

UNIVERSIDADE PAULISTA

**IDOSOS PRATICANTES DE EXERCÍCIO FÍSICO
MODERADO APRESENTAM PARÂMETROS
ALTERADOS APÓS INGESTÃO DE RESVERATROL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, para obtenção do título de Doutor em Patologia Ambiental e Experimental, apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

ANA LÚCIA ANAUATI NICOLAO

SÃO PAULO

2018

UNIVERSIDADE PAULISTA

**IDOSOS PRATICANTES DE EXERCÍCIO FÍSICO
MODERADO APRESENTAM PARÂMETROS
ALTERADOS APÓS INGESTÃO DE RESVERATROL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, para obtenção do título de Doutor em Patologia Ambiental e Experimental, apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivana Barbosa Suffredini

ANA LÚCIA ANAUATI NICOLAO

SÃO PAULO

2018

Nicolao, Ana Lúcia Anauati.

Idosos praticantes de exercício físico moderados apresentam parâmetros alterados após ingestão de resveratrol / Ana Lúcia Anauati Nicolao – 2018.

50 f. : il. color. + CD-ROM.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista, São Paulo, 2018.

Área de concentração: Modelos Experimentais em Patologia e Toxicologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ivana Barbosa Sulffredini.

1. Resveratrol. 2. Atividade física. 3. Idosos. I. Sulffredini, Ivana Barbosa (Orientadora). II. Título.

ANA LÚCIA ANAUATI NICOLAO

**IDOSOS PRATICANTES DE EXERCÍCIO FÍSICO
MODERADO APRESENTAM PARÂMETROS
ALTERADOS APÓS INGESTÃO DE RESVERATROL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental, para obtenção do título de Doutor em Patologia Ambiental e Experimental, apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/_____/_____
Prof.
Universidade Paulista – UNIP

_____/_____/_____
Prof.
Universidade Paulista – UNIP

_____/_____/_____
Prof.

RESUMO

A prática regular de atividade física supervisionada é considerada um importante fator na promoção da saúde, inclusive para a população idosa, como um modo de prevenir doenças típicas desta faixa etária. Porém, exercícios físicos podem estar relacionados à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O presente estudo teve como objetivo avaliar de que modo o composto natural fenólico resveratrol, um agente antioxidante, pode interferir no processo inflamatório e, por conseguinte, na qualidade de vida de indivíduos idosos com idade entre 60 a 80 anos, que realizam exercícios físicos regularmente. Um estudo randomizado duplo-cego foi feito em praticantes de atividade física em um centro esportivo comunitário de São Paulo, SP. Os participantes receberam resveratrol na dose de 300 mg ao dia durante 60 dias, e foram analisados peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, e obtidos exames de sangue tipo hemograma, colesterol total, parâmetros sanguíneos da glicose em jejum, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, ferritina, cortisol basal, hemograma, leucograma e plaquetograma. Foi observado aumento no IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, além de variações significativas nos valores de eritrócitos, hematócritos, VCM, HCM, CHCM, RDW, leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. Embora as variações observadas se apresentassem dentro dos valores considerados normais para adultos, deve-se ter em conta que não existem valores de referência destes parâmetros estipulados para a população idosa. Sendo assim, as alterações observadas passam a ser relevantes. A administração de resveratrol a idosos praticantes e não praticantes de exercícios físicos deve ser tomada com cautela, uma vez que, mesmo administrada por um período curto de tempo, apresentou alterações em diversos parâmetros indicadores de saúde.

Palavras-chave: Exercícios físicos. Idosos. Resveratrol. Antioxidantes.

ABSTRACT

The regular practice of supervised physical activity is considered an important factor in health promotion, including for the elderly population, as a way to prevent diseases typical of this age group. However, physical exercises may be related to the production of reactive oxygen species (ROS). The aim of the present study was to evaluate the effect of natural resveratrol phenolic compound, an antioxidant agent, on the inflammatory process and, consequently, on the quality of life of elderly individuals aged 60 to 80 years who regularly exercise. A randomized double-blind study was done in physical activity practitioners at a community sports center in São Paulo, SP. Participants received resveratrol at a dose of 300 mg daily for 60 days, and weight, body mass index, waist circumference, blood pressure, heart rate, and hemogram, total cholesterol, blood fasting glucose, uric acid, triglycerides, total cholesterol, ferritin, basal cortisol, blood count, leukogram, and plaquetogram. It was observed increase in BMI, weight, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, uric acid, triglycerides, total cholesterol, and significant variations in erythrocyte, hematocrit, MCV, HCM, CHCM, RDW, leucocytes, segmented, eosinophilic, basophils, lymphocytes and monocytes. Although the variations observed were within the values considered normal for adults, it should be taken into account that there are no reference values of these stipulated parameters for the elderly population. Therefore, the observed changes become relevant. The administration of resveratrol to practicing and non-exercising elderly should be taken with caution, since even when administered for a short period of time, it presented changes in several health indicators.

Keywords: Physical exercise. Elderly. Resveratrol. Antioxidants.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 Radicais livres e estresse oxidativo	10
2.2 O exercício físico e a produção de radicais livres	12
2.3 Radicais livres e o processo inflamatório	12
2.4 Exercícios e idoso	13
2.5 Antioxidantes	14
2.6 Prevenção do estresse oxidativo com o uso de resveratrol	15
3. OBJETIVOS	16
3.1. Objetivo Geral	16
3.2. Objetivo específico	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1 Resveratrol e placebo	17
4.2 Ensaio clínico	17
4.3 Delineamento sugerido para a realização do ensaio clínico	18
5. RESULTADOS	20
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS	44
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO GERAL	45

Abreviaturas utilizadas

% - porcentagem

ADN – ácido desoxirribonucleico

ANOVA – análise de variância

ATP – adenosina trifosfato

AVC – acidente vascular cerebral

CHCM – concentração de HCM

DATASUS – Base de dados do Sistema Único de Saúde

dL – decilitro

EROs – espécies reativas de oxigênio

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

IMC – índice de massa corpórea

mg – miligrama

mL – mililitros

mm³ – milímetros cúbicos

OMS – Organização Mundial da Saúde

pg – pictogramas

RDW – índice de anisocilose

SOD - enzima superóxido dismutase

UNIP – Universidade Paulista

VCM – volume corpuscular médio

WHO – World Health Organization

µm³ – micrômetros cúbicos

Lista de tabelas

Tabela 1. Resultados estatísticos obtidos da análise da influência da administração de 300 mg/dia/30 dias de resveratrol a idosos praticantes e não praticantes de exercício. ANOVA de modelos mistos de três fatores, considerando-se nível de significância de $\alpha < 0,05$. 27

Lista de figuras

Figura 1. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol para IMC; **B.** Tempo para IMC; **C.** Tempo x resveratrol para peso; **D.** Tempo para peso; **E.** Tempo para circunferência da cintura; **F.** Exercício x resveratrol para circunferência da cintura; **G.** Tempo x resveratrol para pressão arterial sistólica; **H.** Exercício para pressão arterial sistólica; **I.** Tempo para pressão arterial diastólica. 29

Figura 2. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol X exercício para ácido úrico; **B.** Tempo x exercício para ácido úrico; **C.** Exercício para triglicérides; **D.** Tempo para colesterol total. 30

Figura 3. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo para eritrócitos; **B.** Tempo para hematócritos; **C.** Tempo x resveratrol x exercício para VCM; **D.** Tempo para HCM; **E.** Exercício para HCM; **F.** Exercício x resveratrol para HCM; **G.** Tempo para CHCM; **H.** Tempo x resveratrol x exercício para RDW; **I.** Tempo para RDW. 31

Figura 4. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol x exercício para leucócitos; **B.** Tempo para segmentados; **C.** Tempo para eosinófilos; **D.** Exercício para eosinófilos; **E.** Tempo para basófilos; **F.** Tempo x exercício para linfócitos; **G.** Tempo para linfócitos; **H.** Tempo x resveratrol x exercício para monócitos; **I.** Tempo para monócitos. 32

1. INTRODUÇÃO

Os radicais livres são moléculas desemparelhadas que apresentam grande reatividade através de seu poder de oxidação elevado, e que podem danificar compostos como proteínas, ADN, lipídeos de membranas biológicas, o que causa alterações importantes em células, afetando sua função metabólica. A principal via de produção dos radicais livres no organismo provém do metabolismo oxidativo, que, quando sobrecarregado, é capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs).

Os radicais livres, quando produzidos em excesso, podem causar doenças cardiovasculares, diabetes, lesões musculares e câncer. Para combater as EROs geradas pelo processo metabólico normal, o organismo produz um eficiente sistema de proteção formado pela coenzima Q10, pela glutathione, por vitaminas minerais e por enzimas antioxidantes.

Alguns fatores que aumentam a produção dos radicais livres são a idade, atividade física intensa, dietas pobres em alimentos antioxidantes, aumento das catecolaminas e a produção de ácido láctico. Embora existam estudos que se dediquem a correlacionar exercício físico à produção de radicais livres em humanos, muitos focam atletas de alto desempenho. No presente trabalho, o resveratrol foi testado como um agente antioxidante e anti-inflamatório em participantes considerados praticantes de exercícios físicos regulares, portanto, não sedentários, com idades entre 60 e 80 anos.

O resveratrol é um composto fenólico encontrado em plantas, dentre as quais a uva e o plantago, sendo considerado um agente antioxidante e anti-inflamatório. Compostos com essas características conferem resistência contra o estresse oxidativo e promovem proteção contra doenças que têm como causa o desequilíbrio do balanço oxidativo, como patologias cardiovasculares e diabetes, entre outras.

Com o objetivo de investigar a efetividade da administração de resveratrol em indivíduos que praticam atividade física aquática e verificar se o resveratrol atenua os efeitos dos radicais livres gerados pela realização de exercícios físicos, foi realizado um estudo randomizado duplo-cego em praticantes de atividade física da Prefeitura de São Paulo que se encontrem na faixa etária de 60 a 80 anos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Radicais livres e estresse oxidativo

Há aproximadamente 2,5 bilhões de anos, a concentração de oxigênio aumentou radicalmente na atmosfera terrestre. Por mais ou menos 500 milhões de anos, as células procarióticas se adaptaram ao processo de respiração, primeiramente expressa nas células fotossintetizantes e, um milhão de anos depois, nas células constituintes de plantas e animais, agora já dispostas em organismos mais complexos (Alberts *et al.*, 1994, p.16).

Os organismos terrestres necessitam de oxigênio para sobreviver. A função do oxigênio está relacionada ao processo de metabolização do alimento consumido, cujo objetivo final é o fornecimento de energia na forma de ATP (adenosina trifosfato). Durante esse processo, as moléculas dos alimentos reagem com o oxigênio, otimizando a produção de energia (Alberts *et al.*, 1994, p.16). O processo de oxidação dos alimentos ingeridos depende da mitocôndria, uma organela (estrutura encontrada no citoplasma de células eucarióticas) de origem bacteriana, segundo alguns autores, que vive simbioticamente com a célula hospedeira. Na mitocôndria, ocorre a fosforilação oxidativa, um processo metabólico que irá converter em energia, ou ATP, as moléculas orgânicas que estão em catabolismo (Alberts *et al.*, 1994, p. 662).

Durante esse processo bioquímico, há a formação de radicais livres, que são espécies altamente reativas e apresentam diferentes funções em um organismo, como produção de energia, fagocitose, regulação do crescimento celular, sinalização intercelular e síntese de compostos biológicos importantes. Porém, quando produzidos em excesso, ou gerados de processos patológicos como isquemias, podem reagir com biomoléculas como proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos (Halliwell, Gutteridge e Cross, 1992). Essas substâncias recebem o nome de espécies reativas de oxigênio, ou EROs.

