

Efeitos da suplementação com polifenol resveratrol em pacientes com diabetes mellitus

tipo 2: uma revisão sistemática

Effects of supplementation with polyphenol resveratrol in patients with diabetes mellitus

type 2: a systematic review

Efectos de la suplementación con polifenol resveratrol en pacientes con diabetes

mellitus tipo 2: una revisión sistemática

Recebido: 21/09/2020 | Revisado: 27/09/2020 | Aceito: 28/09/2020 | Publicado: 30/09/2020

Valéria Silva de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-5173>

Centro Universitário Fametro, Brasil

Faculdade de Quixeramobim-UNIQ, Brasil

E-mail: valerialimma.nutri@gmail.com

Alane Nogueira Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0586-1881>

Centro Universitário Fametro, Brasil

Centro Universitário Christus, Brasil

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: alane.bezerra@professor.unifametro.edu.br

Natasha Vasconcelos Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4267-1120>

Universidade Federal do Ceará, Brasil

E-mail: natashava@hotmail.com

Camila Pinheiro Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5482-3665>

Centro Universitário Fametro, Brasil

Universidade Estadual do Ceará, Brasil

E-mail: camila.pereira@professor.unifametro.edu.br

Camila Moreira da Costa Alencar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3459-0590>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: camilamcalencar@gmail.com

Ana Thaís Alves Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2939-9962>

Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil

Faculdade de Quixeramobim, Brasil

E-mail: ana7thais@gmail.com

Kelly Christine de Assis Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5763-7905>

Universidade de Fortaleza, Brasil

Faculdade de Quixeramobim, Brasil

E-mail: kelly.prof.lmb@gmail.com

Resumo

O presente estudo objetivou revisar sobre os efeitos da suplementação com resveratrol em pacientes diagnosticados com DM2. Trata-se de uma revisão sistemática, realizada mediante pesquisas nas bases de dados eletrônicos PubMed, Lilacs e Medline, publicados na língua inglesa, no período de 2011 a 2019, com os descritores “Resveratrol” and “Diabetes Mellitus”. Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaio clínicos randomizados realizados com indivíduos com DM tipo 2. Foram excluídos estudos com animais, gestantes, lactantes, além de indivíduos com idade inferior a 18 anos. Observou-se que os efeitos da suplementação do resveratrol mais predominantes nesses pacientes foram relacionados a melhora na sensibilidade a insulina, ao controle glicêmico e uma possível redução do estresse oxidativo. Ainda existem controvérsias na literatura quanto a sua real eficácia nos pacientes diabéticos. Contudo não é descartada a utilização do resveratrol como adjuvante a terapia hipoglicemiante.

Palavras-chave: Resveratrol; Diabetes mellitus; Glicemia; Estresse oxidativo.

Abstract

The present study aimed to review the effects of resveratrol supplementation in patients diagnosed with DM2. This is a systematic review, carried out using the electronic databases PubMed, Lilacs and Medline, published in English, from 2011 to 2019, with the descriptors "Resveratrol" and "Diabetes Mellitus". The inclusion criteria used were: randomized clinical trials conducted with individuals with type 2 DM. Studies with animals, pregnant women, lactating women, and individuals under the age of 18 years were excluded. It was observed that the effects of resveratrol supplementation more prevalent in these patients were related to

improved insulin sensitivity, glycemic control and a possible reduction in oxidative stress. There are still controversies in the literature regarding its real effectiveness in diabetic patients. However, the use of resveratrol as an adjunct to hypoglycemic therapy is not ruled out.

Keywords: Resveratrol; Diabetes mellitus; Glucose; Oxidative stress.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo revisar los efectos de la suplementación con resveratrol en pacientes diagnosticados de DM2. Se trata de una revisión sistemática, realizada utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Lilacs y Medline, publicadas en inglés, de 2011 a 2019, con los descriptores “Resveratrol” y “Diabetes Mellitus”. Los criterios de inclusión utilizados fueron: ensayos clínicos aleatorizados realizados con individuos con DM tipo 2. Se excluyeron los estudios con animales, mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia e individuos menores de 18 años. Se observó que los efectos de la suplementación con resveratrol más prevalentes en estos pacientes estaban relacionados con una mejor sensibilidad a la insulina, el control glucémico y una posible reducción del estrés oxidativo. Aún existen controversias en la literatura sobre su efectividad real en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se descarta el uso de resveratrol como complemento de la terapia hipoglucémica.

Palabras clave: Resveratrol; Diabetes mellitus; Glucosa; Estrés oxidativo.

1. Introdução

Definido como um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, proveniente da deficiência na produção de insulina, déficit em sua atividade ou em ambos os mecanismos, levando a complicações em longo prazo, o Diabetes Mellitus (DM) é considerado um importante e crescente problema de saúde a nível mundial (IDF, 2017). Tipicamente, suas complicações são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, resultando em retinopatia, doença renal diabética, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (Gregg, Sattar & Ali, 2016).

Sua classificação baseia-se na sua etiologia (DM tipo 1, tipo 2, gestacional, neonatal, secundário a endocrinopatias, infecções, medicamentos, dentre outros tipos (ADA, 2019). Entre as diversas formas de diabetes, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o mais prevalente,

sendo caracterizado principalmente pela resistência à insulina e hiperglicemia associada (Thandapilly et al., 2011; Louis et al., 2012).

Em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) estimou que 8,8 da população mundial com idade entre 20 e 79 anos (equivalente a 424,9 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Se a tendência atual persistir, esse número pode subir para cerca de 628,6 milhões de pessoas vivendo com diabetes em 2045, sendo que 79% dos casos vivem em países em desenvolvimento. No Brasil até o ano de 2017 estimou-se que 12,5 milhões de pessoas (20-79 anos) viviam com diabetes, a projeção para 2045 pode chegar a 20,3 milhões de indivíduos com esta patologia (Gregg, Sattar & Ali, 2016). Com o avanço da medicina e a melhor compreensão da fisiopatologia do DM2 muitas intervenções farmacológicas e não farmacológicas foram desenvolvidas (Bhatt, Thomas & Nanjan, 2012).

A alimentação adequada tem um impacto positivo sobre o manejo do DM e alguns nutrientes têm se destacado em pesquisas, quanto aos seus efeitos sobre essa patologia, como por exemplo o resveratrol, que é um composto fenólico de origem natural, predominantemente presente em uvas e amendoim, e tem sido investigado por demonstrar efeitos benéficos na prevenção e/ou manutenção de diversas doenças (Juhasz et al., 2010; Yu, Fu & Wang, 2012). Estudos em animais revelaram efeitos potentes do resveratrol na prevenção ou reversão de comprometimento cardíaco em hipertensão arterial sistêmica e obesidade induzidos (Thadapilly et al., 2010; Louis et al., 2012) além de relatarem melhora nos parâmetros metabólicos de resistência à insulina em animais com DM2 (Sharma et al., 2011; Do et al., 2012).

