupo tratado com **BioResverol®** mostrou a maior redução do volume de edema entre todos os grupos, caindo de 0,8 mL no dia 14 para 0,5 mL no dia 17 ($p < 0,01$). Nos dias subsequentes, o volume da pata permaneceu em torno de 0,45 mL até o dia 21 ($p < 0,001$), sugerindo um efeito anti-inflamatório robusto e duradouro.

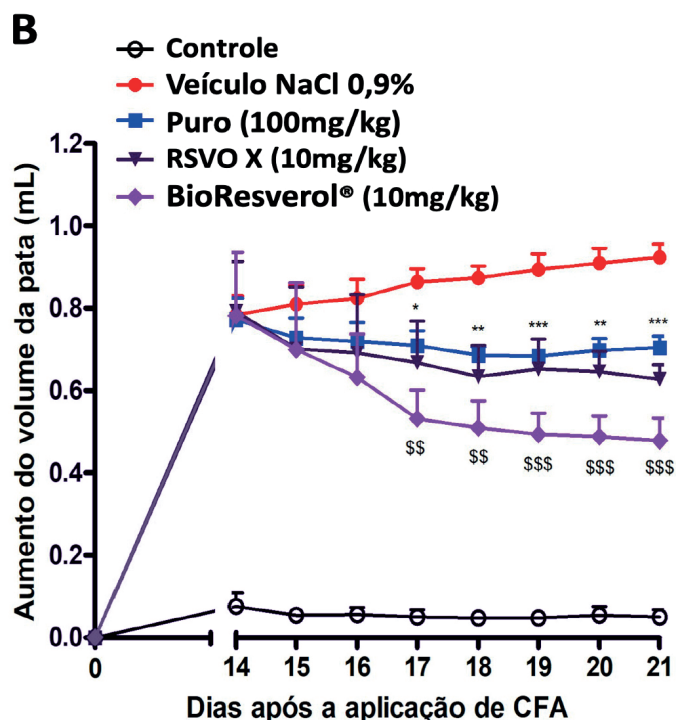


Gráfico B - administração V.O., duas vezes ao dia, n=5

As porcentagens de inibição de edema foram calculadas com base na área sob a curva (AUC) do gráfico **B** durante 8 dias - entre o 14° e 21° dia gráfico **C**. Cada ponto representa a média de 5 animais e as linhas verticais mostram o erro padrão médio. As diferenças no volume de pata e na AUC foram determinadas por análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo pós-teste de Newman-Keuls.

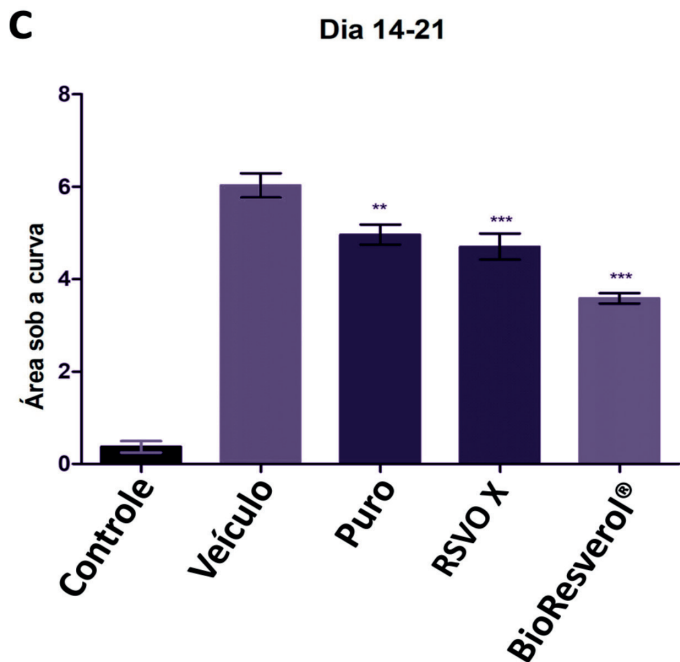


Gráfico C - área sob a curva do gráfico B durante 8 dias - entre o 14° e 21°

BioResverol® foi o tratamento mais eficaz, com o volume de edema menor e redução da área sobre a curva para 3,0 unidades, indicando a maior redução da inflamação.