As EROs mais conhecidas são o íon superóxido ($O_2^{\cdot-}$), íons hidroxila (HO^{\cdot}) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), popularmente conhecido como água oxigenada. O íon superóxido origina-se dos processos metabólicos que ocorrem na mitocôndria, e uma vez que não haja um desequilíbrio entre as reações de oxidação e redução

(originadas nas transferências de elétrons entre as moléculas degradadas de alimento e o oxigênio), existem enzimas que neutralizam sua ação deletéria. Os radicais hidroxila são originados da hidrólise de água causada por radiação ionizante. O peróxido de hidrogênio origina-se nos peroxissomos ou por interação com metais como o ferro em reações conhecidas como reação de Fenton (Cotran, Kumar e Robbins, 1994).

Outras espécies como o ozônio (O_3) e óxidos de nitrogênio (NO, NO_2) podem induzir danos oxidativos intensos, pois são encontradas em áreas com elevado índice de poluição do ar, e frequentemente são relacionadas como um dos principais responsáveis pelas patologias respiratórias comuns a cidades com elevados índices de poluição (Cotran, Kumar e Robbins, 1994).

Como os radicais livres são espécies extremamente instáveis e altamente reativas, podem facilmente atacar proteínas e fosfolípidos de membranas celulares e subcelulares, DNA, enzimas e proteínas, de modo a desestabilizar sua estrutura molecular, afetando seu funcionamento normal. Como consequência, estão envolvidos em diversas patologias, como câncer, arterosclerose, doenças cardiovasculares, envelhecimento precoce, doenças degenerativas e neurológicas, disfunções cognitivas e consequências em procedimentos de reperfusão (Cotran, Kumar e Robbins, 1994).

Durante o processo de evolução, os organismos vivos desenvolveram mecanismos de defesa eficientes a fim de combater a ação deletéria das espécies reativas de oxigênio. A principal defesa contra as EROs que os organismos apresentam são as enzimas que neutralizam os radicais livres naturalmente formados durante o catabolismo que ocorre nas mitocôndrias, como a enzima superóxido dismutase (SOD).

Estresse oxidativo ocorre quando há uma desproporção entre a quantidade de radicais livres produzidos pelo organismo e a sua neutralização enzimática, ou por outros antioxidantes EROs. Isso pode ocorrer por causa de uma queda na quantidade de enzimas redutoras ou por causa de um aumento na ocorrência de EROs no organismo, e pode gerar o aparecimento das doenças anteriormente citadas (Hybertson *et al.*, 2011).

2.2 O exercício físico e a produção de radicais livres

A prática exagerada de exercício físico está relacionada com a produção em excesso de determinados radicais livres, o que diretamente causa injúrias ao tecido muscular sobrecarregado (Viña *et al.*, 2000), embora o mesmo não tenha sido detectado durante a realização de exercícios moderados.

Segundo o documento publicado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, *Diretriz de Reabilitação Cardíaca* (2005), durante a atividade física, a demanda energética intramuscular se eleva e, para atender a esse aumento, causado por intensidade ou por duração do exercício, o consumo de O₂ total (VO₂) pode aumentar, até que haja uma adaptação do organismo à situação do exercício (Moraes *et al.*, 2005).

2.3 Radicais livres e o processo inflamatório

Em 1996, alguns autores já afirmavam que determinados tipos de processos inflamatórios teciduais estavam relacionados com a produção de radicais livres (Conner e Grisham, 1996), em particular em locais próximos à sua produção (Viña *et al.*, 2000), como os músculos exaustos por conta de exercícios intensos.

O processo inflamatório intenso sistêmico pode levar à formação de um excesso de radicais livres que, quando acumulados no tecido muscular podem causar sua incapacitação. É sabido que EROs têm uma importante função na modulação dos processos inflamatórios e infecciosos sobre a musculatura esquelética (Supinski e Callahan, 2007). Evidências concretas indicam que EROs podem diretamente alterar a capacidade de contração de proteínas e em outras funções fisiológicas importantes para o tecido muscular. Pode ser que doses elevadas de TNF- α influenciem o poder de contração muscular, embora mais estudos sejam necessários. Plunkett *et al.* (2010) realizaram um experimento segundo o qual o consumo de alimentos ricos em compostos antioxidantes diminui indicadores inflamatórios (TNF- α) no sangue.

Durante a prática de exercícios físicos, sabe-se que há um aumento do consumo de oxigênio pelo organismo em até vinte vezes, e uma captação de oxigênio pelo tecido muscular até dez vezes maior, o que favorece a produção de EROs. Pode-se afirmar também que atletas expostos a exercícios aeróbios tendem

a acumular mais radicais livres do que aqueles expostos a exercícios anaeróbios (Kon *et al.*, 2008).

2.4 Exercícios e idosos

Doenças e exercícios físicos em excesso, particularmente os aeróbios, podem levar ao desequilíbrio da reação de óxido-redução, no organismo, e trazer como consequência alterações importantes na musculatura esquelética do indivíduo. Por isso, a realização de exercícios físicos supervisionados é fundamental para a manutenção da saúde.

No Brasil, segundo Veras *et al.* (2008), idoso é aquele com mais de 60 anos. Ainda segundo as propostas descritas no Estatuto do Idoso e Política Nacional de Saúde do Idoso, existem várias técnicas e atividades pensadas para se melhorar a qualidade de vida, para que o idoso possa usufruir adequadamente e com dignidade essa fase de vida. A realização de atividade física está entre as atividades recomendadas.

Na velhice, o aparecimento de doenças como câncer, artrite, artrose, males de Alzheimer e Parkinson, hipertensão, diabetes, osteoporose, doenças de pele, condições de saúde bucal específicas, como xerostomia e periodontite, é frequente. Estudos demonstram que a prática regular de exercícios físicos por idosos pode aumentar significativamente sua qualidade de vida, em particular, favorecendo sua autonomia para a realização das tarefas diárias (Phennix *et al.*, 2001) e estabelecendo condições mais favoráveis ao controle de determinadas doenças, como a osteoporose. Segundo Moreira *et al.* (2014), exercícios aeróbios de baixo impacto, como natação e ciclismo, não estimulam a formação de tecido ósseo e seus praticantes tendem a apresentar menor densidade de massa corpórea que aqueles indivíduos que praticam exercícios aeróbios de mais impacto, o que acarretaria uma maior probabilidade de ciclistas e nadadores idosos apresentarem risco de fratura óssea. Mulheres menopausadas que praticavam exercícios de alto impacto apresentaram concentrações mais elevadas de osteocalcina, um marcador de formação de tecido ósseo (Basat *et al.*, 2013).

2.5 Antioxidantes

Segundo Halliwell (1995), a definição mais ampla de antioxidante pode ser dada por “qualquer substância que, quando presente em baixas concentrações quando comparadas àquela concentração de um substrato ‘oxidável’, atrasa significativamente ou prevê a oxidação deste substrato”. No corpo humano, algumas enzimas são responsáveis por reagirem com EROs, com a finalidade de manterem os radicais livres em níveis aceitáveis, para que a homeostase se mantenha. Essas enzimas são a superóxido dismutase, a glutatona peroxidase e a catalase (Matés, Pérez-Gómez e Castro, 1999), cuja regulação e expressão são ativadas pelo aumento do estresse oxidativo originado de processos patológicos.

Agentes externos presentes na alimentação também exercem função antioxidante, como as vitaminas A, C e E, selênio (Canter, Wider e Ernst, 2007) e compostos naturais presentes em alimentos, como os carotenoides conhecidos como β -caroteno, licopeno e luteína (Giordano *et al.*, 2012).

Os carotenoides, antioxidantes biológicos, são grupos de pigmentos coloridos comuns nos tecidos vegetais e em certas bactérias. Estão presentes no tecido adiposo, mas a maior concentração está no corpo lúteo do ovário e nas glândulas adrenais. Estes são os principais responsáveis pela proteção antioxidante do organismo humano, prevenindo a formação dos superóxidos. A vitamina E que está presente nos óleos vegetais, principalmente no óleo de soja na forma de gama tocoferol é substância importante para que os radicais livres não desenvolvam a peroxidação lipídica, que causa isquemia coronariana, podendo levar ao infarto agudo do miocárdio (Cesarini *et al.*, 2003; Halliwell e Gutteridge, 2000).

Outros antioxidantes naturais que desempenham a função de impedir a produção de radicais livres ou eliminá-los e que também estão presentes no nosso organismo são compostos como cisteína, glutatona, d-penicilaminase, os constituintes do sangue, tais como a molécula transferrina e a ferritina, que contêm ferro e a proteína ceruloplasmina (Cesarini *et al.*, 2003; Póvoa Filho, 1995).

A ubiquinona (coenzima Q10) é um antioxidante poderoso no combate ao estresse oxidativo. É um antioxidante lipofílico encontrado em todas as células humanas, que faz parte da cadeia transportadora de elétrons, responsável pela produção de energia, sendo que até 95% dos requisitos de energia do corpo são

fornecidos pela CoQ10. Todo o processo mitocondrial de produção de ATP é dependente da coenzima Q10 (Barrero, 2011).

2.6 Prevenção do estresse oxidativo com uso do resveratrol

O exercício intenso contribui para o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes, denominado estresse oxidativo.

O resveratrol é um polifenol presente em uvas (*Vitis vinifera*), vinhos, amendoins e raízes de *Polygonum cuspidatum* e *Ruibarbo* (*Rheum rhaponticum*). Em mamíferos, melhora a função e biogênese mitocondrial, promove proteção contra doenças cardiovasculares, câncer, colesterol e diabetes tipo II (Baur *et al.*, 2006; Lagouge *et al.*, 2006). Também altera o catabolismo proteico, a função muscular e confere resistência contra o estresse oxidativo, danos e morte celular de células de músculo esquelético durante o exercício físico (Baur *et al.*, 2006).

O resveratrol exerce uma variedade de benefícios à saúde que incluem a eliminação direta da ERO (Stojanovic, Sprinz e Brede, 2001), a inibição da xantina oxidase (Jia *et al.*, 2008) e a ativação de vias intracelulares que melhoram o metabolismo e induzem a biogênese mitocondrial (Baur *et al.*, 2006).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Verificar a ação do resveratrol, um composto fenólico antioxidante, em praticantes de exercícios físicos aquáticos, através de um estudo randomizado duplo-cego, na melhora das condições fisiológicas após dois meses de tratamento.

3.2. Objetivo específico

Avaliar o estado geral dos indivíduos antes de se iniciar o tratamento com resveratrol e após o término do tratamento, através da comparação de dados como peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, obtenção de exames de sangue tipo hemograma, colesterol total, parâmetros sanguíneos da glicose em jejum, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, ferritina, cortisol basal, hemograma, leucograma e plaquetograma.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Resveratrol e placebo

Resveratrol foi preparado em cápsulas de gelatina de tamanho adequado para receber 300 mg cada. O placebo, composto por cápsulas de gelatina contendo 300 mg de amido, foi manipulado de modo a se distinguir das cápsulas de resveratrol, porém, em cores não muito diferentes. Os produtos foram preparados em farmácia de manipulação e deverão ser dispensados em quantidade suficiente para todo o tratamento. Para que haja um controle da qualidade do princípio ativo, foi anexado laudo do produto emitido pelo fabricante.

4.2. Ensaios clínicos

Os estudos clínicos foram realizados segundo os princípios éticos sugeridos pelo Comitê de Ética da Universidade Paulista, segundo as normas vigentes do SISNEP (CEP/CAAE 61528216.1.0000.5512/08.06.2017).

4.2.1. Princípios éticos e perfil dos participantes

O protocolo utilizado para os ensaios clínicos está de acordo com os Princípios Éticos (SISNEP), para ser submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista – UNIP.

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, receberam uma cópia deste documento, que pode ser visto em Anexos. Os participantes foram submetidos à anamnese em um momento anterior ao início da pesquisa e em um segundo momento, após ter sido encerrado o tratamento.