O resveratrol pode ter um efeito antioxidante contra o estresse oxidativo em algumas doenças crônicas, como DM e doença cardiovascular (Brasnyo et al., 2011; Bhatt, Thomas & Nanjan, 2012). Partindo do pré suposto de que a suplementação com resveratrol pode ter efeito antidiabético, com potencial melhora da resistência à insulina, redução da glicose plasmática e estresse oxidativo, o presente estudo tem por objetivo revisar sobre os efeitos da suplementação com resveratrol em pacientes com DM2.

2. Metodologia

O presente estudo, trata-se de uma revisão sistemática, de natureza qualitativa (Pereira et al. 2018), pesquisada nas bases de dados PubMed, Lilacs e Medline, utilizando o cruzamento entre os descritores “Resveratrol” and “Diabetes *Mellitus*”, no período de publicação de 2011 a 2019, na língua inglesa. Para coleta dos dados, foi utilizado o

acrônimo PICOS (*population, intervention, comparison, outcome e study design*), no qual foi definido como população em foco os pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, intervenção como o uso de resveratrol, grupo de comparação como o não uso de resveratrol, e os desfechos como melhora do controle glicêmico, sensibilidade a insulina e estresse oxidativo. Assim, elaborou-se o seguinte questionamento: “Quais são os possíveis efeitos da suplementação com resveratrol por pacientes com DM2?”.

Foram considerados elegíveis para inclusão na revisão estudos originais do tipo ensaio clínico randomizado realizados com indivíduos adultos e idosos com DM tipo 2, que tenham feito uso da suplementação com resveratrol e publicados na língua inglesa. Foram excluídos artigos não-originais (revisões, editoriais, cartas, comentários e capítulos de livros), artigos em outro idioma que não a língua inglesa, estudos realizados em animais ou in vitro, em gestantes, lactentes ou indivíduos com idade inferior a 18 anos.

A seleção dos artigos foi realizada por dois avaliadores independentes e, no caso de discordâncias, um terceiro examinador foi convocado para o consenso final. Os artigos encontrados foram inicialmente avaliados quanto ao título, a fim de se perceber qual o objeto da pesquisa. Posteriormente, os trabalhos remanescentes tiveram seus resumos analisados para se verificar qual o objetivo e metodologia da pesquisa. Por fim, os artigos que restaram foram lidos e analisados na íntegra e suas informações foram dispostas em um quadro, incluindo ano de publicação, autores, tipo de estudo, descrição da amostra/ intervenção, objetivo do estudo, resultados, limitações e conclusão. A busca de artigos ocorreu em novembro de 2019. Não houve publicação prévia de protocolo da revisão.

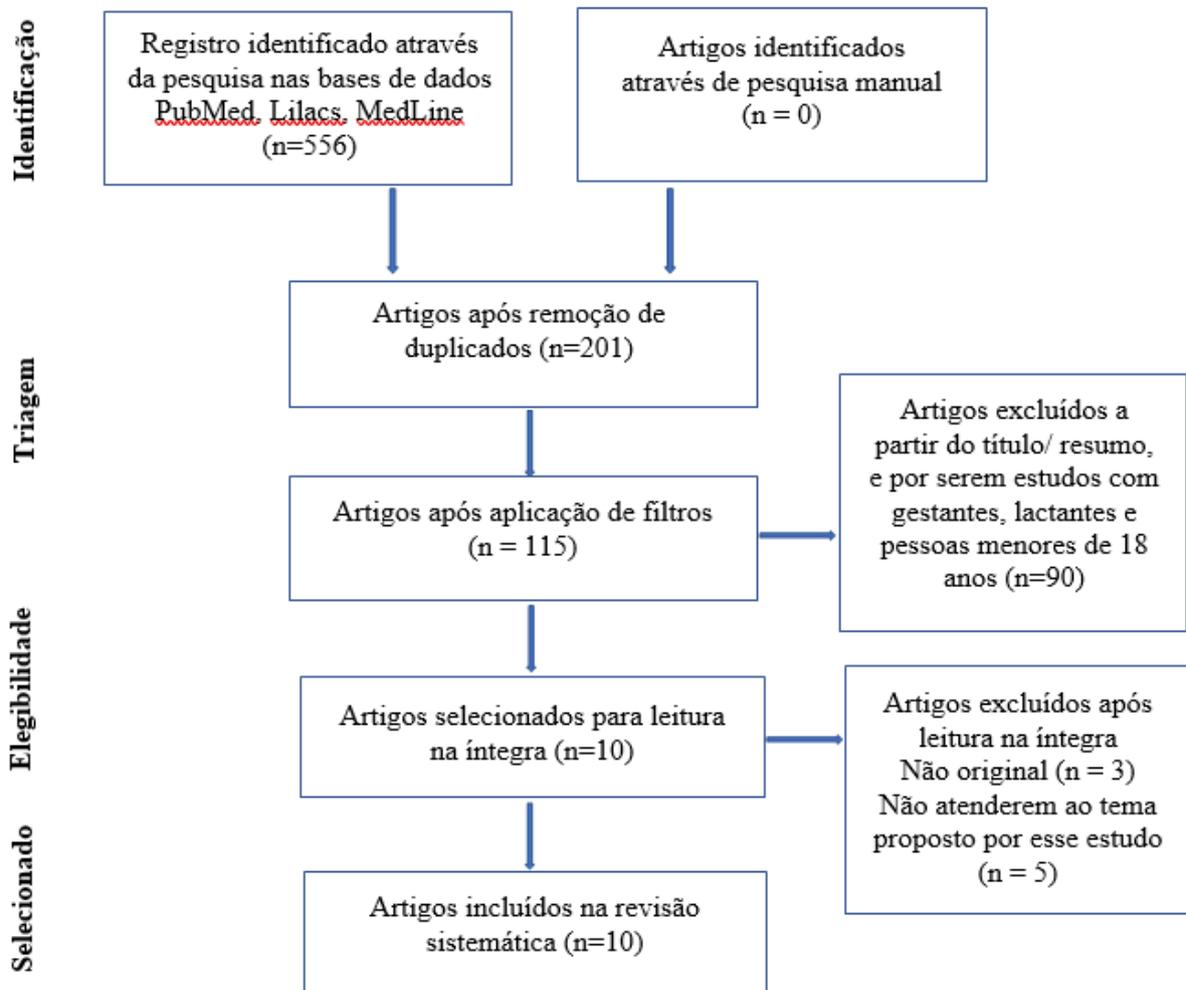
O presente estudo não apresentou necessidade de submissão e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, visto que os artigos manipulados são de livre acesso e não apresentam dados sigilosos. Os demais aspectos éticos foram respeitados, na medida em que todos os artigos utilizados foram devidamente referenciados com seus respectivos autores.

