

FABIANA SANTOS PACHECO

**BENEFÍCIOS DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA
DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES
CARDIOVASCULARES**

FABIANA SANTOS PACHECO

**BENEFÍCIOS DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA
DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES
CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Instituição Anhanguera, como requisito parcial
para a obtenção do título de graduado Farmácia.

Orientador: Vitor Alexandre da Silva

FABIANA SANTOS PACHECO

**BENEFÍCIOS DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA DIABETES
E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Instituição Anhanguera, como requisito
parcial para a obtenção do título de graduado
Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Prof(a). Titulação Nome do Professor(a)

Taubaté-SP, dia de mês de 2021

PACHECO, Fabiana Santos. **BENEFÍCIOS DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DA DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES.** 2021. 23. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Anhanguera, Taubaté-SP, 2021.

RESUMO

Diabetes é considerada uma doença crônica causada pela insuficiência, não produção ou por falha na utilização da insulina, um importante hormônio pancreático que regula a glicose no organismo. Embora o Sistema Único de Saúde (SUS) distribua amplamente os medicamentos antidiabéticos, estes ainda não são capazes de prevenir completamente a ocorrência e prevenção das complicações do diabetes. Dessa forma, como parte adjuvante no tratamento da diabetes estão os medicamentos fitoterápicos, os quais possuem propriedades medicinais que auxiliam no tratamento de diversas doenças. Um fitoterápico muito utilizado no tratamento da diabetes é o resveratrol, que consiste em um composto fenólico, da classe dos estilbenos, que desempenha diversas propriedades biológicas. É conhecido por ser amplamente distribuído na natureza e sintetizado por diversas plantas em resposta a estressores externos e infecções. Suas principais fontes alimentares são uvas, vinho tinto, amendoim e manteiga de amendoim. Sendo assim, este trabalho objetivou, por meio de uma revisão bibliográfica, compreender os benefícios do uso do resveratrol para o tratamento da diabetes e suas complicações cardiovasculares, discutindo a utilização do Resveratrol no tratamento da diabetes e as possíveis complicações cardiovasculares desencadeadas pela doença, analisando os benefícios e o potencial terapêutico do Resveratrol para o tratamento da diabetes e suas complicações cardiovasculares e levantando dados científicos que sustentem o potencial farmacológico do Resveratrol como terapia viável.

Palavras-chave: Diabetes. Doenças cardiovasculares. Fitoterapia e diabetes Resveratrol.

PACHECO, Fabiana Santos. **BENEFITS OF RESVERATROL IN THE TREATMENT OF DIABETES AND ITS CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS.** 2021. 23. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Anhanguera, Taubaté-SP, 2021.

ABSTRACT

Diabetes is considered a disease caused by the insufficiency, non-production or failure to use insulin, an important pancreatic hormone that regulates glucose in the body. Although the Unified Health System (SUS) widely distributes antidiabetic drugs, they are still not able to completely prevent the occurrence and prevention of diabetes complications. Thus, as an adjuvant part in the treatment of diabetes are herbal medicines, which have medicinal properties that help in the treatment of various diseases. An herbal medicine widely used in the treatment of diabetes is resveratrol, which consists of a phenolic compound, from the stilbene class, which has several biological properties. It is known to be widely distributed in nature and synthesized by many plants in external stressors and infections. Its main food sources are grapes, red wine, peanuts and peanut butter. Therefore, this study aimed, through a literature review, to understand the benefits of using resveratrol for the treatment of diabetes and its cardiovascular complications, discussing the use of Resveratrol in the treatment of diabetes and the possible cardiovascular complications triggered by the disease, analyzing the benefits and therapeutic potential of Resveratrol for the treatment of diabetes and its cardiovascular complications and raising scientific data that support the pharmacological potential of Resveratrol as a viable therapy.

Keywords: Diabetes. Cardiovascular diseases. Herbal medicine and diabetes. Resveratrol.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	7
2. DIABETES MELLITUS (DM)	9
3. DIABETES E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES	12
4. USO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DO DIABETES	15
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. INTRODUÇÃO

Diabetes é considerada uma doença crônica causada pela insuficiência, não produção ou por falha na utilização da insulina, um importante hormônio pancreático que regula a glicose no organismo. Esse hormônio tem como funcionalidade quebrar as moléculas de glicose para transformá-la em energia que irá manter as células do corpo em atividade metabólica. Caso o organismo não seja capaz de quebrar essas moléculas de glicose, devido a não produção ou falha na utilização da insulina, o nível de glicose sanguínea aumenta, levando a hiperglicemia. Existem dois principais tipos de diabetes: o diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus do tipo I), que é caracterizada como doença auto-imune em que as próprias células do Sistema Imune reconhecem as células β -pancreáticas como algo estranho, destruindo-as, o que leva a deficiência de insulina no organismo e, conseqüentemente, o excesso de glicose no sangue; e o diabetes tipo 2 (Diabetes Mellitus do tipo II), causada pela falha na secreção de insulina, o que causa resistência à insulina, e, conseqüentemente, a hiperglicemia. Como o diabetes é considerada uma doença crônica, não possui cura, no entanto, existe tratamento. Além de que é uma doença que pode diminuir a qualidade de vida do indivíduo, sendo que existem outras doenças associadas, tais como cegueira, má circulação e complicações cardiovasculares.