Estudo de Infiltração Inflamatória e Destruição Cartilaginosa

As imagens representam cortes de tecidos nos animais submetidos a diferentes tratamentos. Cada amostra é identificada da seguinte maneira:

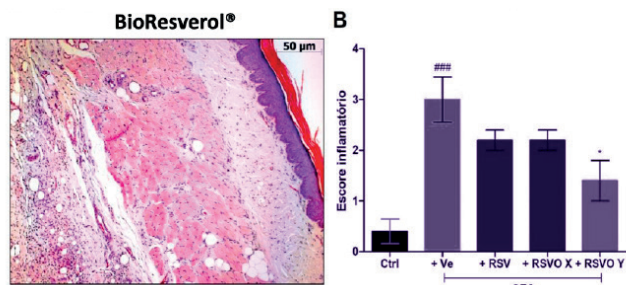
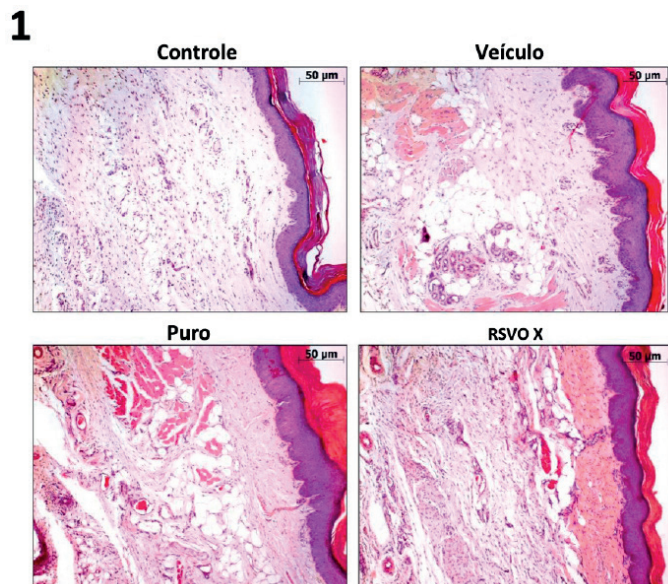


Figura 1 - estudo de infiltração inflamatória e destruição cartilaginosa

Controle: tecido sem inflamação significativa e com preservação da estrutura.

Veículo: infiltração inflamatória pronunciada, com sinais de desorganização tecidual e presença de células inflamatórias.

Puro: redução visível na inflamação, com preservação tecidual melhor do que o veículo.

RSVO X: alguma infiltração inflamatória, menor que no grupo com o veículo, com maior preservação da estrutura tecidual.

BioResverol®: inflamação reduzida, com a preservação da integridade do tecido comparando-se ao veículo, indicando um efeito protetor.

BioResverol® preveniu a destruição da cartilagem relacionada à artrite, um efeito que pode depender da inibição da citocina pró-inflamatória interleucina-6, associada a um aumento da citocina anti-inflamatória interleucina-10. Vale ressaltar que a administração de longo prazo de **BioResverol®** não provocou nenhum dano gastrointestinal.