3. Resultados

Foram encontrados 115 ensaios clínicos publicados na íntegra sendo que nenhum foi obtido de forma manual. Desses, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 foram inclusos na revisão. Não foi possível a realização de metanálise pela variabilidade dos desfechos encontrados. O fluxograma do processo de seleção dos artigos segundo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) está detalhado na Figura 1.

Os estudos analisados verificaram os efeitos da suplementação com resveratrol em indivíduos acometidos por DM2, descritos no Quadro 1. Os estudos apresentaram de 17 a 179 participantes. O tempo de intervenção dos estudos analisados foi entre 4 e 26 semanas, a dosagem utilizada variou entre 5mg a 1g.

Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos para a revisão.



Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

Quadro 1 - Descrição dos artigos analisados nesta revisão sistemática. Fortaleza, 2019.

| Autores/Ano/ Tipo de estudo | Descrição da amostra/Intervenção | Objetivos | Resultados | Limitações | Conclusão |
|---|---|--|--|---|--|
| BRASNYÓ et al., (2011) Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado | 19 pacientes com DM2, sexo masculino maiores de 18 anos. GI: n=10; GC: n=9. Dosagem utilizada: 5mg (2x/dia). Tempo de intervenção: 4 semanas. | Determinar se o Resveratrol melhora a sensibilidade a insulina. | Ao final do período de intervenção, houve uma redução significativa na resistência à insulina, bem como na excreção urinária de orto-tirosina e aumento de pAkt, indicando uma redução do estresse oxidativo. Não foram observados efeitos nos parâmetros relacionados as células B. | Amostra reduzida. Estudo realizado apenas no sexo masculino. Tempo de intervenção reduzido. | O presente estudo mostra que o resveratrol melhora a sensibilidade à insulina em pacientes com DM2. |
| BHATT et al., (2012) Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado | 57 pacientes, ambos os sexos, faixa etária de 30 a 70 anos. GI: n=28; GC: n=29. Dosagem utilizada: 250mg/dia. Tempo de intervenção: 13 semanas. | Avaliar o impacto da suplementação oral de resveratrol sobre o controle glicêmico e fatores de risco associados. | GC recebeu apenas hipoglicemiantes orais, enquanto o GI recebeu resveratrol e hipoglicemiantes orais. Os resultados revelam que a suplementação de resveratrol por 3 meses melhora a média da HbA1c (média ± DP, 9,99 ± 1,50 vs 9,65 ± | Estudo realizado apenas com uma etnia (indianos). | A suplementação oral com resveratrol apresentou efeitos benéficos quanto ao controle glicêmico e fatores de risco associados, sendo considerado uma possível terapia |

| | | | | | |
|--|---|---|--|--|---|
| | | | 1,54; P<0,05), P.A sistólica (média ± DP, 139,71 ± 16,10 vs 127,92 ± 15,37; P <0,05), colesterol total (média ±DP, 4,70 ± 0,90 vs 4,33 ± 0,76; P <0,05) e proteína total (média ± DP, 75,6 ± 4,6 vs 72,3 ± 6,2; P<0,05). | | adjuvante eficaz no tratamento do DM2. |
| MOVAHED et al., (2013) / Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado. | 64 pacientes, ambos os sexos, faixa etária de 20 a 65 anos. GC: n=31; GI: n=33. Dosagem utilizada: 1g/dia. Tempo de intervenção: 6 semanas. | Avaliar a eficácia do resveratrol na redução da glicose sanguínea na presença de tratamento antidiabético em pacientes com DM2. | O tratamento com resveratrol diminuiu significativamente (P<0,0001) a P.A sistólica, GJ, HbA1c, insulina e resistência à insulina, enquanto o HDL-C (P<0,0001) foi significativamente aumentado, aos seus níveis iniciais. Por outro lado, GC teve aumento discreto da GJ e LDL quando comparado seus níveis iniciais. Marcadores de função hepática e renal permaneceram inalterados no grupo de intervenção. | Tempo de intervenção reduzido. | A suplementação com resveratrol na presença da medicação antidiabética demonstrou grande benefício quanto a redução da glicose sanguínea, HbA1c, e resistência à insulina, bem como melhora nos níveis de HDL. A dosagem de 1g/d, não resultou em efeitos adversos ao paciente. |
| BASHMAKOV et al., (2014) / Ensaio | 24 pacientes, ambos os sexos, faixa entre 47 e 65 | Avaliar o efeito do resveratrol sobre os | Redução no tamanho da úlcera diabética foi melhor | Amostra e Tempo de intervenção reduzido. | A suplementação com resveratrol promove |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| Clínico Duplo Cego Randomizado. | anos. GC: n=10; GI: n=14. Dosagem utilizada: 50mg/ 2x/dia. Tempo de intervenção: 8 semanas. | pacientes DM2 que foram recém-diagnosticados com úlceras de pé diabético. | observado no GI (3,13cm ao final da intervenção, P=0,000) em comparação ao GC (2,10cm, P=0,002). GI teve um melhor desempenho no teste de pressão do pé (P=0,06), GC (P=0,96) | Estudo realizado apenas com uma etnia (norte-africanos). | redução do tamanho da úlcera do pé, além de uma melhora nos níveis de pressão plantar. |
| JAVID et al., (2016) / Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado | 43 pacientes, ambos os sexos, faixa etária de 30 a 60 anos. GC: n=22; GI: n=21. Dosagem utilizada: 480mg/dia. Tempo de intervenção: 4 semanas. | Avaliar os efeitos do resveratrol associado ao tratamento odontológico, sobre os níveis de glicemia, insulina, resistência à insulina, triglicérides e marcadores periodontais em pacientes com DM2 e doença periodontal. | Os níveis séricos médios de insulina de jejum e resistência à insulina foram significativamente menores (p=0,02) no GI em comparação ao GC (10,42 ± 0,28 e 10,92 ± 0,9; 3,66± 0,97 e 4,49 ± 1,56, respectivamente). Houve uma diferença significativa na profundidade média da bolsa (lesão periodontal) entre o GI e GC (2,35 ± 0,6 e 3,38 ± 0,5, respectivamente) após a intervenção. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis médios de GJ e TGs entre os grupos. | Tempo de intervenção reduzido. | Infere-se que a suplementação com resveratrol possa ser benéfica como terapia adjuvante, juntamente com o tratamento periodontal não cirúrgico na resistência à insulina e melhorando o estado periodontal entre os pacientes com DM2 e doença periodontal. |
| WONG et al., (2016) / | 36 pacientes, ambos os sexos, faixa etária entre | Avaliar qual dosagem seria mais | A ultrassonografia transcraniana foi usada | Amostra e tempo de intervenção reduzidos. | A melhora da resposta cerebrovascular pode |

