

Efeito do resveratrol no tecido ósseo

Effect of resveratrol on bone tissue

Gabriela Ferreira¹
Natali Gonçalves do Nascimento²
Bruna Gabriele Biffe³

Resumo

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo mineralizado composto por uma matriz extracelular formada por compostos orgânicos e inorgânicos. Sua principal característica é responder metabolicamente à diferentes estímulos. O resveratrol é um polifenol encontrado em algumas plantas e frutas como na uva, amendoim e seus derivados, apresentando efeito protetor ao metabolismo e em diferentes situações clínicas. O presente estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura onde foram utilizados artigos científicos localizado nas bases de dados BIREME, SCIELO, MEDLINE publicado no período de 2009 a 2017, com o objetivo de avaliar a influência do resveratrol sobre o tecido ósseo. Frente aos observados resultados, o resveratrol destaca-se por seu efeito sobre vias metabólicas que regulam a formação e diminuem a reabsorção óssea, auxiliando na manutenção da massa óssea e prevenindo o desequilíbrio entre esses processos. Desta forma, o resveratrol apresenta potenciais benefícios moduladores ao tecido ósseo.

Palavras-Chave: Osteoporose, Polifenol, Remodelação.

Abstract

The bone tissue is a mineralized connective tissue composed of an extracellular matrix formed by organic and inorganic compounds. Its main characteristic is to respond metabolically to different stimulus. Resveratrol is a polyphenol found in some plants and fruits as in grapes, peanuts and their derivatives, presenting a protective effect on metabolism and in different clinical situations. The present study is characterized by a literature review where scientific articles were used located in the databases BIREME, SCIELO, MEDLINE published in the period from 2009 to 2017, in order to evaluate the influence of resveratrol on the bone tissue. In view of the observed results, resveratrol is notable for its effect on metabolic pathways that regulate formation and decrease bone resorption, helping to maintain bone mass and preventing imbalance between these processes. Thus, resveratrol presents potential modulating benefits to bone tissue.

Key words: Osteoporosis, Polyphenol, Remodeling.

Introdução

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo mineralizado que desempenha a função de sustentação e proteção de órgãos, hematopoese, auxílio na locomoção e armazenamento de minerais [1]. Composto por uma matriz extracelular altamente organizada, o tecido ósseo contém componentes orgânicos e inorgânicos/mineral, e sua composição orgânica corresponde cerca de 20% da matriz óssea, constituída por

¹ Acadêmica do 10º termo do curso de Fisioterapia no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba – SP.

² Acadêmica do 10º termo do curso de Fisioterapia no Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba – SP.

³ Fisioterapeuta, mestre e doutora em Ciências Fisiológicas, docente do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium de Araçatuba – SP.

fibras de colágeno tipo I, proteoglicanos e osteocalcina – componentes que proporcionam flexibilidade e elasticidade ao tecido ósseo. Já a composição inorgânica corresponde cerca de 80% da matriz óssea, sendo composta por minerais como o fosfato e o carbonato de cálcio, que promovem resistência e rigidez ao tecido ósseo [2].

Morfologicamente, o tecido ósseo pode ser dividido em osso cortical/compacto e osso trabecular/esponjoso. Cerca de 80% do esqueleto é composto de osso cortical: este tipo de tecido apresenta predominância na diáfise óssea e possui função mecânica e protetora. Já o osso trabecular corresponde aos demais 20% do tecido ósseo, e é encontrado nas epífises proximais e distais dos ossos, marcado por inúmeras espículas ósseas que correspondem à microarquitetura óssea – sítio ósseo de intensa atividade metabólica. Quando comparado com o osso cortical, o osso trabecular possui menor resistência [2].

Sendo um tecido altamente dinâmico, o osso apresenta constante renovação. Durante o desenvolvimento do esqueleto, essa atividade é, primariamente, voltada para o crescimento e a modelação óssea, processos responsáveis pelo formato e tamanho do osso. Já na fase adulta, a atividade metabólica envolve predominantemente a remodelação óssea [1].

A remodelação óssea é um processo contínuo e harmônico de remoção do osso maduro (reabsorção óssea) e substituição por osso recentemente formado (formação óssea). Esse evento é cíclico, sendo responsável pela renovação do esqueleto, bem como pela manutenção de sua integridade anatômica e estrutural [1].