Como parte adjuvante no tratamento da diabetes estão os medicamentos fitoterápicos, os quais possuem propriedades medicinais que auxiliam no tratamento de diversas doenças. Um fitoterápico muito utilizado no tratamento da diabetes é o resveratrol, que é encontrado em frutas como a uva, em cereais, alguns vegetais, legumes secos e bebidas derivadas de plantas, tais como chá, café e vinho. Muitos estudos mostram o benefício do uso do resveratrol no tratamento da diabetes, em que este fitoterápico pode atenuar a hiperglicemia e hiperinsulinemia, proteger o coração, reduzindo as conseqüências do diabetes tipo 1 e tipo 2.

Embora medicamentos antidiabéticos no Brasil estejam amplamente disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como insulinas humana NPH e humana regular, os medicamentos metformina; glibenclamida e glicazida ainda não são capazes de prevenir completamente a ocorrência e prevenção das complicações do diabetes. Por este viés, muitos pesquisadores têm cada vez mais se concentrado no desenvolvimento de terapias seguras, eficazes e economicamente vantajosas que

podem prevenir ou retardar a progressão do diabetes e suas complicações para desenvolver opções de tratamento mais viáveis, como os fitoterápicos e dentre eles o Resveratrol.

As expectativas de aplicação em pacientes humanos, no entanto, sofrem com a falta de evidências clínicas suficientes para apoiar esses efeitos benéficos. Dessa forma, a literatura carece de uma revisão que reúna os mais significativos estudos neste campo e forneça informações relevantes para os estudiosos da área.

Perante ao exposto, este trabalho teve como problema responder a seguinte questão: Quais os benefícios e complicações da aplicação terapêutica de Resveratrol comoterapia alternativa para o diabetes e o alívio de suas complicações cardiovasculares? Assim, este trabalho buscou compreender os benefícios do uso do resveratrol para o tratamento da diabetes e suas complicações cardiovasculares, discutindo a utilização do Resveratrol no tratamento da diabetes e as possíveis complicações cardiovasculares desencadeadas pela doença, analisando os benefícios e o potencial terapêutico do Resveratrol para o tratamento da diabetes e suas complicações cardiovasculares e levantando dados científicos que sustentem o potencial farmacológico do Resveratrol como terapia viável.

Sendo assim, este trabalho analisou pesquisas relatadas recentemente que descrevem os efeitos benéficos do resveratrol para o tratamento da diabetes, em uma tentativa de condensar as evidências destes estudos e fornecer suporte para o desenvolvimento futuro de novas terapias não convencionais para pacientes com diabetes, que serão tratadas nos seguintes capítulos: Capítulo I, trouxe a luz atualizações sobre o diabetes e seus diferentes tipos; capítulo II, complicações cardiovasculares causadas pelo diabetes; e capítulo III, uso do fitoterápico Resveratrol no tratamento do diabetes.

Para isso, foi realizada buscas na literatura dos dados dos últimos 30 anos cujo tema central foi a utilização do Resveratrol como tratamento para Diabetes e suas complicações cardiovasculares. A busca foi fundamentada em bancos de pesquisa e revistas de publicações científicas como "Pubmed", "SciELO" e "Google Scholar".

2. DIABETES MELLITUS (DM)

O diabetes é uma síndrome composta de doenças crônicas com sintomas, sinais e complicações semelhantes, mas com diferentes etiologias, e que é caracterizada pela insuficiência, não produção ou por falha na utilização da insulina pelo organismo, um importante hormônio pancreático que atua no metabolismo da glicose (ZACCARDI et al., 2016). Quando o organismo não é capaz de produzir ou utilizar de forma eficaz a insulina, ocorre um aumento dos níveis de glicose no sangue, o que é conhecido como hiperglicemia. As formas mais comuns de diabetes são o diabetes tipo 1, doença autoimune caracterizada pela destruição de Células β pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina; e diabetes tipo 2, causada por um defeito progressivo na secreção de insulina, na qual a resistência à insulina pode levar à hiperglicemia, além disso, ocorre resistência na utilização de insulina não permitindo a translocação do transportador de glicose (GLUT 4) para a membrana plasmática, fazendo com que o organismo utilize os lipídeos para a geração de energia (SCHMIDT, 2016).

Além da DM 1 e DM 2, existem outros tipos de diabetes, tais como o diabetes mellitus gestacional (GDM) que ocorre durante a gestação com intolerância de carboidratos, sendo considerado o distúrbio metabólico mais comum durante a gravidez com prevalência de 3 a 25% das gestações (LYRA, 2020). O distúrbio poderá ocorrer desde o início do período gestacional ou no decorrer da gestação. O GDM, é pancreáticas, isso ocorre pelas alterações hormonais ocasionada pela placenta levando a um quadro de hiperglicemia (YIN et al., 2020).

Zaccardi et al. (2016) revisou pelo menos 90 anos de pesquisas sobre a Diabetes Mellitus. Seus estudos demonstraram notáveis avanços na compreensão dos mecanismos da fisiopatologia do DM 1 e 2 que levam à hiperglicemia, o papel central da insulina na regulação do metabolismo da glicose e os possíveis tratamentos desenvolvidos ao longo das décadas.

