

**UNIVERSIDADE DE PAULO
FACULDADE DE MEDICINA**

José Rafael de Oliveira Nascimento

Concentração sérica e expressão gênica da Sirtuína-1 e dos receptores dos produtos finais da glicação avançada em mulheres na pós-menopausa com doença coronária aterosclerótica após administração de atorvastatina e suplementação com quercetina: estudo randomizado

São Paulo

2025

José Rafael de Oliveira Nascimento

Concentração sérica e expressão gênica da Sirtuína-1 e dos receptores dos produtos finais da glicação avançada em mulheres na pós-menopausa com doença coronária aterosclerótica após administração de atorvastatina e suplementação com quercetina: estudo randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Antonio de Padua Mansur

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento, José Rafael de Oliveira

Concentração sérica e expressão gênica da Sirtuína-1 e dos receptores dos produtos finais da glicação avançada em mulheres na pós-menopausa com doença coronária aterosclerótica após administração de atorvastatina e suplementação com quercetina : estudo randomizado / José Rafael de Oliveira Nascimento; Antonio de Padua Mansur, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Doença da artéria coronária 2.Aterosclerose 3.Sirtuína 1
4.Receptor para produtos finais de glicação avançada 5.Quercetina
6. Atorvastatina 7.Ensaio clínico controlado aleatório I.Mansur,
Antonio de Padua, orient. II.Título

USP/FM/DBD-034/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Dedicatória

Dedico, primeiramente, à minha avó Emília, que acompanhou toda a minha trajetória diretamente do plano espiritual. À minha mãe, Rosely, que fez — e continua fazendo — o possível e o impossível para que eu possa chegar cada vez mais longe. À minha esposa, Aline, que transformou este menino do interior (ou, como brincamos, este “just a small town girl”, rsrsrs) em um homem melhor e mais aberto ao mundo.

Aos meus tios, especialmente ao meu tio Josué, que participou ativamente da minha criação e educação. À minha amiga, madrinha e mentora Iara, que, com tanta paciência, me ensinou o que sei sobre essa profissão que tanto amo. Ao meu sogro, Marcos, e à minha sogra, Maria, que me acolheram e cuidam de mim como a um filho.

Às entidades espirituais que me guiaram e ofereceram alento em todos os momentos deste processo. Aos meus cachorros — Mel, Amora, Milka, Brie, Costelinha e Granola — por todos os momentos de felicidade e carinho, mesmo que inconscientes dos papéis tão importantes que desempenharam.

Amo todos vocês.

Agradecimentos

Ao Prof, Dr, Antonio de Padua Mansur, que me aceitou como aluno mesmo diante da minha inexperiência, e me ensinou e orientou com tanto carinho e paciência.

À Dra, Dalila Pinheiro Leal, querida amiga que me inseriu no mundo da pesquisa, me aconselhou com tanto afeto e compartilhou conhecimentos valiosos.

À Nathalia Faria, que me acompanha desde o início e se dedicou intensamente ao projeto.

À minha amiga Roberta Vanalli, por todas as risadas, a amizade, os docinhos e os almoços que partilhamos.

A todas as pacientes que, mesmo sendo impossível nomear uma a uma aqui, tornaram este trabalho possível com sua generosidade.

Ao Dr, Luiz Antonio Machado Cesar, à Viviane, ao Dr, Julio Takada, ao Dr, Bruno Mito, ao Dr, Nilson Poppi, à Dra, Luciana Dourado e a tantos outros profissionais do InCor que me acompanharam nesta jornada desafiadora.

Às meninas do Laboratório de Análises, especialmente à Maricel e à Alessandra Rogério, por toda a gentileza e pelos sorrisos sempre presentes em cada encontro.

À equipe da pós-graduação — Valdecira, Luana, Mônica, Sidnei e Cíntia — que, apesar do trabalho que dei, sempre estiveram disponíveis com paciência para me instruir e orientar.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1, Introdução	14
1,1 Sistema das Sirtuínas e a Doença Arterial Coronariana	15
1,2 Sistema dos receptores dos produtos finais da glicação avançada (RAGE: “ <i>Receptor for Advanced Glycation End-products</i> ”)	17
1,3 Polifenóis na Saúde Cardiovascular	19
1,4 Quercetina, SIRT1 e sRAGE	21
1,5 Estatinas, SIRT1 e sRAGE	22
2, Objetivos	24
2,1 Objetivo principal.....	24
2,2 Objetivos secundários.....	24
3, Material e Métodos	24
4, Avaliação Clínica e Nutricional	28
5, Análises Laboratoriais	29
6, Expressão gênica da Sirt1, sRAGE e RAGE	30
7, Análise estatística	31
8, Cálculo de tamanho amostral	32
9, Resultados	32
9,1 Parâmetros dietéticos	34
9,2 Análise da concentração sérica de SIRT1 e RAGE	35
9,3 Parâmetros clínicos.....	36
10, Discussão	38
11, Conclusão	41
Referências	43

Lista de Abreviaturas

AGE	Produtos finais de glicação avançada
ANAF	Analfabetização
AU	Unidades arbitrárias
AVE	Acidente vascular encefálico
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência de cintura
CHO	Carboidratos
CQ	Circunferência de quadril
Creat	Creatinina
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doenças cardiovasculares
DLP	Dislipidemias
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EF	Ensino fundamental
EM	Ensino médio
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
fIRAGE	RAGE de comprimento total
GAPDH	Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase
Glic	Glicemia de jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IECA	Inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IES	Ensino superior
IMC	Índice de massa corpórea

JAK2/STAT1	Janus quinase 2/Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1
Kcal	Quilocalorias
LDL-c	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
Lip	Lipídeos
LXR α	Receptores X de fígado
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
miR-34a	MicroRNA-34a
MyoD	Diferenciação miogênica 1
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NF κ B	Fator nuclear kappa B
NHDL	Colesterol não-HDL
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PGC-1 α	Coativador 1 alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma
PI3K/AKT	Fosfoinositídeo 3-quinase/proteína quinase B
PPAR γ	Receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma
Prot	Proteínas
Querc	Quercetina
R24H	Recordatório de 24 horas
RAGE	Receptor para produtos finais da glicação avançada
RCQ	Relação cintura-quadril
SIRT1	Sirtuína-1
sRAGE	Receptor solúvel para produtos finais da glicação avançada
TBCA	Tabela brasileira de composição de alimentos
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

Lista de Figuras

Figura 1: As diversas funções de SIRT1 em diferentes tecidos metabólicos.....19

Figura 2: Esquema simplificado mostra as diferentes variantes do RAGE e os principais eventos pós-receptores da interação AGE-full length RAGE (flRAGE).....16

Figura 3: Fluxograma do estudo.....27

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas das pacientes dos grupos atorvastatina, quercetina e placebo.....33

Tabela 2: Características dietéticas iniciais e após 2 meses das pacientes dos grupos atorvastatina, quercetina e placebo.....35

Tabela 3: Concentrações séricas de Sirt1 e RAGE iniciais e após 2 meses de intervenção nos três grupos.....36

Tabela 4: Parâmetros bioquímicos iniciais e após 2 meses de intervenções nos três grupos.....37

RESUMO

Nascimento JRO, Concentração sérica e expressão gênica da Sirtuína-1 e dos receptores dos produtos finais da glicação avançada em mulheres na pós-menopausa com doença coronária aterosclerótica após administração de atorvastatina e suplementação com quercetina: estudo randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2025.

Resumo: A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de morte entre mulheres em regiões desenvolvidas do Brasil, com um aumento do risco após a menopausa devido a alterações metabólicas e hormonais. Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou os efeitos da atorvastatina (80 mg/dia) e da suplementação de quercetina (500 mg/dia) na concentração sérica e expressão gênica de sirtuína-1 (SIRT1) e receptores solúveis dos produtos finais de glicação avançada (sRAGE) em 60 mulheres na pós-menopausa com DAC estável, ao longo de 60 dias. Os resultados indicaram que a atorvastatina reduziu significativamente os níveis de colesterol total ($237,7 \pm 45,3$ mg/dL para $157,2 \pm 37,2$ mg/dL, $p < 0,0001$), LDL ($147,8 \pm 41,8$ mg/dL para $88,1 \pm 28,5$ mg/dL, $p < 0,0001$), não-HDL ($191,1 \pm 45,2$ mg/dL para $117,2 \pm 33,7$ mg/dL, $p < 0,0001$) e triglicerídeos ($218,7 \pm 80,7$ mg/dL para $155,4 \pm 71,5$ mg/dL, $p = 0,008$). Já a quercetina promoveu uma redução significativa na glicemia de jejum ($110,4 \pm 17,5$ mg/dL para $104,9 \pm 12,9$ mg/dL, $p = 0,024$) e hemoglobina glicada ($6,0 \pm 0,7\%$ para $5,8 \pm 0,6\%$, $p = 0,016$). No entanto, não foram observadas alterações significativas nos níveis de SIRT1 e sRAGE em nenhum dos grupos. Esses achados destacam o potencial da atorvastatina na melhora do perfil lipídico e da quercetina no controle glicêmico em mulheres com DAC, embora o impacto direto sobre SIRT1 e sRAGE requeira investigações adicionais. O estudo reforça a importância de estratégias terapêuticas direcionadas para mulheres na pós-menopausa, uma população frequentemente sub-representada em ensaios clínicos.

Palavras-chave: Doença da artéria coronária, Aterosclerose, Sirtuína 1, Receptor para produtos finais de glicação avançada, Quercetina, Atorvastatina, Ensaio clínico controlado aleatório,

ABSTRACT

Nascimento JRO, Serum concentration and gene expression of sirtuin-1 and receptors for advanced glycation end products in postmenopausal women with coronary atherosclerotic disease after atorvastatin administration and quercetin supplementation: a randomized study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2025.

Abstract: Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of death among women in developed regions of Brazil, with an increased risk after menopause due to metabolic and hormonal changes. This randomized, double-blind, placebo-controlled study investigated the effects of atorvastatin (80 mg/day) and quercetin supplementation (500 mg/day) on serum concentration and gene expression of sirtuin-1 (SIRT1) and soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in 60 postmenopausal women with stable CAD over 60 days. The results showed that atorvastatin significantly reduced total cholesterol levels ($237,7 \pm 45,3$ mg/dL to $157,2 \pm 37,2$ mg/dL, $p < 0,0001$), LDL ($147,8 \pm 41,8$ mg/dL to $88,1 \pm 28,5$ mg/dL, $p < 0,0001$), non-HDL cholesterol ($191,1 \pm 45,2$ mg/dL to $117,2 \pm 33,7$ mg/dL, $p < 0,0001$), and triglycerides ($218,7 \pm 80,7$ mg/dL to $155,4 \pm 71,5$ mg/dL, $p = 0,008$). Meanwhile, quercetin led to a significant reduction in fasting glucose ($110,4 \pm 17,5$ mg/dL to $104,9 \pm 12,9$ mg/dL, $p = 0,024$) and glycated hemoglobin ($6,0 \pm 0,7\%$ to $5,8 \pm 0,6\%$, $p = 0,016$). However, no significant changes were observed in SIRT1 and sRAGE levels in any of the groups. These findings highlight the potential of atorvastatin in improving the lipid profile and quercetin in glycemic control among women with CAD, although the direct impact on SIRT1 and sRAGE requires further investigation. The study reinforces the importance of targeted therapeutic strategies for postmenopausal women, a population often underrepresented in clinical trials.