4.2.2. Critérios de inclusão e exclusão dos participantes

4.2.2.1. Foram considerados critérios de inclusão:

- idade superior a 60 anos;
- frequentar atividades físicas regularmente, o que se entende por pelo menos três vezes por semana, por pelo menos 30 minutos;
- ter interesse em participar do experimento;
- ter capacidade de entendimento e compreensão dos procedimentos a serem executados;

- ter boa memória (ou usar recursos para lembrar), facilidade de comunicação e estar familiarizado com os termos a serem adotados;
- não apresentar processos inflamatórios crônicos sérios que exijam a ingestão constante de anti-inflamatórios;

4.2.2.2. Foram considerados critérios de exclusão:

- ter idade inferior a 60 anos;
- não ser praticante regular de atividade física;
- apresentar problemas de coagulação diminuída;
- estar tomando medicamento trombolítico, ou ácido acetilsalicílico, ou fazendo uso de medicamentos de controle de acidente vascular cerebral (AVC);
- ter sofrido infarto do miocárdio;
- ser portador de doenças cardiovasculares que necessitem a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais, como ácido acetilsalicílico;
- ser paciente que tome warfarina;
- ser paciente que ingira quaisquer medicamentos que provoquem hemorragia.

4.3. Delineamento sugerido para a realização do ensaio clínico

O delineamento experimental deste trabalho pretende seguir as normas estabelecidas para ensaios clínicos randomizados duplo-cego.

O resveratrol foi preparado, bem como o medicamento placebo, de modo a não serem identificados pelo administrador ou pelo indivíduo. Para isso, o seu envase foi realizado por uma terceira pessoa, não envolvida diretamente na pesquisa e que não tenha tido contato direto com o administrador. A quantidade estipulada para se fazer a análise foi dada ao indivíduo, de modo randomizado, sendo anotado em sua ficha. Tanto o administrador quanto o paciente não souberam a identificação das amostras de resveratrol e de placebo, pois foram indicadas por códigos. Os códigos foram registrados nas fichas, para posterior análise.

Foram incluídos na pesquisa 31 indivíduos praticantes de atividade física em um centro esportivo da Prefeitura de São Paulo, com idade entre 60 e 80 anos, e 31 participantes da mesma faixa etária sedentários. Os participantes foram aleatoriamente separados em quatro grupos: (a) grupo de controle: participantes sedentários (denominado sEsR); (b) grupo sedentários + resveratrol (denominado sEcR); (c) grupo de praticantes de atividade física (denominado cEsR); (d) praticantes de atividade física + resveratrol (denominado cEcR).

4.3.1. Exames realizados

Foram colhidas amostras de sangue no início (de 1 a 4 dias antecedentes ao início do tratamento) e ao final (até 1 a 4 dias) do período estipulado para a pesquisa, de 30 dias. Foram feitas análises de peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, obtenção de exames de sangue tipo hemograma, colesterol total, dos parâmetros sanguíneos da glicose em jejum, do ácido úrico, triglicérides, colesterol total, ferritina, cortisol basal, hemograma, leucograma e plaquetograma..

4.3.2. Análises estatísticas

Foi realizado Teste de normalidade de Shapiro-Wilk para verificação e escolha da metodologia estatística mais adequada. Foi também realizada análise de variância de modelos mistos de três fatores, considerando-se nível de significância de $\alpha < 0,05$ (Zar, 1999).

4.3.3. Cronograma de execução dos ensaios

Mês 1 – reuniões com participantes para expor o experimento e recrutamento e para explicar os procedimentos a serem adotados durante o mês de tratamento. Semana que antecede ao início dos experimentos – realização dos exames de análises clínicas.

Mês 2- dia 1 – distribuição randomizada dos tratamentos (duplo-cego).

Mês 3 – dia 60 – final do tratamento.

RESULTADOS

Artigo

Idosos praticantes de exercício físico moderado apresentam parâmetros alterados após ingestão de resveratrol.

Ana Lúcia A. Nicolau¹, Giovani B. Peres¹, Ivana B. Suffredini^{1,2*}

¹Graduate Program in Environmental and Experimental Pathology, Universidade Paulista – Unip, Av. Dr. Bacelar, 1212, V. Clementino, São Paulo, SP, Brazil, 04023-002

²Center for Research in Biodiversity and Graduate Program in Dentistry, Universidade Paulista – Unip, Av. Paulista, 900, 1 andar, Cerqueira César, S. Paulo, SP, Brazil, 01310-100

Corresponding author: IBS. Núcleo de Pesquisas em Biodiversidade da Universidade Paulista – Unip, Av. Paulista, 900, 1 andar, Cerqueira César, S. Paulo, SP, Brazil, 01310-100. Phone: +55 11 3170-3776, FAX: +55 11 3170-3978, E-mail: ibsuffredini@yahoo.com.br

Abstract

A prática regular de atividade física supervisionada é considerada um importante fator na promoção da saúde, inclusive para a população idosa, como um modo de prevenir doenças típicas desta faixa etária. Porém, exercícios físicos podem estar relacionados à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). O presente estudo teve como objetivo avaliar de que modo o composto natural fenólico resveratrol, um agente antioxidante, pode interferir no processo inflamatório e, por conseguinte, na qualidade de vida de indivíduos idosos com idade entre 60 a 80 anos, que realizam exercícios físicos regularmente. Um estudo randomizado duplo-cego foi feito em praticantes de atividade física, em um centro esportivo comunitário de São Paulo, SP. Os participantes receberam resveratrol na dose de 300 mg ao dia durante 60 dias, e foram analisados o peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, obtenção de exames de sangue tipo hemograma, colesterol total, dos parâmetros sanguíneos da glicose em jejum, do ácido úrico, triglicérides, colesterol total, ferritina, cortisol basal,

hemograma, leucograma e plaquetograma. Foi observado aumento no IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, além de variações significativas nos valores de eritrócitos, hematócritos, VCM, HCM, CHCM, RDW, leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos. Embora as variações observadas tenham se apresentado dentro dos valores considerados normais para adultos, deve-se ter em conta que não existem valores de referência destes parâmetros estipulados para a população idosa. Sendo assim, as alterações observadas passam a ser relevantes. A administração de resveratrol a idosos praticantes e não praticantes de exercícios físicos deve ser tomada com cautela, uma vez que, mesmo administrada por um período curto de tempo, apresentou alterações em diversos parâmetros indicadores de saúde.

Palavras-chave: exercícios físicos, idosos, resveratrol, antioxidantes

INTRODUÇÃO

O consumo de resveratrol e outros polifenólicos, encontrados na uva e em outros vegetais como frutas silvestres, pêssego, amendoins (Weiskirchen e Weirskichen, 2016), tem se mostrado efetivo no combate a doenças relacionadas ao processo de envelhecimento, inclusive as doenças neurodegenerativas (Sarubbo *et al.*, 2017). Compostos com essas características farmacológicas conferem resistência ao estresse oxidativo e promovem proteção contra doenças que têm como causa o desequilíbrio do balanço oxidativo, como patologias cardiovasculares e diabetes, entre outras (Brasnyó *et al.*, 2011), além de se mostrar efetivo na prevenção de alguns tipos de câncer (Chikara *et al.*, 2018).

Alguns fatores que aumentam a produção dos radicais livres são a idade, atividade física intensa, dietas pobres em alimentos antioxidantes, aumento das catecolaminas e a produção de ácido láctico (Halliwell e Gutteridge, 2000). Embora diversos estudos clínicos estejam sendo feitos com o resveratrol, pouquíssimos se dedicam a avaliar sua ação em idosos, cujos organismos naturalmente apresentam metabolismo alterado (Gravina *et al.*, 2010), além de apresentar estresse oxidativo causado por fatores como (i) produção desregulada de EROs causada por alimentação inadequada; (ii) baixa produção de oxidases e outras enzimas responsáveis por aniquilar EROs; (iii) diminuição do metabolismo; (iv) alteração de fatores ligados aos processos inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, que são ativadas em meio altamente oxidado (Reale, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), idoso é o indivíduo que tem 60 anos ou mais que habita países em desenvolvimento, ou com 65 anos ou mais que habita países desenvolvidos (WHO, 2002). Segundo a OMS, até 2050 o número de idosos no mundo chegará a dois bilhões de pessoas, das quais 80% viverão em países em desenvolvimento. Estima-se que o Brasil será o quinto país em números absolutos de idosos, em 2015, atrás de países como China, Índia, Estados Unidos da América e Indonésia (WHO, 2005).

O conceito de qualidade de vida na idade mais avançada tem sido adotado nas políticas públicas de saúde, visando uma diminuição dos gastos referentes às doenças prevalentes nesta faixa etária (WHO, 2002). A adoção da prática de atividade física mostra-se como um dos fatores preponderantes para o aumento da

qualidade de vida em idosos, porque não só proporciona o aumento da qualidade física como também a convivência social, inclusive do idoso que apresenta doenças como depressão (Tavares *et al.*, 2014) e doenças cardiovasculares (Vigorito e Giallauria, 2014).

Diante da pouca quantidade de informações a respeito do consumo de resveratrol em indivíduos mais velhos, foi realizado um estudo randomizado duplo-cego com participantes que praticam atividade física moderada regular e em sedentários, que consumiram ou não consumiram resveratrol por um período de dois meses.

MATERIAIS E MÉTODOS

Resveratrol e placebo

Resveratrol foi preparado em cápsulas de gelatina de tamanho adequado para receber 300 mg cada. O placebo, composto por cápsulas de gelatina que contenham 300 mg de amido, foi manipulado de modo a se distinguir das cápsulas de resveratrol, porém, em cores não muito diferentes. Os produtos foram preparados em farmácia de manipulação e dispensados em quantidade suficiente para todo o tratamento. Para controle da qualidade do princípio ativo, foi anexado laudo do produto emitido pelo fabricante.

Ensaio clínico

Os estudos clínicos foram realizados segundo os princípios éticos sugeridos pelo Comitê de Ética da Universidade Paulista segundo as normas vigentes do SISNEP (CEP/CAAE 61528216.1.0000.5512/08.06.2017).

Princípios éticos e perfil dos participantes

O protocolo utilizado para os ensaios clínicos está de acordo com os Princípios Éticos (SISNEP), para ser submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista – UNIP.

Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e receberam uma cópia deste documento, que pode ser visto em Anexos. Os participantes foram submetidos à anamnese em um momento anterior ao início da

pesquisa e em um segundo momento, após ter sido encerrado o tratamento.

Critérios de inclusão e exclusão dos participantes

Foram considerados critérios de inclusão:

- Idade superior a 60 anos;
- Frequentar atividades físicas de intensidade moderada regularmente, o que se entende por pelo menos três vezes por semana, por pelo menos 30 minutos, desde o período anterior ao início dos experimentos;
- Ter interesse em participar do experimento;
- Ter capacidade de entendimento e compreensão dos procedimentos a serem executados;
- Ter boa memória (ou usar recursos para lembrar), facilidade de comunicação e estar familiarizado com os termos a serem adotados;
- Não apresentar processos inflamatórios crônicos sérios que exija a ingestão constante de anti-inflamatórios;

Foram considerados critérios de exclusão

- Ter idade inferior a 60 anos;
- Não ser praticante regular de atividade física, salvo dito “sedentário”;
- Apresentar problemas de coagulação diminuída;
- Estar tomando medicamento trombolítico, ou ácido acetilsalicílico, ou fazendo uso de medicamentos de controle de acidente vascular cerebral (AVC), nem que tenham sofrido infarto do miocárdio.
- Ser portadores de doenças cardiovasculares que necessitem a ingestão de anti-inflamatórios não esteroidais, como ácido acetilsalicílico;
- Ser paciente de AVC que esteja sob tratamento com trombolíticos;
- Ser paciente que tome warfarina;
- Ser paciente que ingira quaisquer medicamentos que provoquem hemorragia.

Delineamento sugerido para a realização do Ensaio Clínico

O delineamento experimental deste trabalho seguiu as normas estabelecidas para ensaios clínicos randomizados duplo-cego.