Evidências crescentes sugerem que a hiperglicemia tem um efeito potente na oxidação do LDL e que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese de diabetes, na qual os radicais livres são formados desproporcionalmente pela oxidação da glicose, e degradação oxidativa das proteínas glicadas. Níveis elevados de radicais livres e o declínio simultâneo dos mecanismos de defesa antioxidante podem promover o desenvolvimento de complicações do

diabetes, levar a danos nas organelas e enzimas celulares, e desempenhar um papel importante na determinação de complicações vasculares (MARITIM; SANDERS; WATKINS, 2003).

De acordo com a Sociedade Brasileira do Diabetes (2020), cerca de 12 milhões de brasileiros sofrem com o diabetes, o Brasil atualmente ocupa o quarto lugar com maiores números de casos no mundo.

Diabetes é uma doença que acomete o mundo todo e estudos apontam estimativas que até 2045 o número de pessoas com diabetes em todo o mundo deve aumentar para 693 milhões, e que ao menos 49,7% da população mundial vive com diabetes sem ser diagnosticado. Além disso, foi estimado que em 2017 aproximadamente 5 milhões de mortes em torno do mundo foram atribuídas ao diabetes na faixa etária dos 20 a 99 anos, e que gasto global em saúde com pessoas com diabetes foi estimado em US\$ 850 bilhões naquele ano (CHO et al., 2018).

Segundo o Ministério da Saúde os principais sintomas do Diabetes Mellitus são: polifagia (aumento de fome), poliúria (aumento do volume urinário), polidipsia (sede), perda de massa corporal involuntária. Mas existem outros sintomas que podem levantar a suspeita clínica como fadiga (cansaço), fraquezas e infecção de repetição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A poliúria é um exemplo clássico do DM, sendo considerada um dos sintomas característicos do DM, pois aumenta o volume urinário do paciente, podendo levar até um quadro de desidratação. O aumento da sede, funciona como mecanismo de homeostasia, pois se o organismo está perdendo água, o aumento da sede faz com que aumente a ingestão, para não levar a uma desidratação (GRIMALDI, A).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020) para o diagnóstico da doença são realizados exames laboratoriais a glicemia de jejum, o teste de tolerância oral da glicose (TTOG) e a hemoglobina glicada (HbA1c). Para a glicemia em jejum é necessário o jejum de 8 horas anterior a coleta do sangue venoso e para considerar diabetes, o resultado deve ser valor acima de 126mg/dL.

Também de acordo com SDB (2020) o teste de tolerância oral da glicose (TTOG), tem por finalidade avaliar a resposta do organismo frente a uma sobrecarga de glicose. O teste é realizado administrando 75g de glicose dissolvida em água. O sangue venoso será coletado, no período inicial, 1 hora e 2 horas após a ingestão oral da glicose. Para considerar diabetes, o TTOG deve apresentar um valor acima de 140mg/dL.

O teste hemoglobina glicada (HbA1c) vai indicar a ligação não enzimática da glicose a fração A1C terminal NH₂ da hemoglobina, o que representa cerca de 80% da hemoglobina glicada total. Deste modo a HbA1c, tem como função avaliar a presença de glicose ligada a hemoglobina na corrente sanguínea no período de 3 a 4 meses. (MAGALHAES et al., 2011). Quando o resultado for até 5,7% de HbA1c, o paciente é considerado não diabético, já entre 5,7 a 6,5 % é considerado pré-diabético e acima de 6,5% é considerado diabético (BEM; KUNDE, 2006; MAGALHAES et al., 2011)

Há muito tempo o tratamento primário e convencional do diabetes consiste na utilização de drogas anti-diabéticas orais e injeção de insulina, que atuam na diminuição da hiperglicemia. Embora esses medicamentos sejam indispensáveis, ainda não conseguem atender integralmente às necessidades dos pacientes, incluindo a prevenção de complicações. O tratamento com insulina é o mais eficaz para o diabetes, mas está associado a muitos problemas como fobia de agulha, dor, protuberâncias cutâneas, reação alérgica, infecções comuns e estresse gerado a partir do regime difícil e de longo prazo (HUANG et al., 2020). Assim, o desenvolvimento de novas drogas moleculares para complicações diabéticas tornou-se o foco da ciência atual. Empagliflozina, por exemplo, é um fármaco de primeiro nível cuja eficácia já foi comprovada no tratamento de diabetes e suas complicações, apresentando menor risco de morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca, entretanto os custos de fabricação e aquisição desse medicamento ainda são altos no mundo, até mesmo no Brasil, país onde o fármaco é distribuído pelo SUS (STEINER, 2016).

O Sistema Único de Saúde (SUS) fornece medicamentos para o tratamento de diabetes, sendo eles as insulinas humana NPH e humana regular, os medicamentos metformina; glibenclamida e glicazida. Em 2020 foi incluído no SUS os medicamentos: empagliflozina e dapagliflozina, dois fármacos de mesma classe que apresentaram benefícios na redução da glicose e nas taxas do risco de mortalidade por causas cardiovasculares em pacientes diabéticos, sendo 41% menor com empagliflozina e 8% menor com dapagliflozina. Além disso, houve também redução na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (13,2%) e morte por qualquer causa (13,4%), em pacientes tratados com empagliflozina quando comparados à utilização de placebo.