Keywords: Coronary artery disease, Atherosclerosis, Sirtuin 1, Receptor for advanced glycation end products, Quercetin, Atorvastatin, Randomized controlled trial,

1. Introdução

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) apresentou uma redução global substancial de aproximadamente 34%. Contudo, essas enfermidades permanecem como a principal causa de óbito em âmbito mundial, especialmente em países com menor grau de desenvolvimento.¹ Dentre as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) destaca-se como a principal causa de mortalidade entre mulheres nas regiões mais desenvolvidas do Brasil.² A principal etiopatogenia da DAC é a aterosclerose, um processo inflamatório crônico multifatorial, influenciado por fatores de risco bem estabelecidos, como idade avançada, sexo masculino, tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

A incidência da DAC nas mulheres tende a ocorrer de forma mais tardia em comparação aos homens, devido a um período de proteção cardiovascular que se estende por aproximadamente 7 a 10 anos. Tal proteção é atribuída à presença dos estrógenos endógenos durante a fase reprodutiva, especialmente no período da pré-menopausa, os quais exercem efeitos benéficos sobre o endotélio vascular e o perfil lipídico, além de maior resistência à ação da insulina, ganho de peso corporal e acúmulo de gordura visceral. No entanto, com a transição para a pós-menopausa e a conseqüente queda dos níveis hormonais, observa-se um aumento significativo na incidência de DAC entre as mulheres. Todas essas alterações favorecem o risco de eventos cardiovasculares nessa população.^{3,4}

Apesar das vulnerabilidades cardiovasculares em mulheres nas pós-menopausa, ainda é uma população constantemente sub-representada em

ensaios clínicos ^{5,6}, tornando essencial investigar os efeitos das intervenções terapêuticas abordadas neste estudo nesse público-alvo.

Além do impacto metabólico, outros fatores relacionados à menopausa parecem contribuir para maiores chances de eventos cardiovasculares como idade em que ocorre a transição, tipo de menopausa (natural ou cirúrgica),^{7,8} alterações hormonais,⁹ distúrbios de sono e comportamentais. Evidências indicam que a menopausa precoce, definida como cessação da menstruação antes dos 45 anos, está associada a maior incidência de eventos cardiovasculares, especialmente se a mulher apresentar fatores de risco como obesidade, hipertensão e/ou dislipidemias.^{10,11,12}

Um estudo prospectivo que acompanhou 2,104 mulheres de 35 a 64 anos de idade durante 20 anos, demonstrou que a menopausa precoce, associada a pelo menos um fator de risco, dobrou as chances para acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico.¹³ Sugere-se que o tempo reduzido de exposição estrogênica ao longo da vida pode ser fator importante para esse tipo de desfecho em mulheres na menopausa precoce.¹⁴

1,1 Sistema das Sirtuínas e a Doença Arterial Coronariana

A restrição calórica e os compostos fenólicos são amplamente conhecidos por estimular o sistema das sirtuínas. Estudos em várias espécies de animais mostraram uma associação entre a maior expressão gênica das sirtuínas com a longevidade e à menor incidência de doenças relacionadas com a idade, como as doenças cardiovasculares, neurológicas e câncer.¹⁵ As sirtuínas constituem uma família de proteínas reguladoras envolvidas em diversos processos celulares associados à longevidade, como a manutenção da integridade genômica e o controle do metabolismo celular. Embora estudos em modelos

animais tenham demonstrado efeitos vasoprotetores das sirtuínas, seus mecanismos de ação em seres humanos ainda não estão completamente elucidados. Nos humanos, foram identificadas sete sirtuínas (SIRT1 a SIRT7), que se diferenciam quanto à localização subcelular: SIRT1 e SIRT2 estão presentes tanto no citoplasma quanto no núcleo; SIRT6 e SIRT7 são predominantemente nucleares; e SIRT3, SIRT4 e SIRT5 localizam-se na mitocôndria. A maioria dessas enzimas (SIRT1, SIRT2, SIRT3 e SIRT5) catalisa reações de desacetilação dependentes de NAD⁺ em resíduos de lisina de proteínas-alvo. Dentre elas, a SIRT1 é a mais amplamente estudada, estando implicada em múltiplas vias metabólicas e expressa em diversos tecidos, como fígado, tecido adiposo, pâncreas e músculo esquelético. Sua atividade é modulada por diferentes proteínas reguladoras, como ilustrado na Figura 1.

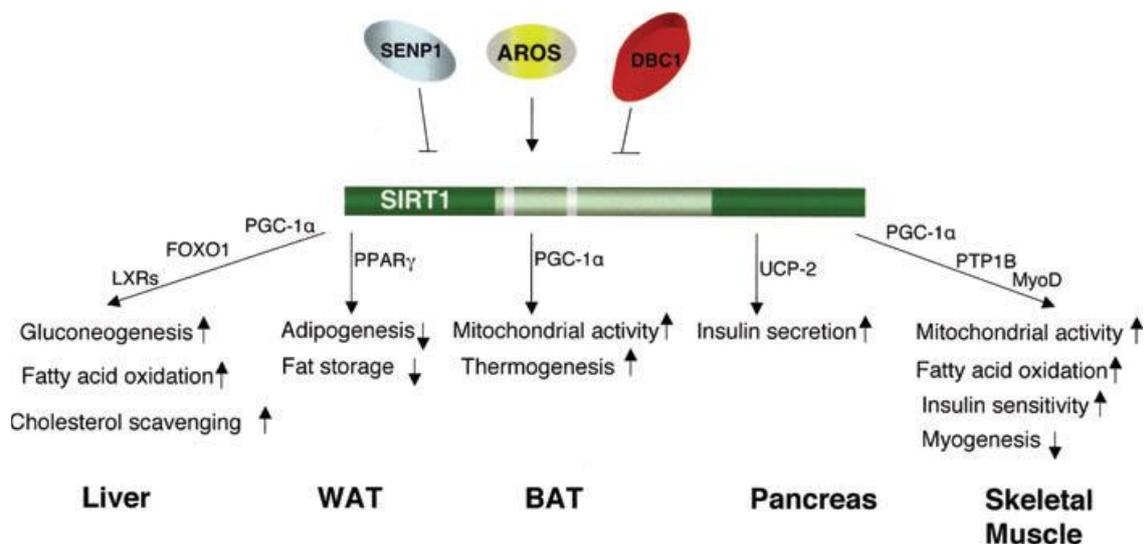


Figura 1. As diversas funções de SIRT1 em diferentes tecidos metabólicos. SIRT1 promove a gliconeogênese pela PGC-1α e, possivelmente, pela FOXO1 no fígado no jejum. SIRT1 também facilita a oxidação de ácidos graxos pela PGC-1α e pelo aumento da captação de colesterol através das LXR no fígado. Nos tecidos adiposos (WAT, BAT), a SIRT1 inibe a adipogênese e bloqueia o armazenamento de gordura principalmente servindo como um corepressor de PPARγ. No tecido adiposo, a SIRT1 aumenta a atividade mitocondrial das células e melhora a capacidade termogênica do tecido adiposo PGC-1α-dependente. A SIRT1 também funciona como o corepressor de PPARγ no gene promotor UCP-2 no pâncreas. A inibição expressão da UCP-2 aumenta a produção de ATP e secreção de insulina em células β. A SIRT1 bloqueia parcialmente a miogênese através da redução da atividade da MyoD. No músculo esquelético, a ativação da SIRT1 leva a um aumento da atividade mitocondrial, oxidação de ácidos graxos, e a sensibilidade à insulina. A atividade da SIRT1 é regulamentada por múltiplas proteínas moduladoras. Sugere-se que a proteína nuclear AROS promove a atividade deacetilase da SIRT1, enquanto que outra proteína DBC1 inibe a SIRT1 atividade. A SENP1 desumoylase inativa a SIRT1. (Yu J et al, Ann NY AcadSci, 2009; 1173: E10–E19)

Nestes órgãos, o aumento de SIRT1 influencia várias vias metabólicas que favorecem a gluconeogênese, reduzem a glicólise, aumentam a oxidação e mobilização dos ácidos graxos, aumentam a sensibilidade à insulina, e reduzem a adipogênese.¹⁶ A SIRT1 é mediadora de uma variedade de vias metabólicas em resposta a estímulos nutricionais, particularmente para a restrição calórica e compostos fenólicos, assim como coordena a produção e a secreção de importantes hormônios, como a insulina e a adiponectina, e metabólitos essenciais, como a glicose, o colesterol e os ácidos graxos. Isto coloca essa proteína em uma posição central como reguladora molecular universal que, provavelmente, desempenha um papel crítico na regulação sistêmica do envelhecimento e longevidade em mamíferos. Estudos animais mostraram fortes evidências da SIRT1 como uma mediadora universal para a longevidade em mamíferos.^{17,18,19} No sistema cardiovascular, a SIRT1 protege o endotélio vascular pelo aumento da capacidade regenerativa, previne a aterosclerose e favorece a vasodilatação.^{20,21,22} Da mesma forma, protege os cardiomiócitos e, conseqüentemente, a função contrátil do ventrículo esquerdo.^{23,24} Contudo, esses efeitos em humanos são pouco conhecidos.²⁵ Estudo prévio em nosso serviço mostrou um aumento significativo da concentração sérica de Sirt1 em mulheres e homens saudáveis após 30 dias de suplementação de resveratrol.²⁶

1,2 Sistema dos receptores dos produtos finais da glicação avançada

(RAGE: “*Receptor for Advanced Glycation End-products*”)

Os produtos finais da glicação avançada (AGE “*advanced glycation end products*”) constituem grande variedade de substâncias formadas da glicação não enzimática e da oxidação de proteínas, ácidos nucleicos e lípidos. Os níveis

séricos de AGE estão aumentados em pacientes diabéticos, na insuficiência renal e na DAC. Os AGEs são reconhecidos por receptores específicos denominados RAGE (*advanced glycation end products receptors*). Estes receptores pertencem à superfamília das imunoglobulinas de superfície celular e favorecem, via sinalização intracelular, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, o processo oxidativo e a redução da atividade da SIRT1.²⁷ Outra isoforma, o sRAGE (RAGE solúvel), encontra-se na circulação sanguínea e funciona como “*scavenger*” competitivo dos AGEs, reduzindo a disponibilidade de AGE para os receptores RAGE de membrana (*full length RAGE*) (Figura 2). Ao contrário da interação AGE-fl RAGE, a interação AGE-sRAGE é citoprotetora, pois não ativa a sinalização intracelular e, conseqüentemente, não reduz a atividade da SIRT1. Dieta pobre em AGE normalizou os níveis de SIRT1 e sRAGE em pacientes com diabetes do tipo 2.²⁸ Estudo em nosso serviço também mostrou aumento da expressão sRAGE com a restrição calórica e uma correlação positiva entre as expressões do sRAGE e Sirt1.²⁹ Os níveis séricos de AGE estão aumentados em pacientes com DAC, porém a relação desses com os níveis de SIRT1 e sRAGE é pouco conhecida nesses pacientes. Portanto, intervenções que aumentam a concentração sérica de sRAGE podem ter importante impacto na redução de eventos cardiovasculares nos pacientes com DAC.