O processo de remodelação óssea ocorre mediante atuação das células ósseas: as células osteoprogenitoras – células-tronco mesenquimais cuja capacidade de proliferação e diferenciação as permitem transformar-se em osteoblastos; as células osteoblásticas – células de intensa capacidade secretora responsáveis pela formação óssea; as células osteócitas – células maduras que correspondem aos osteoblastos aprisionados na matriz óssea mineralizada, cuja principal função é a mecanotransdução; e as células osteoclásticas – células responsáveis pela reabsorção óssea que ocorre por meio da osteólise [2].

O período de aquisição de massa óssea é essencial para a manutenção estrutural e integral do tecido ósseo, em qualquer idade. Isto porque, durante o período de aquisição de massa óssea – que se inicia na infância e se conclui com o pico da

massa óssea – ocorre a máxima incorporação de conteúdo mineral ósseo. Neste período, diversas são as influências que minimizam a redução do declínio ósseo esperado com o envelhecimento. Assim, precauções e intervenções neste período refletem na massa óssea de toda a vida [3].

Fisiologicamente, o declínio esperado da massa óssea ocorre em torno dos 45 anos de idade no sexo feminino, e entre 50 e 60 anos de idade no sexo masculino. Contudo, o desequilíbrio da massa óssea, dado pela redução da formação e aumento da reabsorção óssea, pode também ser desencadeado por alterações hormonais, nutricionais, comportamentais – e por desuso [4]. A osteoporose, marcada por tal desequilíbrio ósseo, é definida como uma doença crônica osteometabólica, caracterizada pela perda gradual e progressiva da densidade mineral óssea, com a degradação da microarquitetura óssea, apresentando aumento da predisposição às fraturas [4].

O resveratrol é um polifenol presente em diferentes espécies de plantas, como a uva, o amendoim e derivados, como o vinho tinto. Considerando os hábitos alimentares (e não apenas a concentração total dessa substância) as três principais fontes de resveratrol são: uva (0,16 a 3,54 µg/g), suco de uva (0,50 mg/L) e vinho tinto (0,10 a 14,3mg/L) [5].

Diferentes estudos tem atribuído ao resveratrol a capacidade de restaurar condições clínicas, promover proteção contra doenças metabólicas, e modular o sistema antioxidante, além de exercer funções cruciais para a homeostase orgânica, tais como a ação anti-inflamatória, antineoplásica e cardioprotetora [6-8].

Paralelamente aos efeitos biológicos observados (que contribuem para a prevenção de diferentes situações clínicas e doenças), o resveratrol tem sido associado com a melhora da qualidade e quantidade óssea. Para tanto, diferentes vias de controle osteometabólico são ativadas, e, ao mesmo tempo em que o resveratrol apresenta capacidade de reduzir a atividade osteoclastogênica, o efeito biológico do resveratrol também tem sido associado à diferenciação de células osteoprogenitoras em osteoblastos [2,9].

Esses fatos emergem como um potencial efeito protetor contra a osteoporose [2], uma condição clínica e sistêmica que apresenta projeções alarmantes, tal como revela a projeção de 140 mil fraturas de quadril por ano até 2020, no Brasil [10]. Desta

forma, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre a influência do resveratrol sobre o tecido ósseo.

Material e método

Foi realizada uma revisão bibliográfica na qual os estudos foram identificados através da busca nas bases de dados da saúde (Bireme, Scielo, Cochrane), livros e artigos científicos. Estes foram selecionados a partir do ano de 2009 até a atualidade, com pesquisas realizadas no período de fevereiro a outubro de 2018, com as seguintes palavras-chave: "Osteoporose", "Polifenol" e "Remodelação".

Discussão

Este estudo analisou, por meio de referências bibliográficas, a influência do resveratrol sobre o tecido ósseo. Dentre as influências sobre a dinâmica óssea, foi consenso observar na literatura estudada os efeitos positivos na estrutura óssea. Ressalta-se que distintos mecanismos, ainda não totalmente compreendidos e explicados, estão envolvidos nos observados benefícios do resveratrol sobre o tecido ósseo.

A habilidade fisiológica de manter a homeostasia corporal é diminuída com o processo natural de envelhecimento – que envolve transformações biológicas de modo gradativo e expressivo. Em resposta, alterações estruturais e funcionais são observadas em nível celular, tecidual e orgânico [11].

O osso, considerado um órgão metabólico e de fundamental importância para a manutenção de diferentes processos vitais, é alvo para os efeitos proporcionados pelas mudanças estabelecidas com o envelhecimento. Assim, a quebra harmônica do processo cíclico do remodelamento ósseo, observado pela diminuição da formação e aumento da reabsorção óssea, tem implicações clínicas de grande abrangência [12].