3. DIABETES E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

Diabetes mellitus é uma desordem metabólica complexa cuja principal característica clínica é a hiperglicemia associada ao aumento do risco de doença microvascular e macrovascular. O diabetes traz consigo diversas complicações macrovasculares como por exemplo: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), necessidade de revascularização, doença vascular periférica e microvasculares (ex: retinopatia, nefropatia e neuropatia) que motivam muitos debates em torno do prognóstico destas complicações a fim de evitar a mortalidade precoce pela doença. Tendo como exemplo a retinopatia diabética (DR), que tem sido associada ao aumento do risco de mortalidade por eventos cardiovasculares (CV) em em todos os tipos de diabetes (KRAMER et al., 2011), e é uma complicação crônica microvascular comum do diabetes que ameaça todos os indivíduos acometidos com essa doença, levando à perda de visão ou cegueira que, se não tratada, a hiperglicemia torna-se um dos principais fatores conhecidos para levar ao desenvolvimento da retinopatia diabética. Outros fatores associados a retinopatia diabética são a hipertensão, dieta não favorável e a duração do diabetes (DOW et al., 2018).

Estudos que publicados na revista médica internacional de doenças cardiovasculares: *Arteriosclerosis, Trombose e Biologia Vasculare (ATVB)* mostram as causas e consequências do diabetes e lançam luz sobre alvos terapêuticos plausíveis, com estudos no nível de modelo celular/molecular e animal, para intervenção em seres humanos. Além disso esses relatórios esclareciam mais uma vez a patologia do diabetes e os danos vasculares, teciduais, metabólicos e a inflamação causados pela doença (SCHMIDT, 2016).

Em agosto de 2019, ocorreu a apresentação e publicação simultânea das novas edições das diretrizes sobre diabetes, pré-diabetes, gestão e prevenção da doença cardiovascular (DCV), construída em conjunto com a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD). Este guia estende a população diabética à pacientes de alto risco, definidos como a presença de DM2 por mais de 10 anos, com um ou mais fatores de risco (SCHMIDT, 2016).

Foi demonstrado que indivíduos diabéticos com complicação microvascular tiveram o risco de cardiopatia aumentado em 35% a 40%, e que o aumento do número de complicações microvasculares resultou em um aumento gradual no composto de mortes CV, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e

também em hospitalização por insuficiência cardíaca, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas. O Grupo de Trabalho de Diabetes e Obesidade da SEC discorre sobre existência do risco contínuo de pacientes diabéticos com obesidade desenvolverem insuficiência cardíaca, doença renal diabética e aterosclerose, o que pode levar à grandes eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral não fatal) e outros fenômenos aterotrombóticos. Segundo os autores, os medicamentos administrados na primeira etapa terapêutica minimizam esse risco através de diferentes mecanismos de ação (CAMPUZANO RUIZ et al. 2021).

Atualmente, cerca de 13 milhões de pessoas são diabéticas no Brasil, de acordo com os dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB, 2020). Essa doença é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares como: infartos, acidentes vasculares cerebrais (AVC) e entupimentos das artérias, principalmente as dos membros inferiores, como pernas e pés, além de pode ocasionar a formação de aneurismas, que é a dilatação de um vaso sanguíneo (SCHAAN; REIS, 2007).

Cerca de 50 a 80% da mortalidade da população diabética é em decorrência das doenças cardiovasculares e indivíduos diabéticos são mais susceptíveis, cerca de 3 vezes mais chances, de desenvolver hipertensão em comparação aos não diabéticos (CREMILDE et al., 2014). Um estudo epidemiológico mostra que diabetes hipertensão são doenças comumente associadas, mostrando que entre os diabéticos, aproximadamente metade são hipertensos (FREITAS; GARCIA, 2012).

Estudos mostram que indivíduos que sofrem de diabetes têm aproximadamente 40% de chance de ter um infarto, sendo que o risco de isso ocorrer nos homens é de 50% a mais do que nas mulheres. Quando o diabetes se instala, potencializa outras condições de risco, como a pressão alta e o colesterol elevado (SCHAAN; REIS, 2007).

O excesso de açúcar no sangue pode causar lesões de tecidos e isso é o ponto central da relação entre diabetes e doenças cardiovasculares. O diabetes resulta em um número de fatores que aumentam o risco de infarto e AVC. O endotélio, que é a parede interna ou revestimento interno da artéria perde suas propriedades protetoras, fazendo com que células anormais entrem no vaso. Essa disfunção endotelial é a anormalidade inicial na formação de aterosclerose, as quais são placas de gordura nos vasos sanguíneos (FITCHETT et al., 2015) .

As plaquetas, células sanguíneas que iniciam a formação de coágulos no

sangue, são mais aderentes em pacientes com diabetes, o que aumenta a chance de obstrução do endotélio anormal. Esse fato junto ao aumento da inflamação do endotélio resultam em maior risco de rompimento da artéria, expondo o sangue à placa gordurosa dentro da parede. Isso é um estímulo a formação de coágulos que podem obstruir a artéria, resultando em infarto, no caso de artérias coronárias obstruídas ou derrame quando as artérias cerebrais são obstruídas (ZINMAN et al., 2017).