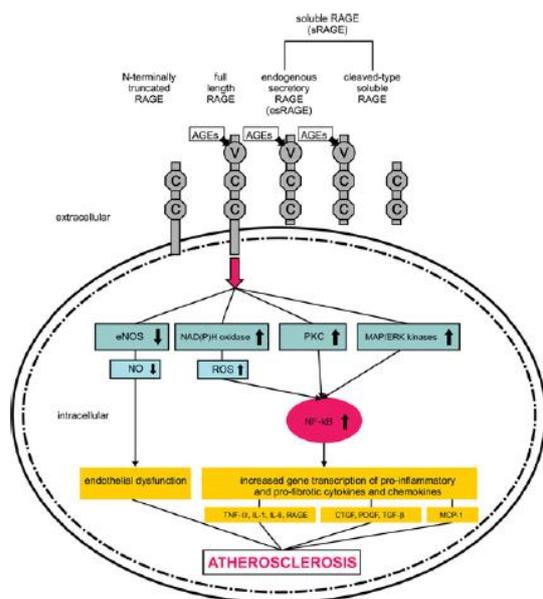


Figura 2, Esquema simplificado mostra as diferentes variantes do RAGE e os principais eventos pós-receptores da interação AGE-full length RAGE (flRAGE), A ligação AGE-sRAGE reduz a disponibilidade dos AGEs ativando o flRAGE e, conseqüentemente, reduzindo o processo da aterosclerose, O sRAGE funciona como um *scavenger* de AGEs na circulação (Barlovic DP et al, Clin Sci (Lond), 2011;121:43-55),

1,3 Polifenóis na Saúde Cardiovascular

Intervenções que resultem em redução ou controle dos fatores de risco cardiovascular estão associadas a menor progressão da doença aterosclerótica. Essas intervenções, não farmacológicas ou farmacológicas, promovem a saúde vascular por várias vias metabólicas. Principais exemplos de intervenções não farmacológicas, que comprovadamente reduzem a progressão da aterosclerose e a incidência de eventos cardiovasculares, são: a restrição calórica, redução da obesidade, dieta pobre em gorduras saturadas e em carboidratos simples, e atividade física. A restrição calórica está associada à proteção vascular e a longevidade em várias espécies animais.^{30,31}

Da mesma forma, a ingestão de frutas e verduras está associada à menor incidência de eventos cardiovasculares.^{32,33} O maior consumo desses alimentos promove maior disponibilidade de polifenóis e a maior ingestão desses compostos é uma das principais hipóteses para a saúde vascular. Estudos têm

demonstrado que entre os principais efeitos da ingestão de polifenóis destacam-se a redução do dano acarretado pelo estresse oxidativo, pelo processo inflamatório, pelo dano celular, prevenção da oxidação do colesterol de baixa densidade (LDL-c), melhora na função endotelial e controle de pressão arterial.^{34,35,36}

Pesquisa conduzida com 2,573 indivíduos entre 50 e 75 anos, portadores de diabetes e em uso de metformina, mostrou que uma dieta rica em polifenóis está associada a redução da hemoglobina glicada e dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR).³⁷ Além disso, a melhora em outros fatores de risco, como a pressão arterial e função endotelial é evidenciada em estudos, bem como a redução na mortalidade por doenças cardiovasculares. Esses achados reforçam o papel dos polifenóis na prevenção das complicações cardiovasculares, especialmente em populações de alto risco.^{38, 39, 40}

Os flavonoides constituem o maior grupo de polifenóis, com cerca de 10,000 compostos identificados, nos quais está incluída a quercetina, um antioxidante natural amplamente encontrado em padrões alimentares saudáveis.⁴¹ Os alimentos com maiores concentrações de quercetina são frutas (maçã), vegetais (cebola, alface roxa) e chás (chá-verde, chá-preto, erva mate). Ela melhora o metabolismo das lipoproteínas, a capacidade antioxidativa, a produção de substâncias vasodilatadoras no endotélio vascular e reduz a agregabilidade plaquetária. Estudos mostraram que a quercetina melhora a pressão arterial,^{42,43} impacta positivamente na concentração de LDL-oxidado,⁴⁴ e nos níveis séricos de marcadores inflamatórios, como o TNF- α .⁴⁵ Além de melhorar o metabolismo lipídico por meio da diminuição das concentrações de triacilglicerol em indivíduos com diferentes isoformas de apolipoproteínas E e aumento dos níveis circulantes

de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c).⁴⁶

1,4 Quercetina, SIRT1 e sRAGE

O processo aterosclerótico está intimamente ligado ao acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade oxidada (LDL-ox), inflamação crônica e aumento do estresse oxidativo. O flavonoide quercetina, amplamente encontrado em frutas e vegetais, desempenha efeito cardioprotetor por modular processos por meio da ativação de vias relacionadas à SIRT1.⁴⁷ Estudos pré-clínicos mostram que a quercetina inibe o estresse oxidativo, processo inflamatório mediado pelo LDL-ox via ativação SIRT1⁴⁸, e impede a apoptose dos macrófagos induzida pelo acúmulo de partículas oxidadas.^{49,50} Além disso, é capaz de aumentar a atividade antioxidante celular e a concentração de SIRT1.^{47,51}

O envelhecimento marca alterações metabólicas importantes para mulheres que leva ao aumento das chances de desenvolver algum tipo de doença cardiovascular.^{3,8} Fato que é intensificado na presença de fatores de risco, tais como a DM. É bem estabelecido que pacientes diabéticos estão mais propensos a danos macro e microvasculares, sendo que parte desse dano pode estar diretamente ligado a produção excessiva de AGE tanto de forma independente ou associada à DM.^{52,53}

Os AGEs interagem com seus receptores específicos, os RAGE (receptores de produtos finais de glicação avançada), ativando vias pró-inflamatórias e oxidativas, como fator nuclear kappa β (NF κ β), JAK2/STAT1, proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), PI3K/AKT e produção de espécies reativas de oxigênio mediada por NADPH.^{54,55,56} Por outro lado, isoformas solúveis dos RAGE (sRAGE) agem como *scavengers* dos AGEs, reduzindo sua interação

com os receptores de membrana e atenuam seus efeitos deletérios.^{57,58,59} A quercetina pode aumentar os níveis de sRAGE devido as suas ações anti-inflamatórias e antioxidantes, especialmente em pacientes que apresentam algum tipo de condição clínica inflamatória.⁶⁰

Evidências clínicas reforçam o papel da quercetina no manejo de fatores de risco cardiovasculares. Estudos mostram que a sua suplementação pode reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a capacidade antioxidante total.^{61,62} Em um estudo com 93 indivíduos, sendo 51 mulheres, com alto risco cardiovascular, a suplementação de quercetina foi associada a redução significativa de LDL-ox e à melhora na função endotelial.⁴⁴ Esses achados corroboram com outros estudos que destacam os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios da quercetina na modulação do risco cardiovascular.⁶³

1,5 Estatinas, SIRT1 e sRAGE

As estatinas são medicamentos frequentemente usados na prevenção primária e secundária das DCV. Elas reduzem significativamente os eventos cardiovasculares em pacientes com DAC. A principal ação desta classe de medicamentos é a redução dos níveis séricos do LDL-colesterol. Isto ocorre pela inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol intracelular. A inibição desta enzima reduz os níveis de colesterol na célula hepática e, em resposta à privação do colesterol intracelular, ocorre uma maior expressão de receptores para o LDL na membrana dessas células levando a maior captação do LDL-colesterol sérico.⁶⁴

Além da redução do LDL-c, as estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos que podem contribuir à proteção cardiovascular. Esses efeitos incluem a melhora da

função endotelial, aumento da atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), supressão da agregação plaquetária, diminuição da inflamação e estresse oxidativo e maior estabilidade da placa aterosclerótica.^{65,66,67} Ainda que o impacto das estatinas na SIRT1 e sRAGE não esteja completamente elucidado, estudos indicam uma relação positiva entre os fármacos e essas proteínas, sugerindo possíveis efeitos benéficos que vão além da redução de LDL-c.

Ota *et al*, (2010) avaliaram os efeitos de três estatinas (atorvastatina, pravastatina e pitavastatina) em mecanismos moleculares relacionados ao estresse oxidativo. Seus resultados mostraram que as estatinas foram capazes de ativar a eNOS e a SIRT1 via Akt, indicando um possível efeito cardioprotetor.⁶⁸ Da mesma forma, Tabuchi *et al*, (2012) investigaram a relação entre SIRT1 e o microRNA-34a (miR-34a), identificando que a atorvastatina parece regular positivamente a SIRT1 por meio da inibição de miR-34a, reduzindo a senescência e apoptose celular em pacientes com DAC.⁶⁹

Mesmo com estudos mostrando efeitos positivos das estatinas na SIRT1, achados de Kilic *et al*, (2015) indicam que o uso destes fármacos podem induzir a redução dos níveis de SIRT1, mesmo com aumento da ação da eNOS.⁷⁰ Esses resultados contraditórios podem ser explicados pela heterogeneidade dos pacientes, variabilidade nos estágios da doença e regimes de tratamento. Assim, mais estudos são necessários para esclarecer essas diferenças.

As estatinas também parecem influenciar os níveis da isoforma solúvel dos receptores de AGE, Quade-Lyssy *et al*, (2013) mostraram que o uso de atorvastatina foi capaz de aumentar a concentração de sRAGE, com potencial para inibir vias inflamatórias mediadas pela ligação AGE/RAGE.⁷¹ Estudos em modelos animais, corroboram esses achados ao mostrar que a atorvastatina

reduz a expressão de RAGE, independente do controle glicêmico ou lipídico.⁷² Em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, também foram observadas reduções na interação de AGE/RAGE quando associadas ao uso de estatinas.⁷³ Esses são achados que destacam as estatinas como possíveis moduladoras de vias moleculares envolvidas no estresse oxidativo e inflamação. Tornando essa classe de fármacos ainda mais promissora para a proteção vascular e prevenção de complicações cardiovasculares, justificando investigações adicionais sobre seus efeitos pleiotrópicos.

2. Objetivos

2,1 Objetivo principal

Investigar a influência da atorvastatina e da suplementação de quercetina nas concentrações séricas e na expressão gênica da Sirt1 e do sRAGE em mulheres na pós-menopausa com DAC estável.

2,2 Objetivos secundários

1- Comparar a intensidade dos efeitos da atorvastatina com os da quercetina nas variações da Sirt1 e do sRAGE.

2- Avaliar a correlação entre as variações da Sirt1 e do sRAGE com as variações do perfil lipídico e dos biomarcadores inflamatórios em resposta à atorvastatina e à suplementação de quercetina.

3. Material e Métodos

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido entre outubro de 2019 e janeiro de 2025 no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

(InCor-HC,FMUSP), São Paulo (SP), registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03943459). Sessenta mulheres na pós-menopausa com DAC foram alocadas em três grupos, sendo 20 mulheres no grupo quercetina (500mg/dia), 20 mulheres no grupo atorvastatina (80mg/dia) e 20 mulheres no grupo controle (placebo). O recrutamento ocorreu durante todo o período de condução do estudo, com interrupção apenas durante o ano de 2020 devido a pandemia do COVID-19. O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HC,FMUSP (Parecer 3,283,130), e Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP (CAAE: 10453919,6,0000,0068) em conformidade com a Declaração de Helsinque.