| | | | | | |
|--|---|--|--|---|---|
| <p>Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado</p> | <p>40 e 80 anos. GI: n=36. Dosagens utilizadas: 0, 75, 150 e 300mg, em intervalos semanais. Tempo de intervenção: 4 semanas.</p> | <p>eficaz para melhorar a RCV em pacientes com DM2.</p> | <p>para avaliar a RVC tanto antes como 45 minutos após o tratamento. O consumo de resveratrol aumentou a RVC para cada dose do placebo foram $13,8 \pm 3,5\%$ para 75mg (P = 0,001), $8,9 \pm 3,5\%$ para 150mg (P = 0,016) e $13,7 \pm 3,3\%$ para 300mg (P <0,001).</p> | <p>Presença de um só grupo.</p> | <p>ser atingida com doses baixas de resveratrol. Os benefícios sustentados do uso do mesmo referente as circulações sistêmicas e cerebrais e seu potencial para melhorar a função cognitiva no DM2 com regimes de dosagem crônicos devem ser avaliados.</p> |
| <p>TIMMERS et al., (2016) / Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado</p> | <p>17 pacientes, sexo masculino, com idade entre 40 e 70 anos, com DM2 bem controlada. GI: n=17. Dosagem utilizada: 150mg/dia. Tempo de intervenção: 4 semanas.</p> | <p>Determinar se a suplementação com resveratrol pode melhorar a sensibilidade a insulina em indivíduos DM2.</p> | <p>O perfil de glicemia plasmática foi semelhante para o placebo e para as condições de resveratrol. Tanto no estado de baixa e alta de insulina, os níveis de glicose foram fixados, 5 mmol/L. A produção de glicose hepática sob condições de baixa estimulação de insulina também foi semelhante entre as duas condições.</p> | <p>Amostra e tempo de intervenção reduzidos. Realizado apenas com o sexo masculino. Pacientes em uso de medicação hipoglicemiante, o que pode vir a alterar o efeito da intervenção. Presença de um só grupo.</p> | <p>A suplementação com resveratrol não melhora a sensibilidade à insulina hepática ou periférica, dos pacientes com DM2.</p> |
| <p>BO et al., (2016)</p> | <p>179 pacientes, ambos os</p> | <p>Investigar se a</p> | <p>Ocorreu uma redução de</p> | <p>A maioria dos</p> | <p>A suplementação</p> |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| <p>/ Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado</p> | <p>sexos, com idade ≥ 40 anos, com DM2. GI: n=179. Dosagem utilizada: 500mg/d e 40mg/d. Tempo de intervenção: 26 semanas</p> | <p>suplementação de resveratrol em duas dosagens distintas pode reduzir as concentrações PCR e melhorar o padrão metabólico de pacientes com DM2.</p> | <p>5,6% no (Resv 40mg) e 15,9% (Resv 500mg) para as concentrações médias de PCR, mas, não foram encontradas diferenças significativas em relação ao placebo. Não houve diferença significativa em peso, IMC, C.C, P.A, IL-6, GJ, HbA1c, insulina, HOMA-IR, peptídeo C, AST, ALT, GGT, ácido úrico, adiponectina em ambos os grupos de Resveratrol vs Placebo.</p> | <p>participantes eram pacientes que faziam uso de estatinas ou metformina, cujos efeitos podem interagir com os do resveratrol podendo ter afetado os resultados. Presença de um só grupo.</p> | <p>pelo período de 6 meses com 40 mg/dia ou 500mg/dia de resveratrol não reduziram as concentrações de PCR, nem melhoraram o padrão metabólico dos pacientes DM2.</p> |
| <p>BO et al., (2017) / Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado</p> | <p>179 pacientes, ambos os sexos, com idade ≥ 40 anos, com DM2. GI: n=192. Dosagem utilizada: 500mg/d e 40mg/d. Tempo de intervenção: 26 semanas</p> | <p>Determinar se a suplementação de duas doses de resveratrol (500 e 40 mg/dia) tem um impacto sobre os valores de PTX3, bem como variação no TAS em pacientes com DM2.</p> | <p>Verificou-se elevação de PTX3 de 4,7% (Resv 40mg); 26,3% (Resv 500mg) e redução de 8,0%(placebo). Um aumento nos valores de TAS nos braços de resveratrol (1,4 e 6,4% para Resv 40 e Resv 500, respectivamente), e placebo (-8,9%) foram observados.</p> | <p>As concentrações plasmáticas de resveratrol ou seus metabólitos não foram medidos, a exposição real à substância não pode ser determinada.</p> | <p>A suplementação de resveratrol aumentou os níveis de PTX3 e TAS de maneira dose-dependente em pacientes com DM2.</p> |
| <p>SEYYDEBRAHIMI</p> | <p>48 pacientes, ambos os</p> | <p>Investigar se a</p> | <p>Em comparação com o</p> | <p>Tempo de intervenção</p> | <p>Houve redução de</p> |

| | | | | | |
|---|--|--|---|------------------|--|
| <p>et al., (2018) /Ensaio Clínico Duplo Cego Randomizado</p> | <p>sexos, com idade entre 30 e 70 anos. GI: n=23 GC: n=25. Dosagem utilizada: 400mg 2x/dia. Tempo de intervenção: 8 semanas.</p> | <p>suplementação de resveratrol afeta marcadores de estresse oxidativo em pacientes DM2.</p> | <p>GC, o resveratrol reduziu o teor de carbonilo da proteína plasmática e aumentou significativamente a capacidade antioxidante total do plasma. Além disso, a expressão de genes antioxidantes (Nrf2 e SOD) aumentou significativamente após o consumo de resveratrol.</p> | <p>reduzido.</p> | <p>marcadores de estresse oxidativo no plasma dos pacientes com DM2, após a suplementação com resveratrol.</p> |
|---|--|--|---|------------------|--|