Dentre os tipos de diabetes, o diabetes do tipo II é que oferece maior probabilidade para o aparecimento de doenças cardiovasculares, pois está intrinsecamente relacionado a má alimentação, falta de atividade física regular e de acompanhamento médico adequado, os quais são hábitos que potencializam os efeitos da doença. A mudança de desses hábitos junto com cuidados dietéticos protegem o pâncreas fazendo com que não haja o esgotamento precoce da capacidade de produção de insulina (SILVA, 2006).

Em contrapartida, embora o diabetes tipo I seja menos frequente e ocorra principalmente na infância ou na adolescência, pois é uma doença associada a um problema imunológico, ou seja, quando o organismo não funciona corretamente. Mas, também pode oferecer riscos para o coração. (WAJCHENBERG et al., 2008)

As doenças cardiovasculares estão entre as causas mais frequentes de morte no Brasil e evitar o diabetes significa afastar essa ameaça. E não é difícil seguir esse caminho. Primeiro, é necessário avaliar a presença de fatores de risco, como tabagismo, excesso de gordura abdominal, hipertensão, sedentarismo, dieta pobre em fibras e histórico de diabetes na família. Quando esses fatores existem, o acompanhamento com um profissional de saúde promove uma melhora gradual no estilo de vida e reduz o risco de desenvolver a doença em cerca de 60% (SALAS MARTINS et al., 1996).

Diante disso, é notável a importância de saber as complicações cardiovasculares causadas pelo diabetes e ter conhecimento de medicamentos fitoterápicos que podem atuar como adjuvantes no tratamento do diabetes impedindo que as doenças cardiovasculares possam vir a ocorrer.

4. USO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DO DIABETES

A fitoterapia tem sido uma fonte de medicamentos e tem havido muitas tentativas de usar medicamentos fitoterápicos para o tratamento do diabetes ao longo dos anos (GOVERNA et al., 2018). Além disso, o número de publicações científicas sobre fitoterapia e diabetes tipo 2 está aumentando continuamente (OTA; ULRIH, 2017).

Há alguns anos, os compostos vegetais naturais estão se tornando atraentes como agentes terapêuticos contra diversas doenças devido ao fato de apresentarem menos efeitos colaterais quando comparados aos medicamentos normalmente utilizados. Entre eles, encontra-se o Resveratrol (RES) que é um flavonoide de ocorrência natural e é encontrado em alimentos como frutas, legumes e vinhos tintos. Esse composto têm sido relatado como agente de muitos benefícios, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunoregulatórias, anti-reumáticas, antiobesidade, anti-hipertensivas, anticancerígenas, antimicrobianas, neuroprotetores, hepatoprotetores e antidiabéticas (CHAPLIN; CARPÉNÉ; MERCADER, 2018).

O fitoterápico resveratrol é uma fitoalexina natural, encontrado principalmente em frutas como a uva, em cereais, vegetais, legumes secos e bebidas derivadas de plantas, incluindo chá, café e vinho. Este composto foi descrito pela primeira vez como o paradoxo francês em 1992, quando questionaram a baixa mortalidade por doença coronariana da população francesa, uma vez que a doença estava diretamente relacionada à alta ingestão de gordura saturada, e que é muito comum a alta ingestão deste tipo de gordura na dieta francesa. Estudos recentes descobriram que o resveratrol oferece uma variedade de propriedades biológicas e farmacológicas versáteis, como anti-obesidade, anti-diabetes, anti-câncer, antiinflamatório, antioxidante, antibióticas e efeitos protetores cardiovasculares (SZKUDELSKI; SZKUDELSKA, 2015; HUANG et al., 2020; DYCK et al., 2019; VERVANDIER-FASSEUR; LATRUFFE, 2019; VESTERGAARD; INGMER, 2019)

Um grande número de estudos *in vivo* relataram que o RES apresenta efeitos na redução da glicose nos tipos 1 e 2 de Diabetes Mellitus, podendo assim atenuar a hiperglicemia e hiperinsulinemia, proteger o coração, a função endotelial e aumentar a expectativa de vida. Sendo assim, trabalhos recentes têm demonstrado que o Resveratrol, uma substância encontrada principalmente na uva e seus derivados,

possui potente papel na redução da glicose nos tipos 1 e 2 de DM, além de estar associado às capacidades cardioprotetoras e, portanto, o emprego de tratamentos não convencionais como alternativa à terapia medicamentosa tradicional, torna-se um promissor campo a ser estudado e o um grande candidato ao tratamento do diabetes e também potencial redutor de suas complicações cardiovasculares (BAUR; SINCLAIR, 2006; DYCK et al., 2019; FILARDO et al., 2020; JEYARAMAN et al., 2020; SZKUDELSKI; SZKUDELSKA, 2015).