Dentre as principais manifestações do envelhecimento e, em particular, do desequilíbrio da dinâmica óssea (de qualquer ordem fisiopatológica) destaca-se a osteoporose, uma doença multifatorial e silenciosa que tem, em grande proporção, o diagnóstico realizado após a ocorrência de uma fratura (sua manifestação clínica mais importante) [13]. Desta forma, a prevenção torna-se uma fundamental forma de tratamento contra a incidência da osteoporose [14].

Diversos são os agentes terapêuticos que viabilizam o tratamento da

osteoporose. Estes, em síntese, atuam como antirreabsortivos, modulando desta forma a dinâmica da remodelação óssea e permitindo a manutenção da integridade óssea [14]. Contudo, o emprego de tais agentes terapêuticos, como os bifosfonatos – medicamentos mais comumente prescritos para o tratamento da osteoporose – tem indicação quando preexiste perda óssea, em especial, observada em mulheres na menopausa (uma condição crítica que favorece a perda óssea). [15] Assim, é restrita a contribuição desses agentes terapêuticos na prevenção do desequilíbrio ósseo, observado em qualquer idade por diferentes mecanismos fisiopatológicos que podem levar ao desenvolvimento da osteoporose.

Configura-se, nesse contexto, a importância de substâncias preventivas que participam de uma rotina de vida saudável. Para tanto, na literatura especializada há indicações de que o resveratrol seja um potencial modulador do processo de formação óssea, atuando diretamente na prevenção da integridade óssea. Além disso, tem sido associado à prevenção da osteoporose por fomentar ação similar a um SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) – substância empregada no tratamento da osteoporose em mulheres nas quais há contraindicação para o uso da terapia de reposição hormonal (TRH) [2].

No estudo conduzido por Fabrício [2], observou-se a influência do resveratrol sobre o tecido ósseo de ratas ovariectomizadas osteopênicas – protocolo que sucinta os efeitos da deficiência de estrógenos nas mulheres. Ao final das 12 semanas de tratamento com resveratrol, concluiu-se que essa substância possui a capacidade de prevenir a diminuição da massa óssea e de evitar a destruição da microarquitetura óssea. Isto porque, ao comparar estas variáveis com as obtidas em ratas também ovariectomizadas, mas sem tratamento com resveratrol, pode-se observar a redução das variáveis em questão.

É de importância destacar os valores obtidos por Fabrício [2] para a variável densidade óssea de ratas tratadas com resveratrol. Tal relevância reside no fato de que, com a diminuição da densidade óssea, o risco de fraturas aumenta progressiva e continuamente [13], e indica o papel protetor do resveratrol contra o desequilíbrio ósseo concomitantemente à proteção contra a principal manifestação da osteoporose – as fraturas.

Além de atuar em situações esperadas com o declínio fisiológico, o resveratrol influenciou positivamente no processo de neoformação óssea. Tal situação pode ser

observada após a realização de defeitos ósseos (trauma cirúrgico intencionalmente provocado para simular uma fratura óssea) na tíbia de coelhos. Posteriormente à realização dos defeitos ósseos, o leito cirúrgico foi preenchido com osso bovino inorgânico, adicionando diferentes concentrações (20%, 40%, 60% e 80%) de resveratrol em relação ao peso do osso bovino. Os resultados demonstraram que o resveratrol atuou no processo de reparação óssea, influenciando positivamente na qualidade da resposta. Contudo, o melhor resultado foi observado na concentração de 60% de resveratrol, indicando que a quantidade de resveratrol deve ser equilibrada para o alcance de resultados adequados [16].

A reparação óssea é um processo dinâmico, envolvendo uma complexa cascata de respostas biológicas que afetam a remodelação óssea. Desta forma, o aumento ou o decréscimo da capacidade de reparação é influente nas alterações ocorridas na remodelação óssea [17] – fato que consolida o achado de Gehrke [16] quanto à ação do resveratrol como um importante e potente modulador da reparação óssea.

Pires [18] objetivou avaliar o efeito do resveratrol na retenção biomecânica de implantes de titânio na tíbia de ratos. Após a colocação dos implantes, os animais foram submetidos à administração oral por 30 dias de resveratrol (10 mg/kg) ou substância placebo. Os resultados revelaram que a utilização contínua do resveratrol auxiliou na fixação do implante, sugerindo que a utilização crônica desta substância pode tornar-se um importante componente na reabilitação de pacientes com implantes dentários.