* **Akt:** Proteína quinase B; **AMPK:** Proteína quinase ativada por AMP; **ALT:** Alanina aminotransferase; **AST:** Aspartato aminotransferase; **CC:** Circunferência da Cintura; **DM2:** Diabetes Mellitus tipo 2; **ERO:** Espécies Reativas de Oxigênio; **GC:** Grupo controle; **GGT:** gama-glutamiltanspeptidase; **GI:** Grupo de intervenção; **GJ:** Glicemia de Jejum; **HbA1c:** Hemoglobina Glicada; **HDL:** Lipoproteína de Alta Densidade **HOMA-IR:** Avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina; **IL-6:** Interleucina 6; **IMC:** Índice de Massa Corporal; **NOS:** Óxido Nítrico sintase; **Nrf2:** Fator nuclear eritroide 2-relacionado ao fator 2; **PA:** Pressão Arterial; **pAkt:** Proteína quinase fosforilada B; **PBMC:** Células mononucleares do sangue periférico; **PCR:** Proteína Creativa; **PTX3:** Pentraxina 3; **RVC:** Resposta Cerebrovascular; **SOD:** Superóxido dismutase; **TAS:** Estado antioxidante total; **TGs:** Triglicérides. **Fonte: Os autores (2019).**

4. Discussão

Evidências confirmam que o estresse oxidativo exerce um papel crucial na etiologia e ou progressão de diversas doenças dentre elas o DM (Dalle-donne, et al., 2003). Dados oriundos de estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que o resveratrol exerce os efeitos antioxidantes por meio de modulação de fatores-chave envolvidos no estresse oxidativo (Schmatz et al., 2012; Souf, Mohammad & Ahmadieh, 2012).

Entretanto, estudos mais criteriosos sobre tais efeitos ainda são escassos, tornando o ensaio clínico realizado por Seyydebrahimi e colaboradores (2018) relevante quanto a essa temática, visto que o mesmo observou que houve uma redução nos marcadores de estresse oxidativo nos pacientes que suplementaram resveratrol. Tal efeito pode ser atribuído a uma elevação associado ao uso do resveratrol, de genes moduladores da resposta antioxidante, tais como Fator nuclear eritroide 2- relacionado ao fator 2(Nrf2) e Superóxido dismutase (SOD). A ativação do Nrf2 protege contra os danos mediados pelo DM, podendo ser adequada uma intervenção exógena para aumentar a sua atividade (Hahn, Oliveira & Bock, 2017).

Corroborando com tal resultado, um ensaio clínico randomizado com 20 adultos saudáveis conduzido por Ghanim e colaboradores (2010) dispunham que a suplementação de resveratrol (40mg/dia) por 6 semanas diminuiu o nível de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) em células mononucleares. Um estudo verificou que a suplementação de 150 mg/dia de resveratrol por 28 dias aumentou significativamente o nível reduzido de glutathiona (GSH) em adultos obesos (Groote et al., 2012). Imamura e colaboradores (2017) relataram que 100 mg de resveratrol por 12 semanas em 50 pacientes com DM2 levaram a uma diminuição no nível sérico de metabólitos reativos de oxigênio.

Uma possível ação do resveratrol no que diz respeito a redução de quadros inflamatórios foi relatado em um estudo realizado por Bo et al., (2017) que constataram um aumento da substância endógena Pentraxina 3 (PTX3), a qual exerce um papel anti-inflamatório no organismo humano. Entretanto, pacientes acometidos por DM2 com um longo tempo de doença provavelmente apresentam um estado pró-inflamatório de baixo grau crônico, que pode ser menos sensível a essa suplementação, visto que a inflamação crônica subclínica é uma característica comum no curso natural do DM (Lontchi-yimagou et al., 2013).

Ao tratar-se de mudanças no padrão metabólico de pacientes DM2 em tratamento com resveratrol, em um ensaio clínico com 179 pacientes com DM2, usando duas dosagens distintas de resveratrol (40mg e 500mg/dia) constata que em nenhuma das intervenções foram

observados valores de redução estatisticamente significativos no padrão metabólico destes pacientes, foram avaliados peso, Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura(CC), Pressão Arterial (PA), Interleucina 6 (IL-6), Glicemia de Jejum (GJ), Hemoglobina Glicada (HbA1c), insulina, Avaliação do Modelo Homeostático de Resistência à Insulina (HOMA-IR), peptídeo C, Aspartato Aminotransferase (AST), Alanina Aminotransferase (ALT), Gama-glutamiltanspeptidase (GGT), ácido úrico e adiponectina (Bo, et al., 2016). Contudo, diversos estudos mostram ação positiva quanto a parâmetros relacionados a obesidade, como: peso, IMC, CC, tendo estes uma relação com o DM.

Seyydebrahimi e colaboradores (2018) revelaram que o peso e o IMC tendiam a diminuir com o tratamento com resveratrol. Resultado semelhante foi observado em 24 pacientes com síndrome metabólica, sob o uso de 500 mg de resveratrol três vezes por dia durante 90 dias apresentaram redução significativa de peso, IMC, massa gorda e CC (Méndez-del villar, et al., 2014). Em concordância com tal resultado, Faghihzadeh et al., (2014) relataram melhorias no peso, IMC e CC de 50 pacientes com sobrepeso tratados com 500 mg/dia de resveratrol ou placebo por 12 semanas.

Tal efeito relacionado a melhora nos parâmetros referentes ao tecido adiposo, foram investigados em diversos estudos realizados em culturas de células e animais, sugerindo que o efeito antiadenopático do resveratrol é mediado pela supressão do centro de alimentação, inibindo a adipogênese (Kim et al., 2011), aumentando a oxidação de ácidos graxos (Lasa et al., 2012), induzindo a formação do adipócito marrom em tecido adiposo branco (Wang et al., 2015), aumentando a apoptose em adipócitos maduros (Yang et al., 2008), inibindo a lipogênese de novo e a absorção de ácidos graxos no tecido adiposo, aumentando a termogênese do tecido adiposo marrom e consequentemente, a dissipação de energia associada (Lagouge et al., 2008; Hu, Zhao & Chen, 2014).

Em discrepância com os achados citados anteriormente, Christenson et al., (2016) em uma revisão sistemática de oito ensaios clínicos, incluindo 208 participantes, demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas sobre o peso e o IMC entre os grupos resveratrol e placebo. Além disso, Elgebaly e colaboradores (2017), em recente revisão sistemática de quatro ensaios clínicos randomizados, denotaram que a suplementação de resveratrol não afeta os níveis de peso e IMC em pacientes com esteatose hepática não alcoólica. Em conjunto, tais indícios supõem que as evidências atuais são limitadas para apoiar a eficácia da suplementação de resveratrol no manejo de características metabólicas relacionadas ao diabetes.