O RES pertence à uma família de polímeros com o nome *viniferin*, incluído na ampla classe de antibióticos vegetais conhecidos como fitoalexinas. Ele foi isolado pela primeira vez das raízes da planta medicinal oriental *Polygonum capsidatum* (Kojo-kon em japonês) (PERVAIZ, 2003). Antes da identificação oficial do RES, que só ocorreu em meados da década de 1970, já se identificava diversos benefícios dos extratos preparados a partir da planta japonesa contra uma série de doenças. Anos depois a descoberta das propriedades antifúngicas do RES atuando nas folhas de videiras (*Vitis vinifera*), juntamente com o “paradoxo francês” baseado nos efeitos cardioprotetores do vinho, associado ao RES, impulsionaram o aumento da atividade científica em torno deste composto, a fim de elucidar seus efeitos sobre a saúde humana. O paradoxo francês se estabeleceu após estudos e epidemiológicos associarem o consumo moderado de vinho a uma redução considerável no risco de doença arterial coronariana, particularmente em regiões da França onde a dieta é rica em gordura. As evidências apontavam para o RES como potente inibidor da oxidação de ácidos graxos poli-insaturados encontrados no LDL que desempenham um papel importante nas cardiopatias. (RENAUD; LORGERIL, 1992). Sua estrutura química relativamente simples permite que ele interaja com receptores e enzimas, dando origem a efeitos biológicos como regulação do ciclo celular, indução de diferenciação, inibição da peroxidação lipídica, e baixa-regulação de mediadores pro-inflamatórios (PERVAIZ, 2003).

Conseqüentemente, o conjunto de evidências das diversas atividades biológicas e efeitos benéficos do RES apontam para um crescente interesse dos cientistas no seu potencial clínico como em atividades quimio-preventivas,

cardioprotetoras e neuroprotetoras. A revisão de Baur e Sinclair (2006), por exemplo, aponta para crescentes evidências que indicam que o resveratrol possui efeitos protetores em modelos murinos, fornecendo uma revisão crítica dos dados in vivo sobre resveratrol e seu potencial terapêutico para humanos. Em consonância,

Bertelli (2009) fornece evidências de que uvas, vinhos, e especialmente o resveratrol, desempenham papel crucial na redução do risco de morbidade e mortalidade por complicações cardiovasculares, podendo atenuar doenças cardíacas, como aterosclerose e doença isquêmica do coração. Os frequentes estudos sobre seus efeitos benéficos estão associados às múltiplas ações de RES nas funções celulares, que o fazem se tornar uma molécula promissora para o tratamento de diabetes e complicações diabéticas, contudo, é importante notar que os mecanismos de ação podem diferir dependendo da dose administrada e a associação com outros compostos. Diversos dados científicos apontam para o resveratrol como um potente fármaco com efeitos pleiotrópicos envolvendo múltiplos tecidos, que é capaz de atenuar os efeitos da síndrome metabólica, a resistência à insulina, a diminuição dos níveis glicêmicos, e a proteção das células β pancreáticas (ABBASI OSHAGHI et al., 2017; MÉNDEZ-DEL VILLAR et al., 2014; SZKUDELSKI; SZKUDELSKA, 2015).

Um estudo realizou avaliação quantitativa dos efeitos do resveratrol no controle da glicose e sensibilidade à insulina, por meio de uma pesquisa estratégica de literatura em diferentes bancos de dados através de um estudo de meta-análise de 11 ensaios controlados randomizados. Os ensaios analisados relataram doses de resveratrol variando de 8 a 1.500 mg/dia com períodos de tratamento variando de 2 semanas a 6 meses. Os autores descobriram que o consumo de resveratrol melhora significativamente o controle da glicose de jejum, e a sensibilidade e resistência à insulina em pessoas com diabetes, mas nenhum efeito significativo do resveratrol foi encontrado em participantes sem diabetes (LIU et al., 2014). Em contrapartida, em 2016 foi publicado um importante estudo envolvendo o controle da DM 2 de pacientes tratados com 150mg/dia de Resvetrol. O estudo referido consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, crossover realizado por 30 dias para avaliar a sensibilidade à insulina entre pacientes tratados com a terapia sugerida e pacientes do grupo placebo. Após a intervenção, os autores constataram que a sensibilidade à insulina hepática e periférica não foi afetada pelo tratamento de resveratrol e, além disso, não foram encontradas alterações significativas no teor lipídico intra-hepático. No entanto, foi encontrado um aumento no teor de gordura intra-miocelular nas fibras musculares tipo 2, o que caracteriza uma tendência para diminuição da pressão arterial e melhora da função mitocondrial *ex vivo*. Sendo assim, os autores concluíram que a suplementação do resveratrol não melhora a sensibilidade à insulina hepática ou periférica, o que leva os cientistas mais uma vez a questionar o valor da adição de

resveratrol à terapia de pacientes com diabetes (TIMMERS et al., 2016).