A duração da intervenção foi de 60 dias para todos os grupos. Previamente ao início da intervenção, todas as participantes realizaram um período de “*washout*” de 30 dias, no qual suspenderam o uso de atorvastatina e outros medicamentos que pudessem afetar o metabolismo lipídico, metabólico ou hormonal. Os medicamentos foram suspensos até o final do estudo para as participantes do grupo placebo e quercetina. As participantes alocadas no grupo atorvastatina iniciaram o uso imediato do fármaco após o período de “*washout*”.

A quercetina, o placebo e a atorvastatina foram manipulados em uma farmácia de manipulação certificada pelas autoridades competentes, garantindo a qualidade dos insumos utilizados. As cápsulas dos três grupos foram padronizadas em tamanho, cor e formato, a fim de garantir a segurança do cegamento do estudo.

A quercetina di-hidratada foi administrada por via oral na dose de 500mg (duas cápsulas de 250mg/dia). A atorvastatina também foi administrada por via oral na dose de 80mg (duas cápsulas de 40mg/dia). O placebo, que era constituído por

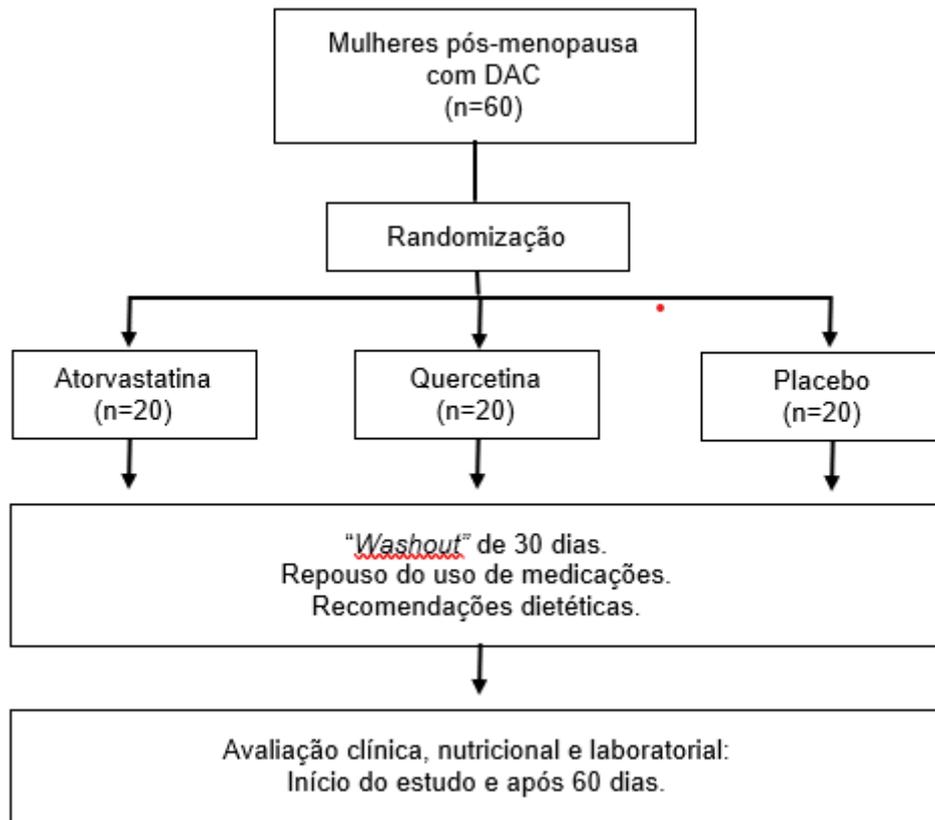
amido de milho, seguiu o padrão de administração diária de duas doses. As participantes de todos os grupos foram instruídas a consumir uma cápsula no período da manhã e outra à noite. O número de cápsulas distribuídas entre os grupos foram os mesmos, totalizando 120 cápsulas por participante.

O pote contendo 120 cápsulas foi entregue às participantes após o período de “*washout*”, marcando o tempo zero da intervenção. A adesão foi verificada por meio da contagem das cápsulas restantes devolvidas ao final dos 60 dias de estudo.

A randomização era conhecida somente por um observador médico externo ao estudo. O código poderia ser quebrado na eventualidade de um evento adverso sério. Eventos adversos tanto da atorvastatina quanto da quercetina são raros em doses controladas. Todavia, os mais comuns envolvem dores de cabeça, visão embaçada e tontura após o consumo de quercetina. Já os efeitos mais comuns relacionados à atorvastatina são hiperglicemia, náusea, diarreia, dores nas extremidades e musculoesqueléticas. Os resultados dos exames laboratoriais foram disponibilizados somente no final do estudo para manter o conceito duplo-cego.

Durante o período de “*washout*” e intervenção, as participantes foram instruídas a manter os hábitos alimentares usuais. A ingestão de quercetina via alimentação foi estimada por meio de recordatórios alimentares para controle da confiabilidade dos dados obtidos. A fluxograma do estudo encontra-se na Figura 3.

Figura 3: Fluxograma do estudo



As avaliações clínicas, nutricionais e laboratoriais foram realizadas no início e após 60 dias. A ingestão dietética foi avaliada por aplicação de três recordatórios de 24 horas (R24H) nos dias 0, 30 e 60. Os dados do R24H foram analisados por meio de software “webdiet” (webdiet, Rio de Janeiro, RJ, Brasil) para cálculo de dietas que utiliza dados atualizados da Tabela de Composição de Alimentos – TBCA para estimar a ingestão de energia e macronutrientes.⁷⁴ O consumo de quercetina foi calculado utilizando como base as informações presentes na base de dados Phenol-Explorer versão 3,6.⁷⁵ Ao término da participação, cada participante recebeu orientações nutricionais individualizadas a partir dos hábitos e cultura alimentar.

Os critérios de inclusão foram: mulheres na pós-menopausa, idade ≤ 70 anos com DAC estável assintomática ou com angina estável classe funcional I/II da Canadian Cardiovascular Society, diagnosticada pela cineangiocoronariografia, com lesão coronária $> 70\%$ em pelo menos uma artéria coronária epicárdica ou pacientes revascularizados cirurgicamente ou por intervenção coronária percutânea. O diagnóstico de menopausa foi feito pelo antecedente de mais de um ano de amenorreia. Os critérios de exclusão foram: IMC $< 18,1$ kg/m², tabagismo, alterações na glândula tireoide, doenças reumáticas, etilismo crônico (> 10 doses/semana, sendo uma dose equivalente a uma lata de cerveja, 150 ml de vinho ou 40 ml de destilado), insuficiência hepática, insuficiência renal (creatinina > 2 mg/dL), uso de terapia de reposição hormonal e insulina.

4. Avaliação Clínica e Nutricional

A avaliação clínica e nutricional ocorreu após o período do “washout”, no início e após 60 dias. A avaliação clínica consistiu em anamnese, exame físico e

orientação terapêutica. A participante preencheu, juntamente com o pesquisador, um questionário 24h no início, e no final do estudo. Recordatório adicional foi aplicado pelo pesquisador via telefone após um mês do início do estudo para avaliar a constância alimentar da paciente. A avaliação nutricional utilizou as seguintes variáveis: peso, altura, índice de massa corpórea, circunferência de cintura, abdominal e quadril, relação cintura-quadril (RCQ). O peso foi obtido por uma balança eletrônica calibrada. O indivíduo se posicionou em pé no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. O índice de Massa Corpórea (IMC) é a medida do peso (quilos) dividido pela altura (metros) ao quadrado. A circunferência cintura foi medida, ao final de várias respirações naturais consecutivas, no ponto médio entre o topo da crista ilíaca e a margem inferior da última costela palpável na linha axilar média. A circunferência abdominal foi medida no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca. A relação cintura-quadril (RCQ) foi calculada por meio da divisão dos valores obtidos na circunferência de cintura (em centímetros) e circunferência de quadril (em centímetros). A circunferência de quadril foi realizada em torno da parte mais larga das nádegas. Foram utilizados como ponto de corte para obesidade os valores propostos pela Organização Mundial de Saúde, sendo a relação $> 1,0$ para homens e $> 0,85$ para mulheres.

5. Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais utilizadas foram hemograma, creatinina, triglicérides, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), glicose, hemoglobina

glicada, proteína C reativa, AGE, concentrações séricas e expressão gênica da SIRT1 e sRAGE.

As análises foram realizadas com amostras biológicas coletadas após um jejum de 12 horas. As amostras do soro obtidas após a coleta do sangue venoso em tubos sem anticoagulante foram centrifugadas por 20 minutos a 1800 rpm (Eppendorf, Hamburg, Alemanha). Glicose plasmática, triglicerídeos e HDL serão obtidas por meio de método comercial de calorimetria-enzimática. LDL foi calculado através da equação de Friedwald. As medidas foram realizadas no Dimension RxL (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Newark, DE, USA) com reagentes dedicados. A determinação da proteína C reativa foi realizada por meio de imunonefelometria com reagentes dedicados no equipamento BN-II da marca Siemens Healthcare (Marburg, Hessen, Alemanha).

A dosagem do AGE foi feito pelo método ELISA[®] (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), com Kit da marca My BioSource de acordo com as informações do fabricante.

A determinação da SIRT1 foi realizada através do ensaio imunoenzimático para a análise quantitativa in vitro no soro e plasma humano com kit específico disponível comercialmente Wuhan USCN Business Co, SIRT1 (Sirtuin1) in vitro SimpleStep ELISA[®]. Todos os testes foram realizados de acordo com as informações dos fabricantes. A determinação do RAGE solúvel (sRAGE) foi medida através do kit The B-Bridge esRAGE ELISA[®] em duplicata de acordo com informações do fabricante.

6. Expressão gênica da Sirt1, fRAGE e RAGE

A expressão gênica de Sirt1 (Hs01009005_m1, Applied Biosystems; Life Technologies, Waltham, MA, EUA), flRAGE (00542592_G1) e esRAGE (HS00542584_G1, Applied Biosystems)⁷⁶ foram avaliadas antes e após inclusão de acordo com o protocolo. O RNA total foi obtido usando o reagente TRIZOL (Life Technologies) a partir de sangue total coletado em um tubo de EDTA, A síntese de cDNA foi feita com kit Superscript II (Life Technologies) usando 1µg de RNA total no volume final de reação de 20-µL de acordo com as instruções do fabricante. O gene de referência foi o gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH) (Hs02758991_g1). A mistura reacional foi preparada usando 5 µl de Universal Master Mix (Life Technologies), 0,5 µl de *primers* e misturas de sondas (20 ×) e 2,5 µl de amostras diluídas de cDNA (1: 5). A reação de PCR foi realizada de acordo com o seguinte protocolo: ativação enzimática por 2 minutos a 50°C, desnaturação inicial por 10 min a 95°C seguido por 40 ciclos de desnaturação por 15 segundos a 95°C e anelamento por 20 segundos a 60°C. As reações foram realizadas em triplicado e os níveis de expressão relativos foram calculados através da normalização dos alvos para o gene GAPDH expresso endogenamente. Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias (AU).

7. Análise estatística

A randomização em bloco para alocação dos pacientes em cada grupo foi realizada por números aleatórios gerados por computador segundo distribuição definida pelo programa SAS versão 9,3.