O efeito de redução da glicose sanguínea atribuído ao uso do resveratrol foi observado em ratos diabéticos, podendo tal efeito está associado com uma ativação induzida pelo resveratrol, da Proteína quinase B (Akt) e óxido nítrico sintase endotelial (Thirunavukkarasu et al., 2007; Rivera et al., 2009). A fosforilação da Akt é conhecida por ser uma etapa importante da sinalização da insulina (Avogaro et al., 2008). Estudos realizados com seres humanos apontam que o efeito redutor da resistência à insulina do resveratrol também ocorre através da ativação da via de sinalização de Akt (Evans, Maddux & Goldfine, 2005).

Estudos levantam a hipótese de uma possível interação entre o resveratrol e a metformina, no tocante aos níveis de resistência à insulina (Movahed et al., 2013). Timmers e colaboradores (2016) associaram a suplementação com resveratrol e o uso de hipoglicemiante, a fim de avaliar uma possível melhora na sensibilidade à insulina de pacientes diabéticos, constatou que não houve resultado favorável, visto que não melhorou a sensibilidade a insulina hepática ou periférica dos mesmos. Um dos mecanismos levantados para explicar em parte tal suposição é a influência recentemente apreciada da metformina na composição da microbiota intestinal, visto que a microbiota intestinal é um dos locais de maior importância para a metabolização do resveratrol (Maratos-flier, 2013; Lee & Ko, 2014). Com isso, pode-se entender que alterações na microbiota, provindas do uso de medicações hipoglicemiantes, poderiam afetar o metabolismo do resveratrol e, conseqüentemente, sua atuação na melhora da resistência à insulina (Bode et al., 2013).

Bhatt e colaboradores (2012) verificaram a redução da glicemia sanguínea em pacientes DM2, embora não significativamente em pacientes suplementados por um período de três meses com 250mg de resveratrol ao dia. O mecanismo do efeito hipoglicemiante do resveratrol ainda não está suficientemente claro, embora processos como o seu efeito de ligação nos receptores de sulfoniluréia e sua capacidade de bloquear os canais K^+ sensíveis à adenosina trifosfato pancreático na célula β e canais K^+ dependentes de voltagem similar à glibenclamida, que exerce um papel bloqueador de canal, estimulando a secreção de insulina, foram relatados (Chen et al., 2007).

Também foi referido que o resveratrol ativa potencialmente a proteína Sirtuin 1 (SIRT1) produzindo um efeito benéfico na homeostase da glicose e na sensibilidade à insulina (Jiang, 2008; Sharma et al., 2011). Em contrapartida aos resultados citados anteriormente, um estudo realizado por Movahed et al., (2013) com 64 pacientes suplementados com 1g de resveratrol por 6 semanas demonstrou benefícios quanto a redução da glicose sanguínea, HbA1c e resistência à insulina, além de uma melhora nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL).

Ao tratar-se de complicações locais oriundas do DM, é válido citar a Síndrome do pé diabético, que se origina da interação entre prejuízo na regeneração tecidual, vasculopatia, neuropatia e inflamação tais fatores provenientes da resistência à insulina (Bashmakov, Assaad-Khalil & Petyaev, 2011). Um estudo realizado por com 24 pacientes recém diagnosticados com úlceras de pé diabético durante 8 semanas, constatou que ao final do período de intervenção com dose de 100mg/dia de resveratrol, houve uma redução do tamanho da úlcera do pé, além de uma melhora no nível de pressão plantar, sendo pertinente ressaltar que a utilização do resveratrol foi complementar ao regime terapêutico tradicional (Bashmakov, Assaad-khalil & Abou, 2014).

Tal resultado pode ser devido a possível ativação pelo resveratrol da proteína SIRT1 implicando na restauração da sensibilidade à insulina, microcirculação, regeneração de tecidos, função dos nervos periféricos e produção de citocinas (Bashmakov, Assaad-Khalil & Petyaev, 2011).

Dentre as variadas funções atribuídas ao resveratrol, está sua ação antimicrobiana e anti-inflamatória, as quais podem desempenhar um papel significativo no tratamento da doença periodontal (Timmers, Hesselink & Schrauwen, 2013), que exerce uma via de mão dupla com o DM, estudos apontam uma relação entre as duas patologias, visto que o DM pode aumentar o risco de doença periodontal e vice-versa (Grover & Luthra, 2013). Foi relatado que a prevalência de periodontite grave é de aproximadamente 39 a 59,6% maior em pacientes com diabetes comparado a pacientes sem diabetes (Daniel et al., 2012). O risco de doença periodontal é três vezes maior em indivíduos com diabetes do que em indivíduos que não apresentam tal distúrbio (Stanko, & Izakovicova, 2014).

A doença periodontal é um processo inflamatório, cujo leucócitos penetram no endotélio dos tecidos periodontais inflamados. Acredita-se que o principal fator que instiga a inflamação seja a infecção por patógenos orais. O LPS bacteriano induz a adesão de leucócitos no endotélio do tecido periodontal através das moléculas pegajosas. O resveratrol pode inibir o LPS bacteriano, o mecanismo sugerido para a inibição do LPS pelo resveratrol é a não ativação do fator-kB nuclear (Tamaki et al., 2014). Um estudo realizado com 43 pacientes com DM2 e doença periodontal, constatou que a suplementação com resveratrol pode ser benéfica como terapia coadjuvante, associado ao tratamento periodontal não cirúrgico (Javid et al., 2016).

Muito se fala sobre as complicações sistêmicas oriundas do DM2, entretanto o impacto da disfunção microvascular no cérebro e o comprometimento cognitivo nesta população, é menos reconhecido. Um mecanismo subjacente atribuído ao comprometimento

cognitivo de pacientes com DM2, é a hipoperfusão crônica cerebral atribuída a quadros de hiperglicemia, além de disfunção endotelial na microvasculatura do cérebro (Glodzik et al., 2013). Estudos apontam um resultado favorável do resveratrol sobre o fluxo sanguíneo cerebral, e aumento dos níveis da capacidade de perfusão e acoplamento neurovascular (Kennedy et al., 2010; Witte et al., 2014). Entretanto a maioria dos estudos que se propõe a avaliar o uso do resveratrol tem sido severamente criticado devido a amostras pequenas bem como tempo reduzido de intervenção, o que reduz consideravelmente os resultados com estatística significativa (Tomé-carneiro, et al., 2013)

5. Conclusão

Apesar da utilidade e vantagens do resveratrol como antioxidante, mais estudos com duração maior e diferentes dosagens de utilização do mesmo como suplementação são necessários, com o objetivo de conjecturar a eficácia desse polifenol no manejo do DM2. Embora isso possa dificultar a extrapolação dos resultados para a prática clínica, acredita-se nos efeitos potencialmente benéficos da suplementação de resveratrol em pacientes com DM2. Embora as evidências ainda sejam controversas quanto a real eficácia do resveratrol sobre os padrões metabólicos de indivíduos com DM2, no tocante a melhora da sensibilidade a insulina e a redução dos níveis de glicose sanguínea, não é descartada a utilização do resveratrol como adjuvante a terapia hipoglicemiante.