Após análise destes dois casos, Méndez-Del Villar e colaboradores (2017) sugere que a dose utilizada em Timmers et al (2016) seria, na verdade, insuficiente, uma vez que o resveratrol possui baixa biodisponibilidade e precisa ser acumulado nos órgãos-alvo para exercer seus efeitos terapêuticos, o que poderia explicar a ausência de melhorias significativas na sensibilidade à insulina. Essa afirmação refere-se ao o primeiro estudo em humanos sobre a disposição do resveratrol, no qual avaliou-se a extensão da absorção e a biodisponibilidade do RES, utilizando doses orais e intravenosas. Com base nos resultados, a absorção do RES parece ser de pelo menos 70%, e também se supõe que o resveratrol seja metabolizado da mesma forma após as doses orais e intravenosas. Sendo assim, apesar de esta taxa de absorção ser muito alta para um polifenol dietético, a biodisponibilidade oral de RES é quase zero devido ao metabolismo rápido e extenso, resultando em pouco RES inalterado na circulação sistêmica, mas uma concentração bastante alta de seus metabólitos após a dose oral ser administrada (WALLE et al., 2004). Para viés de confirmação, os Méndez-Del Villar et al (2017) realizaram então um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em 24 pacientes com síndrome metabólica tratados com 1.500 mg/dia de resveratrol por 90 dias. No fim da pesquisa, foram encontradas nos pacientes diferenças significativas no peso total, IMC, massa gorda, circunferência da cintura, área sob a curva da insulina e secreção total de insulina. Com esses achados, os autores sugeriram que o uso de uma dose maior de resveratrol por um período maior de tempo poderia levar a melhorias significativas em alguns parâmetros metabólicos, contudo, ressaltam que os resultados de ensaios clínicos em humanos que investigam os efeitos do RES no controle da glicose e sensibilidade à insulina são inconsistentes e insuficientes para recomendar o seu uso como tratamento, e devido à esse fato, é importante que haja mais investigações clínicas com diferentes doses do composto por períodos mais longos para demonstrar sua eficácia no controle glicêmico e outros parâmetros relacionados à DM e suas complicações.

Mais recentemente Yang & Kang, (2018) investigaram a ação antidiabética combinada do RES com a Quercetina, um outro flavonoide natural também conhecido por seus efeitos sobre a DM e suas complicações. Os autores sugerem que a associação destes compostos possui potencial para uso como estratégia terapêutica alternativa para o DM, podendo também prevenir os danos nos rins e fígado. Para testar os efeitos desses compostos sobre diabetes, foram avaliadas as atividades de

enzimas metabólicas de glicose hepática e análises histológicas dos tecidos pancreáticos, assim como os níveis de glicose, insulina, lipídios e biomarcadores de estresse oxidativo. Os resultados mostraram que os ratos diabéticos tratados com esses compostos apresentaram melhora significativa nos níveis de glicemia, insulina e dislipidemia, e que o estresse oxidativo e os biomarcadores de lesão tecidual foram dramaticamente inibidos por esses compostos. Além disso, o tratamento mostrou melhora nos parâmetros hematológicos, evitando a cetoacidose diabética e mantendo as atividades das enzimas metabólicas de glicose hepática e células β pancreáticas em níveis normais (YANG e KANG 2018) .

Duas revisões sistemáticas publicadas no início de 2020, reuniram as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do RES em indivíduos portadores de DM, entretanto, seus dados apontavam para uma lacuna de pesquisas na literatura que investiga os efeitos das formulações de base exclusiva de resveratrol, sem combinação com outros polifenóis vegetais em adultos com DM. Atualmente, a maioria dos estudos sobre os efeitos farmacológicos da RES são estudos in vitro ou são baseados em modelos animais, esses resultados experimentais ressaltam a necessidade de aumentar a base de evidências disponíveis, realizando estudos clínicos de alta qualidade com grandes tamanhos de amostra e períodos de acompanhamento, a fim de definir as dosagens padrão para melhorar a absorção e utilização do RES in vivo. Além disso, os pesquisadores comentam que as investigações futuras devem considerar os efeitos socioeconômicos dos tratamentos propostos como um de seus desfechos de estudo, pois isso pode ajudar a reduzir os custos em saúde que os países enfrentam atualmente devido a um aumento alarmante na incidência de DM em todo o mundo (HUANG et al., 2020; JEYARAMAN et al., 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resveratrol possui inúmeros efeitos biológicos, dentre eles ação anti-inflamatória, antiproliferativa, antiagregante plaquetária e antioxidante. Diante desses efeitos, a ação antioxidante e anti-inflamatória chama a atenção por levantar hipóteses de se tornar um potente alvo farmacológico para inúmeras doenças que causam processos inflamatórios patológicos, dentre elas o Diabetes Mellitus.

Assim, pode-se dizer que o resveratrol possui efeitos benéficos e pode ser utilizada como terapia no combate às diversas complicações associadas com o Diabetes Mellitus, incluindo as doenças cardiovasculares, redução da resistência à insulina e outros problemas inflamatórios.

Esses resultados são importantes do ponto de vista clínico, reforçando os benefícios que esse polifenol pode ter para prevenir tais complicações. Combinações estratégicas do resveratrol com fármacos para tratar o quadro do Diabetes Mellitus pode ser proposto como futuras perspectivas farmacológicas. Ao longo deste trabalho defendeu-se a possibilidade do resveratrol como ferramenta farmacológica nos processos inflamatórios causados pelo diabetes, todavia entende-se que são necessários mais estudos e testes acerca do assunto, principalmente em humanos para que, no futuro, o resveratrol possa ser utilizado para as finalidades já citadas. Faz-se necessário mais pesquisas sobre o tema e, este estudo poderá servir como instrumento de pesquisa para que outros pesquisadores possam aprofundar o assunto proposto.