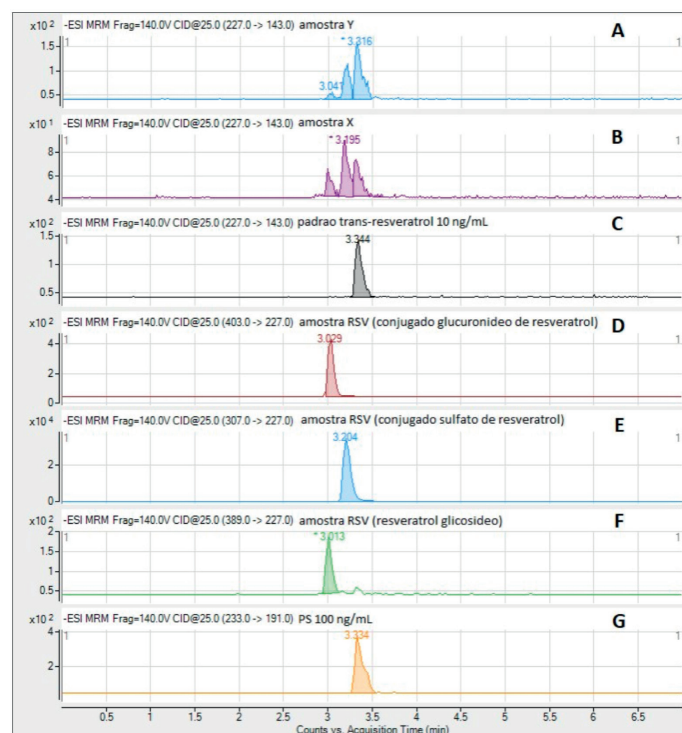


Figura 2 - picos cromatográficos: BioResverol® (A), RSVO X (B), padrão de *trans*-Resveratrol (C), metabólito Glicuronídeo (D), Resveratrol Sulfato (E), Resveratrol Glicosídeo (F) e padrão Surrogate (G) no LC-MS/MS.



A **figura 2** demonstra que o sistema de liberação com óleo de arroz (**B**) possui excelente biodisponibilidade e que o **BioResverol® (A)** é ainda mais biodisponível.

Multibenefícios Insuperáveis do *Trans-Resveratrol*

O *trans-resveratrol* tem sido considerado o componente-chave do vinho que contribui para o paradoxo francês (alta ingestão de gordura saturada, mas baixa mortalidade por doença coronária), atraindo enorme interesse em todo o mundo. Demonstrou-se que dietas ricas em *trans-resveratrol* reduzem significativamente a mortalidade por inúmeras causas [12,13].

Seus efeitos multibenefícios são associados à forte atividade antioxidante [8,18] e anti-inflamatória [1] explicando sua capacidade de reverter a senescência bioquímica e melhorar sensivelmente inúmeros estados patológicos combatendo doenças crônicas tais como cardiovasculares e neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) provendo saúde cognitiva [5].

Suas intrigantes propriedades antioxidantes incluem proteção contra o estresse oxidativo reduzindo a geração de espécies reativas de oxigênio e eliminando diretamente os radicais livres, melhorando as enzimas antioxidantes endógenas SOD, CAT e GSH, promovendo moléculas antioxidantes e a expressão de genes relacionados envolvidos na biogênese energética mitocondrial. Ao reduzir os danos celulares causados por radicais livres, contribui para a prevenção de câncer e diabetes [2]. O *trans-resveratrol* mostrou também o seu potencial para melhorar os fatores de risco de patologias cardiovasculares, apresentando uma diminuição significativa da glicemia em jejum, dos níveis de triglicédeos e frequência cardíaca [11]. Pode melhorar a saúde cardiovascular ao aumentar a produção de óxido nítrico, ajudando a relaxar os vasos sanguíneos, diminuindo a pressão arterial. Pode inibir a oxidação do LDL, reduzindo o risco de aterosclerose. Os estudos sugerem que o *trans-resveratrol* pode ter efeitos anticancerígenos, inibindo a proliferação de células tumorais, induzindo a apoptose (morte celular programada) e diminuindo a angiogênese. *Trans-Resveratrol* pode ajudar a melhorar a sensibilidade à insulina, o que é benéfico no controle do diabetes tipo 2. O *trans-resveratrol* também tem sido associado ao aumento da longevidade em alguns estudos, principalmente em modelos animais, devido à ativação de certas proteínas, como as sirtuínas além de promover saúde mental por possuir potencial antidepressivo, regulando os níveis de neurotransmissores como serotonina e noradrenalina no cérebro, além de inibir a enzima monoamina oxidase, que degrada esses neurotransmissores [17].