O cálculo de tamanho amostral teve como base as variações da concentração sérica do sRAGE para dois grupos (controle vs. intervenção) segundo estudo

publicado recentemente.⁷⁷ A escolha da variável sRAGE foi por ter tido valores com menor variação que a Sirt1 nesse estudo, As correlações entre as variações dos marcadores analisados e as variações da SIRT1 e sRAGE foram analisadas pela correlação de Spearman.

De modo geral, as variáveis com distribuição normal foram analisadas por meio da análise de variância para medidas repetidas (intragrupos) e pelo teste t de Student bicaudal (intergrupos). Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o teste de Wilcoxon. As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e percentuais (%) e analisadas pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme apropriado. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$.

8. Cálculo de tamanho amostral

Desvio padrão: 8,0000

Diferença a ser detectada: 9,0000

Nível de significância: 5%

Poder do teste: 90%

Teste de hipótese: bicaudal

Tamanho da amostra calculado para cada grupo: 17

9. Resultados

Inicialmente, foram avaliadas 1,797 mulheres com base nas listas de agendamento do Ambulatório de Coronariopatias Crônicas e do Ambulatório de Aterosclerose, a fim de verificar a elegibilidade para o estudo. Dentre essas, 60 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e, após a assinatura do Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foram randomizadas para um dos três grupos de intervenção: quercetina, atorvastatina ou placebo. As características clínicas e sociodemográficas iniciais das participantes estão apresentadas na Tabela 1.

A idade média das participantes foi de $59,8 \pm 5,1$ anos no grupo quercetina, $61,9 \pm 6,3$ anos no grupo atorvastatina e $61,0 \pm 5,0$ anos no grupo placebo ($p= 0,375$), Não houve diferença estaticamente significativa entre os grupos em relação ao peso, altura, IMC e circunferência de cintura, abdômen e quadril ($p> 0,05$).

Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação às variáveis etnia, escolaridade, condições clínicas e farmacoterapia. Esses resultados indicam homogeneidade entre os grupos no momento basal, o que sugere que o processo de randomização foi eficaz.

Tabela 1 – Características clínicas e sociodemográficas das pacientes dos grupos atorvastatina, quercetina e placebo.

Variáveis	Quercetina (n=22)	Atorvastatina (n=17)	Placebo (n=21)	P
Idade	$59,8 \pm 5,1$	$61,9 \pm 6,3$	$61,0 \pm 5,0$	0,375
Altura	$155,0 \pm 0,0$	$157,0 \pm 0,0$	$156,0 \pm 0,0$	0,552
Peso	$71,0 \pm 11,9$	$77,4 \pm 18,8$	$70,0 \pm 11,4$	0,687
IMC (kg/m ²)	$29,5 \pm 4,4$	$31,2 \pm 6,0$	$28,5 \pm 4,9$	0,519
CA (cm)	$100,0 \pm 11,9$	$102,6 \pm 11,6$	$98,6 \pm 12,0$	0,830
CC (cm)	$93,7 \pm 10,8$	$95,8 \pm 10,7$	$94,1 \pm 12,0$	0,794
CQ (cm)	$105,4 \pm 10,5$	$110,8 \pm 13,4$	$103,8 \pm 10,1$	0,211
RCQ	$0,88 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,09$	0,218
Branças	17 (28,3%)	12 (20,0%)	14 (23,3%)	0,828
Negras	1 (1,6%)	1 (1,6%)	3 (5,0%)	0,828
Pardas	4 (6,6%)	4 (6,6%)	4 (6,6%)	0,828
EF	9 (15,0%)	5 (8,3%)	7 (11,1%)	0,898
EM	10 (16,6%)	9 (15,0%)	12 (20,0%)	0,898
IES	2 (3,3%)	3 (5,0%)	2 (3,3%)	0,898
ANAF	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,898
PAS	$133,2 \pm 18,9$	$131,8 \pm 21,8$	$136,2 \pm 20,6$	0,745

PAD	80,8±9,9	81,2±13,1	77,5±11,3	0,234
HAS	21 (35,0%)	16 (26,6%)	17 (28,3%)	0,305
Obesidade	10 (16,6%)	9 (15,0%)	8 (13,3%)	0,684
DM	7 (11,6%)	8 (13,3%)	8 (13,3%)	0,635
DLP	13 (21,6%)	12 (20,0%)	15 (25,0%)	0,656
IECA	14 (23,3%)	7 (11,6%)	9 (15,0%)	0,303
Betabloqueadores	17 (28,3%)	13 (21,6%)	16 (26,6%)	0,827
BRA	11 (18,3%)	8 (13,3%)	8 (13,3%)	0,762
Diurético	3 (5,0%)	1 (1,6%)	3 (5,0%)	0,777
Anticoagulante	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0,283
Antiplaquetários	2 (3,3%)	1 (1,6%)	3 (5,0%)	0,758
BCC	11 (18,3%)	10 (16,6%)	10 (16,6%)	0,806
Hipoglicemiantes orais	10 (16,6%)	10 (16,6%)	11 (18,3%)	0,723

Dados expressos por média ± desvio padrão, As distribuições de frequências são expressas em porcentagem (%), ANAF: Analfabetização; BCC: Bloqueadores dos canais de cálcio; BRA: Bloqueadores dos receptores de angiotensina; CA: Circunferência abdominal; CC: Circunferência de cintura; CQ: Circunferência de quadril; DLP: Dislipidemias; DM: Diabetes mellitus; EF: Ensino fundamental; EM: Ensino médio; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; IECA: Inibidor da enzima de conversão de angiotensina; IES: Ensino superior; IMC: Índice de massa corporal; PAD: Pressão arterial diastólica; PAS: Pressão arterial sistólica.

9,1 Parâmetros dietéticos

A tabela 2 apresenta as características dietéticas iniciais e após 2 meses de intervenção. Durante toda a intervenção, não houve variação calórica, de macronutrientes e quercetina dietética dentro ou entre os grupos. A ingestão calórica permaneceu estável (quercetina: 1248 ± 393 vs. 1282 ± 426, p= 0,541; atorvastatina: 1213 ± 348 vs. 1193 ± 376, p= 0,795; placebo: 1285 ± 363 vs, 1186 ± 411, p= 0,192),

O consumo de carboidratos, proteínas, lipídeos e quercetina dietética não apresentou variações estatisticamente significativas (p > 0,43) em todos os grupos).

Tabela 2 – Características dietéticas iniciais e após 2 meses das pacientes dos grupos atorvastatina, quercetina e placebo.

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Diferença média [IC 95%]	P
Kcal	Quercetina (n=22)	1248 ± 393	1282 ± 426	33,8 [IC 95% = -147,2-79,5]	0,541
	Atorvastatina (n= 17)	1213 ± 348	1193 ± 376	-20,4 [IC 95% = -143,7 - 184,4]	0,795
	Placebo (n=21)	1285 ± 363	1186 ± 411	-99,2 [IC 95% = -54,1 - 252,4]	0,192
CHO (g)	Quercetina (n=22)	171 ± 57	176 ± 67	5,2 [IC 95% = -26,8 - 16,3]	0,619
	Atorvastatina (n= 17)	157 ± 39	157 ± 54	-0,1 [IC 95% = -23,2 - 23,0]	0,993
	Placebo (n=21)	150 ± 51	151 ± 53	0,3 [IC 95% = -18,5 - 17,9]	0,972
Prot, (g)	Quercetina (n=22)	66 ± 29	69 ± 26	3,1 [IC 95% = -11,2 - 4,9]	0,429
	Atorvastatina (n= 17)	67 ± 27	61 ± 24	-5,4 [IC 95% = -4,7 - 15,5]	0,271
	Placebo (n=21)	74 ± 26	71 ± 26	-2,9 [IC 95% = -8,4 - 14,2]	0,597
Lip, (g)	Quercetina (n=22)	36 ± 15	37 ± 15	0,6 [IC 95% = -5,8 - 4,6]	0,802
	Atorvastatina (n= 17)	38 ± 19	38 ± 16	0,0 [IC 95% = -7,9 - 7,9]	0,992
	Placebo (n=21)	40 ± 14	41 ± 9	1,2 [IC 95% = -7,8 - 5,4]	0,707
Querc (mg)	Quercetina (n=22)	1,6 ± 1,9	1,6 ± 2,0	0,1 [IC 95% = -1,5 - 1,5]	0,688
	Atorvastatina (n= 17)	1,3 ± 1,6	1,1 ± 1,5	-0,2 [IC 95% = -0,3 - 0,7]	0,434
	Placebo (n=21)	1,5 ± 1,3	1,5 ± 1,3	-0,0 [IC 95% = -0,6 - 0,5]	0,891

Dados expressos por média ± desvio padrão, CHO: Carboidratos; (g): Gramas; Kcal: Quilocalorias; Lip: Lipídeos; (mg): Miligramas; Prot: Proteínas; Querc: Quercetina,

9,2 Análise da concentração sérica de SIRT1 e RAGE

Os resultados das concentrações séricas de SIRT1 e RAGE estão descritos na tabela 3, Após 2 meses de intervenção, ocorreu aumento absoluto de 70% nos níveis de SIRT1 do grupo atorvastatina ($0,10 \pm 0,21$ vs. $0,17 \pm 0,22$ ng/mL; $p = 0,127$) embora sem significância estatística. Nos grupos quercetina e placebo, os níveis séricos de SIRT1 foram semelhantes.

Os níveis de RAGE permaneceram estáveis nos grupos quercetina e atorvastatina ao longo do estudo. No entanto, observou-se uma tendência de

redução, embora sem significância estatística, no grupo placebo (de $934,06 \pm 344,97$ pg/mL para $819,02 \pm 279,60$ pg/mL; $p = 0,081$).

Tabela 3 – Concentrações séricas de Sirt1 e RAGE iniciais e após 2 meses de intervenção nos três grupos.

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Diferença média [IC 95%]	P
SIRT1 (ng/mL)	Quercetina (n=22)	0,07 + 0,06	0,07 + 0,07	-0,00 [IC 95% = -0,02 - 0,02]	0,910
	Atorvastatina (n= 17)	0,10±0,21	0,17 ± 0,22	0,07 [IC 95% = -0,18 - 0,02]	0,127
	Placebo (n=21)	0,11 ± 0,10	0,12 ± 0,11	-0,02 [IC 95% = -0,07 - 0,02]	0,366
RAGE (pg/mL)	Quercetina (n=22)	1216 ± 951	1111 ± 531	-104, [IC 95% = -108 - 317]	0,318
	Atorvastatina (n= 17)	1008 ± 438	1024 ± 344	34 [IC 95% = -192 - 123]	0,645
	Placebo (n=21)	934 ± 434	819 ± 279	-101 [IC 95% = -13,8 - 215,8]	0,081

Dados expressos por média \pm desvio padrão, RAGE: receptor para produtos finais de glicação avançada; SIRT1: sirtuína-1.

9,3 Parâmetros clínicos

O grupo atorvastatina apresentou reduções significantes nos níveis séricos do colesterol total (-80,4 mg/dL; $p < 0,001$), LDL-c (-59,6 mg/dL; $p < 0,001$), colesterol não-HDL (-73,9 mg/dL; $p < 0,001$) e triglicerídeos (-63,3 mg/dL; $p < 0,001$). O HDL-c apresentou tendência de redução (-3 mg/dL), porém sem significância estatística ($p = 0,083$).

No grupo da quercetina, verificou-se melhora significativa no controle glicêmico, A glicemia de jejum apresentou queda de 5 mg/dL ($110,4 \pm 17,5$ vs. $104,9 \pm 12,9$ mg/dL; $p = 0,024$) e diminuição de 0,2% na HbA1c ($6,0 \pm 0,7$ vs. $5,8 \pm 0,6\%$; $p = 0,016$), O perfil lipídico, creatinina e PCR não se modificaram. O grupo placebo não apresentou alterações clinicamente ou estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros bioquímicos avaliados.

Tabela 4 – Parâmetros bioquímicos iniciais e após 2 meses de intervenção nos três grupos.

Variáveis	Grupo	Pré	Pós	Diferença média [IC 95%]	P
CT (mg/dL)	Quercetina (n=22)	235,1 ± 63,9	252,7 ± 61,2	17,5 [IC 95% = -41,2, 6,1]	0,139
	Atorvastatina (n= 17)	237,7 ± 45,3	157,2 ± 37,2	-80,4 [IC 95% = 57,8, 103,1]	<,0001
	Placebo (n=21)	231,3 ± 41,1	242,8 ± 53,6	11,5 [IC 95% = -29,5, 6,5]	0,198
HDL (mg/dL)	Quercetina (n=22)	51,7 ± 13,2	53,3 ± 13,6	1,5 [IC 95% = -3,5, 0,4]	0,118
	Atorvastatina (n= 17)	46,5 ± 8,9	43,5 ± 7,9	-3,0 [IC 95% = -0,4, 6,4]	0,083
	Placebo (n=21)	49,8 ± 12,0	51,0 ± 15,5	1,1 [IC 95% = -4,6, 2,2]	0,475
LDL (mg/dL)	Quercetina (n=22)	152,5 ± 53,0	168,9 ± 52,3	16,4 [IC 95% = -37,7, 4,8]	0,123
	Atorvastatina (n= 17)	147,8 ± 41,8	88,1 ± 28,5	-59,6 [IC 95% = 41,8, 77,4]	<,0001
	Placebo (n=21)	150,6 ± 35,8	160,8 ± 47,6	10,1 [IC 95% = -26,7, 6,3]	0,213
NHDL (mg/dL)	Quercetina (n=22)	183,4 ± 63,3	199,2 ± 59,4	15,8 [IC 95% = -38,6, 6,9]	0,164
	Atorvastatina (n= 17)	191,1 ± 45,2	117,2 ± 33,7	-73,9 [IC 95% = 54,1, 93,7]	<,0001
	Placebo (n=21)	181,4 ± 40,7	191,8 ± 52,9	10,3 [IC 95% = -28,7, 8,1]	0,256
TG (mg/dL)	Quercetina (n=22)	154,9 ± 76,4	151,1 ± 86,4	-3,7 [IC 95% = -19,2, 26,7]	0,736
	Atorvastatina (n= 17)	218,7 ± 80,7	155,4 ± 71,5	-63,3 [IC 95% = 18,5, 108,1]	0,008
	Placebo (n=21)	154,0 ± 60,5	155,2 ± 54,2	1,2 [IC 95% = -27,9, 25,4]	0,923
Creat (mg/dL)	Quercetina (n=22)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,0 [IC 95% = -0,0, 0,0]	0,467
	Atorvastatina (n= 17)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	-0,0 [IC 95% = -0,0, 0,0]	0,375
	Placebo (n=21)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	-0,0 [IC 95% = -0,0, 0,0]	0,190
Glic (mg/dL)	Quercetina (n=22)	110,4 ± 17,5	104,9 ± 12,9	-5,5 [IC 95% = 0,7, 10,3]	0,024
	Atorvastatina (n= 17)	136,1 ± 69,8	145,7 ± 116,7	9,6 [IC 95% = -34,3, 15,0]	0,420
	Placebo (n=21)	129,1 ± 57,8	124,3 ± 59,6	-4,7 [IC 95% = -1,6, 11,1]	0,137
HbA1c (%)	Quercetina (n=22)	6,0 ± 0,7	5,8 ± 0,6	-0,2 [IC 95% = 0,0, 0,3]	0,016
	Atorvastatina (n= 17)	6,5 ± 1,4	6,6 ± 2,0	0,1 [IC 95% = -0,5, 0,2]	0,438
	Placebo (n=21)	6,6 ± 1,8	6,5 ± 1,8	-0,1 [IC 95% = -0,1, 0,3]	0,361
PCR (mg/dL)	Quercetina (n=22)	3,4 ± 5,1	3,3 ± 3,7	-0,1 [IC 95% = -1,3, 1,5]	0,924
	Atorvastatina (n= 17)	5,3 ± 4,6	3,9 ± 3,2	-1,4 [IC 95% = -0,6, 3,4]	0,163
	Placebo (n=21)	7,0 ± 8,2	6,1 ± 5,5	-0,8 [IC 95% = -2,1, 3,8]	0,545

Dados expressos por média ± desvio padrão, CT: colesterol total; Glic: glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NHDL: não-HDL; PCR: proteína C reativa; TG: triglicerídeos.

10. Discussão

Este estudo randomizando, duplo-cego e controlado por placebo investigou os efeitos da suplementação de quercetina e do tratamento com atorvastatina sobre os níveis de SIRT1 e sRAGE em mulheres na pós-menopausa com DAC. Como descrito anteriormente, a homogeneidade entre os três grupos no início do estudo é um ponto forte, porque reforça a confiabilidade dos achados e reduz o risco de viés de seleção.

Outro ponto de destaque que fortaleceu nossos achados foi a constância da ingestão calórica habitual, macronutrientes e quercetina proveniente da dieta ao longo de todo período do estudo, conforme demonstrado na Tabela 2. Essa constância foi importante, pois reduz as chances de resultados enviesados, especialmente considerando que os níveis de SIRT1 são afetados pelas oscilações calóricas.^{78, 79} Estudo prévio observou que uma restrição calórica de aproximadamente 30% em mulher com DAC e sobrepeso/obesidade foi capaz de aumentar significativamente os níveis séricos de SIRT1, associada a redução do IMC.⁸⁰ Portanto, a estabilidade da ingestão calórica em nosso estudo possibilitou atribuir com maior segurança as mudanças em biomarcadores analisados.

Assim como a ingestão calórica, o consumo de quercetina dietética também se manteve estável durante todo o período do estudo. Monitorar essa estabilidade foi essencial para garantir que os desfechos observados pudessem ser atribuídos a suplementação, evitando assim interpretações equivocadas. Notadamente, a quercetina é um flavonoide reconhecido por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes devido aos estudos *in vitro* e em modelos animais, contudo seus efeitos em humanos permanecem contraditórios.

Estudos anteriores com a suplementação de quercetina em indivíduos saudáveis não foram capazes de relatar benefícios claros ou não indicavam nenhum resultado relevante.^{81, 82} Fatos que podem ser explicados por fatores como as doses utilizadas, a ausência de um estado inflamatório ou oxidativo pronunciado nos indivíduos submetidos a suplementação ou a duração insuficiente dos protocolos.

Por sua vez, os resultados parecem ser diferentes em populações com condições clínicas estabelecidas. Pesquisas envolvendo indivíduos com doenças caracterizadas por inflamação crônica e estresse oxidativo, como as doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e obesidade, têm relatado resultados positivos com a suplementação de quercetina.^{83,84,85} Estudo conduzido em indivíduos com sobrepeso/obesidade e alto risco cardiovascular demonstrou que a suplementação com quercetina reduziu os níveis circulantes de TNF- α e LDL-c oxidado.⁴⁴ Outra investigação, envolvendo pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, relatou que a suplementação com quercetina foi capaz de aumentar a capacidade oxidativa total e diminuir os níveis de TNF- α no grupo intervenção.⁸⁵ Esses achados mostram que doenças que apresentam efeitos basais pró-inflamatórios e/ou pró-oxidativos podem ser fatores determinantes para efeitos positivos com a suplementação de quercetina.

Apesar do potencial relacionado a quercetina mencionado anteriormente, em nosso estudo, a suplementação durante 60 dias não foi suficiente para resultar em alterações estatisticamente significativas nos níveis SIRT1 e RAGE. Além de limitações relacionadas ao tamanho amostral e duração do estudo, é importante destacar que farmacocinética desfavorável da quercetina pode influenciar diretamente as dosagens de SIRT1 e RAGE.⁸⁶

O papel hipoglicemiante do flavonoide quercetina em humanos é uma área com evidências limitadas e resultados, geralmente, inconclusivos ou modestos.^{87, 88} Nesse sentido, os achados apresentados em nosso estudo na glicemia de jejum e hemoglobina glicada são particularmente interessantes. É bem estabelecido que o controle glicêmico, usualmente obtido via dieta e/ou tratamentos farmacológicos, é crucial para a prevenção de danos microvasculares e desfechos cardiovasculares significativos.^{89,90,91} Apesar de animadores, os resultados obtidos com a suplementação de quercetina devem ser interpretados com cautela e amplamente explorados em estudos futuros, nos quais seja possível maior número de participantes e maior duração da intervenção.

Concomitante à quercetina, foi avaliado os efeitos do tratamento com atorvastatina. Um fármaco da classe das estatinas e considerado como primeira linha no manejo de dislipidemias em paciente com doença arterial coronariana. Seu papel primário se dá pela inibição da enzima HMG-CoA redutase, resultados na diminuição dos níveis de LDL-c. Além disso, os benefícios cardiovasculares das estatinas também impactam positivamente na redução do LDL-ox e potencial estabilização ou regressão da placa aterosclerótica.^{92,93,94}

Além dos efeitos no metabolismo lipídico, estudos tem avaliado os potenciais efeitos pleiotrópicos da atorvastatina, incluindo seu papel antioxidante e anti-inflamatório. Esses efeitos secundários poderiam, em tese, impactar positivamente os níveis de SIRT1 e RAGE.^{66,71,72} Todavia, nosso estudo não foi capaz de detectar alterações estatisticamente significativas nos níveis de SIRT1 e RAGE após 60 dias de tratamento com atorvastatina. É possível que a curta duração do estudo e o número de participantes tenha afetado diretamente a magnitude dos efeitos pleiotrópicos da atorvastatina.

O estudo possui limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Como mencionado anteriormente, o tamanho amostral relativamente pequeno e a duração de 60 dias das intervenções podem ser fatores que limitam o poder estatístico para detectar efeitos das intervenções nos níveis de SIRT1 e RAGE, fato que contribui para a ausência de significância estatística demonstradas nesses biomarcadores. Adicionalmente, três pacientes descontinuaram o projeto, o que levou a um desbalanço amostral entre os grupos. Os motivos relatados incluíam desconforto com o cegamento menos de um mês após o início do tratamento (n=2) e preocupações com o risco elevado de contaminação por COVID-19 durante o auge da pandemia (n=1).

Adicionalmente, durante a fase laboratorial, uma limitação técnica impediu a realização de todas as dosagens inicialmente previstas para os níveis séricos de sRAGE, bem como para as expressões gênicas de SIRT1 e sRAGE, Especificamente em relação ao sRAGE sérico, as instruções fornecidas pelo fabricante do kit não incluíam a diluição adequada para as características das amostras da população estudada. Como resultado, a diluição padrão aplicada mostrou-se insuficiente para a quantificação precisa, o que levou à exclusão dessas análises do escopo final do projeto.

11. Conclusão

O estudo em questão traz avanços relevantes para o manejo da DAC e do diabetes em mulheres na pós-menopausa, grupo historicamente sub-representado em pesquisas cardiovasculares. A suplementação com quercetina, mesmo sem alterar os níveis das proteínas SIRT1 (associada à proteção vascular) e RAGE (envolvida na inflamação diabética), mostrou efeitos

significativos no controle glicêmico, reduzindo tanto a glicose circulante quanto a hemoglobina glicada (HbA1c), marcador crítico para o monitoramento do DM. Esses resultados sugerem que a quercetina pode atuar por mecanismos alternativos, como a modulação da sensibilidade à insulina, a neutralização de radicais livres (reduzindo o estresse oxidativo) e efeitos anti-inflamatórios independentes de vias clássicas, mecanismos esses que necessitam de confirmação em estudos futuros. Isso a posiciona como uma opção terapêutica adjuvante promissora, especialmente para mulheres com DAC estabelecida e resistência a terapias convencionais, além de abrir caminho para investigações sobre o papel de nutracêuticos na prevenção cardiovascular.

Já a atorvastatina, amplamente utilizada para redução do LDL-colesterol, confirmou seu impacto além do controle lipídico: sua ação na diminuição da LDL, que contribuiu para a redução do estresse oxidativo e da inflamação vascular, fatores centrais na progressão da DAC. Esses benefícios ocorreram independentemente das variações em SIRT1 e RAGE, reforçando que as estatinas atuam em múltiplas vias, o que as torna essenciais não apenas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, mas também na modulação de processos associados ao DM, como a disfunção endotelial.

A escolha de focar em mulheres na pós-menopausa é um dos aspectos mais inovadores desse estudo. Essa população, frequentemente negligenciada em ensaios clínicos, enfrenta um risco cardiovascular elevado após o declínio estrogênico, que remove parte da proteção hormonal contra a aterosclerose. O estudo evidenciou que intervenções farmacológicas e nutricionais podem ter respostas específicas nesse grupo, demandando abordagens personalizadas. Por exemplo, a melhora glicêmica com quercetina pode ser particularmente

relevante para mulheres com síndrome metabólica pós-menopáusia, condição agravada pela redistribuição de gordura visceral e resistência à insulina.

Apesar dos avanços, o estudo deixa lacunas importantes. A ausência de alterações em SIRT1 e RAGE levanta questões sobre os biomarcadores mais adequados para explicar os efeitos da quercetina, sugerindo a necessidade de explorar outras vias. Além disso, a amostragem limitada e curto período de seguimento indicam que resultados mais robustos dependem de estudos futuros com maior número de participantes, tempo prolongado de intervenção e avaliação de marcadores locais de inflamação.

As implicações práticas são claras: estratégias multimodais, combinando farmacologia (como estatinas) e nutracêuticos (como quercetina), podem otimizar o controle da DAC e do DM em mulheres na pós-menopausa. Isso reforça a urgência de protocolos clínicos que considerem diferenças sexuais e hormonais, integrem nutrição à cardiologia preventiva e priorizem pesquisas em populações subestudadas. Futuros trabalhos devem investigar sinergias entre quercetina e estatinas, além de explorar seu impacto em comorbidades como obesidade e resistência à insulina.

Em síntese, o estudo não apenas amplia o entendimento sobre terapias inovadoras, mas também desafia a comunidade científica a adotar uma medicina mais inclusiva e holística, capaz de reduzir disparidades em saúde e enfrentar a crescente carga global da DAC e do DM nas mulheres na pós-menopausa.

Referências

1. Mensah GA, Habtegiorgis Abate Y, Abbasian M, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*.

- 2023;82(25):2350-2473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007
2. Mansur A de P, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-761. doi:10.1590/S0066-782X2012005000061
 3. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, Deboer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003609. doi:10.1161/JAHA.116.003609
 4. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(25):2366-2373. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009
 5. Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1960-1969. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.070
 6. Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 2017. *Circulation.* 2020;141(7):540-548. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043594
 7. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767-776. doi:10.1001/jamacardio.2016.2415
 8. Dam V, Van Der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Association of

- menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: A pan-European case-cohort analysis. *Int J Epidemiol.* 2019;48(4):1275-1285. doi:10.1093/ije/dyz016
9. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The framingham study. *Obstet Gynecol Surv.* 1977;32(4):239-242. doi:10.1097/00006254-197704000-00018
 10. El Khoudary SR, Wildman RP, Matthews K, Thurston RC, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K. Progression rates of carotid intima-media thickness and adventitial diameter during the menopausal transition. *Menopause.* 2013;20(1):8-14. doi:10.1097/gme.0b013e3182611787
 11. Makarem N, St-Onge MP, Liao M, Lloyd-Jones DM, Aggarwal B. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Sleep Heal.* 2019;5(5):501-508. doi:10.1016/j.sleh.2019.05.005
 12. Janssen I, Powell LH, Matthews KA, et al. Relation of Persistent Depressive Symptoms to Coronary Artery Calcification in Women Aged 46 to 59 Years. *Am J Cardiol.* 2016;117(12):1884-1889. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.035
 13. Li Y, Zhao D, Wang M, et al. Combined effect of menopause and cardiovascular risk factors on death and cardiovascular disease: a cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):1-13. doi:10.1186/s12872-021-01919-5
 14. Simon T, De Jonage-Canonico MBY, Oger E, et al. Indicators of lifetime

- endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):71-76. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01693.x
15. Guarente L. Sirtuins, Aging, and Medicine. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2235-2244. doi:10.1056/NEJMra1100831
 16. Imai SI. The NAD world: A new systemic regulatory network for metabolism and aging-Sirt1, systemic NAD biosynthesis, and their importance. *Cell Biochem Biophys.* 2009;53(2):65-74. doi:10.1007/s12013-008-9041-4
 17. Horio Y, Hayashi T, Kuno A, Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease. *Clin Sci.* 2011;121(5):191-203. doi:10.1042/CS20100587
 18. Yu J, Auwerx J. The role of sirtuins in the control of metabolic homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1173(0 1):1-12. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04952.x.The
 19. Lombard DB, Alt FW, Cheng H-L, et al. Mammalian Sir2 Homolog SIRT3 Regulates Global Mitochondrial Lysine Acetylation. *Mol Cell Biol.* 2007;27(24):8807-8814. doi:10.1128/mcb.01636-07
 20. Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev.* 2007;21(20):2644-2658. doi:10.1101/gad.435107
 21. Balestrieri ML, Rienzo M, Felice F, et al. High glucose downregulates endothelial progenitor cell number via SIRT1. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics.* 2008;1784(6):936-945. doi:10.1016/j.bbapap.2008.03.004

22. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(37):14855-14860. doi:10.1073/pnas.0704329104
23. Rajamohan SB, Pillai VB, Gupta M, et al. SIRT1 Promotes Cell Survival under Stress by Deacetylation-Dependent Deactivation of Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1. *Mol Cell Biol*. 2009;29(15):4116-4129. doi:10.1128/mcb.00121-09
24. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, Gupta MP, Periasamy M, Gupta M. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2010;298(3):833-843. doi:10.1152/ajpheart.00418.2009
25. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*. 2009;460(7255):587-591. doi:10.1038/nature08197
26. Mansur AP, Roggerio A, Goes MFS, et al. Serum concentrations and gene expression of sirtuin 1 in healthy and slightly overweight subjects after caloric restriction or resveratrol supplementation: A randomized trial. *Int J Cardiol*. 2017;227:788-794. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.058
27. Nepper M. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21):14998-15004. doi:10.1016/s0021-9258(18)42138-2
28. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, et al. Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: Potential

- role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1610-1616.
doi:10.2337/dc11-0091
29. Roggerio A, Cassaro Strunz CM, Pacanaro AP, et al. Gene expression of sirtuin-1 and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in healthy and slightly overweight subjects after caloric restriction and resveratrol administration. *Nutrients*. 2018;10(7):1-9.
doi:10.3390/nu10070937
30. Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med*. 2011;32(3):159-221. doi:10.1016/j.mam.2011.07.001
31. Fontana L. Calorie restriction and cardiometabolic health. *Eur J Prev Cardiol*. 2008;15(1):3-9. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f17bd4
32. Salim Yusuf SH. INTERHEART survey. *Lancet*. Published online 2004:937-952. https://ucc-ie.blackboard.com/bbcswebdav/pid-1349458-dt-content-rid-2089562_1/courses/2018-NT4001/Course Documents/CVD - M Kiely Interheart summary paper 2004/Interheart 2004.pdf
33. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-2260.
doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
34. Maravillas S, Pablo J, Morell EB. Effect of a Combination of Citrus Flavones and Flavanones and Olive Polyphenols for the Reduction of Cardiovascular Disease Risk : An Exploratory Study in Healthy Subjects. *Nutrients*. 2020;12(5):1-15. doi:10.3390/nu12051475
35. Curtis PJ, Velpen V Van Der, Berends L, et al. Blueberries improve

- biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome — results from a 6-month , double-blind , randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1535-1545.
doi:10.1093/ajcn/nqy380
36. Arrigo F, Cicero G, Caliceti C, Fogacci F, Giovannini M. Effect of apple polyphenols on vascular oxidative stress and endothelium function : a translational study. *Mol Nutr Food Res.* 2017;1700373:1-11.
doi:10.1002/mnfr.201700373
37. Vitale M, Vaccaro O, Masulli M, et al. Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1686-1692.
doi:10.1016/j.clnu.2016.11.002
38. Noad RL, Rooney C, McCall D, et al. Beneficial effect of a polyphenol-rich diet on cardiovascular risk: A randomised control trial. *Heart.* 2016;102(17):1371-1379. doi:10.1136/heartjnl-2015-309218
39. Tresserra-Rimbau A, Guasch-Ferré M, Salas-Salvadó J, et al. Intake of total polyphenols and some classes of polyphenols is inversely associated with diabetes in elderly people at high cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 2016;146(4):767-777. doi:10.3945/jn.115.223610
40. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, et al. Polyphenol intake and mortality risk: A re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med.* 2014;12(1):1-11. doi:10.1186/1741-7015-12-77
41. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: Biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci.* 2012;3(SEP):1-15. doi:10.3389/fpls.2012.00222

42. Edwards RL, Lyon T, Litwin SE, Rabovsky A, Symons JD, Jalili T. Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*. 2007;137(11):2405-2411. doi:10.1093/jn/137.11.2405
43. Serban M, Sahebkar A, Zanchetti A, et al. Effects of Quercetin on Blood Pressure : A Systematic Review and. *J Am Hear Assoc*. 2016;5(7):1-15. doi:10.1161/JAHA.115.002713
44. Settler U, Egert S, Bosy-westphal A, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype : a double-blinded , placebo-controlled cross-over study *British Journal of Nutri. Br J Nutr*. 2009;102(7):1065-1074. doi:10.1017/S0007114509359127
45. Egert S, Boesch-Saadatmandi C, Wolfram S, Rimbach G, Müller MJ. Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *J Nutr*. 2010;140(2):278-284. doi:10.3945/jn.109.117655
46. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(5):403-409. doi:10.1016/j.numecd.2011.08.010
47. Zhang F, Feng J, Zhang J, Kang X, Qian D. Quercetin modulates AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling to inhibit inflammatory/oxidative stress responses in diabetic high fat diet-induced atherosclerosis in the rat carotid artery. *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1-1. doi:10.3892/etm.2020.9410

48. Hung CH, Chan SH, Chu PM, Tsai KL. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(10):1905-1917.
doi:10.1002/mnfr.201500144
49. Cao H, Jia Q, Yan L, Chen C, Xing S, Shen D. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-mediated autophagy in ox-LDL-induced RAW264.7 macrophage foam cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23). doi:10.3390/ijms20236093
50. Garelnabi M, Mahini H, Wilson T. Quercetin intake with exercise modulates lipoprotein metabolism and reduces atherosclerosis plaque formation. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(1). doi:10.1186/1550-2783-11-22
51. Jiang YH, Jiang LY, Wang YC, Ma DF, Li X. Quercetin Attenuates Atherosclerosis via Modulating Oxidized LDL-Induced Endothelial Cellular Senescence. *Front Pharmacol*. 2020;11(April):1-11.
doi:10.3389/fphar.2020.00512
52. Masao Kanauchi; Nobuhiro Tsujimoto; Toshio Hashimoto. Advanced Glycation End Products in Nondiabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2001;24(9):119-140.
doi:10.2337/diacare.24.9.1620
53. Kiuchi K, Nejima J, Takano T, Ohta M, Hashimoto H, Baxter GF. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: A marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart*. 2001;85(1):87-91. doi:10.1136/heart.85.1.87
54. Kislinger T, Fu C, Huber B, et al. N^ε- (Carboxymethyl) Lysine Adducts

- of Proteins Are Ligands for Receptor for Advanced Glycation End Products That Activate Cell Signaling Pathways and Modulate Gene Expression *. *J Biol Chem.* 1999;274(44):31740-31749.
doi:10.1074/jbc.274.44.31740
55. Xu Y, Toure F, Qu W, et al. Advanced Glycation End Product (AGE) - Receptor for AGE (RAGE) Signaling and Up-regulation of Egr-1 in Hypoxic. *J Biol Chem.* 2010;285(30):23233-23240.
doi:10.1074/jbc.M110.117457
56. Adamopoulos C, Piperi C, Gargalionis AN, Dalagiorgou G, Spilioti E, Korkolopoulou P. Advanced glycation end products upregulate lysyl oxidase and endothelin-1 in human aortic endothelial cells via parallel activation of ERK1 / 2 – NF- j B and JNK – AP-1 signaling pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(8):1685–1698. doi:10.1007/s00018-015-2091-z
57. Scavello F, Zeni F, Milano G, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-products regulates age-associated Cardiac Fibrosis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(10):2399-2416. doi:10.7150/ijbs.56379
58. Dang M, Zeng X, Chen B, et al. Soluble receptor for advance glycation end-products inhibits ischemia/reperfusion-induced myocardial autophagy via the STAT3 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2018;130:107-119.
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.437
59. Liu Y, Yu M, Zhang Z, Yu Y, Chen Q, Zhang W. Blockade of receptor for advanced glycation end products protects against systolic overload-induced heart failure after transverse aortic constriction in mice. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:535-543. doi:10.1016/j.ejphar.2016.07.008
60. Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, et al. The effects of quercetin

- supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1-14. doi:10.1080/10408398.2019.1604491
61. Javadi F, Ahmadzadeh A, Egtesadi S. The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinical Symptoms in Women with Rheumatoid Arthritis : A Double-Blind , Randomized Controlled Trial The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinic. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(1):9-15. doi:10.1080/07315724.2016.1140093
 62. Vaez S, Parivr K, Amidi F, Moini A, Amini N. Quercetin and polycystic ovary syndrome ; inflammation , hormonal parameters and pregnancy outcome : A randomized clinical trial. *Am J Reprod Immunol.* 2023;89(3):1-7. doi:10.1111/aji.13644
 63. Double-blind R, Trial C, Dower JI, et al. Supplementation of the Pure Flavonoids Epicatechin and Quercetin Affects Some Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in (Pre) Hypertensive Adults : A. *J Nutr.* 2015;145(7):1459-1463. doi:10.3945/jn.115.211888
 64. Egom EEA, Hafeez H. *Biochemistry of Statins.* Vol 73. 1st ed. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/bs.acc.2015.10.005
 65. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000;6(9):1004-1010. doi:10.1038/79510
 66. Wang S, Xie X, Lei T, et al. Statins Attenuate Activation of the NLRP3 Inflammasome by Oxidized LDL or TNF α in Vascular Endothelial Cells

- through a PXR-Dependent Mechanism s. *Mol Pharmacol*.
2017;92(3):256-264. doi:10.1124/mol.116.108100
67. Skowerski T, Skowerski M, Grzywocz P, Kułach A, Gąsior Z. Acute pericarditis in a young patient with IgG immunodeficiency. *Arch Med Sci*. 2020;16(6):1461-1463. doi:10.5114/AOMS.2020.100309
68. Ota H, Eto M, Kano MR, et al. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(11):2205-2211. doi:10.1161/ATVBAHA.110.210500
69. Tabuchi T, Satoh M, Itoh T, Nakamura M. MicroRNA-34a regulates the longevity-associated protein SIRT1 in coronary artery disease: Effect of statins on SIRT1 and microRNA-34a expression. *Clin Sci*. 2012;123(3):161-171. doi:10.1042/CS20110563
70. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Uysal O, Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: The role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(4):321-330. doi:10.1111/1440-1681.12362
71. Quade-Lyssy P, Kanarek AM, Baiersdörfer M, Postina R, Kojro E. Statins stimulate the production of a soluble form of the receptor for advanced glycation end products. *J Lipid Res*. 2013;54(11):3052-3061. doi:10.1194/jlr.M038968
72. Xu L, Zang P, Feng B, Qian Q. Atorvastatin inhibits the expression of RAGE induced by advanced glycation end products on aortas in healthy Sprague-Dawley rats. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):1-10. doi:10.1186/1758-5996-6-102

73. Shimomura M, Oyama J ichi, Takeuchi M, et al. Acute effects of statin on reduction of angiotensin-like 2 and glyceraldehyde-derived advanced glycation end-products levels in patients with acute myocardial infarction: a message from SAMIT (Statin for Acute Myocardial Infarction Trial). *Heart Vessels*. 2016;31(10):1583-1589. doi:10.1007/s00380-015-0773-y
74. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA). Universidade de São Paulo (USP). Food Research Center (FoRC). Versão 7.2. São Paulo, 2023. [Acesso em: 02 de janeiro de 2025]. Disponível em: <http://www.fcf.usp.br/tbca>.
75. Rothwell JA, Perez-jimenez J, Neveu V, et al. Database Update Phenol-Explorer 3 . 0 : a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database*. 2013;2013:1-8. doi:10.1093/database/bat070
76. Mulrennan S, Baltic S, Aggarwal S, et al. The role of receptor for advanced glycation end products in airway inflammation in CF and CF related diabetes. *Sci Rep*. 2015;5:1-9. doi:10.1038/srep08931
77. Armitage P BG. The planning of statistical investigations. In: Statistical methods in medical research. *Oxford, Blackwell*. 1987;(2):179-185.
78. Alessandra Roggerio, Célia M. Cassaro Strunz, Ana Paula Pacanaro DPL, Julio Y. Takada SDA and A de PM. Gene Expression of Sirtuin-1 and Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products in Healthy and Slightly Overweight Subjects after Caloric Restriction and Resveratrol Administration. *Nutrients*. 2018;10(7). doi:10.3390/nu10070937
79. Opstad TB, Sundfør T, Tonstad S, Seljeflot I. Effect of intermittent and

- continuous caloric restriction on Sirtuin1 concentration depends on sex and body mass index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(6):1871-1878. doi:10.1016/j.numecd.2021.03.005
80. Leal DP, Gonçalves GHF, Tavoni TM, et al. The Interplay of Sirtuin-1, LDL-Cholesterol, and HDL Function: A Randomized Controlled Trial Comparing the Effects of Energy Restriction and Atorvastatin on Women with Premature Coronary Artery Disease. *Antioxidants.* 2022;11(12):1-13. doi:10.3390/antiox11122363
81. Heinz SA, Henson DA, Nieman DC, Austin MD, Jin F. A 12-week supplementation with quercetin does not affect natural killer cell activity, granulocyte oxidative burst activity or granulocyte phagocytosis in female human subjects. *Br J Nutr.* 2010;104(6):849-857. doi:10.1017/S000711451000156X
82. Lee KH, Park E, Lee HJ, et al. Effects of daily quercetin-rich supplementation on cardiometabolic risks in male smokers. *Nutr Res Pract.* 2011;5(1):28-33. doi:10.4162/nrp.2011.5.1.28
83. Zern TL, Wood RJ, Greene C, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005;135(8):1911-1917. doi:10.1093/jn/135.8.1911
84. Dower JI, Geleijnse JM, Gijsbers L, Schalkwijk C, Kromhout D, Hollman PC. Supplementation of the pure flavonoids epicatechin and quercetin affects some biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation in (pre)hypertensive adults: A randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Nutr.* 2015;145(7):1459-1463.

doi:10.3945/jn.115.211888

85. Dehghani F, Sezavar Seyedi Jandaghi SH, Janani L, Sarebanhassanabadi M, Emamat H, Vafa M. Effects of quercetin supplementation on inflammatory factors and quality of life in post-myocardial infarction patients: A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phyther Res.* 2021;35(4):2085-2098.
doi:10.1002/ptr.6955
86. de Boer VCJ, de Goffau MC, Arts ICW, Hollman PCH, Keijer J. SIRT1 stimulation by polyphenols is affected by their stability and metabolism. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(7):618-627. doi:10.1016/j.mad.2006.02.007
87. Zohreh Mazloom, Seyedeh Maryam Abdollahzadeh, Mohammad-Hossein Dabbaghmanesh AR. The Effect of Quercetin Supplementation on Oxidative Stress, Glycemic Control, Lipid Profile and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Med.* 2014;2(1):8-14. doi:10.3390/jcm13123504
88. Brüll V, Burak C, Stoffel-Wagner B, et al. No effects of quercetin from onion skin extract on serum leptin and adiponectin concentrations in overweight-to-obese patients with (pre-)hypertension: a randomized double-blinded, placebo-controlled crossover trial. *Eur J Nutr.* 2017;56(7):2265-2275. doi:10.1007/s00394-016-1267-0
89. Lapolla A, Frison V, Bettio M, et al. Correlation between Baseline Characteristics and Clinical Outcomes in a Large Population of Diabetes Patients Treated with Liraglutide in a Real-World Setting in Italy. *Clin Ther.* 2015;37(3):574-584. doi:10.1016/j.clinthera.2014.11.015
90. Patel S, Abreu M, Tumyan A, Adams-Huet B, Li X, Lingvay I. Effect of

medication adherence on clinical outcomes in type 2 diabetes: analysis of the SIMPLE study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1).

doi:10.1136/bmjdr-2019-000761

91. Adler AI, Coleman RL, Leal J, Whiteley WN, Clarke P, Holman RR. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024;404(10448):145-155. doi:10.1016/S0140-6736(24)00537-3
92. Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald, Carolyn H. McCabe, Daniel J. Rader, Jean L. Rouleau, Rene Belder, Steven V. Joyal, Karen A. Hill, B.A. MAP, Skene; and AM. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20.
93. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.013
94. Lee YJ, Hong SJ, Kang WC, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ*. 2023;383:e075837. doi:10.1136/bmj-2023-075837