O resveratrol foi preparado, bem como o medicamento placebo, de modo a não serem identificados pelo administrador ou pelo indivíduo. Para isso, o seu envase foi realizado por uma terceira pessoa, não envolvida diretamente na pesquisa e que não tenha tido contato direto com o administrador. A quantidade estipulada para se fazer a análise foi dada ao indivíduo, de modo randomizado, sendo anotado em sua ficha. Tanto o administrador quanto o paciente não souberam a identificação das amostras de resveratrol e de placebo, pois foram indicadas por códigos. Os códigos foram registrados nas fichas, para posterior análise.

Foram incluídos na pesquisa 31 indivíduos praticantes de atividade física em um centro esportivo da Prefeitura de São Paulo, com idade entre 60 e 80 anos, e 31 participantes da mesma faixa etária sedentários. Os participantes foram aleatoriamente separados em quatro grupos: (a) grupo controle: participantes sedentários (denominado sEsR); (b) grupo sedentários + resveratrol (denominado sEcR); (c) grupo praticantes de atividade física (denominado cEsR); (d) praticantes de atividade física + resveratrol (denominado cEcR).

Exames realizados

Foram colhidas amostras de sangue no início (de 1 a 4 dias antecedentes ao início do tratamento) e ao final (até 1 a 4 dias) do período estipulado para a pesquisa, de 30 dias. Foram feitas análises de peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, pressão arterial, frequência cardíaca, obtenção de exames de sangue tipo hemograma, colesterol total, dos parâmetros sanguíneos da glicose em jejum, do ácido úrico, triglicérides, colesterol total, ferritina, cortisol basal, hemograma, leucograma e plaquetograma.

Análises estatísticas

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi realizado (significância $\alpha > 0,05$), bem como análise de variância de modelos mistos de três fatores, considerando-se nível de significância de $\alpha < 0,05$, bem como foram acrescentadas análise de Levene, de M de Box (significância $\alpha > 0,05$; SPSS 21; Zar, 1999).

Cronograma de execução dos ensaios

Mês 1 – reuniões com participantes para expor o experimento e recrutamento e para explicar os procedimentos a serem adotados durante o mês de tratamento. Semana que antecede ao início dos experimentos – realização dos exames de análises clínicas.

Mês 2- dia 1 – distribuição randomizada dos tratamentos (duplo-cego).

Mês 3 – dia 60 – final do tratamento.

Semana que precede ao tratamento – realização de exames de análises clínicas.

RESULTADOS

A administração de 300 mg resveratrol por dia, por 60 dias, não causou alterações significativas em seis dos 26 parâmetros, sendo estes frequência cardíaca, glicose em jejum, ferritina, cortisol basal, hemoglobina e plaquetas. Por outro lado, causou alterações em 20 dos 26 parâmetros avaliados nos participantes da pesquisa. Os parâmetros foram: IMC, peso, circunferência da cintura, pressão sistólica e diastólica, ácido úrico, triglicérides, colesterol total, eritrócitos, hematócritos, VCM, HCM, CHCM, RDW, leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos.

A tabela 1 descreve os dados estatísticos estabelecidos para todos os parâmetros que apresentaram diferenças estatísticas significativas.

Tabela 1. Resultados estatísticos obtidos da análise da influência da administração de 300 mg/dia/30 dias de resveratrol a idosos praticantes e não praticantes de exercício. ANOVA de modelos mistos de três fatores, considerando-se nível de significância de $\alpha < 0,05$.

	Shapiro-Wilk	Levene	M de Box	TxRxEx	TxE	TxR	T	E	R	ExR	Figura
IMC	p>0,05	p>0,05	p<0,001	F(1,57)=1,211,p=0,276, parcial=0,021 η^2	F(1,57)=1,811,p=0,184, parcial=0,031 η^2	F(1,57)=7,117, p=0,010, parcial=0,111 η^2	F(1,57)=7,978, p=0,007, parcial=0,123 η^2	F(1,57)=0,902, p=0,346, parcial=0,016 η^2	F(1,57)=0,210, p=0,649, parcial=0,004 η^2	F(1,57)=1,109, p=0,297, parcial=0,019 η^2	1A, 1B
peso	p>0,05	p>0,05	p<0,001	F(1,57)=1,700, p=0,197, parcial=0,029 η^2	F(1,57)=0,551,p=0,461, η^2 parcial=0,010	F(1,57)=7,920, p=0,007, parcial=0,122 η^2	F(1,57)=5,381,p=0,024, parcial=0,086 η^2	F(1,57)=0,140, p=0,710, parcial=0,002 η^2	F(1,57)=0,140, p=0,710, parcial=0,002 η^2	F(1,57)=2,034, p=0,159, parcial=0,034 η^2	1C, 1D
cintura	p>0,05	p>0,05	p<0,001	F(1,57)=1,887, p=0,175, parcial=0,032 η^2	F(1,57)=0,010, p=0,919, parcial=0,000 η^2	F(1,57)=1,058, p=0,308, parcial=0,018 η^2	F(1,57)=5,292, p=0,025, parcial=0,085 η^2	F(1,57)=0,769, p=0,384, parcial=0,013 η^2	F(1,57)=0,023, p=0,880, parcial=0,000 η^2	F(1,57)=4,711,p=0,034, parcial=0,034 η^2	1E, 1F
pasist	p>0,05	p>0,05	p<0,001	F(1,58)=1,258, p=0,267, parcial=0,021 η^2	F(1,58)=2,755, p=0,102, parcial=0,045 η^2	F(1,58)=14,992, p < 0,0001, η^2 parcial=0,205	F(1,58)=3,709, p=0,059, parcial=0,060 η^2	F(1,58)=4,825, p=0,032, parcial=0,077 η^2	F(1,58)=0,360, p=0,551, η^2 parcial=0,006	F(1,58)=0,997, p=0,322, parcial=0,017 η^2	1G, 1H
padiast	p<0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,58)=1,024, p=0,316, parcial=0,017 η^2	F(1,58)=0,010, p=0,922, parcial=0,000 η^2	F(1,58)=2,490, p=0,120, parcial=0,041 η^2	F(1,58)=6,211,p=0,016, parcial=0,097 η^2	F(1,58)=0,344, p=0,560, parcial=0,006 η^2	F(1,58)=1,930, p=0,170, parcial=0,032 η^2	F(1,58)=0,013, p=0,908, parcial=0,000 η^2	1I
ácido úrico	p>0,05	p>0,05	p<0,001	F(1,55)=7,578, p=0,008, parcial=0,121 η^2	F(1,55)=4,665, p=0,035, parcial=0,078 η^2	F(1,55)=5,986, p=0,018, parcial=0,098 η^2	F(1,55)=0,175, p=0,667, parcial=0,003 η^2	F(1,55)=0,475, p=0,494, parcial=0,009 η^2	F(1,55)=0,006, p=0,941, η^2 parcial=0,000	F(1,55)=0,080, p=0,779, parcial=0,001 η^2	2A, 2B
triglicérides	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,51)=0,152, p=0,698, parcial=0,003 η^2	F(1,51)=0,393, p=0,533, parcial=0,008 η^2	F(1,51)=1,530, p=0,222, parcial=0,029 η^2	F(1,51)=0,326, p=0,571, η^2 parcial=0,006	F(1,51)=5,185, p=0,027, parcial=0,092 η^2	F(1,51)=0,271,p=0,605, parcial=0,005 η^2	F(1,51)=0,032, p=0,858, parcial=0,001 η^2	2C
colesterol total	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,56)=0,241,p=0,625, parcial=0,004 η^2	F(1,56)=1,868, p=0,177, parcial=0,032 η^2	F(1,56)=6,190, p=0,016, parcial=0,100 η^2	F(1,56)=6,131,p=0,016, parcial=0,099 η^2	F(1,56)=0,679, p=0,413, parcial=0,012 η^2	F(1,56)=0,251,p=0,618, parcial=0,004 η^2	F(1,56)=0,878, p=0,353, parcial=0,015 η^2	2D
eritrócitos	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,57)=0,576, p=0,451, η^2 parcial=0,010	F(1,57)=2,577, p=0,114, parcial=0,043 η^2	F(1,57)=0,512, p=0,477, parcial=0,009 η^2	F(1,57)=6,840, p=0,011, η^2 parcial=0,107	F(1,57)=0,410, p=0,525, parcial=0,007 η^2	F(1,57)=1,759, p=0,190, parcial=0,030 η^2	F(1,57)=0,452, p=0,504, parcial=0,008 η^2	3A
hematócritos	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,58)=0,490, p=0,487, parcial=0,008 η^2	F(1,58)=1,339, p=0,252, parcial=0,023 η^2	F(1,58)=0,118, p=0,732, parcial=0,002 η^2	F(1,58)=7,213, p=0,009, parcial=0,111 η^2	F(1,58)=1,674, p=0,201, η^2 parcial=0,028	F(1,58)=0,593, p=0,444, parcial=0,010 η^2	F(1,58)=0,687, p=0,410, parcial=0,012 η^2	3B
VCM	p>0,05	p<0,05	p<0,05	F(1,55)=8,469, p=0,005, parcial=0,133 η^2	F(1,55)=0,164, p=0,687, parcial=0,003 η^2	F(1,55)=0,187, p=0,667, parcial=0,003 η^2	F(1,55)=0,521,p=0,473, parcial=0,009 η^2	F(1,55)=2,957, p=0,091, η^2 parcial=0,051	F(1,55)=0,066, p=0,798, parcial=0,001 η^2	F(1,55)=3,979, p=0,051, η^2 parcial=0,067	3C
HCM	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,57)=2,037, p=0,159, parcial=0,034 η^2	F(1,57)=0,000, p=0,987, parcial=0,000 η^2	F(1,57)=0,113, p=0,738, parcial=0,002 η^2	F(1,57)=5,305, p=0,025, parcial=0,085 η^2	F(1,57)=4,545, p=0,037, parcial=0,074 η^2	F(1,57)=0,679, p=0,414, parcial=0,012 η^2	F(1,57)=5,359, p=0,024, parcial=0,086 η^2	3D, 3E, 3F
CHCM	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,58)=0,686, p=0,411, η^2 parcial=0,012	F(1,58)=0,002, p=0,963, parcial=0,000 η^2	F(1,58)=0,013, p=0,910, parcial=0,000 η^2	F(1,58)=9,341,p=0,003, parcial=0,139 η^2	F(1,58)=0,032, p=0,859, parcial=0,001 η^2	F(1,58)=0,121,p=0,730, parcial=0,002 η^2	F(1,58)=0,001,p=0,970, parcial=0,000 η^2	3G
RDW	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,54)=2,855, p=0,097, parcial=0,050 η^2	F(1,54)=1,889, p=0,175, parcial=0,034 η^2	F(1,54)=0,662, p=0,419, parcial=0,012 η^2	F(1,54)=282,998, p=0,000, parcial=0,840 η^2	F(1,54)=0,218, p=0,642, parcial=0,004 η^2	F(1,54)=0,380, p=0,540, parcial=0,007 η^2	F(1,54)=0,440, p=0,510, parcial=0,008 η^2	3H, 3I

leucócitos	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,57)=0,028, p=0,867, parcial=0,000 η2	F(1,57)=0,383, p=0,538, parcial =0,007 η2	F(1,57)=0,021,p= 0,886, η2 parcial=0,000	F(1,57)=0,066, p=0,799, η2 parcial=0,001	F(1,57)=0,620, p=0,434, η2 parcial=0,011	F(1,57)=0,974, p=0,328, η2 parcial=0,017	F(1,57)=0,777, p=0,382, η2 parcial=0,013	4A
segmentados	p>0,05	p>0,05	p>0,05	F(1,57)=1,206, p=0,277, parcial=0,021 η2	F(1,57)=0,720, p=0,400, η2 parcial =0,012	F(1,57)=0,255, p=0,616, η2 parcial=0,004	F(1,57)=25,165, p=0,000, η2 parcial=0,306	F(1,57)=1,093, p=0,300, η2 parcial=0,019	F(1,57)=0,676, p=0,415, η2 parcial=0,012	F(1,57)=1,174, p=0,283, η2 parcial=0,020	4B
eosinófilos	p>0,05*	p>0,05	p>0,05	F(1,50)=1,206, p=0,277, η2 parcial=0,024	F(1,50)=3,724, p=0,059, η2 parcial =0,069	F(1,50)=0,400, p=0,530, η2 parcial=0,008	F(1,50)=13,396, p=0,001,η2 parcial=0,211	F(1,50)=7,127, p=0,010, η2 parcial=0,125	F(1,50)=3,322, p=0,074, η2 parcial=0,062	F(1,50)=0,000, p=0,999, η2 parcial=0,000	4C, 4D
basófilos	p>0,05*	p>0,05	p>0,05	F(1,46)=1,455, p=0,234, η2 parcial=0,031	F(1,46)=0,016, p=0,900, η2 parcial =0,000	F(1,46)=0,087, p=0,769, η2 parcial=0,002	F(1,46)=68,042, p=0,597, η2 parcial=0,211	F(1,46)=0,000, p=0,996, η2 parcial=0,000	F(1,46)=0,383, p=0,539, η2 parcial=0,008	F(1,46)=1,539, p=0,221,η2 parcial=0,032	4E
linfócitos	p>0,05*	p>0,05	p>0,05	F(1,56)=0,547, p=0,462, η2 parcial=0,010	F(1,56)=6,391,p= 0,014, η2 parcial =0,102	F(1,56)=1,411,p= 0,240, η2 parcial=0,025	F(1,56)=97,595, p=0,000, η2 parcial=0,635	F(1,56)=2,604, p=0,112, η2 parcial=0,044	F(1,56)=0,109, p=0,743, η2 parcial=0,002	F(1,56)=0,084, p=0,773, η2 parcial=0,001	4F, 4G
monócitos	p>0,05*	p<0,05	p<0,05	F(1,55)=0,239, p=0,627, η2 parcial=0,004	F(1,55)=2,047, p=0,158, η2 parcial =0,036	F(1,55)=0,089, p=0,767, η2 parcial=0,002	F(1,55)=4,875, p=0,031,η2 parcial=0,081	F(1,55)=0,080, p=0,778, η2 parcial=0,001	F(1,55)=0,287, p=0,594, η2 parcial=0,005	F(1,55)=0,937, p=0,337, η2 parcial=0,017	4H, 4I

*transformação 1/raiz quadrada, excetuando-se outliers

Figura 1. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol para IMC; **B.** Tempo para IMC; **C.** Tempo x resveratrol para peso; **D.** Tempo para peso; **E.** Tempo para circunferência da cintura; **F.** Exercício x resveratrol para circunferência da cintura; **G.** Tempo x resveratrol para pressão arterial sistólica; **H.** Exercício para pressão arterial sistólica; **I.** Tempo para pressão arterial diastólica.

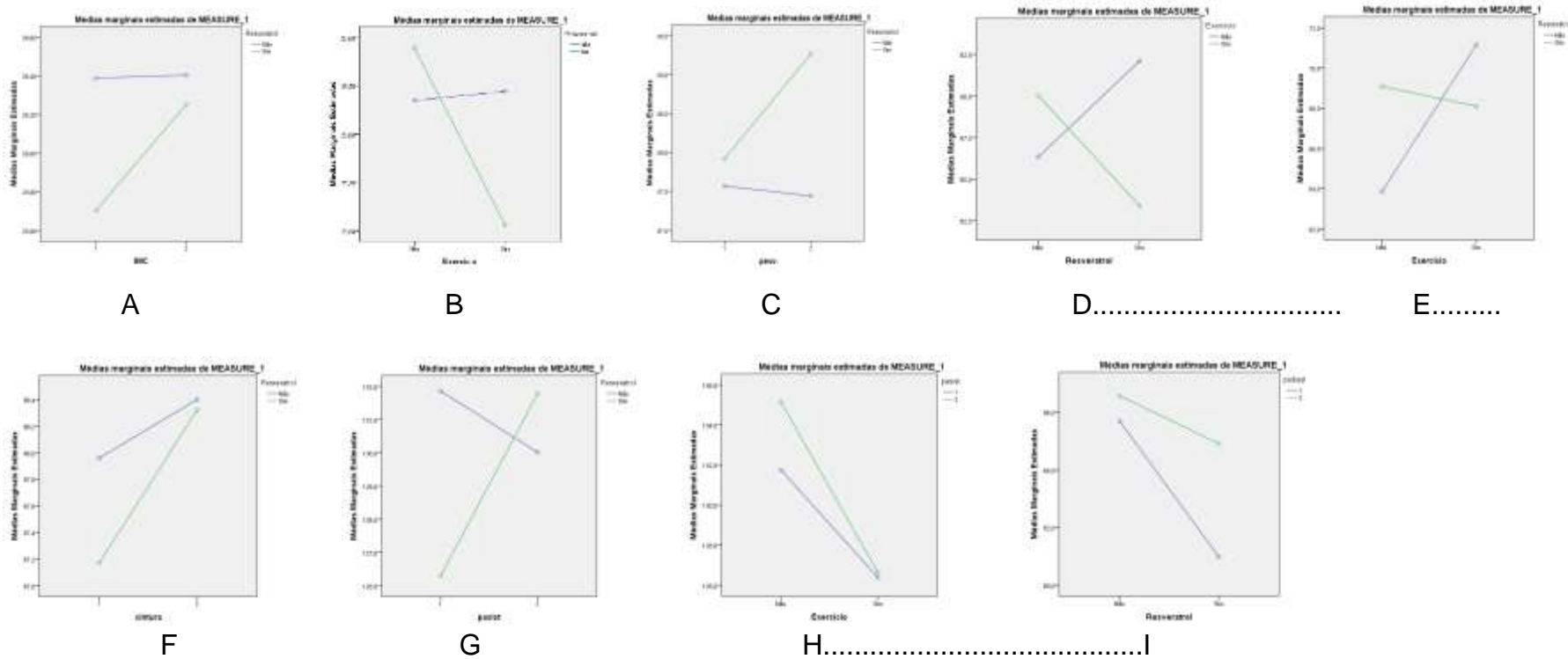
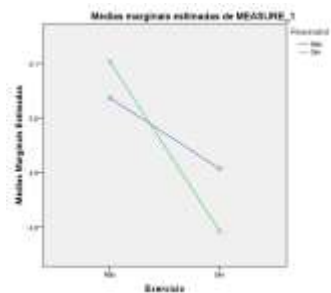
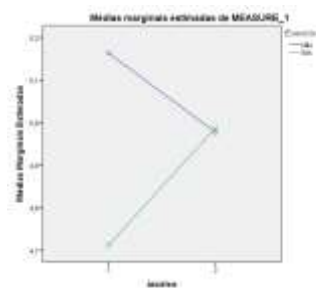


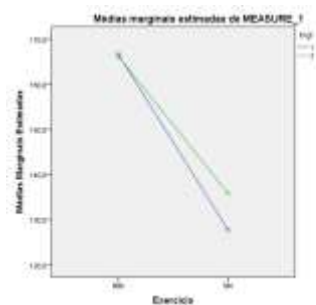
Figura 2. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol X exercício para ácido úrico; **B.** Tempo x exercício para ácido úrico; **C.** Exercício para triglicérides; **D.** Tempo para colesterol total



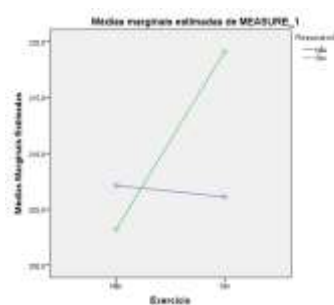
A



B



C



D

Figura 3. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo para eritrócitos; **B.** Tempo para hematócritos; **C.** Tempo x resveratrol x exercício para VCM; **D.** Tempo para HCM; **E.** Exercício para HCM; **F.** Exercício x resveratrol para HCM; **G.** Tempo para CHCM; **H.** Tempo x resveratrol x exercício para RDW; **I.** Tempo para RDW.

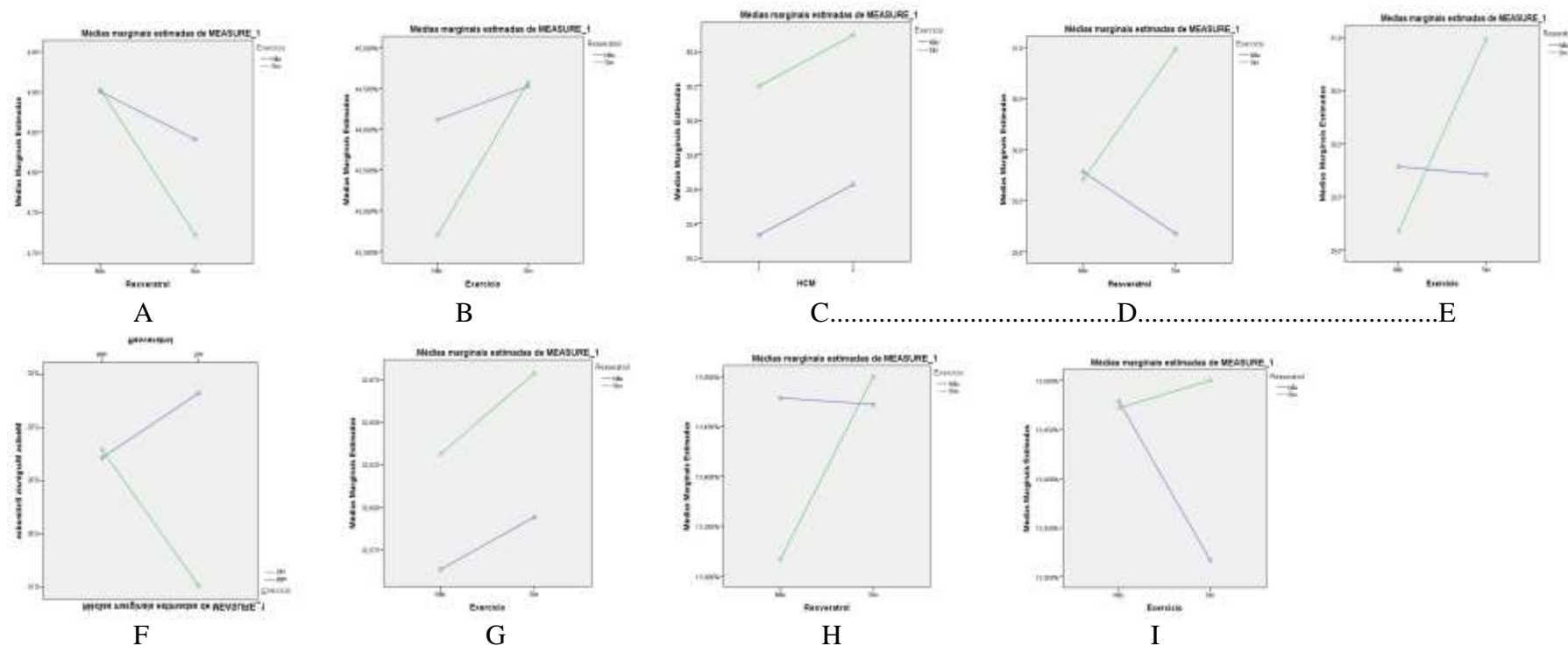
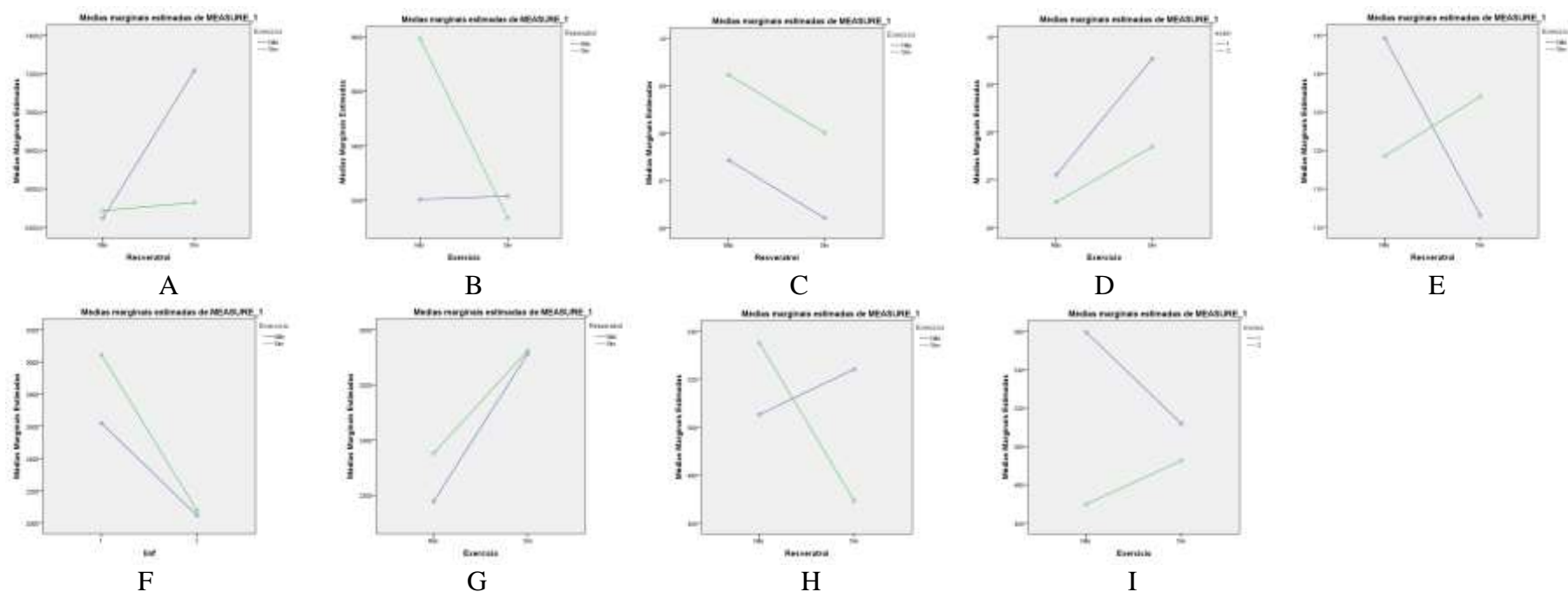


Figura 4. Variações das médias significativas de IMC, peso, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica ao longo do tempo, obtidas a partir de tratamento de idosos com 300 mg/dia/30 dias, em função do exercício. Os valores para cada posição foram reportados como média e intervalo de confiança de 95% para a média, a partir de análise ANOVA de modelos mistos. Os dados estatísticos estão reportados na tabela 1. **A.** Tempo x resveratrol x exercício para leucócitos; **B.** Tempo para segmentados; **C.** Tempo para eosinófilos; **D.** Exercício para eosinófilos; **E.** Tempo para basófilos; **F.** Tempo x exercício para linfócitos; **G.** Tempo para linfócitos; **H.** tempo x resveratrol x exercício para monócitos; **I.** Tempo para monócitos.



DISCUSSÃO

O resveratrol é um polifenol presente em uvas (*Vitis vinifera*), vinhos, amendoins e raízes de diversas espécies vegetais, entre as quais *Polygonum cuspidatum* e *Ruibarbo* (*Rheum rhaponticum*). Resveratrol tem sido usado como composto antienvhecimento e como agente preventivo de doenças relacionadas ao envelhecimento, desde seu relato como protagonista do “paradoxo francês” (Renaud e Lorgeril, 1992 refer), que descreve a relativamente baixa ocorrência de doenças coronárias em franceses, independentemente de terem uma dieta rica em gordura. Quando resveratrol é ingerido por mamíferos pode melhorar a função e biogênese mitocondrial, e promover proteção contra doenças cardiovasculares, câncer, colesterol e diabetes tipo II (Baur e Sinclair, 2006; Lagouge *et al.*, 2006). Também altera o catabolismo proteico e a função muscular e confere resistência contra o estresse oxidativo, danos e morte celular de células de músculo esquelético durante o exercício físico (Baur e Sinclair, 2006).

A dose de resveratrol a ser administrada a adultos, bem como o tempo de administração, são parâmetros muito controversos. Enquanto alguns estudos adotam a administração de doses de 300 mg (Wong *et al.*, 2016a) a 500 mg (Bedada *et al.*, 2016), consideradas baixas, outros adotam doses que são incrementadas em 500 mg a cada 13 semanas no decorrer de 52 semanas (Turner *et al.*, 2015), e outros ainda adotam as doses consideradas elevadas, de 5 g por dia (Yiu *et al.*, 2015). Assim como a dose diária a ser administrada é controversa, o tempo de administração também o é: como via de regra, os estudos preconizam 12 semanas de administração (Chow *et al.*, 2014), enquanto outros preconizam 52 semanas de administração (Turner *et al.*, 2015). Em vários estudos, a faixa de idade dos participantes é bastante ampla, variando de 40 a 80 anos (Wong *et al.*, 2016a), 49 a 78 anos (Wong *et al.*, 2016b). No presente estudo, foram incluídos participantes com idades entre 60 e 80 anos, considerados idosos, segundo as definições da OMS, adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. Por conta de os participantes serem idosos, e pela própria condição fisiológica de idosos implicar em uma diminuição da atividade metabólica (St-Onge e Gallagher, 2010), a posologia da administração de resveratrol adotada no presente estudo foi de 300 mg diariamente, por 60 dias. Uma outra questão, de extrema importância, é a ausência de parâmetros fisiológicos e bioquímicos para a avaliação dos indivíduos idosos. Por

conta de sua condição de saúde, em geral suportada por alguma condição patológica que exige o consumo constante de medicamento, o estabelecimento de parâmetros considerados 'normais' para esta faixa etária é complexo nas diferentes populações, que sofrem, além do desgaste natural da idade, a precariedade do suporte de saúde pública em vários países. Deste modo, os parâmetros adotados para se avaliar a normalidade entre os indivíduos desta faixa etária são os considerados para adultos, com exceção do índice de massa corpórea (IMC), cuja referência para idosos é dada pela Sistema de Saúde do Brasil (DATASUS, 2018) e pela Organização Mundial da Saúde, que classifica o IMC de acordo com o grau de desenvolvimento econômico do país. No presente trabalho, foram adotados os parâmetros obtidos para adulto, considerando-se os fornecidos pelo laboratório de análises clínicas utilizado para a realização de todos os testes utilizados.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da administração de 300 mg/dia/60 dias, por via oral, de resveratrol em idosos praticantes e não praticantes de exercício. Para isso, 26 parâmetros foram obtidos antes e depois do tratamento e posteriormente comparados.

Os índices estabelecidos para índice de massa corpórea (IMC) pelo DATASUS considerados para a faixa de idade na qual os idosos se incluem são os seguintes: baixo peso $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$; eutrofia $IMC \text{ } 23 \text{ a } 27 \text{ kg/m}^2$ e sobrepeso $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ (DATASUS, 2018); estes dados acompanham as recomendações da OMS para países em desenvolvimento (WHO, 2005). Os participantes da pesquisa atual apresentaram IMC médio de $26,44 (\pm 3,92) \text{ kg/m}^2$, índice que, embora considerado eutrófico, aponta que, dentre os participantes, vários atingiram sobrepeso, ou seja, apresentaram IMC maior que 27 kg/m^2 , ao final do experimento. Foi observado que o efeito do tempo e da administração de resveratrol aumentou os valores de IMC dos participantes, sendo o mais significativo observado no grupo não praticante de exercício que recebeu o resveratrol, cujo IMC atingiu a faixa de sobrepeso ($27,29 \text{ kg/m}^2$) em dois meses de experimento.

Sobre os dados obtidos durante a anamnese, verificou-se que o grupo sem exercício apresentou, ao início do tratamento, peso de $66,5 (\pm 10,6) \text{ kg}$ e o grupo com exercício, $69,8 (\pm 12,0) \text{ kg}$, médias consideradas dentro da normalidade esperada para a idade. No presente estudo, foi observado que as variáveis tempo e administração de resveratrol influenciaram no ganho de peso observado, Por exemplo, no grupo de participantes não praticantes de exercícios físicos que

receberam resveratrol, que aumentaram 1,89 kg em dois meses de experimento. Assim como também foi observado para IMC, o tempo também influenciou o ganho de peso no espaço de tempo do experimento. Embora haja propaganda intensa na web que retrata o consumo de resveratrol para se perder peso, indivíduos idosos devem entender esta indicação com bastante cautela. Além disso, foram observadas alterações na circunferência da cintura entre os participantes não praticantes de exercícios físicos que receberam resveratrol, cujo incremento na circunferência foi de 1,67 cm, causado pelo fator tempo e pela interação entre os fatores exercício físico e resveratrol.

Os valores médios dos parâmetros IMC, peso e circunferência da cintura obtidos para os quatro grupos experimentais estão dentro da normalidade, mesmo que diferenças estatísticas tenham sido observadas, porém estudos futuros devem ser feitos com delineamentos experimentais modificando tempo e dose, de modo a se confirmar se o aumento abrupto desses valores pode representar uma tendência desta faixa etária. Estudos anteriores que refletem diretamente esses dados não foram encontrados, mas estudos relacionando o nível de glicose no sangue, ou efeitos colaterais, considerando-se doses de resveratrol de 300 mg e 1.000 mg, por 90 dias (Anton *et al.*, 2014). Neste estudo, os autores reportam que os grupos placebo apresentaram menor nível de açúcar no sangue.

Já no presente estudo, não foram encontradas diferenças significativas no nível de glicose em jejum.

As variáveis tempo e resveratrol e a variável exercício influenciaram as diferenças estatísticas observadas para pressão arterial sistólica. Um aumento significativo também foi observado na pressão arterial diastólica, em função do tempo. As alterações observadas, mesmo que significativas, estão dentro do considerado normal para idosos, uma vez que valores relativos à pressão arterial sistólica, <140 mmHg para idosos com idade entre 60 e 80 anos, são considerados normais (Denker e Cohen, 2013), bem como pressão arterial sistólica menor que 150 mmHg pode ser considerada normal para idosos com mais de 85 anos (Laubschber *et al.*, 2014). Para a pressão arterial diastólica, valores menores que 90 mmHg são considerados normais (Denker e Cohen, 2013; Laubschber *et al.*, 2014). A prática de exercício físico está diretamente relacionada com a melhora da condição cardiovascular em todas as idades, particularmente após os 60 anos. Alguns autores reportaram que o consumo de resveratrol por idosos praticantes de exercício pode

fazer com que haja uma queda na efetividade da melhora cardiovascular causada pela prática concomitante de exercícios físicos (Gliemann *et al.*, 2013).

Segundo valores de referência dados pelo método enzimático (Clínica Fares SC/Ltda) para avaliação de ácido úrico (normal para homens 3,5 a 7,2 mg/dL e para mulheres 2,6 a 5,0 mg/dL), observa-se que os valores médios encontram-se dentro das faixas de normalidade. No presente estudo, não houve distinção de sexo nas análises. Porém, aumento significativo dos valores médios foram observados, e foram decorrentes da influência das variáveis tempo sozinho, exercício e resveratrol; tempo e exercício; tempo e resveratrol. A presença de índices elevados de ácido úrico pode representar alterações no metabolismo de purinas decorrentes de causas genéticas, do uso de medicamentos, da produção elevada de ácido úrico pelo próprio organismo, pela ingestão de alimentos ricos em purina e pelo excesso de ingestão de bebidas alcoólicas, além de poder estar relacionado a um desequilíbrio da função renal (Barra *et al.*, 2007). Como consequência, pode haver o aparecimento de dores nas articulações, de pedras nos rins (litíase renal), acúmulo de cristais de urato nas articulações levando ao aparecimento de gota, ou pode levar, em casos mais extremos, a doenças renais graves, nas quais a função fisiológica do rim acaba sendo comprometida (Roughley *et al.*, 2015). Embora diferenças estatísticas tenham sido identificadas no presente estudo, e estas diferenças estejam relacionadas ao aparecimento de alterações nas médias observadas de ácido úrico em função de variáveis como tempo, exercício e administração de resveratrol, o aumento dos índices não chegou a atingir níveis patológicos após o período de dois meses, que foi o tempo de duração do estudo.

Triglicerídeos são compostos gordurosos constituídos de três moléculas de ácido graxo ligadas a uma molécula de glicerol, que podem tanto ser consumidas a partir da alimentação como ser produzidas no organismo em função da dieta, que acaba sendo armazenada no tecido adiposo, na forma de gordura. O excesso de triglicerídeos está relacionado à obesidade, ao risco cardiovascular, à esteatose hepática e à pancreatite. O excesso de peso, acúmulo de gordura abdominal, excesso de ingestão de bebidas alcoólicas, diabetes não controlada, hipotireoidismo, resistência à insulina e síndrome metabólica são alguns fatores que podem levar ao aumento dos triglicerídeos no sangue (Ribeiro Filho *et al.*, 2006). Os valores de triglicérides de referência, obtidos de análise pelo método colorimétrico, para adultos

sem distinção de idade, são: desejável inferior a 150 mg/dL, limítrofe entre 150 e 200 mg/dL, alto entre 200 e 499 mg/dL e muito alto superior ou igual a 500 mg/dL.

No presente trabalho foram encontradas diferenças significativas e alteradas por conta do fator exercício sozinho. De acordo com os resultados do presente trabalho, o grupo sedentário teve os valores de triglicérides diminuído em 30,97 mg/dL (166,97 para 136,00 mg/dL), ao passo que o grupo que se exercitava teve os valores de triglicérides aumentados em 12,25 mg/dL (139,00 para 151,25 mg/dl). Embora tenha havido essas diferenças entre os grupos, os resultados das médias dos grupos encontravam-se dentro do que se classifica como limítrofe, segundo as referências laboratoriais dadas.

Colesterol é um álcool policíclico, também considerado um esteroide, presente na membrana celular de mamíferos, produzido pelo próprio organismo em sua maioria, e obtido da alimentação de origem animal em menores quantidades. O colesterol é um composto químico essencial para a composição das membranas celulares dos animais, porém, quando em excesso está associado a doenças cardiovasculares, aterosclerose, infarto, insuficiência cardíaca e pressão alta. Alguns fatores são preponderantes para o aparecimento de níveis elevados de colesterol, como genética, ingestão exacerbada de alimentos ricos em açúcar e em gordura, cirrose, insuficiência renal, porfiria, mau funcionamento da glândula tireoide, diabetes não controlada, ingestão de bebidas alcoólicas (Félix-Redondo *et al.*, 2013). Os dados de referência para a análise realizada no presente trabalho baseiam-se em metodologia enzimática, cujos valores são considerados desejáveis para adultos se inferiores a 200 mg/dL, limítrofes se entre 200 e 239 mg/dL e altos se iguais ou maiores que 240 mg/dL. No presente estudo, nenhum grupo de participantes apresentou níveis de colesterol considerados elevados. A maioria dos grupos apresentou média dentro dos valores limítrofes, e apenas um grupo apresentou valor de níveis de colesterol desejável (197,69 mg/dL para o grupo sedentário a tomar resveratrol; este valor foi observado para a média do grupo ao início do tratamento). O valor médio mais elevado de colesterol total foi observado para o grupo praticante de exercícios físicos que recebeu resveratrol, ao final do tratamento 9231,23 mg/dL). As variações dos níveis médios de colesterol total apresentaram-se em função das variáveis tempo e resveratrol e tempo sozinho.

A avaliação do hemograma de idosos se faz com base naquele proposto para adultos, porém, há uma tendência de que eritrócitos sejam mais baixos, assim como hematócritos. A hemoglobina pode ser mais elevada em mulheres com até 65 anos. VCM também tende a aumentar, por conta de anemia carencial, alcoolismo, etc. (Failace, 2009).

Os exames feitos para a série vermelha foram realizados pelo método da resistividade-impedância-microscopia. Os valores de referência obtidos para eritrócitos estão entre 3,9 e 5,3 milhões/mm³, para adultos. No presente trabalho, encontram-se dentro das médias, embora diferenças estatísticas tenham sido observadas em função da influência da variável tempo sozinho. Assim como foi observado anteriormente, os valores para hematócrito obtidos no presente trabalho, também diferentes estatisticamente em função da variável tempo, encontram-se dentro do considerado normal, na faixa de 36,0 a 48,0%. Os valores referentes a VCM (normal entre 80 e 100 μm^3), HCM (normal entre 27 e 33 pg), CHCM (normal entre 32 e 36 g/dL) e RDW (normal entre 11 e 14,5 %) também estão dentro dos padrões considerados normais, embora diferenças estatísticas entre as médias fossem observadas, sob influência das variáveis tempo, exercício e resveratrol para VCM; tempo sozinho, exercício sozinho, exercício e resveratrol para HCM; tempo sozinho para CHCM e tempo, exercício e resveratrol para RDW. Observa-se que, para RDW, a diferença entre as médias totais dos grupos antes do início do tratamento e ao final do tratamento é 1,51 % menor.

Para a série branca (Alça *et al.*, 2005), foi utilizada a mesma técnica anterior, aplicada para a série vermelha. Leucócitos não apresentam alterações significativas para idosos, embora possa haver diminuição da resposta leucocitária nesta faixa etária. O timo é atrofiado no idoso e pode interferir na produção de linfócitos, gerando discreta linfocitopenia; pode também haver diminuição da mobilização de neutrófilos, neutropenia súbita e neutrofilia. Embora essas alterações possam ocorrer, os valores de referência são os mesmos dos utilizados para adultos. Os valores médios encontrados para os diferentes grupos de participantes no presente trabalho estão dentro da normalidade, porém as diferenças estatísticas observadas foram influenciadas pelos fatores tempo sozinho (leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos) e exercício e resveratrol (leucócitos e eosinófilos). Valores normais para leucócitos estão na faixa de 3.600 a 11.000 / mm³, para segmentados, 1.700 a 8.200 / mm³, para eosinófilos, 20 a 500 / mm³,

basófilos, 0 a 200 / mm³, linfócitos, 100 a 4.500 / mm³ e monócitos, 100 a 1.000 / mm³. Nota-se uma queda no número de basófilos de 97,7 / mm³ na média geral obtida ao final do experimento, em relação à média geral no início do experimento. Embora o resveratrol seja um composto conhecidamente antioxidante, não foram observadas diferenças na quantidade de ferritina no sangue dos participantes.

CONCLUSÕES

Os parâmetros avaliados no presente trabalho encontraram-se, de modo geral, dentro do que se considera normal para a idade dos participantes, embora diferenças estatísticas tenham sido encontradas. De modo geral, a administração de resveratrol não causou alterações significativas aos parâmetros avaliados, porém, a indicação de alterações estatísticas significantes, mesmo que dentro da normalidade, pode ser considerada como um indicativo de que doses maiores ou administradas por um período de tempo maior pode intensificar o aparecimento das alterações e se mostrar prejudicial a idosos. Estudos com a proposta de delineamentos que envolvam a análise de doses mais elevadas e tempo de administração maior devem ser feitos para que a tendência se confirme, em particular em idosos praticantes de atividade física constante e de média intensidade.

Referências Bibliográficas

ALÇA, L. R. R.; TIBÉRIO, D.; SANTOS, M. T. B. R. Estudo dos Componentes do Hemograma em Pacientes Geriátricos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 5(3):261-266, 2005.

ANTON, S. D.; EMBRY, C.; MARSISKE, M.; LU, X.; DOSS, H.; LEEUWENBURGH, C.; MANINI, T. M. Safety and metabolic outcomes of resveratrol supplementation in older adults: results of a twelve-week, placebo-controlled pilot study. *Exp. Gerontol*. 2014 Sep;57:181-7.

BARRA, C. S.; NUNES, C. S.; BERNARDI, D. C. C. Influence of nutrition and obesity on hyperuricemia and gout. *Rev. Bras. Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 1(1): 64-71, 2007.

BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discovery*, v.5,n.6, p.493-506, 2006.

BEDADA, S. K.; YELLU, N. R.; NEERATI, P. Effect of Resveratrol Treatment on the Pharmacokinetics of Diclofenac in Healthy Human Volunteers. *Phytother Res*. 2016 Mar;30(3):397-401.

BRASNYÓ, P.; MOLNÁR, G. A.; MOHÁS, M.; MARKÓ, L.; LACZY, B.; CSEH, J.; MIKOLÁS, E.; SZIJÁRTÓ, I. A.; MÉREI, Á.; HALMAI, R.; MÉSZÁROS, L. G.; SUMEGI, B.; WITTMANN, I. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *British Journal of Nutrition*, v. 106, n. 3, p. 383-389, 2011.

CHIKARA, S.; NAGAPRASHANTHA, L. D.; SINGHAL, J.; HORNE, D.; AWASTHI, S.; SINGHAL, S. S. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Lett*. 2018 Jan 28;413:122-134.

CHOW, H. H.; GARLAND, L. L.; HECKMAN-STODDARD, B. M.; HSU, C. H.; BUTLER, V. D.; CORDOVA, C. A.; CHEW, W. M.; CORNELISON, T. L. A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: effects on systemic sex steroid hormones. *J Transl Med*. 2014 Aug 14;12:223.

DATASUS, 2018. http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/SISVAN/CNV/notas_sisvan.html, Acessado em 06/02/2018.

DENKER, M. G.; COHEN, D. L. What is an appropriate blood pressure goal for the elderly: review of recent studies and practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1505-17.

FAILACE, R. *Hemograma: Manual de interpretação*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

FÉLIX-REDONDO, F. J.; GRAU, M.; FERNÁNDEZ-BERGÉS, D. Cholesterol and Cardiovascular Disease in the Elderly. *Facts and Gaps Aging Dis*. 4(3):154-169, 2013.

GLIEMANN, L.; SCHMIDT, J. F.; OLESEN, J.; BIENSØ, R. S.; PERONARD, S. L.; GRANDJEAN, S. U.; MORTENSEN, S. P.; NYBERG, M.; BANGSBO, J.; PILEGAARD, H.; HELLSTEN, Y. Resveratrol blunts the positive effects of exercise training on cardiovascular health in aged men. *J Physiol*. 2013 Oct 15;591(20):5047-59.

GRAVINA, C. F.; ROSA, R. F.; FRANKEN, R. A.; FREITAS, E. V.; LIBERMAN, A.; RICH, M., *et al*. II Diretrizes em Cardiogeriatría da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(3 supl 2):1-112., 2010.

HALLIWELL, B.; GUITTERIDGE, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3th.ed. New York: Oxford Science Publications, 936p., 2000.

LAGOUGE, M.; ARGMANN, C.; GERHART-HINES, Z.; *et al*. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, v.127, p.1109-1122, 2006.

LAUBSCHER, T.; REGIER, L.; STONE, S. Hypertension in the elderly: new blood pressure targets and prescribing tips. *Can Fam Physician*. 2014 May;60(5):453-6.

RENAUD, S.; DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 339(8808), 1523-1526, 1992.

RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOSIA, L. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq. Bras. Endocr. Metabol.* 50(2):230-238, 2006.

ROUGHLEY, M. J.; BELCHER, J.; MALLEEN, C. D.; RODDY, E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 1;17:90.

SARUBBO, F.; MORANTA, D.; ASENSIO, V. J.; MIRALLES, A.; ESTEBAN, S. Effects of Resveratrol and Other Polyphenols on the Most Common Brain Age-Related Diseases. *Curr Med Chem.* 2017;24(38):4245-4266.

ST-ONGE, M.-P.; GALLAGHER, D. Body composition changes with aging: The cause or the result of alterations in metabolic rate and macronutrient oxidation? *Nutrition* 2010; 26(2):152-155.

TAVARES, B. B.; MORAES, H.; DESLANDES, A. D.; LAKS, J. Impact of physical exercise on quality of life of older adults with depression or Alzheimer's disease: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy.* 2014; 36(3):134-139.

TURNER, R. S.; THOMAS, R. G.; CRAFT, S.; VAN DYCK, C. H.; MINTZER, J.,; REYNOLDS, B. A.; BREWER, J. B.; RISSMAN, R. A.; RAMAN, R.; AISEN, P. S. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology.* 2015 Oct 20;85(16):1383-91.

VIGORITO, C.; GIALLAURIA, F. Effects of exercise on cardiovascular performance in elderly. *Frontiers in Physiology.* 2014;5: 51.

WEISKIRCHEN, S.; WEISKIRCHEN, R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr.* 2016 Jul 15;7(4):706-18.

WHO (2002) *Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging.* Madrid, Spain, April, 2002.

WHO (2005). *Envelhecimento ativo: uma política de saúde / World Health Organization*; tradução Suzana Gontijo. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. 60p.: il. Título original inglês: Active ageing: a policy framework. WHO/NMH/NPH/02.8

WONG, R. H.; NEALON, R. S.; SCHOLEY, A.; HOWE, P. R. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016a May;26(5):393-9.

WONG, R. H.; RAEDERSTORFF, D.; HOWE, P. R. Acute Resveratrol Consumption Improves Neurovascular Coupling Capacity in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016b Jul 12;8(7). pii: E425. doi: 10.3390/nu8070425.

YIU, E. M.; TAI, G.; PEVERILL, R. E.; LEE, K. J.; CROFT, K. D.; MORI, T. A.; SCHEIBER-MOJDEHKAR, B.; STURM, B.; PRASCHBERGER, M.; VOGEL, A. P.; RANCE, G.; STEPHENSON, S. E.; SARSERO, J. P.; STOCKLEY, C.; LEE, C. Y.; CHURCHYARD, A.; EVANS-GALEA, M. V.; RYAN, M. M.; LOCKHART, P. J.; CORBEN, L. A.; DELATYCKI, M. B. An open-label trial in Friedreich ataxia suggests clinical benefit with high-dose resveratrol, without effect on frataxin levels. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1344-53.

ZAR, J. H. *Biostatistical Analysis*. 4th Ed. Prentice-Hall Inc: New Jersey. 1999. 929 p.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os parâmetros avaliados no presente trabalho encontraram-se, de modo geral, dentro do que se considera normal para a idade dos participantes, embora diferenças estatísticas tenham sido encontradas. De modo geral, a administração de resveratrol não causou alterações significativas aos parâmetros avaliados, porém, a indicação de alterações estatísticas significantes, mesmo que dentro da normalidade, pode ser considerada como um indicativo de que doses maiores ou administradas por um período de tempo maior podem intensificar o aparecimento das alterações e se mostrar prejudiciais a idosos. Estudos com a proposta de delineamentos que envolvam a análise de doses mais elevadas e tempo de administração maior devem ser feitos para que a tendência se confirme, em particular em idosos praticantes de atividade física constante e de média intensidade.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO GERAL

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd Ed. New York & London: Garland, 1994.

BARRERO, M. Nutricosmética. Curso Atención Farmacéutica en Dermatología. *Rev El Farmacéutico* nº449, 2011.

BASAT, H.; ESMAEILZADEH, S.; ESKIYURT, N. The effects of strengthening and high-impact exercises on bone metabolism and quality of life in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* v.26, n.4, p.427-35, 2013.

BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discovery*, v.5,n.6, p.493-506, 2006.

CANTER, P.H.; WIDER, B.; ERNST, E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. v.46, n. 8, p.1223-33, 2007.

CESARINI, J. P.; MICHEL, L.; MAURETTE, J. M.; ADHOUTE, H.; BEJOT, M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, v.19, n.4, p.182-189, 2003.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. *Pathologic basis of diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Saunders. 1994, p. 1-34.

GIORDANO, P.; SCICCHITANO, P.; LOCOROTONDO, M.; MANDURINO, C.; RICCI, G.; CARBONARA, S.; GESUALDO, M.; ZITO, A.; DACHILLE, A.; CAPUTO, P.; RICCARDI, R.; FRASSO, G.; LASSANDRO, G.; DI MAURO, A.; CICCONE, M. M. Carotenoids and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* v.18, n.34, p.5577-89, 2012.

HALLIWELL, B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol.* v.49, n.10, p.1341-8, 1995.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M.; CROSS, C. E. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med.* v.119, n.6, p.598-620, 1992.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3th. ed. New York: Oxford Science Publications, 936p., 2000.

HYBERTSON, B. M.; GAO, B.; BOSE, S. K.; MCCORD, J. M. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine.* v.32, n.4-6, p.234-246, 2011.

JIA, Z.; ZHU, H.; MISRA, B. R.; *et al.* EPR studies on the superoxide-scavenging capacity of the nutraceutical resveratrol. *Mol. Cell. Biochem.*, v.313, p.187-

LAGOUGE, M.; ARGMANN, C.; GERHART-HINES, Z.; *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, v.127, p.1109-1122, 2006.

MATÉS, J. M.; PÉREZ-GÓMEZ, C.; CASTRO, I. N. antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* v.32, n.8, p.595-603, 1999.

MORAES, R. S. (Ed.). Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* v.84, n.5, p.431-440, 2005.

MOREIRA, L. D. F.; OLIVEIRA, M. L.; LIRANI-GALVÃO, A. P.; MARIN-MIO, R. V.; SANTOS, R. N.; LAZARETTI-CASTRO, M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* v.58, n.5, p.514-522, 2014.

PHENNIX, B. W. J. H.; MESSIER, S. P.; REJESKI, W. J.; WILLIAMSON, J. D.; DIBARI, M.; CAVAZZINI, C.; APPELEGATE, W. B.; PAHOR, M. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *JAMA Internal Medicine.* v.161, n.19, p.2309-2303, 2001.

PLUNKETT, B. A.; CALLISTER, R.; WATSON, T. A.; GARG, M. L. Dietary antioxidant restriction affects inflammatory response in athletes. *Br. J. Nutr.* v.103, p.1179-1184, 2010.

PÓVOA, F. H. Antioxidantes. In: PÓVOA, H. *Radicais Livres: em Patologia Humana.* Rio de Janeiro: Imago, p.211-246, 1995.

STOJANOVIC, S.; SPRINZ, H.; BREDE, O. Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation. *Arch. Biochem. Biophys.*, v.391, p.79-89, 2001.

SUPINSKI, G. S.; CALLAHAN, L. A. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *J. Appl. Physiol.* v.102, p.2056-2063, 2007.

VERAS, R. P.; PEREIRA, C.; VIANA ARAÚJO, D.; KUSCHNIERE, Walter; MENDES, R. A assistência suplementar da saúde e seus projetos de cuidado para com o idoso. *Ciênc. Saúde Col.* v.13, n.4, p.1119-1126, 2008.

VIÑA, J.; GOMEZ-CABRERA, M.-C.; LLORET, A.; MARQUEZ, R.; MIÑANA, J. B.; PALLARDÓ, F. V.; SASTRE, J. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *IUBMB Life*, v.50, p.271-277, 2000.

ZAR, J. H. *Biostatistical Analysis.* 4th Ed. Prentice-Hall Inc: New Jersey. 1999. 929 p.

FICHA DE ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Nome: _____

Data do nascimento: ____/____/____

Sexo: () Masculino () feminino

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Pressão arterial: _____

Frequência cardíaca: _____

Temperatura axilar: _____

Relação cintura/quadril: cintura _____ quadril _____ c/q _____

Cirurgias anteriores:

Doenças anteriores:

Medicamento em uso:



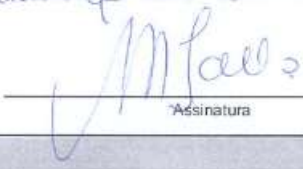
Qualidade do sono: 1 _____ 10

Horas diárias de sono: _____

Atividades físicas diárias:

AMOSTRA

Apêndice Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Resveratrol e a resposta antioxidante em atletas amadores dos centros esportivos da Prefeitura de São Paulo			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 200			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde, Grande Área 2. Ciências Biológicas			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: ANA LUCIA ANAUATI NICOLAO			
6. CPF: 123.127.758-08	7. Endereço (Rua, n.º): ITACEMA 239 ITAIM BIBI apto 61 SAO PAULO SAO PAULO 04530050		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (11) 5181-6867	10. Outro Telefone:	11. Email: al.nicolau@uol.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: ____ / ____ / ____		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: ASSOCIACAO UNIFICADA PAULISTA DE ENSINO RENOVADO OBJETIVO-ASSUPERO		13. CNPJ: 06.099.229/0030-46	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (11) 5586-4091	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>Maria Antea Lallo</u>		CPF: <u>082728428-40</u>	
Cargo/Função: <u>vice-coordenadora da Pós-Graduação em Patologia Ambiental.</u>			
Data: <u>02 / 05 / 16</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
Campus Indianópolis

Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino
CEP: 04026-002 – Fone: (11) 5586-4090
e-mail: cep@unip.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Participante:

Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa intitulada Resveratrol e a resposta antioxidante em atletas amadores dos centros esportivos da Prefeitura de São Paulo que se refere a um projeto de Doutorado do(s) participante(s) do(a) Escolha a opção, o qual pertence ao Curso de da .

O(s) objetivo(s) deste estudo Verificar a ação do resveratrol, um composto fenólico antioxidante, em praticantes de exercícios físicos aquática. Os resultados contribuirão para avaliar a melhoria da qualidade de vida de praticantes de atividade física regular, após o uso de resveratrol.

Sua forma de participação consiste em fazer um tratamento com resveratrol de uso oral por um mês, avaliar parâmetros sanguíneos e urinários antes e após o tratamento e responder a um questionário padrão que será aplicado duas vezes, sendo uma no início do tratamento e outra no final do tratamento..

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Não será cobrado nada, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações.

Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco pode ser avaliado como: mínimo

São esperados os seguintes benefícios imediatos da sua participação nesta pesquisa: Melhora da qualidade de vida, diminuição de processos inflamatórios e de estresse oxidativo. Além disso, o participante poderá verificar como estão os parâmetros sanguíneos e de exames de urina laboratoriais durante a pesquisa. Irão se consultar com médica nutróloga, com quem receberá acompanhamento durante a pesquisa.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.



UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP
Campus Indianópolis

Rua Dr. Bacelar, 1212 – 4º andar – Vila Clementino
CEP: 04026-002 – Fone: (11) 5586-4090
e-mail: cep@unip.br

Você ficará com uma cópia deste Termo e em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa você poderá entrar em contato com o pesquisador principal Dra. Ana Lúcia Anauati Nicolao, Rua Itacema, 239, apto 61, Itaim Bibi, 04530-050, telefone 11 5181-6867.

Eu _____ (nome do participante e número de documento de identidade) confirmo que a Dra. Ana Lúcia Anauati Nicolao, RG. 14.339.391-1, explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.

Local e data: _____, de _____ de 20 _____.

(Assinatura do sujeito da pesquisa)

Eu, _____
(nome do membro da equipe que apresentar o TCLE)

obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa ou representante legal para a participação na pesquisa.