Os efeitos da suplementação com resveratrol sobre o tecido cartilágneo do joelho de ratos com 21 e 60 dias de idade, submetidos a uma subnutrição proteica, foi avaliado por De Souza Bolina [19]. Pode-se observar, a partir dos resultados obtidos nesse experimento, que a subnutrição modificou as propriedades biomecânicas das cartilagens articulares do fêmur e da tíbia, acarretando em atraso no seu desenvolvimento. Contudo, com a suplementação com resveratrol, foi possível recuperar os efeitos deletérios da subnutrição, melhorando desta forma os aspectos metabólicos, estruturais e ultraestruturais da cartilagem articular do fêmur e da tíbia em diferentes fases do desenvolvimento.

Em um estudo de Pastor [20] sobre a contaminação do tecido ósseo com acetato de chumbo, foi possível identificar os efeitos prejudiciais desse metal (oriundo

da queima de combustíveis fósseis, mineração e fabricações industriais diversas) na redução de parâmetros biomecânicos de fêmures e vértebras de ratos. Tais achados foram, diretamente, comprometedores, e refletiram uma redução nos valores da densidade e da microarquitetura óssea. Contudo, enquanto o chumbo reduziu a resistência óssea – caracterizando um quadro osteopênico para os animais contaminados – o resveratrol respondeu como um agente de tratamento preventivo, evitando os prejuízos à qualidade do tecido ósseo provocados por este elemento.

De importância é considerar os valores da microtomografia óssea obtidas no estudo de Pastor [20], considerando que tal análise permite a avaliação de diferentes variáveis da microarquitetura óssea, tais como número, volume, densidade, conectividade e separação trabecular, além de avaliar volume, densidade e a espessura cortical, dentre outras variáveis em alta definição [21]. Considerando que alterações dessas variáveis refletem, diretamente, na suscetibilidade ao risco de fraturas, os resultados de Pastor [20] indicam que o resveratrol é um potencial mediador das alterações dinâmicas que acontecem na remodelação óssea.

De fato, como observado nos estudos, muitas são as alterações benéficas do resveratrol na fisiologia óssea. Nesse contexto, Alves [22] (em um estudo feito a partir de ensaios *in vitro* com células ósseas) concluiu que o resveratrol apresenta papel relevante na modulação da homeostase dos processos de formação e degradação óssea. Tal conclusão se sustenta ao observar que essa substância é capaz de estimular os osteoblastos a sintetizar novas células ósseas e, por outro lado, leva à diminuição da atividade osteoclastogênica. Tal desvio metabólico, positivo para a formação óssea, se dá pela ação do resveratrol sobre a cascata molecular de diferenciação óssea, a via RANK/RANKL/OPG [2]. Tal via promove ligação de RANKL (Ligante do receptor ativador do fator-kappa B nuclear) com RANK (Receptor ativador do fator-kappa B nuclear), levando à diferenciação osteoclástica; ou admite a ligação de RANKL com OPG (osteoprotegerina), inibindo a osteoclastogênese. O resveratrol tem a capacidade de modular tal via, promovendo a ligação de RANKL/OPG e, por consequência competitiva, reduz a ligação de RANKL/RANK, aumentando desta forma a formação óssea e reduzindo a sua reabsorção – exercendo, assim, influência na dinâmica da sua homeostasia [2, 20].

Conclusão

Mesmo diante das diferenças metodológicas observadas, os estudos apontam para o resveratrol como um importante modulador do tecido ósseo, por apresentar potencial papel protetor a fim de prevenir as perdas ósseas decorrentes de diferentes processos que possam alterar a fisiologia óssea.

Referências:

- 1- Judas F., Palma P., Falacho R. I., Figueiredo H. Estrutura dinâmica do tecido ósseo. Mar 2012. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1346/1/TECIDO%20%C3%93SSEO%20.pdf>
- 2- Fabricio V. Avaliação dos efeitos do resveratrol sobre o tecido ósseo de ratas ovariectomizadas. 2014. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <file:///C:/Users/Leticia/Downloads/victor.pdf>
- 3- Biffe B. G. Efeitos da restrição alimentar sobre marcadores bioquímicos da remodelação óssea e sobre as propriedades biométricas, biofísicas, densitométricas, bioquímicas e biomecânicas de fêmures e vértebras de ratos de diferentes idades. São Carlos, 2016.
- 4- Torquato I. M. B., De Souza B. J., Nogueira F. M., Trigueiro S. V. J., Albuquerque M. A., Osteoporose: conhecimento e identificação de fatores de risco em idosos. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <file:///C:/Users/Leticia/Downloads/OSTEOPOROSE.pdf>
- 5- Marques J.G. Resveratrol: doce ilusão ou amarga realidade. [Periódico da internet]. [Acesso em 12 set 2018]. Disponível em: <http://cienciadanutricao.blogspot.com/2015/11/resveratrol-doce-ilusao-ou-amarga.html>
- 6- Narciso L.G., Almeida B. F. M., Bosco A.M., Pereira P.P., Vendrame K.E., Louzada M. J. Q., Ciarlina P. C. Resveratrol atenua o estresse oxidativo e a lesão muscular de ratos sedentários submetidos ao exercício físico. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.; 2018. p.850-56.
- 7- Dos Santos Moreno C. Estudo do efeito radioprotetor do resveratrol. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <file:///C:/Users/Leticia/Downloads/CarolinaDosSantosMoreno.pdf>
- 8- Fabricio V., Oishi J. C., Biffe B. G., Ruffoni L. D. G., Da Silva K. A., Nonaka K. O. et al. Resveratrol treatment normalizes the endotelial function and blood pressure in ovariectomized rats. 2017; 108(2): 116-21. Periódico da internet [acesso em 5 jun 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344655/>
- 9- Matos R. S., Baroncini L. A. V., Précoma L. B., Winter G., Caron P. H. L., Kaiber F., Précoma D. B. Resveratrol provoca efeitos antiestrogênicos em um modelo animal de aterosclerose. 136-42. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v98n2/aop00112.pdf>
- 10- Costa A.L.D, Da Silva M.A.C.N, Brito L. M. O., Nascimento A. C. B., Do Carmo Lacerda Barbosa M., Batista J.E, et al. Osteoporose na atenção primária: uma oportunidade para abordar os fatores de risco. [Periódico da internet]. [Acesso em 12 set 2018]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbr/v56n2/pt_0482-5004-rbr-56-02-0111.pdf

- 11- Esquenazi D., Da Silva S.R.B., Guimarães M.A.M. Aspectos fisiopatológicos do envelhecimento humano e quedas em idosos. Periódico da internet. [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10944/2/sandra_silvaetal_IOC_2014.pdf
- 12-Biffe B.G. Influência do ganho de massa corporal, induzido por dieta rica em sacarose, em parâmetros biométricos, bioquímicos e biofísicos de ratos Wistar. Araçatuba, 2011. Periódico da internet [acesso em 5 jun 2018]. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88610?locale-attribute=es>
- 13-Radominski S.C., Pinto-Neto A.M.; Marinho R.M., Costa-Paiva L.H.S., Pereira Filho A.S., Urbanetz A.A., et al. Osteoporose nas mulheres pós menopausa. [Periódico da internet]. [acesso em 12 set 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v44n6/06.pdf>
- 14-Gali J.C. Osteoporose. [Periódico da internet]. [acesso em 12 set 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/aob/v9n2/v9n2a07.pdf>
- 15-Khajuria D. K., Razdan R., Mahapatra D.R. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. [Periódico da internet]. [acesso em 12 set 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n4/v51n4a08>
- 16-Gehrke S. A. Avaliação in vivo dos efeitos do resveratrol em processos de neoformação óssea em coelhos. Periódico da internet [acesso em 2 jun 2018]. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/5382/1/426842%20Anexo%20A.pdf>
- 17-Amadei S.U., Silveira V.A.S., Pereira A.C., Carvalho Y.R., Da Rocha R.F. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. Periódico da internet. [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v42n1/29910.pdf>
- 18-Pires P.R. Os benefícios do resveratrol no processo de reparação óssea ao redor de implantes de titânio. Periódico da internet [acesso em 3 jun 2018]. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2013/trabalho-1000016227.pdf>
- 19-De Souza Bolina C. Efeitos da recuperação proteica pós-natal com suplementação de resveratrol na cartilagem articular da articulação do joelho de ratos wistar subnutridos. São Paulo, 2014. Periódico da internet [acesso em 5 jun 2018]. Disponível em file:///C:/Users/Leticia/Downloads/CRISTINA_DE_SOUSA_BOLINA_Corrigida.pdf
- 20-Pastor F. A. C. Avaliação dos efeitos da hidroxiapatita e do resveratrol sobre o tecido ósseo de ratos contaminados com acetato de chumbo. São Carlos, 2013. Periódico da internet [acesso em 9 jun 2018]. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/1245/5384.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 21-Fuller H., Fuller R., Pereira M.R.M. tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução para avaliação de parâmetros morfológicos e funcionais ósseo. Periódico da internet. [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n4/0482-5004-rbr-55-04-0352.pdf>
- 22-Alves A.C.L Resveratrol como molécula anti-envelhecimento. [Periódico da internet]. [acesso em 27 set 2018]. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/6183/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Final.pdf?sequence=1>