Tal resultado dá margem para elaboração de novos estudos que avaliem de forma mais específica os efeitos do resveratrol em pacientes com DM2, estudos com uma amostra maior de pacientes, que realizem a intervenção por um período maior de tempo, afim de se padronizar uma dosagem que demonstre melhor resultado nesta população, com isso deixando mais viável a aplicação na prática clínica.

Referências

American Diabetes Association-ADA. (2019). Classification and Diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 42 (Supl1), 513-528. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/Diretriz-2019-ADA.pdf>

Avogaro, A., Kreutzenberg, S. V., & Fadini, G. (2008). Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 82:S94–S101. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.09.021>

Bashmakov, Y. K., Assaad-Khalil, S., & Petyaev, I. M. (2011). Resveratrol may be beneficial in treatment of diabetic foot syndrome. *Medical Hypotheses*, 77(3), 364–367. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.05.016>

Bashmakov, Y. K., Assaad-khalil, S. H., Abou seif, M., Udumyan, R., Megallaa, M., Rohoma, K. H., et al. (2014). Resveratrol Promotes Foot Ulcer Size Reduction in Type 2 Diabetes Patients. *ISRN Endocrinology*, 2014:1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/816307>

Bhatt, J. K., Thomas, S., & Nanjan, M. J. (2012). Resveratrol supplementation improves glycemic control in type2 diabetes mellitus. *Nutrition Research*. 32(7), 537–541. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.06.003>

Bo, S., Ponzio, V., Ciccone, G., Evangelhista, A., Saba, F., Goitre, I., et al. (2016). Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacological Research*, 111:896–905. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.010>

Bo, S., Ponzio, V., Evangelista, A., Ciccone, G., Goitre, I., Saba, F., et al. (2017). Effects of 6 months of resveratrol versus placebo on pentraxin 3 in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. *Acta Diabetologica*. 54(5),499–507. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0977-y>

Bode, L.M., Bunzel, D., Huch, M., Cho, G.S., Ruhland, D., Bunzel, M., et al. (2013). In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am J Clin Nutr*, 97(2), 295–309. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.049379>

Brasnyo, P., Molnar, G.A., Mohás, M., Marko, L., Laczy, B., Cseh, J., et al. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 106(3), 383-389. <https://doi.org/10.1017/S0007114511000316>

Chen, W.P., Chi, T.C., Chuang, L.M., & Su, M. (2007). Resveratrol enhances insulin secretion by blocking KATP and KV channels of beta cells. *Eur J Pharmacol*, 568(1-3), 269–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.04.062>

Christenson, J., Whitby, S. J., Mellor, D., Thomas, J., McKune, A., Roach, P. D., et al. (2016). The effects of resveratrol supplementation in overweight and obese humans: a systematic review of randomized trials. *Metab Syndr Relat Disord*, 14(7), 323–333. <https://doi.org/10.1089/met.2016.0035>

Dalle-donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., & Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Rev.Clin Chim Acta*. 329(1-2), 23–38. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00003-2](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00003-2).

Daniel. R., Gokulanathan, S., Shanmugasundaram, N., Lakshmigandhan, M., & Kavin, T. (2012). Diabetes and periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci*, 4(2), 280–282. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100251>

Do, G. M., Jung, U. J., Park, H. J., Kwon, E. Y., Jeon, S. M, McGregor, R. A., et al. (2012). Resveratrol ameliorates diabetes-related metabolic changes via activation of AMPactivated protein kinase and its downstream targets in db/db Mice. *Molecular Nutrition & Food Research*.56(8),1282–1291. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200067>

Elgebaly, A., Radwan, I. A., Aboelnas, M. M., Ibrahim, H. H., Eltoomy, M. F. M, Atta, A. A, et al. (2017). Resveratrol supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*, 26(1),59–67. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.261.ely>.

Evans, J. L., Maddux, Ba., & Goldfine, I. D. (2005). The molecular basis for oxidative stress induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*, 7(7), 1040–1052. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040>

Faghihzadeh, F., Adibi, P., Rafei, R., & Hekmatdoost, A. (2014). Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res*, 34(10):837–843. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.09.005>

Ghanim, H., Sai, C. L., Abuaysheh, S., Korzeniewski, K., Patnaik, P., Marumganti, A., et al. (2010). An Antiinflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of *Polygonum Cuspidatum* Containing Resveratrol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95(9),1–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-482>

Glodzik, L., Randall, C., Rusinek, H., & de Leon, M. J. (2013). Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in Alzheimer’s disease. A review. *Journal of Alzheimer's disease*. 35(3),427-40. <https://doi.org/10.3233/JAD-122011>

Gregg, E. W., Sattar N., & Ali, M. K. (2016). The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 4(6), 537-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9)

Groote, D., Van bellegem, K., Deviere, J., Van Brussel, W., Mukaneza, A., Amininejad, L., et al. (2012). Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Rev. Ann Nutr Metab*. 61(1),15–24. <https://doi.org/10.1159/000338634>

Grover, H. S., & Luthra, S. (2013). Molecular mechanisms involved in the bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*, 17(3), 292–301. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.115642>

Hahn, G. F., Oliveira, J. R., & Bock, P. M. (2017). The role of factor 2 erythroid nuclear factor 2 (Nrf2) in diabetes mellitus. *Clin Biomed Res*. 37(3), 203-213.