Apesar de ainda existirem controvérsias na literatura quanto a sua real eficácia nos pacientes diabéticos, os resultados mostrados nesses estudos levantado mostraram a possibilidade que o resveratrol de possuir efeito protetor em relação as complicações causadas pelo Diabetes. Dessa forma, a ação benéfica do resveratrol mostrada nos artigos traz redução de mediadores inflamatórios, redução do estresse oxidativo e, conseqüentemente, melhora ou prevenção nas doenças secundárias que podem surgir com o DM, como as doenças cardiovasculares. Contudo não é descartada a utilização do resveratrol como adjuvante a terapia hipoglicemiante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBASI OSHAGHI, E. et al. Role of resveratrol in the management of insulin resistance and related conditions: Mechanism of action. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 54, n. 4, p. 267–293, 2017.
- BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 6, p. 493–506, 2006.
- BEM, A. F. DE; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 185–191, 2006.
- BERTELLI, A. A. A.; DAS, D. K. Grapes , Wines , Resveratrol , and Heart Health. v. 54, n. 6, p. 468–476, 2009.
- CHAPLIN, A.; CARPÉNÉ, C.; MERCADER, J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1–29, 2018.
- CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, 2018.
- CREMILDE, A. T. R. et al. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, 2014.
- DOW, C. et al. Diet and risk of diabetic retinopathy: a systematic review. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 2, p. 141–156, 2018.
- DYCK, G. J. B. et al. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: A narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p. 1–28, 2019.
- FILARDO, S. et al. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 214, p. 107613, 2020.
- FITCHETT, D. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>, v. 13, n. 1, p. 17–18, 25 nov. 2015.
- FREITAS, L. R. S. DE; GARCIA, L. P. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, n. 1, p. 07–19, mar. 2012.
- GOVERNA, P. et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 23, n. 1, 2018.
- GRIMALDI, A. Polidipsia-poliúria. v. 16, n. 2, p. 1–2, [s.d.].
- HUANG, D. D. et al. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 125, n. October 2019, p. 109767, 2020.
- JEYARAMAN, M. M. et al. Resveratrol for adults with type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 1, 2020.
- KRAMER, C. K. et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular

events in both type 1 and 2 diabetes: Meta-analysis of observational studies. **Diabetes Care**, v. 34, n. 5, p. 1238–1244, 2011.

LIU, K. et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 99, n. 6, p. 1510–1519, 2014.

LYRA, R. **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020**. [s.l: s.n.].

MAGALHAES, G. L. et al. Atualização dos critérios diagnósticos para Diabetes Mellitus utilizando a A1C. **HU Revista**, v. 37, n. 3, p. 361–367, 2011.

MARITIM, A. C.; SANDERS, R. A.; WATKINS, J. B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 17, n. 1, p. 24–38, 2003.

MÉNDEZ-DEL VILLAR, M. et al. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 12, n. 10, p. 497–501, 2014.

MÉNDEZ-DEL VILLAR, M. et al. Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *diabetes care* 2016;39:2211-2217. **Diabetes Care**, v. 40, n. 9, p. e133, 2017.

OTA, A.; ULRICH, N. P. An Overview of Herbal Products and Secondary Metabolites Used for Management of Type Two Diabetes. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. JUL, 6 jul. 2017.

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

RENAUD, S.; LORGERIL, M. DE. Table li-Chd Mortality, High -Density-Lipoprotein (Hdl) Cholesterol, and Diet in Men in Three French Monica Centres. **The Lancet**, n. in, p. 1523–1526, 1992.

SALAS MARTINS, I. et al. Doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito em população da área metropolitana da região Sudeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 466–471, 1996.

SCHAAN, B. D.; REIS, A. F. Doença cardiovascular e diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 151–152, 2007.

SCHMIDT, A. M. Highlighting Diabetes – the Epidemic Continues. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016.

SDB, S. B. DE D. SBD - Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. 2020.

SILVA, R. DE C. P. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com diabetes mellitus tipo 2. **Repositório Institucional UNESP**, p. 119 f., 28 abr. 2006.

STEINER, S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **Zeitschrift fur Gefassmedizin**, v. 13, n. 1, p. 17–18, 2016.

SZKUDELSKI, T.; SZKUDELSKA, K. Resveratrol and diabetes: From animal to human studies. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1852, n. 6, p. 1145–1154, 2015.

TIMMERS, S. et al. Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes Care**, v. 39, n. 12, p. 2211–2217, 2016.

VERVANDIER-FASSEUR, D.; LATRUFFE, N. The potential use of resveratrol for cancer prevention. **Molecules**, v. 24, n. 24, 2019.

VESTERGAARD, M.; INGMER, H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 6, p. 716–723, 2019.

WAJCHENBERG, B. L. et al. Cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 387–397, 2008.

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

YANG, D. K.; KANG, H. S. Anti-diabetic effect of cotreatment with quercetin and resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 26, n. 2, p. 130–138, 2018.

YIN, X. et al. Serum Levels and Placental Expression of NGAL in Gestational Diabetes Mellitus. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

ZACCARDI, F. et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. **Postgraduate Medical Journal**, v. 92, n. 1084, p. 63–69, 2016.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin and Cerebrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. **Stroke**, v. 48, n. 5, p. 1218–1225, 1 maio 2017.