

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – ICB**

**Mariana Nathuê Lôbo Prata**

**AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DO RESVERATROL NA MELHORA  
DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS CAUSADAS PELO *DIABETES*  
*MELLITUS***

**Belo Horizonte**

**2015**

**Mariana Nathuê Lôbo Prata**

**AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DO RESVERATROL NA MELHORA  
DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS CAUSADAS PELO *DIABETES*  
*MELLITUS***

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação *Latu Sensu* em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Dra. Andrea de Castro Perez.

**Belo Horizonte**

**2015**

043 Prata, Mariana Nathuê Lôbo.

Ação anti-inflamatória do resveratrol na melhora das complicações crônicas causadas pelo diabetes mellitus [manuscrito] / Mariana Nathuê Lôbo. - 2015.

74 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Andrea de Castro Perez.

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação Latu Sensu em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Resveratrol - Teses. 2. Diabetes - Teses. 3. Uva - Teses. 4. Vinho - Teses. 5. Inflamação - Teses. 6. Farmacologia - Teses. I. Perez, Andrea de Castro. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615

**"AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DO RESVERATROL NA  
MELHORA DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS CAUSADAS  
PELO DIABETES MELLITUS"**

**MARIANA NATHUÊ LÔBO PRATA**

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 10 de junho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

*Cristina da Costa Oliveira*

**MA. CRISTINA DA COSTA OLIVEIRA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

*Grazielle Caroline da Silva*

**DRA. GRAZIELLE CAROLINE DA SILVA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

*Thiago Roberto Lima Romero*

**PROF. THIAGO ROBERTO LIMA ROMERO**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

*Andrea Perez*

**PROFA. ANDREA DE CASTRO PEREZ**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ORIENTADORA

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 10 de junho de 2015

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer em primeiro lugar a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada e estar sempre presente em minha vida.

Aos meus pais e meu irmão pelo amor, incentivo e apoio incondicional que sempre me motivaram e mostraram que posso ser tudo o que desejo ser.

Ao meu marido que soube entender minha ausência ao me dedicar aos estudos e me proporcionou a concentração para realização deste trabalho.

À professora Andrea de Castro Perez, que foi minha orientadora, pelo interesse e dedicação. Sempre me mostrando que poderia me superar a cada frase escrita.

Ao professor e coordenador do curso de Especialização em Farmacologia, Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira, pela oportunidade de participar desta especialização, pelo compromisso e profissionalismo para com os alunos e a dedicação em nos tornarmos melhores profissionais de saúde.

A todos os professores da especialização pelo tempo cedido e se esforçarem a fim de tornar o curso tão necessário e importante em nossas vidas profissionais quanto possível.

Aos colegas de classe, que dividimos momentos de alegria, diversão, tensão e ânsia. Dividimos o mesmo ambiente e os mesmos sentimentos. Agradeço à empatia e incentivo de crescermos juntos como profissionais e como pessoas.

A Universidade Federal de Minas Gerais por me proporcionar espaço e estrutura para concentrar em meus objetivos acadêmicos.

Enfim, agradeço a todos que me apoiaram em meus estudos.

**“Tente mover o mundo. O primeiro passo será mover a si mesmo.”**

**Platão.**

## RESUMO

*Diabetes Mellitus* é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia crônica causada por deficiência de insulina e/ou resistência à insulina. Inúmeras complicações emergem como consequência das alterações metabólicas do *Diabetes Mellitus*, que podem resultar em complicações no sistema circulatório, por comprometer o endotélio vascular e, conseqüentemente, o surgimento de processos inflamatórios. A literatura aponta que células de defesa do organismo, responsáveis por fagocitar corpos estranhos, isolados de portadores de diabetes, liberam níveis elevados de mediadores pró-inflamatórios. A diminuição de insulina circulante no sistema porta hepático propicia o aumento das proteínas inflamatórias produzidas pelo fígado, estas que são fisiologicamente inibidas pela insulina. A hiperglicemia gerada leva ao fenômeno de glicação, que induz ativação de células de defesa, aumento de estresse oxidativo e síntese de mediadores inflamatórios. Estes processos podem trazer complicações como aterosclerose, problemas tromboembólicos, neuropatia, retinopatia, nefropatia, dentre outros. O objetivo desta monografia é rever a literatura sobre o composto resveratrol, o diabetes e as perspectivas no que se refere a ação anti-inflamatória do resveratrol nas complicações crônicas causadas pelo *Diabetes Mellitus*. Esta revisão reuniu 10 artigos nesse âmbito, com testes *in vitro* e *in vivo*. Considerando-se artigos originais ou de revisão escritos em inglês, português e espanhol, sendo que as buscas foram feitas pelo portal SCIELO, LILACS e PORTAL CAPES, além de livros clássicos de farmacologia e livros sobre plantas. Encontrado em uma grande variedade de plantas, a maior fonte de resveratrol é a videira e seus produtos industrializados, como o vinho. O resveratrol, nas plantas possui função de protegê-las dos danos externos causados pela radiação UV, ataque de fungos e bactérias e da exposição ao ozônio. O composto traz benefícios para o organismo por inibir a agregação plaquetária, reduzir o estresse oxidativo, possuir ação lipolítica, reduzir os níveis de gorduras nas paredes dos vasos e reduzir os fatores inflamatórios. Estudos colocam que sua ação anti-inflamatória se deve à inibição de várias vias pró-inflamatórias, e, conseqüentemente à diminuição de marcadores pró-inflamatórios como citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão em diferentes vias. Os artigos selecionados demonstraram várias evidências apontando que o resveratrol foi capaz de reduzir os efeitos inflamatórios causados pelo *Diabetes Mellitus* e melhora quadros de nefropatia, neuropatia, hepatopatia, retinopatia, insulite, dentre outros, sendo uma potencial ferramenta farmacológica. Entende-se que são necessários mais estudos e pesquisas sobre o tema, principalmente em humanos para que, no futuro, o resveratrol possa ser utilizado para as finalidades já citadas. Esta revisão bibliográfica poderá servir como instrumento de pesquisa para que outros pesquisadores possam se aprofundar no assunto.