1. Das S, Das D. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007, 6(3):168-73.
2. Juan M, Wenzel U, Daniel H, Planas J. Resveratrol induces apoptosis through ROS-dependent mitochondria pathway in HT-29 human colorectal carcinoma cells. *J Agric Food Chem*. 2008, 56(12):4813-8.
3. Donnez D, Jeandet P, Clément C, Courot E. Bioproduction of resveratrol and stilbene derivatives by plant cells and microorganisms. *Trends Biotechnol*. 2009, 27(12):706-713.
4. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods*. 2020, 9:340-366.
5. Sharma M, Gupta YK. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life Sci*. 2002, 71(21):2489-98.
6. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen OS, Turner RS. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflamm*. 2017, 14(1):1.
7. Noben C, van Vilsteren M, Boot C, Steenbeek R, van Schaardenburg D, Anema JR, Evers S, Nijhuis F, de Rijk A. Economic evaluation of an intervention program with the aim to improve at-work productivity for workers with rheumatoid arthritis. *J Occup Health*. 2017, 59(3):267-279.
8. Pan Y, Zhang H, Zheng, Y, Zhou J, Yuan J, Yu Y, Wang J. Resveratrol exerts antioxidant effects by activating SIRT2 to deacetylate Prx1. *Biochem*. 2017, 56, 6325–6328.
9. Klein CP, Cintra MR, Binda N, Diniz DM, Gomez MV, Souto AA, Souza AH. Co-administration of Resveratrol and Rice Oil Mitigates Nociception and Oxidative State in a Mouse Fibromyalgia-Like Model. *Pain Res Treat*. 2016; (1):3191638.
10. Silva RBM, Maciel IS, Ribeiro A, Rübnsam G, Bernardi A, Morrone FB, Souto AA, Campos MM. Improvement of Resveratrol Effects When Combined with Rice Oil in Rat Models of Inflammation. *Inflammation*. 2020;43(1):204-19.
11. Sung MM, Kim TT, Denou, E, Soltys CM, Hamza SM, Byrne NJ, Masson G, Park H, Wishart, DS, Madsen KL, Schertzer JD, Dyck JRB. Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome. *Diabetes* 2017,66(2):418–425.
12. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remon A, Martinez-Gonzalez MA, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvado J, Gomez-Gracia E, Lapetra J, Aros F, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2014, 24(6):639–647.
13. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remon A, Martinez-Gonzalez MA, Lopez-Sabater MC, Covas MI, Corella D, Salas-Salvado J, Gomez-Gracia E, Lapetra J et al. Polyphenol intake and mortality risk: A re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 2014, 12, 77.
14. Wagner ALS, Araniti F, Ishii-Iwamoto EL, Abenavoli MR. Resveratrol exerts beneficial effects on the growth and metabolism of *Lactuca sativa* L. *Plant Physiol Biochem*. 2022,15(171):26-37.
15. Wu H, Sheng Z, Xie J, Li R, Chen L, Li G, Wang L, Xu B. Reduced HMGB 1-mediated pathway and oxidative stress in resveratrol-treated diabetic mice: A possible mechanism of cardioprotection of resveratrol in diabetes mellitus. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016, 9836860.
16. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-1646.
17. Yu Y, Wang R, Chen C, Du X, Ruan L, Sun J, Li J, Zhang L, O'Donnell JM, Pan J, Xu Y. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol in chronic stress model: behavioral and neurochemical evidences. *J Psychiatr Res*. 2013;47(3):315-22.
18. Yun H, Park S, Kim M, Yang WK, Im DU, Yang KR, Hong J, Choe W, Kang I, Kim SS, Ha J. AMP-activated protein kinase mediates the antioxidant effects of resveratrol through regulation of the transcription factor FoxO1. *FEBS J*. 2014, 281(19):4421–4438.
19. Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MÁ, Salas-Salvado J, Arós F, Fitó M, Lapetra J, Estruch R, Andres-Lacueva C. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacol. Res*. 2012, 65(6):615–620.



Importado e Distribuído por:

EXATA SUPRIMENTOS MÉDICOS LTDA

CNPJ: 35.810.917/0001-36 • IE 206.593.609.116 • VIA AC JOÃO DE GOES, 1400 • GALPÃO CD 3 • MÓDULO A2 • SALA 01 • BAIRRO JARDIM ITAQUITI • CEP: 06422-150 • BARUERI • SP • TEL.: (11) 3199.7600 / 0800 878 2388

Farmacêutico Responsável:

DR. CLAUDISON MARTINS • CRF - SP 79.681

Este material técnico foi desenvolvido pelo Farmacêutico Dr. Marcos Moisés Gonçalves CRF-8 SP 13097.