Hu, P., Zhao, L., & Chen, J. (2014). Physiologically achievable doses of resveratrol enhance 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Eur J Nutr*, 54(4), 569–579. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0738-4>

Imamura, H., Yamaguchi, T., Nagayama, D., Saik, A., Shirai, K., & Tatsuno, I. (2017). Resveratrol ameliorates arterial stiffness assessed by cardio-ankle vascular index in patients

with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 58(4):577–583. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-373>

International Diabetes Federation. IDF Atlas. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017. Recuperado de https://www.diabetesatlas.org/em/resources/?gclid=CjwKCAjw19z6BRAYEiwAmo64LS_2q5VvWM1E-J

Javid, Z. A., Hormoznejad, R., Yousefimanesh, H., Zakerkish, M., Haghghi-zadeh, M. H., Dehghan, P., et al. (2016). The Impact of Resveratrol Supplementation on Blood Glucose, Insulin, Insulin Resistance, Triglyceride, and Periodontal Markers in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Periodontitis. *Phytotherapy Research*, 31(1),108–114. <https://doi.org/10.1002/ptr.5737>

Jiang, W.J. (2008). Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochem Biophys Res Commun*, 373(3), 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.06.048>

Juhász, B., Varga, B., Gesztelyi, K. A., Zsuga, J., & Tosaki, A. (2010). Resveratrol: a multifunctional cytoprotective molecule. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 11(8), 810–818. <https://doi.org/10.2174/138920110793262079>

Kennedy, D. O., Wightman, E. L., Reay, J. L., Lietz, G., Okello, E. J., Wilde. A., et al. (2010). Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr*, 91(6),1590-7. <https://doi.org/10.3233/JAD-122011>

Kim, S., Jin, Y., Choi, Y., & Park, T. (2011). Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. *Biochem Pharmacol*, 81(11),1343–135. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.03.012>

Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F., et al. (2006). Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*, 127(6):1109–22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.013>

Lasa, A., Churruca, I., Eseberri, I., Andres-Lacueva, C., & Portillo, M. P. (2012) Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res*, 56(10):1559–68. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100772>

Lee, H., & Ko, G. (2014). Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 80(19), 5935–43. <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-14>

Lontchi-yimagou, E., Sobngwi, E., Matsha, T. E., & Kengne, A. P. (2013) Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diabetes Rep*. 13:435–444. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0375-y>

Louis, X. L., Thandapilly, S. J., Mohankumar, S. K., Yu, L., Taylor, C. G., Zahradka, P., et al. (2012). Treatment with low- dose resveratrol reverses cardiac impairment in obese prone but not in obese resistant rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 23(9), 1163–9. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.06.010>

Maratos-flier, E. (2013) Metabolic disease puts up a fight: microbes, metabolism and medications. *Nature Medicine*, 19:1218–19. <https://doi.org/10.1038/nm.3373>

Méndez-del villar, M., González-ortiz, M., Martínez-abundis, E., Karina, G., Perez, R., & Valdez, R. L. (2014). Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord*, 12(10):497–501. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0082>

Movahed, A., Nabipour, I., Lieben, L. X., Thandapilly, S. J., Yu, L., Kalantarhormozi, M., et al. (2013). Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/851267>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Rivera, L., Moro, N. R., Zarzuelo, A., & Galisteo, M. (2009). Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats. *Biochem Pharmacol*, 77(6),1053–63. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.027>

Schmatz, R., Perreira, L.B., Stefanello, N., Mazzanti, C., Spanevello, R., Gutierrez, J., et al. (2012). Effects of resveratrol on biomarkers of oxidative stress and on the activity of delta aminolevulinic acid dehydratase in liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Rev. Biochimie*. 94(2), 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.08.005>

Seyyedebrahimi, S., Khodabandehloo, H., Nasliesfahani, E., & Meshkani, R. The effects of resveratrol on markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. (2018). *Rev.Acta Diabetol*. 55(4),341-353. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1098-3>

Sharma, S., Misra, C. S., Arumugam, S., Roy, S., Shah, V., Davis, J. A, et al. (2011). Antidiabetic activity of resveratrol, a known SIRT1 activator in a genetic model for type-2 diabetes. *Phytotherapy Research*. 25(1),67–73. <https://doi.org/10.1002/ptr.3221>

Souf, F. G., Mohammad-nejad, D., & Ahmadi H. (2012). Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor- κ B apoptosis pathway. *Rev. Pharmacol*. 64(6), 1505–14. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(12\)70948-9](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(12)70948-9)

Stanko, P., & Izakovicova Holla, L. (2014). Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. A review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(1), 35–38. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.005>

Tamaki, N., Campos, R. C. O., Inagaki, Y., Fukui, M., Nagata, T., & Ito, H. O. (2014). Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med*, 75,222–229. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.034>

Thadapilly, S. J., Wojciechowski, P., Behbahani, J., Louis, X. L., Yu, L., Juric, D., et al. (2010). Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure. *American Journal of Hypertension*. 23(2), 192–196. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.228>

Thandapilly, S. J., Louis, X. L., Yang, T., Stringer, D. M., Yu, L., Zhang, S., et al. (2011). Resveratrol prevents norepinephrine induced hypertrophy in adult rat cardiomyocytes, by activating NO-AMPK pathway. *European Journal of Pharmacology*. 668(1-2), 217–224.

Thirunavukkarasu, M., Penumathsa, S. V., Koneru, S., Juhasz, B., Zhan, L., Otani H, et al. (2007). Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med*, 43(5),720–729. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.004>

Timmers, S., De ligt, M., Phielix, E., Weijer, T. V., Hansen, J., Kornips, E M., et al. (2016). Resveratrol as Add-on Therapy in Subjects With Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 39(12),2211–17. <https://doi.org/10.2337/dc16-0499>

Timmers, S., Hesselink, M. K., & Schrauwen, P. (2013). Therapeutic potential of resveratrol in obesity and type 2 diabetes: new avenues for health benefits? *Ann N Y Acad Sci*, 1290(1),83–89. <https://doi.org/10.1111/nyas.12185>

Tomé-carneiro, J., Larrosa, M., González-sarrías, A., Barberan, A. T., Garcia, T., & Juan, C. (2013). Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des*, 19(34),6064–93. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990407>

Wang, S., Liang, X., Yang, Q., Fu, X., Rogers, C. J., Zhu, M., et al. (2015) Resveratrol induces brownlike adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) $\alpha 1$. *Int J Obes*, 39(6), 967–976. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.23>

Witte, A. V., Kerti, L., Margulies, D. S., & Floel, A. (2014). Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in

healthy older adults. *The Journal of Neuroscience*. 34(23),7862-70.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014>

Yang, J. Y., Della-fera, M. A., Rayalam, S., Ambati, S., Hartzell, D. L., Park, H. J, et al. (2008). Enhanced inhibition of adipogenesis and induction of apoptosis in 3T3-L1 adipocytes with combinations of resveratrol and quercetin. *Life Sci*, 82(20),1032–1039.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.03.003>

Yu, W., Fu, Y., & Wang, W. (2012). Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease. *Journal of Cellular Biochemistry*. 113(3), 752–759.
<https://doi.org/10.1002/jcb.23431>.

Porcentagem de contribuição de cada autor do manuscrito

Valéria Silva de Lima - 30%

Alane Nogueira Bezerra - 10%

Natasha Vasconcelos Albuquerque - 10%

Camila Pinheiro Pereira - 10%

Camila Moreira da Costa Alencar – 10%

Ana Thaís Alves Lima - 10%

Kelly Christine de Assis Ferreira - 20%