**Palavras-chave:** *Vitis vinifera*; vinho; resveratrol; diabetes; inflamação.

## ABSTRACT

*Diabetes mellitus* is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia caused by deficiency of insulin and / or insulin resistance. Numerous complications arise as a result of metabolic changes of *Diabetes mellitus*, which may lead to complications in the circulatory system, hurting the vascular endothelium and thus the appearance of inflammatory processes. The literature suggests that the defense cells of the body, responsible for phagocytosis of foreign bodies, isolated from diabetic patients release high levels of pro-inflammatory mediators. The decrease of circulating insulin in the hepatic portal vein system provides an increase of inflammatory proteins in the liver, that are physiologically inhibited by insulin. The hyperglycemia from diabetes leads to glycation, that in turn induces immune cells activation, oxidative stress and increased synthesis of inflammatory mediators. These processes can cause complications such as atherosclerosis, thromboembolic problems, neuropathy, retinopathy, nephropathy, among others. The purpose of this monograph is review the literature about the compound resveratrol, diabetes and prospects as regards the anti-inflammatory action of resveratrol on chronic complications caused by *Diabetes mellitus*. This review brought 10 articles about this subject, with testes *in vitro* and *in vivo*. Considering original articles or reviews written in English, Portuguese and Spanish, and the searches were done in the portal SCIELO, LILACS and PORTAL CAPES, and classic books of Pharmacology and about plants. Found in a wide variety of plants, the largest source of resveratrol is the vine and its manufactured products, such as wine. The resveratrol in plants has function to protect them from external damage caused by UV radiation, bacterial and fungal attack and exposure to ozone. Resveratrol is beneficial to the organism by inhibiting platelet aggregation, reducing oxidative stress, has lipolytic activity in adipose cells, reduce fat levels in the vessel's walls.and reduce the inflammatory factors. The literature put that its anti-inflammatory effect is due to inhibition of various pro-inflammatory pathways, and therefore the reduction of pro-inflammatory markers such as cytokines, chemokines and adhesion molecules, in different ways. The selected articles showed ample evidence pointed out that resveratrol was able to reduce the inflammatory effects caused by *Diabetes mellitus* and improvements the nephropathy, neuropathy, liver disease, retinopathy, insulinitis, among others, being a potential pharmacological tool. However, further studies and research about this subject are necessary, especially in humans to that in the future, resveratrol can be used for the purposes already mentioned. This review can serve as a research tool so that other researchers can use to study in depth into this subject.

**Keywords:** *Vitis vinifera*; wine; resveratrol; diabetes; inflammation.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. <i>Vitis vinifera L</i> .....   | 16 |
| Figura 2. Estrutura química dos isômeros trans-resveratrol (A) e cis-resveratrol (B) .....                | 21 |
| Figura 3. Fontes de resveratrol .....   | 22 |
| Figura 4. Alvos moleculares do resveratrol .....  | 24 |
| Figura 5. Estrutura da pró-insulina humana .....  | 32 |
| Figura 6. Regulação da secreção de insulina pela célula $\beta$ pancreatica .....                         | 33 |
| Figura 7. Vias de sinalização da insulina .....   | 34 |
| Figura 8. Formação do <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1 .....   | 38 |
| Figura 9. Classes de medicamentos para tratamento do Diabetes Mellitus .....                              | 42 |
| Figura 10. Hipótese de formação e características da Síndrome Metabólica ....                             | 44 |
| Figura 11. Fatores de risco para diagnóstico da Síndrome Metabólica de acordo com a OMS e com a FID ..... | 44 |

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Os principais compostos fitoquímicos do vinho .....   | 19 |
| Tabela 2. Células das ilhotas pancreáticas e seus produtos secretores .....                                   | 31 |
| Tabela 3. Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios .....                 | 35 |
| Tabela 4. Classificação etiológica do <i>Diabetes Mellitus</i> .....  | 37 |
| Tabela 5. Características do Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2.....   | 40 |
| Tabela 6. Critérios para diagnóstico de Diabetes Mellitus .....   | 41 |
| Tabela 7. Uso do resveratrol na melhora de processos inflamatórios relacionados com o Diabetes Mellitus ..... | 58 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |  |
|------------------|--|
| $\alpha$ 1-GPA   | Alfa 1 glicoproteína ácida   |
| AA               | Ácido araquidônico. Do inglês: Arachidonic acid  |
| a.C              | Antes de Cristo  |
| ADA              | Associação Americana de Diabetes. Do inglês: American Diabetes Association               |
| AGEs             | Produtos de glicação avançada. Do inglês: Advanced glycation and products                |
| ALP              | Enzima fosfatase alcalina. Do inglês: alkaline phosphatase                               |
| ALT              | Enzima alanina transaminase. Do inglês: alanine transaminase                             |
| APOA1            | Apolipoproteína A1   |
| AP-1             | Proteína ativadora 1. Do inglês: Activator protein 1                                     |
| AST              | Enzima aspartato transaminase. Do inglês: aspartate transaminase                         |
| ATP              | