

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

MARIA THEREZA ESTEVES PEREIRA HOMEM

**O PAPEL DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Belo Horizonte, 2019

MARIA THEREZA ESTEVES PEREIRA HOMEM

**O PAPEL DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Pós-graduação *Latu Sensu* em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Andrea de Castro Perez

Co-orientador: Prof. Dr. Thiago Roberto Lima Romero

Belo Horizonte, 2019

**O PAPEL DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE, UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Maria Thereza Esteves Pereira Homem

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 17 de dezembro de 2019, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

André Klein

PROF. ANDRÉ KLEIN

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Flávia Cristina de Sousa Fonseca

MA. FLAVIA SOUSA FONSECA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Daniel Portela Dias Machado

ME. DANIEL PORTELA DIAS MACHADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Andrea Perez

PROFA. ANDREA DE CASTRO PEREZ

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2019

AGRADECIMENTO

Este período foi ímpar na minha vida. Muito aprendizado, momentos de alegria e algumas dificuldades também. Todas as pessoas que estiveram envolvidas neste processo, direta ou indiretamente, merecem meu agradecimento. Agradeço primeiramente a Deus, presença essencial em todos os momentos de minha vida e luz durante todo este caminho. À minha família, em especial aos meus pais, Narcy e Miguel, incentivadores de cada conquista, pelo amor e dedicação que contribuíram para que eu me tornasse tudo que sou e pudesse realizar mais um projeto de vida. À minha irmã, Izabella pelo apoio e companheirismo. Ao meu namorado, Alexandre, pelo apoio, incentivo e compreensão pela minha ausência, soube entender e respeitar a minha escolha. À Marina, tia Eliete e Carol, que sempre me receberam com carinho e de braços abertos, durante esta especialização. Aos professores do curso de Especialização em Farmacologia desta universidade, muito obrigada pelos ensinamentos e por contribuir para a minha formação. Aos meus colegas do curso, pela companhia nos fins de semana, foi muito bom conhecer e ter a companhia de vocês.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é considerada a mais comum das patologias inflamatórias articulares com uma prevalência mundial de cerca de 1%. É definida como uma doença autoimune crônica que acomete a membrana sinovial, a cartilagem e o osso, levando à destruição progressiva das articulações e gradual comprometimento dos movimentos do paciente, culminando com severa incapacidade motora, dor intensa e perda de qualidade de vida. Adicionalmente, os impactos da AR não se limitam à articulação, os pacientes costumam apresentar um quadro inflamatório sistêmico que contribui para a redução da expectativa de vida e o surgimento de graves comorbidades, como acidentes vasculares, câncer, hipertensão, osteoporose e doença renal. O tratamento da AR evoluiu muito nas últimas décadas, minimizando o impacto do diagnóstico desta patologia, no entanto, a medicina ainda está longe de entregar um tratamento totalmente eficaz para todos os casos. Isso ocorre pois mesmo com a associação entre os medicamentos mais avançados da atualidade, certos grupos de pacientes não apresentam remissão ou redução da atividade da doença, continuam apresentando níveis de dor inaceitáveis e comprometimentos funcionais com sérios impactos no dia a dia. Somado a isso, os custos das terapias atualmente empregadas são altíssimos. Estima-se que no ano de 2006 os custos totais com a AR foram de 45 bilhões de euros na Europa e 42 bilhões de euros nos Estados Unidos. Frente a isso, esforços ainda precisam ser realizados na busca por terapias ainda mais eficientes e economicamente vantajosas para o tratamento da AR. Neste sentido, o emprego de tratamentos não convencionais como alternativa à terapia medicamentosa tradicional, ou até mesmo como adjuvantes, torna-se um promissor campo a ser estudado. Trabalhos recentes têm demonstrado que o resveratrol, uma substância encontrada na uva e seus produtos e em certas hortaliças, possui potente papel anti-inflamatório e pode ser empregada no tratamento da AR. Todavia, a literatura carece de uma revisão que reúna os mais significativos estudos deste campo. Desta maneira, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura abordando o emprego do resveratrol como uma alternativa aos tratamentos convencionais da artrite reumatoide.

Palavras- chave: Artrite reumatoide. Doença autoimune. Resveratrol.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (AR) is considered one of the most common inflammatory disease with a worldwide prevalence of about 1%. It is defined as a chronic autoimmune disease that affects the synovial membrane, cartilage and bone, leading to progressive destruction of the joints and gradual impairment of the patient's movements, culminating in severe motor disability, severe pain and loss of quality of life. Additionally, the impacts of AR are not limited to the joint, patients usually have a systemic inflammatory condition that contributes to the reduction of life expectancy and severe comorbidities, such as strokes, cancer, hypertension, osteoporosis and kidney disease. The treatment of AR has evolved in the last decades however, medicine is still far from delivering a totally effective treatment for all cases. This is because even with the association between the most advanced drugs, certain groups of patients do not show remission or reduction of disease. Added to this, the costs of the therapies currently employed are very high. It is estimated that in 2006 the total costs were 45 billion euro in Europe and 42 billion euro in the United States. In this sense, the use of unconventional treatments as an alternative to traditional drug therapy, or even as adjuvants, becomes a promising field. Recent work has shown that resveratrol, a substance found in grapes and their products and in certain vegetables, has a powerful anti-inflammatory role and can be used to treat AR. However, the literature needs a review that brings together the most significant studies in this field. Thus, this study aims to perform a literature review addressing the use of resveratrol as an alternative to conventional treatments for rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Autoimmune disease. Resveratrol.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR- Artrite Reumatoide

AINES - Anti-inflamatórios não-esteroidais

ANA- da sigla em inglês, Anticorpo anti-nuclear

COMP- Proteína da Matriz Oligomérica de Cartilagem

COX- Ciclooxigenase

DMARDS – da sigla em inglês, Drogas antirreumáticas modificadores de doenças

ICAM- da sigla em inglês, Molécula de Adesão Intercelular

Ig- Imunoglobulina

IL – Interleucina

LT- Leucotrieno

MAPK- da sigla em inglês, Proteína Quinase Ativada por Mitogênio

TNF- da sigla em inglês, Fator de Necrose Tumoral

VCAM- da sigla em inglês, Molécula de adesão de células vasculares

SUMÁRIO

| | | |
|----------|------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | JUSTIFICATIVA..... | 12 |
| 3 | OBJETIVO | 13 |
| 4 | METODOLOGIA | 14 |
| 4.1 | Bases de dados | 14 |
| 4.2 | Descritores | 14 |
| 4.3 | Período | 14 |
| 4.4 | Critérios de Inclusão e Exclusão..... | 14 |
| 5 | DESENVOLVIMENTO | 15 |
| 5.1 | O Resveratrol..... | 15 |
| 5.2 | Propriedades anti-inflamatórias do resveratrol | 17 |
| 5.3 | Resveratrol no tratamento da artrite reumatoide..... | 21 |
| 6 | Conclusão | 25 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 26 |

1 INTRODUÇÃO

Uma das características mais importantes de um organismo vivo é a capacidade de preservar sua integridade e funcionamento frente a ameaças. É com essa finalidade protetora que nosso sistema imune, em diversas situações, inicia processos inflamatórios. A inflamação é uma resposta do hospedeiro a uma lesão tecidual que pode ser causada por patógenos, substâncias químicas, calor, agentes físicos e, em certos casos, pelo próprio hospedeiro através de processos autoimunes. A finalidade da inflamação é eliminar o agente lesivo (quando possível) e restaurar os tecidos afetados aos seus estados estruturais e funcionais normais (CARL NATHAN, 2002; NATHAN & DING, 2010; RANG H.P., 2007; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2015; HALL, 2017).

Assim que a lesão tecidual acontece, diversas substâncias são liberadas pelas células danificadas, as quais atuam como sinalizadores da resposta inflamatória, desencadeando alterações nos tecidos adjacentes, caracterizando a inflamação. Entre os principais mediadores destas alterações iniciais estão a histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas, elementos do sistema complemento e citocinas liberadas por células do sistema imune ativadas após a lesão. Adicionalmente, as principais alterações teciduais são vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo local, causando a vermelhidão e o calor típicos; o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos da região afetada, levando ao acúmulo de líquidos nos espaços intersticiais, conhecido como edema (inchaço); e a migração de células inflamatórias (granulócitos e monócitos) para o local afetado. Além das respostas inflamatórias teciduais locais, a inflamação apresenta manifestações sistêmicas como aumento da concentração de leucócitos no sangue, febre e liberação de proteínas (fase aguda) pelo fígado como proteína C-reativa, α 2-macroglobulina, fibrinogênio, α 1-antitripsina, amiloide A sérica e alguns componentes do sistema complemento (FEGHALI-BOSTWICK, 1997; RANG H.P., 2007; HALL, 2017).

Usualmente a inflamação tende a caminhar para uma resolução onde estrutura e função do tecido são recuperadas. No entanto, em algumas situações, a resposta inflamatória inicial não é suficiente para eliminar o agente que causa a lesão, levando o hospedeiro a modificar a natureza da resposta celular inflamatória, isto é, modificar os tipos celulares engajados na inflamação, fazendo com que ocorra a transição entre inflamação aguda para inflamação crônica. Todavia, é muito importante deixar claro que esta classificação de inflamação aguda e crônica se baseia nos aspectos celulares da inflamação. Por outro lado, o termo inflamação crônica também é usado na literatura para descrever processos inflamatórios sem resolução,

onde, por determinados motivos, a inflamação não retrocede, impedindo a recuperação funcional e estrutural do tecido com intensos prejuízos ao hospedeiro (MEDZHITOV, 2008; NATHAN & DING, 2010).

Neste trabalho, utilizaremos o termo inflamação crônica para definir processos inflamatórios não resolvidos e que se estendem por longos períodos. Isso ocorre devido a respostas inflamatórias exacerbadas ou pela incapacidade do organismo em resolver o processo.

É consenso que a resolução da inflamação, bem como o controle de sua intensidade é um processo ativo e não acontece simplesmente quando os sinais pró-inflamatórios reduzem ou cessam, mas depende de uma interação entre sinais pró e anti-inflamatórios. Assim, a inadequada produção de mediadores de resolução e/ou o excesso de mediadores de indução figuram como importantes causadores de processos inflamatórios crônicos. Além disso, a estimulação persistente, que ocorre quando um sinal com potencial de desencadear inflamação estimula constantemente o hospedeiro, como, por exemplo, a presença constante de um antígeno, também é vista como um dos principais componentes da inflamação crônica (CHOY EH, 2001; MATEEN et al., 2016a; MCINNES, BUCKLEY, ISAACS, 2016).

Ambas as anormalidades descritas acima são comumente encontradas em diversas doenças autoimune, entre elas, a artrite reumatoide (AR). Estudos demonstram uma relação entre alterações nos níveis de citocinas pro e anti-inflamatórias, e a presença de antígenos endógenos (auto antígenos) e exógenos, que funcionam como estimuladores constantes para os processos inflamatórios crônicos desta patologia (CHOY EH, 2001; NATHAN & DING, 2010; SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; MATEEN et al., 2016a).

A artrite reumatoide é considerada a mais comum das patologias inflamatórias articulares com uma prevalência mundial de cerca de 1%. Além disso, apesar de acometer indivíduos de ambos os sexos e diversas faixas etárias, é 3 vezes mais frequente em mulheres que em homens e apresenta maior incidência em indivíduos entre 40 e 50 anos em comparação com outras faixas etárias. Esta patologia é definida como uma doença autoimune crônica que acomete membrana sinovial, cartilagem e osso, levando a destruição progressiva de articulações e gradual comprometimento dos movimentos do paciente, culminando com severa incapacidade motora (impeditiva do ponto de vista laboral), dor intensa e perda de qualidade de vida. Adicionalmente, os impactos da AR não se limitam à articulação. Além da inflamação articular, os pacientes costumam apresentar um quadro inflamatório sistêmico que contribui para a redução da expectativa de vida e o surgimento de graves comorbidades, como acidentes vasculares, alguns tipos de câncer, hipertensão, osteoporose, doença renal, entre outras

(SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; FIRESTEIN & MCINNES, 2017; MCINNES & SCHETT, 2017).

Inúmeros processos são implicados como importantes para esta patologia, todavia, sua etiologia é desconhecida, o que faz com que alguns especialistas não a caracterizem como doença única, mas como uma síndrome clínica presente em um subconjunto de doenças. Nesse sentido, os estudos colocam a AR como uma doença com forte fundo genético, com o papel causal de diversos genes já demonstrado. No entanto, também se observa uma importante influência ambiental, sendo considerados fatores desencadeantes o hábito de fumar, exposição crônica à poeira de sílica, deficiência de vitamina D, obesidade e perturbações da microbiota intestinal (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; MCINNES; SCHETT, 2011; MATEEN et al., 2016b; FIRESTEIN & MCINNES, 2017).

Apesar da inflamação crônica não ser a causa primária da AR, ela contribui significativamente para sua patogênese, tornando-se, em muitos casos, tão importante quanto a causa primária, principalmente do ponto de vista terapêutico. Assim, é nesse sentido que a terapêutica da artrite reumatoide atua.

O tratamento da AR evoluiu muito nas últimas décadas, minimizando o impacto do diagnóstico desta patologia, no entanto, ainda estamos longe de encontrar uma cura para a doença. O principal objetivo do tratamento da AR nos dias de hoje é a remissão da doença ou a redução da atividade da mesma quando a remissão não é possível, buscando a redução da inflamação articular, deterioração erosiva e comprometimentos funcionais. Além disso, é de extrema importância que o tratamento diminua a dor e permita a realização de atividades laborais e recreacionais por parte do paciente. Com estes objetivos, uma série de fármacos são empregados (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; SMOLEN & ALETAHA, 2015).

Analgésicos são amplamente utilizados para a redução da dor e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), além de contribuírem para a redução da dor, são importantes aliados no combate à rigidez articular. Os AINES foram, por muito tempo considerados uma opção de primeira linha, quando outras opções eram escassas. No entanto, atualmente, o uso de AINES é limitado devido à sua ineficiência em modificar o curso da doença a longo prazo, bem como pelos efeitos tóxicos gastrointestinais e cardíacos. Desse modo, eles são usados por curtos períodos, e em situações específicas (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; STOFFER et al., 2016; SMOLEN et al., 2017).

Uma grande revolução no tratamento da AR ocorreu com a descoberta das chamadas Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença, também conhecidas como DMARDs. Os DMARDs formam um grupo bastante heterogêneo de drogas, com diferentes mecanismos de

ação, sendo alguns deles desconhecidos, no entanto, são agrupados conjuntamente por conta da mesma finalidade de uso. São considerados o pilar do tratamento da AR e atuam reduzindo o inchaço articular, a dor e os níveis circulantes de marcadores de fase aguda. Além disso, limitam o dano progressivo das articulações e melhoram a função. São exemplos de DMARDs amplamente utilizados o Metotrexato, a Sulfasalazina e a Leflunomida. Outros exemplos são o Aurotimalato de sódio e a Ciclosporina, todavia, seu emprego é limitado devido a efeitos tóxicos. Apesar dos grandes avanços proporcionados pelos DMARDs, seu uso não está livre de problemas, podendo causar náuseas, discrasia sanguínea, disfunções hepáticas e pulmonares, entre outros (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; BURMESTER, POPE, 2017).

O tratamento da AR ainda conta com os chamados agente biológicos, que atuam como modificadores de processos imunológicos envolvidos na patogênese da AR. Os agentes biológicos incluem inibidores de TNF, inibidores de IL-6 e outras citocinas e depletors de células inflamatórias e, frequentemente, são combinados com DMARDs. Em muitos casos, os agentes biológicos são anticorpos monoclonais e, por isso, recebem tal denominação. Podemos citar como exemplos de agentes biológicos o Abatacept, Rituximab e Tocilizumab. Por conta de sua ação imunossupressora, o uso dos agentes biológicos se relaciona com risco aumentado de infecções e sepse. No caso dos inibidores de TNF, há, especificamente, risco aumentado de tuberculose (SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010; BURMESTER & POPE, 2017; SMOLEN et al., 2017).

Por fim, não se pode descartar o uso de glicocorticoides também chamados anti-inflamatórios esteroidais no tratamento da AR. No entanto, esta classe de drogas vem caindo em desuso devido aos efeitos adversos. Normalmente, os glicocorticoides são empregados pontualmente em surtos da AR por possuírem efeito rápido, permitindo uma melhora do quadro até que os DMARDs comecem a fazer efeito, já que possuem um início de ação lento. Além disso, glicocorticoides são bastante eficientes em aplicações intra-articulares (GUIDE, 2009; SCOTT, WOLFE, HUIZINGA, 2010).

2 JUSTIFICATIVA

Embora os avanços no tratamento da AR nas últimas décadas tenham proporcionado uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, a medicina ainda está longe de entregar um tratamento totalmente eficaz para todos os casos. Isso ocorre pois, mesmo com a associação entre DMARDs e agentes biológicos de última geração, certos grupos de pacientes não apresentam remissão ou redução da atividade da doença, continuam apresentando níveis de dor inaceitáveis, comprometimentos funcionais e fadiga com sérios impactos no dia a dia. Somado a isso, os custos das terapias empregadas atualmente na AR são altíssimos. Segundo Lundkvist e colaboradores (2008), em um dos últimos estudos abrangentes sobre os impactos econômicos da AR, no ano de 2006, o custo médio por paciente na Europa foi de 13000 Euros. Já os custos totais com esta doença no mesmo ano foram de 45 bilhões de euros na Europa e 42 bilhões de euros nos Estados Unidos. Ou seja, esforços ainda são necessários para o desenvolvimento de terapias ainda mais eficientes e economicamente vantajosas para o tratamento da AR (KASTÄNG, KOBELT, 2008; JOENSUU et al., 2015; LUNDKVIST & TAYLOR et al., 2016).

Neste sentido, o emprego de tratamentos não convencionais como alternativa à terapia medicamentosa tradicional, ou até mesmo como adjuvantes, torna-se um promissor campo a ser estudado. Por este viés, considerando o papel central da inflamação na patogênese da AR, trabalhos recentes têm demonstrado que o resveratrol, uma substância encontrada na uva e seus produtos e em certas hortaliças, possui potente papel anti-inflamatório. Somado a isso, existem estudos avaliando o papel desta substância no tratamento da AR. Todavia, a literatura carece de uma revisão que reúna os mais significativos estudos deste campo e forneça informações relevantes para os estudiosos da área (POULSEN et al., 2015; YANG et al., 2018).

3 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão narrativa de literatura abordando o emprego do resveratrol como uma alternativa aos tratamentos convencionais da artrite reumatoide.

4 METODOLOGIA

4.1 Bases de dados

O levantamento bibliográfico do presente trabalho foi realizado nas bases de dados eletrônicas PubMed, Google Acadêmico, Cielo e BVS, bem como em livros texto que abordam a grande área do tema escolhido, como, por exemplo, livros texto de Farmacologia, Fisiologia e Imunologia gerais e clínica.

4.2 Descritores

Para as pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram utilizados os descritores abaixo, em combinação ou isoladamente, de acordo com as necessidades notadas durante o desenvolvimento do trabalho.

- Resveratrol;
- Artrite reumatoide;
- Inflamação;
- Doenças autoimune;
- Tratamento;
- Custos.

4.3 Período

Foram selecionados documentos que se encontram disponíveis nas bases de dados até outubro de 2019. Um limite de data inicial não foi estipulado.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram adotados como critérios de inclusão artigos escritos em português e/ou inglês, que contenham os descritores estabelecidos, e que se encontrem publicados tanto em periódicos nacionais como internacionais. Caso contenham conteúdo relevante, também foram utilizadas teses, capítulos de teses, livros e capítulos de livros, desde que contribuam para o desenvolvimento do tema abordado. Foram descartados documentos que contemplem os descritores, mas que não estejam alinhados com o propósito da revisão. Por se tratar de uma revisão narrativa, a seleção dos documentos utilizados está sujeita a critérios subjetivos, sem estabelecer uma metodologia mais rigorosa de inclusão e exclusão.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Resveratrol

O resveratrol, também denominado 3,5,4'-Trihidroxiestilbeno, é um hidrocarboneto formado por dois anéis fenólicos hidroxilados unidos por uma cadeia de carbono que possui uma ligação dupla em sua porção mediana (Fig 1). Por conta de sua estrutura, é classificado como um estilbenóide, i.e., um derivado de estilbeno. É produzido por diversas plantas e sua estrutura química foi descrita pela primeira vez por Takaoka em 1940. Apesar de ser sintetizado como um monômero, o resveratrol também é encontrado na forma de oligômeros compostos por 2 a 8 monômeros. Cada oligômero possui diferentes funções biológicas. Desse modo, o emprego do termo resveratrol pode se referir tanto ao monômero como aos respectivos oligômeros. Dentre os oligômeros melhor caracterizados até agora pode-se citar as viniferinas, o hopeafenol, o vaticaffinol, as gnetinas, os kobofenóis e a shoreaketone (PERVAIZ, 2003; KNIGHT, CASELDINE, BOYKOFF, 2010; GAMBINI et al., 2015; KEYLOR, MATSUURA, STEPHENSON, 2015).

Apesar de sua caracterização em 1940, o papel fitobiológico do resveratrol só foi elucidado em 1970 por Langcake and Pryce, os quais demonstraram que sua produção ocorre por folhas de *Vitis vinífera* (variedade de videira) frente a infecção fúngica ou irradiação ultravioleta. Tais achados levantaram a hipótese de que o resveratrol seria importante para mecanismos de defesa das plantas. No entanto, o resveratrol *per si*, não possui ação antimicrobiana significativa, colocando a hipótese em cheque. Todavia, estudos posteriores indicaram que apesar do resveratrol não possuir ação antimicrobiana, vários de seus oligômeros também encontrados nas plantas o tem (BAUR, SINCLAIR, 2006; GAMBINI et al., 2015; KEYLOR, MATSUURA, STEPHENSON, 2015; SALEHI et al., 2018).

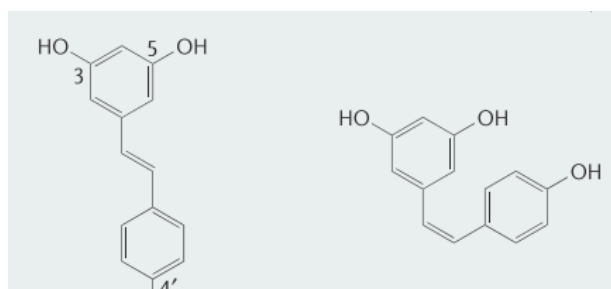


Figura 1. Estrutura química do resveratrol cis e trans. Fonte: Baur & Sinclair, 2006

O interesse pelas propriedades terapêuticas do resveratrol se manteve bastante limitado até 1992, quando uma série de achados científicos um tanto interessantes mudaram este panorama. Até o início da década de 90, a literatura científica indicava que o consumo de bebidas

alcoólicas exercia efeito protetor contra doença arterial coronariana. No entanto, não era claro se tal efeito era verdadeiro para todas as bebidas alcoólicas e provocado simplesmente pela presença de álcool etílico, ou se era devido a outros constituintes presentes nas bebidas alcoólicas. Paralelamente a isso, havia um consenso de que dietas ricas em gorduras e colesterol estavam correlacionadas com doença arterial coronariana. Contudo, no final da década de 1980, um levantamento da Organização Mundial de Saúde demonstrou que a mortalidade por doença coronariana arterial na França era muito inferior quando comparada a outros países com indicadores semelhantes de desenvolvimento, como Reino Unido e Estados Unidos. Adicionalmente, o mesmo estudo verificou que o consumo de gordura saturada e os valores de colesterol sérico da população francesa não eram diferentes das populações do Reino Unido e Estados Unidos. Ou seja, os fatores de risco para a doença arterial coronariana, como dietas ricas em gorduras e colesterol pareciam não produzir o mesmo impacto na população francesa. Tal fato foi denominado de “Paradoxo Francês” e atraiu o interesse de diversos pesquisadores os quais queriam explicar qual peculiaridade da população francesa poderia justificá-lo (RENAUD & LORGERIL, 1992; BAUR; SINCLAIR, 2006; KEYLOR, MATSUURA, STEPHENSON, 2015; SALEHI et al., 2018; SIEMANN & CRESAY, 1992; SOLEAS; DIAMANDIS; GOLDBERG, 1997; “WHO MONICA Project: Objectives and Design”, 1989; WU; HSIEH, 2011).

Foi justamente neste cenário, em 1992, que Siemann e Cresay (1992) descreveram que o resveratrol podia ser encontrado em concentrações significantes no vinho tinto. Tal achado emergiu como a resposta perfeita para o Paradoxo Francês. Ou seja, a propriedade cardioprotetora do resveratrol que até então começava a ser estudada, bem como a de outros fitoquímicos parecia ser o fator que justificava a baixa incidência de mortalidade nesta população, contribuindo para a ideia de que determinados constituintes químicos da uva podem ser benéficos e exercer uma contra regulação sobre os fatores de risco para a doença arterial coronariana. Apesar desta abordagem ser considerada um tanto controversa para a explicação do Paradoxo Francês, ela levou ao aumento vertiginoso dos estudos relativos ao resveratrol e suas propriedades terapêuticas (Fig 2). Desde então, diversas ações biológicas do resveratrol já foram descritas, entre elas, cardioprotetora, antioxidante, antidiabética, anticâncer, antienvhecimento e anti-inflamatória, sugerindo o uso de alimentos que contém o resveratrol como importantes adjuvantes no controle de diversas patologias (SIEMANN & CRESAY, 1992; SOLEAS, DIAMANDIS, GOLDBERG, 1997; BAUR, SINCLAIR, 2006; WU & HSIEH, 2011; KEYLOR, MATSUURA, STEPHENSON, 2015; SALEHI et al., 2018).

Proporção de citações no PubMed: proporção para cada pesquisa por ano, 1945 a 2018.

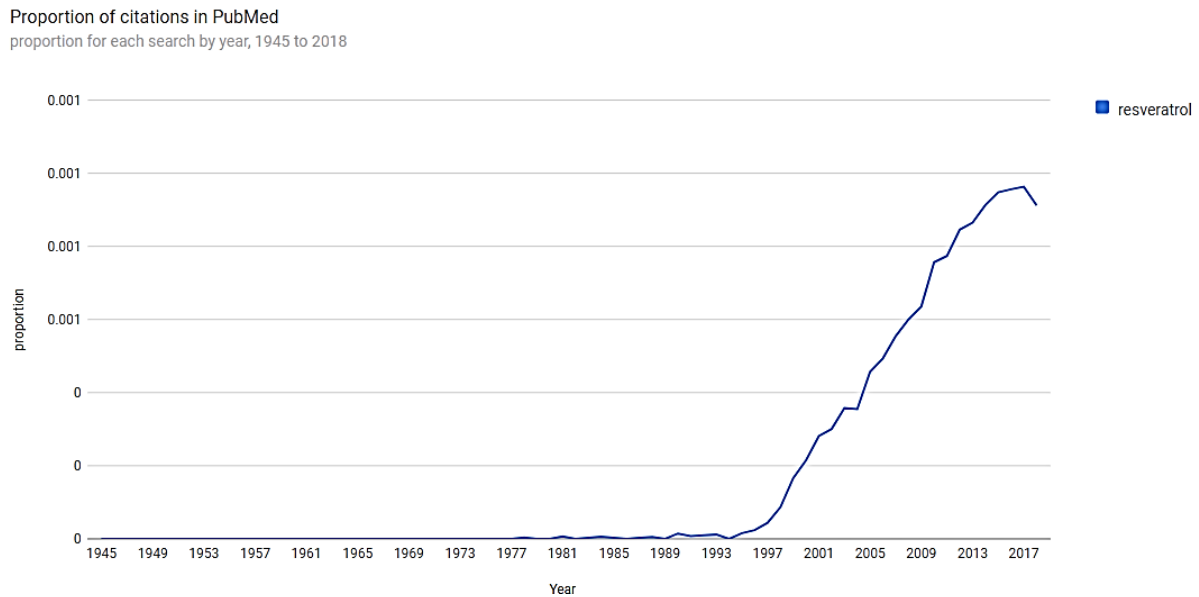


Figura 2. Proporção de publicações contendo o descritor resveratrol ao longo do tempo contidas na plataforma PubMed entre 1945 e 2017.

5.2 Propriedades anti-inflamatórias do resveratrol

Quando tratamos dos efeitos anti-inflamatórios de uma determinada substância, basicamente, nos referimos à capacidade da substância de alterar o curso natural da inflamação. Como sabemos, a inflamação decorre de complexos mecanismos de sinalização e respostas celulares. Assim, através da interação com tais mecanismos, determinadas substâncias exercem seu efeito. Nesse sentido, os estudos até hoje realizados demonstram que o resveratrol possui diversos alvos moleculares, muitos deles envolvidos direta ou indiretamente com vias de sinalização da inflamação, além de outros processos homeostáticos. Assim, através da interação com estes alvos promove o efeito anti-inflamatório (DE SÁ COUTINHO et al., 2018).

Imediatamente após o estímulo que desencadeia a inflamação, alguns mediadores químicos são liberados pelas próprias células lesadas, bem como por macrófagos e mastócitos ativados, tais mediadores, em um primeiro momento, são responsáveis por provocar alterações vasculares e atrair células inflamatórias para o sítio da lesão, constituindo a resposta inflamatória inicial. Um destes mediadores é o TNF- α , que é fundamental para a proliferação de células inflamatórias, permeabilidade endotelial, e, conseqüentemente, a concentração do infiltrado celular no sítio da lesão. Trabalho de Fulgenzi e colaboradores (2001), desenvolvido em camundongos, demonstrou que o resveratrol é capaz de reduzir o extravasamento vascular

induzido por TNF- α , o que teria implicações importantes na intensidade da resposta inflamatória tecidual localizada. (FULGENZI et al., 2001; DE LA LASTRA & VILLEGAS, 2005). Em consonância com este trabalho, Baolin e colaboradores (2004), utilizando cultura celular, evidenciaram que o resveratrol, inibiu a liberação de TNF- α , histamina, leucotrienos e prostaglandina D₂ por mastócitos em resposta à IgE. Adicionalmente, Donnelly et al. (2004), em experimentos com células epiteliais em cultura, mostraram que o resveratrol inibiu a liberação de IL-8 e o Fator de Estimulação de Macrófago-Granulócito (GM-CSF), importantes citocinas que regulam o recrutamento de leucócitos e o número e função de macrófagos, respectivamente. (BAOLIN et al., 2004; DONNELLY et al., 2004; DE LA LASTRA & VILLEGAS, 2005; DAS & DAS, 2007).

Frente aos estímulos apresentados acima, os neutrófilos são as primeiras células a responderem, deixando a circulação e se aglomerando no local da lesão. Vários trabalhos sugerem que o resveratrol interfere de maneira importante em várias das etapas envolvidas no recrutamento e ativação dos neutrófilos (FIMIANI et al., 2003; PERVAIZ, 2003). A concentração de neutrófilos no local da lesão depende da expressão de proteínas de adesão na superfície dos neutrófilos e células endoteliais, as quais tem a expressão influenciada por várias quimiocinas, como o TNF – α . Tais moléculas de adesão interagem e permitem o processo de diapedese, entre elas podemos citar a VCAM-1, e ICAM-1. Tomando como modelo experimental células endoteliais de vasos umbilicais de humanos, Bertelli e colaboradores (2011), estudaram o efeito do resveratrol na expressão de VCAM-1 estimulada por TNF – α utilizando as mesmas concentrações presentes no plasma humano após consumo moderado de vinho. Nesse experimento, o resveratrol foi capaz de inibir a expressão de VCAM-1, inibindo a migração de neutrófilos. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que o resveratrol também reduziu o extravasamento vascular (BERTELLI et al., 2001; FULGENZI et al., 2001). Adicionalmente, resultados muito similares na expressão de VCAM-1, e ICAM-1 estimulada por TNF – α foram demonstrados por Ferrero e colaboradores (1998).

Além de migração para o local de onde os sinais quimiotáticos são liberados, as respostas celulares da inflamação ainda envolvem a proliferação de diversos tipos de células de defesa e a liberação de espécies reativas de oxigênio, com a finalidade de destruir o agente lesivo, aumentar a atividade fagocítica e a liberação de enzimas lisossomais e de eicosanoides. Estes dois últimos contribuindo fortemente para a lesão tecidual que apesar de ser fisiológica, quando exacerbada, pode causar problemas. O estudo do papel do resveratrol nas respostas celulares aos sinais pró-inflamatórios revelou que o mesmo exerce forte inibição sobre a produção e liberação de espécies reativas de oxigênio, de elastase e β -glucuronidase a partir dos

grânulos de neutrófilos (ROTONDO et al., 1998; DE LA LASTRA e VILLEGAS, 2005;). De maneira similar, também foi demonstrado que a liberação de óxido nítrico com fins bactericidas por macrófagos em cultura após estimulação por LPS bacteriano foi reduzida após incubação prévia destas células com resveratrol e que tal efeito se deu por uma diminuição (down regulation) da óxido nítrico sintase induzível (TSAI, LIN-SHIAU, LIN, 1999; MATSUDA et al., 2000; DAS & DAS, 2007).

Ainda é importante lembrar que as células de defesa, uma vez atraídas ao local da lesão e ativadas, além de responderem modificando seu comportamento celular, também contribuem para a inflamação liberando uma série de outros mediadores inflamatórios, que são importantes para a hiperpolarização da célula e coordenação da resposta inflamatória. Nesse sentido, também foi demonstrado que o resveratrol reduz a liberação destes mediadores pró-inflamatórios por parte das células ativadas, entre eles, a interleucina 6, contribuindo para uma contra regulação de mais um estágio da inflamação (ZHONG et al., 1999; CULPITT et al., 2003).

Como exposto até aqui, parte dos efeitos anti-inflamatórios atribuídos ao resveratrol podem ser explicados pela inibição da síntese, liberação e efeitos de citocinas e pela modificação do comportamento de leucócitos, células endoteliais e epiteliais. No entanto, apesar destas funções já se mostrarem um tanto satisfatórias, uma série de trabalhos tem demonstrado que tal molécula também é capaz de interferir em certos sistemas enzimáticos envolvidos na produção de mediadores chave da inflamação. Entre eles as vias da cicloxigenase e lipoxigenase, fundamentais na produção de prostanóides e leucotrienos. Os produtos provenientes destas vias estão diretamente envolvidos com alterações vasculares, quimiotaxia, dano tecidual, produção de espécies reativas de oxigênio, agregação plaquetária e extravasamento de líquidos e proteínas para o local da inflamação. Desse modo, o conhecimento dos processos inflamatórios até hoje adquiridos indicam que interferências inibitórias efetivas sobre estas duas vias podem promover efeitos anti-inflamatórios extremamente potentes, sendo justamente esse o mecanismo de ação dos AINES mais eficientes e utilizados na atualidade. (DE LA LASTRA & VILLEGAS, 2005; UDENIGWE et al., 2008).

A avaliação dos efeitos do resveratrol em tais maquinarias enzimáticas demonstrou que esta substância impede a produção de leucotrieno (LT) C4 via interações inibitórias com lipoxigenases. Além disso, também foi demonstrado através de modelo de indução de edema com carragenina que o efeito anti-inflamatório da administração de resveratrol foi devido a uma inibição da síntese de prostaglandinas via inibição da COX-1. Em outro trabalho dos mesmos autores, demonstrou-se que o resveratrol foi capaz de inibir seletivamente a atividade da COX-

1, sem influenciar na atividade da COX-2. No entanto, tais achados não são absolutos, à medida que também existem trabalhos demonstrando que a produção de Prostaglandina (PGE₂) pode ser suprimida pelo resveratrol através de inibição da atividade e expressão da COX-2 sem interferências na COX-1. Desse modo, é possível que os efeitos anti-inflamatórios do resveratrol possam depender tanto da COX-1 como COX-2 (KIMURA, OKUDA, KUBO, 1995; JANG et al., 1997; DINCHUK, LIU, TRZASKOS, 2003; SUBBARAMAIAH et al., 1998; UDENIGWE et al., 2008).

Frente aos achados acima descritos, estudos comparativos entre resveratrol e outros anti-inflamatórios atualmente utilizados na clínica foram realizados. Tomando como comparativo a inibição da COX-2, demonstrou-se que análogos hidroxilados do resveratrol possuem alta atividade inibitória, sendo algumas isoformas tão ou mais potentes quanto o Celecoxib e necessitando de doses inferiores que este fármaco para alcançar a mesma eficácia em estudos clínicos. Por outro lado, derivados metoxilados do resveratrol mostraram-se pouco eficientes na inibição da COX-2 e com baixa especificidade por esta enzima (MURIAS et al., 2004).

Considerando o exposto é inevitável questionarmos: com tantos benefícios comprovados, por que o tratamento farmacológico com o resveratrol não é amplamente utilizado? Apesar da grande variedade de propriedades terapêuticas e ausência de toxicidade significativa, a observação destes efeitos na prática não é tão simples. Primeiro podemos citar que entre as diversas isoformas do resveratrol encontradas nos compostos de origem natural, o isômero trans é o mais abundante e com maior atividade biológica comparado com o isômero cis. No entanto, o resveratrol é altamente fotossensível, fazendo com que 80 a 90% do resveratrol trans seja convertido a cis após exposição à luz por uma hora, diminuindo drasticamente sua atividade biológica. Além disso, o resveratrol apresenta baixa solubilidade em água, dificultando sua administração oral (VIAN et al., 2005; COTTART et al., 2010; DE SÁ COUTINHO et al., 2018;).

Ainda voltando nossa atenção para as limitações do emprego terapêutico do resveratrol, é importante observar que embora a absorção gastrointestinal deste composto seja alta, chegando a aproximadamente 75%, sua biodisponibilidade é menor que 1%, justamente por sofrer intensa metabolização intestinal e hepática (efeito de primeira passagem). Adicionalmente, a baixa biodisponibilidade não consegue ser melhorada mesmo com incrementos de dose ou utilização repetida. Assim, as concentrações de resveratrol encontradas na circulação são realmente baixas, com efeitos fisio-farmacológicos bastante limitados. Somado a isso, parte dos estudos sobre as propriedades terapêuticas do resveratrol até aqui apresentados foram realizados *in vitro*, com concentrações relativamente altas que dificilmente

poderiam ser encontradas após administração em humanos, produzindo correlação, muitas vezes, limitada. Desse modo, a aplicação clínica ou, por assim dizer, farmacológica do resveratrol ainda constitui um desafio, exigindo que análogos mais solúveis e resistentes ao metabolismo e novas formas que aumentem biodisponibilidade do fármaco sejam desenvolvidas a fim de contornar suas limitações biológicas (YU et al., 2002; WALLE et al., 2004; COTTART et al., 2010; WALLE, 2011; ROTCHES-RIBALTA et al., 2012; DE SÁ COUTINHO et al., 2018).

5.3 Resveratrol no tratamento da artrite reumatoide

Os achados descritos na seção anterior, por si só, já conseguem proporcionar um vislumbre de como o resveratrol pode ser efetivo no tratamento da artrite reumatoide, principalmente com relação a seus efeitos relativos ao TNF – α e outras citocinas pró inflamatórias, bem como produção de espécies reativas de oxigênio, que desempenham papel crucial na fisiopatologia da artrite reumatoide. No entanto, nenhum dos estudos até agora abordados tratam especificamente de modelos experimentais ou testes clínicos voltados para a AR; abordagem que é extremamente importante quando se deseja obter provas cabais sobre a empregabilidade do resveratrol no tratamento desta patologia. Portanto, na presente seção, vamos concentrar a discussão justamente em trabalhos com esta finalidade. De antemão, é importante observar que a busca por trabalhos relacionando propriamente a artrite reumatoide e o resveratrol traz muito menos resultados em comparação com buscas que cruzam resveratrol e câncer ou envelhecimento ou doenças cardiovasculares, evidenciando que as pesquisas relativas ao emprego do resveratrol no tratamento da AR encontram-se em um patamar preliminar em relação a demais patologias.

Os processos fisiopatológicos até hoje implicados na AR, indicam que a angiogênese nos tecidos sinoviais juntamente com níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio são fundamentais para esta patologia. Por sua vez, a presença das espécies reativas de oxigênio ativa vias de sinalização da MAPK as quais culminam com a produção aumentada de citocinas pro-inflamatórias e outros eventos em cascata que contribuem para a inflamação e dano articulares. Sob o viés de tais mecanismos fisiopatológicos, estudos demonstram que o tratamento com resveratrol em dois modelos de AR mostrou-se promissor. Primeiro, os autores utilizaram um modelo animal de lesão articular induzida em ratos por administração de colágeno bovino, o qual foi capaz de induzir lesões articulares muito semelhantes àquelas

observadas na AR em humanos. Então, após o estabelecimento da lesão, os animais foram tratados com resveratrol nas doses de 200 ou 400 mg/Kg por via oral por 10, 16 ou 21 dias e as lesões analisadas. A análise das lesões revelou que o resveratrol foi capaz de atenuar as características patológicas teciduais da AR, incluindo infiltração sinovial de células inflamatórias, estresse oxidativo, hiperplasia sinovial e angiogênese. Por outro lado, o mesmo trabalho, usando cultura celular de fibroblastos sinoviais estimulados por interleucina 1- β sugere que o resveratrol interfere sobre a AR através da inibição de vias de sinalização da MAPK e consequente redução na produção de citocinas, bem como por meio da redução de proliferação celular através de mecanismos de indução de apoptose. Todavia, a observação crítica do presente resultado demonstra que a dose utilizada in vivo é um tanto questionável, pois, aplicando a mesma dose em humanos seria necessário empregar cerca de 32g em uma pessoa de 80 Kg de peso corporal diariamente (DE BRITO OLIVEIRA et al., 2017; YANG et al., 2018).

Outro importante mecanismo envolvido na etiologia da AR é a ativação de fibroblastos sinoviais e várias respostas desencadeadas por sua ativação. Adicionalmente, a bradicinina também parece ser importante na mediação da dor e inchaço, além de iniciar a liberação de diversas citocinas por leucócitos em casos de artrite. Além disso, de maneira extremamente relevante para a patogênese da RA, mostrou-se que a ativação de receptores do tipo 2 da bradicinina induz a expressão de COX-2 e o consequente aumento dos níveis de PGE2 que sabemos serem altamente relevantes para o quadro da artrite reumatoide (HARGREAVES et al., 1988; YANG et al., 2017). Analisando os mecanismos celulares descritos acima, Yang e colaboradores (2017), utilizando fibroblastos sinoviais ativados provenientes de humanos com artrite reumatoide, demonstraram que o resveratrol, através de complexo mecanismo de regulação gênica, é capaz de inibir a expressão de COX-2 e, consequentemente reduzir os níveis de PGE2 induzidos por bradicinina, interferindo na ativação dos fibroblastos sinoviais.

Em estudo clínico conduzido por Khojah (2018) e colaboradores, a eficiência do resveratrol como um adjuvante no tratamento de AR foi avaliada. Para tanto, pacientes comprovadamente diagnosticados com AR em vários estágios foram divididos em dois grupos aleatoriamente. Um grupo foi denominado de controle e continuou recebendo o tratamento convencional, enquanto que o outro grupo, juntamente com o tratamento convencional, passou a receber por via oral, cápsulas com 1g de resveratrol diariamente durante 3 meses. Após o período de 3 meses avaliações clínicas e bioquímicas foram realizadas em ambos grupos e procedeu-se com as comparações. A avaliação clínica do grupo tratado com resveratrol mostrou uma melhora significativa relativa a inchaço e sensibilidade à palpação. Adicionalmente, os

pacientes deste grupo também evidenciaram a redução de diversos marcadores bioquímicos, entre eles proteína C reativa, taxa de sedimentação eritrocitária, metaloprotease – 3, TNF- α e IL-6. É importante observar que cerca de 18% dos pacientes que receberam o resveratrol não sofreram tais melhoras clínicas e foram considerados não respondedores, no entanto, tais pacientes já apresentavam indicadores clínicos e bioquímicos muito próximos dos valores basais e já respondiam bem para os tratamentos convencionais (KHOJAH et al., 2018).

Lançando mão de um modelo agressivo de artrite reumatoide em ratos, Wahba e colaboradores (2016) demonstraram que o tratamento com resveratrol 10 mg/KG/dia por 7 dias consecutivos reduziu os níveis séricos de vários marcadores bioquímicos e mediadores inflamatórios comprovadamente envolvidos na patogênese da AR. Entre eles, o fator reumatóide, a metaloprotease-3, proteína da matriz oligomérica de cartilagem (COMP), imunoglobulina G, anticorpo antinuclear (ANA), TNF – α , mieloperoxidase, e proteína C reativa. Por outro lado, o mesmo tratamento foi capaz de aumentar os níveis de IL-10, importante citocina contrarreguladora da inflamação, além de aumentar os níveis de glutathione, a qual contribui para o balanço do estresse oxidativo através de seus efeitos antioxidantes. De maneira interessante, o estudo comparou tais efeitos do resveratrol com o tratamento com Dexametasona e Metotrexato e foram observados resultados muito semelhantes (WAHBA; MESSIHA, ABO-SAIF, 2016).

Em trabalho semelhante ao de Wahba e colaboradores (2016), no entanto, com metodologia ainda mais abrangente, Xuzhu e colaboradores (2012), empregando um modelo de AR em camundongos induzido pela imunização com colágeno II bovino, demonstraram que o tratamento com resveratrol intraperitoneal 20 mg/Kg/dia, durante o desenvolvimento da AR foi capaz de atenuar a incidência desta patologia significativamente em comparação com os animais que não receberam o resveratrol. No entanto, não se observou efeito com doses de 15 mg/Kg/ dia. Adicionalmente, a análise histológica das articulações dos animais tratados indicou infiltração celular reduzida, menor hiperplasia sinovial e menor destruição cartilaginosa e óssea em comparação com o grupo não tratado. Em uma segunda etapa do mesmo trabalho, foram verificados os efeitos do resveratrol em animais com a AR já estabelecida. A partir do segundo dia de tratamento com resveratrol o grupo tratado começou a apresentar melhora dos parâmetros clínicos. Ao fim do tratamento, o exame histológico das cartilagens revelou marcante redução da infiltração celular, hiperplasia sinovial e erosão óssea. De maneira interessante, também se observou que o efeito terapêutico foi mantido por, ao menos, uma semana após a interrupção da administração de resveratrol. O presente estudo ainda verificou que os níveis de auto anticorpos específicos contra o colágeno articular foram reduzidos pela dose de 20 mg/Kg/dia

de resveratrol, via uma ação específica sobre a atividade de células B. foi observada ainda redução dos níveis circulantes de interferon δ , TNF- α , IL-6, IL-1 e IL-4, sem falar de uma quase abolição dos níveis de IL-17. Por outro lado, não foi observada alteração dos níveis séricos das citocinas anti-inflamatórias IL-2 e IL-10. Por fim, o trabalho ainda realizou a coleta dos drenados de linfonodos da região poplítea dos animais. A análise destas amostras revelou que os animais tratados apresentaram menores níveis de IL-17, interferon δ , TNF- α , IL-1 β , fator de estimulação de colônia de macrófagos e granulócitos, IL-5 e IL-13. No entanto, não houve influência sobre os níveis de IL-4, IL-19 e IL-2. O cultivo das células T CD4 provenientes de tais amostras ainda revelou significativa redução da expressão de IL-17 e de interferon δ . Além disso, o tratamento com resveratrol também reduziu o número total de células CD4 positivas para IL-17 (Th17) e células Th1 positivas para interferon δ em comparação com os controles, mostrando que parte da ação terapêutica do resveratrol se deve a uma supressão da expansão celular e produção de citocinas por parte dos linfócitos Th17 e Th1 (XUZHU et al., 2012).

6 Conclusão

A revisão de literatura aqui apresentada nos permite concluir que apesar de certas contradições, há um grande potencial do uso do resveratrol no tratamento da artrite reumatoide. No entanto, para que esta terapia se torne realmente aplicável e efetiva do ponto de vista farmacológico certos desafios relativos ao aumento da eficácia da molécula, melhoramento na metabolização e estratégias para aumentar a biodisponibilidade precisam ser transpostos. Ademais, do ponto de vista do uso do resveratrol como adjuvante às terapias farmacológicas convencionais, é razoável afirmar que o consumo de alimentos ricos em resveratrol, bem como a suplementação através de cápsulas, além de provocar menos efeitos indesejáveis, pode ter efeitos bem-vindos para pacientes em diversos estágios do desenvolvimento da artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. [s.l: s.n.].
- BAOLIN, L. et al. Resveratrol inhibits the release of mediators from bone marrow-derived mouse mast cells in vitro. **Planta Medica**, v. 70, n. 4, p. 305–309, abr. 2004.
- BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 6, p. 493–506, 2006.
- BERTELLI, A. A. E. et al. **Resveratrol inhibits TNF α -induced endothelial cell activation**. Therapie. **Anais...2001** Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806302>>. Acesso em: 3 nov. 2019
- BURMESTER, G. R.; POPE, J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 389, n. 10086, p. 2338–2348, 2017.
- CARL NATHAN. Points of control in inflammation. **Nature**, v. 420, n. December, p. 846–852, 2002.
- CHOY EH, P. G. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine** 344: 907-916. v. 344, n. 12, p. 907–916, 2001.
- COTTART, C.-H. et al. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 1, p. 7–16, jan. 2010.
- CULPITT, S. V. et al. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. **Thorax**, v. 58, n. 11, p. 942–946, nov. 2003.
- DAS, S.; DAS, D. K. Anti-inflammatory responses of resveratrol. **Inflammation and Allergy - Drug Targets**, v. 6, n. 3, p. 168–173, 2007.
- DE BRITO OLIVEIRA, A. L. et al. Resveratrol role in autoimmune disease—a mini-review. **Nutrients**, v. 9, n. 12, 2017.
- DE LA LASTRA, C. A.; VILLEGAS, I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 49, n. 5, p. 405–430, 2005.
- DE SÁ COUTINHO, D. et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol: Mechanistic insights.

International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 6, 2018.

DINCHUK, J. E.; LIU, R. Q.; TRZASKOS, J. M. **COX-3: In the wrong frame in mind****Immunology Letters**Elsevier, , 3 mar. 2003.

DONNELLY, L. E. et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: Molecular mechanisms. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 287, n. 4 31-4, out. 2004.

FEGHALI-BOSTWICK, C. A. Cytokines acute and chronic inflammation. **Article in Frontiers in Bioscience**, 1997.

FERRERO, M. E. et al. **Phytoalexin resveratrol (3-4'-5-trihydroxystilbene) modulates granulocyte and monocyte endothelial adhesion**. Transplantation Proceedings. **Anais...dez.** 1998

FIMIANI, V. et al. Effect of Resveratrol on Some Activities of Isolated and in Whole Blood Human Neutrophils Citrus waste recovery View project Effect of Resveratrol on Some Activities of Isolated and in Whole Blood Human Neutrophils. **Physiol. Res**, v. 52, p. 555–562, 2003.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 183–196, 2017.

FULGENZI, A. et al. In vivo inhibition of TNF α -induced vascular permeability by resveratrol. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 3, p. 2341–2343, 2001.

GAMBINI, J. et al. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, 2015.

GUIDE, Q. S. Quick Start Guide. **Online**, v. 1, n. November, p. 2–3, 2009.

HALL, J. E. **Guyton e Hall Tratado de Fisiologia Médica**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2017.

HARGREAVES, K. M. et al. Bradykinin is increased during acute and chronic inflammation: Therapeutic implications. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 44, n. 6, p. 613–621, dez. 1988.

JANG, M. et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from

grapes. **Science**, v. 275, n. 5297, p. 218–220, 1997.

JOENSUU, J. T. et al. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 10, n. 3, p. 1–27, 2015.

KEYLOR, M. H.; MATSUURA, B. S.; STEPHENSON, C. R. J. Chemistry and Biology of Resveratrol-Derived Natural Products. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 17, p. 8976–9027, 2015.

KHOJAH, H. M. et al. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. **Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 8, p. 2035–2042, 2018.

KIMURA, Y.; OKUDA, H.; KUBO, M. Effects of stilbenes isolated from medicinal plants on arachidonate metabolism and degranulation in human polymorphonuclear leukocytes. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 45, n. 2, p. 131–139, 1995.

KNIGHT, J.; CASELDINE, C.; BOYKOFF, M. T. Forum review. **Geographical Journal**, v. 176, n. 3, p. 267–269, 2010.

LUNDKVIST, J.; KASTÄNG, F.; KOBELT, G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: Health burden and costs. **European Journal of Health Economics**, v. 8, n. SUPPL. 8, 2008.

MATEEN, S. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161–171, 2016a.

MATEEN, S. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161–171, 1 abr. 2016b.

MATSUDA, H. et al. Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 4, p. 323–327, 21 fev. 2000.

MCINNES, I. B.; BUCKLEY, C. D.; ISAACS, J. D. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 1, p. 63–68, 2016.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Mechanism of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205–2219, 2011.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 389, n. 10086, p. 2328–2337, 2017.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p.

428–435, 2008.

MURIAS, M. et al. Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase-2 inhibitors: Synthesis and structure-activity relationship. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 21, p. 5571–5578, 1 nov. 2004.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving Inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871–882, 2010.

O'BRIEN, C. P. et al. Classical Conditioning in Drug-Dependent Humans. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 654, n. 1 The Neurobiol, p. 400–415, 1 jun. 1992.

PERVAIZ, S. Resveratrol: From grapevines to mammalian biology. **FASEB Journal**, v. 17, n. 14, p. 1975–1985, 2003.

POULSEN, M. M. et al. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1852, n. 6, p. 1124–1136, 2015.

RANG H.P., D. M. M. Rang & Dale Farmacologia. 2007.

RENAUD, S.; LORGERIL, M. DE. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **The Lancet**, n. in, p. 1523–1526, 1992.

ROTCHES-RIBALTA, M. et al. Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. **Pharmacological Research**, v. 66, n. 5, p. 375–382, nov. 2012.

ROTONDO, S. et al. Effect of *trans*-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. **British Journal of Pharmacology**, v. 123, n. 8, p. 1691–1699, abr. 1998.

SALEHI, B. et al. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. **Biomedicines**, v. 6, n. 3, p. 1–20, 2018.

SCOTT, L. D.; WOLFE, F.; HUIZINGA, W. J. T. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 376, n. 9746, p. 1094–1198, 2010.

SIEMANN, E. H.; CREASY, L.L. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. **Am Soc Enol Viticulture**, v. 43, p 49-52, 1992.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Annals of**

the rheumatic diseases, v. 76, n. 6, p. 960–977, 2017.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 11, n. 5, p. 276–89, 2015.

SOLEAS, G. J.; DIAMANDIS, E. P.; GOLDBERG, D. M. Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone? **Clinical Biochemistry**, v. 30, n. 2, p. 91–113, 1997.

STOFFER, M. A. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 1, p. 16–22, 2016.

SUBBARAMAIAH, K. et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 34, p. 21875–21882, 21 ago. 1998.

TAYLOR, P. C. et al. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. **Rheumatology International**, v. 36, n. 5, p. 685–695, 2016.

TSAI, S.-H.; LIN-SHIAU, S.-Y.; LIN, J.-K. Suppression of nitric oxide synthase and the down-regulation of the activation of NF κ B in macrophages by resveratrol. **British Journal of Pharmacology**, v. 126, n. 3, p. 673–680, fev. 1999.

UDENIGWE, C. C. et al. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 8, p. 445–454, 2008.

VIAN, M. A. et al. Simple and rapid method for cis- and trans-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using Chromolith columns. **Journal of Chromatography A**, v. 1085, n. 2, p. 224–229, 2 set. 2005.

WAHBA, M. G. F.; MESSIHA, B. A. S.; ABO-SAIF, A. A. Protective effects of fenofibrate and resveratrol in an aggressive model of rheumatoid arthritis in rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 9, p. 1705–1715, 2016.

WALLE, T. et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 32, n. 12, p. 1377–1382, dez. 2004.

WALLE, T. Bioavailability of resveratrol. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 9–15, 2011.

WHO MONICA Project: Objectives and Design. **International Journal of Epidemiology**, v. 18, n. Supplement 1, p. S29–S37, 1989.

WU, J. M.; HSIEH, T. CHEN. Resveratrol: A cardioprotective substance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1215, n. 1, p. 16–21, 2011.

XUZHU, G. et al. Resveratrol modulates murine collagen-induced arthritis by inhibiting Th17 and B-cell function. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 1, p. 129–135, 2012.

YANG, C. M. et al. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- κ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Biochemical Pharmacology**, v. 132, p. 77–91, 2017.

YANG, G. et al. Resveratrol Alleviates Rheumatoid Arthritis via Reducing ROS and Inflammation, Inhibiting MAPK Signaling Pathways, and Suppressing Angiogenesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 49, p. 12953–12960, 2018.

YU, C. et al. Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 12, p. 1907–1914, 1 dez. 2002.

ZHONG, M. et al. Inhibitory effect of resveratrol on interleukin 6 release by stimulated peritoneal macrophages of mice. **Phytomedicine**, v. 6, n. 2, p. 79–84, 1999.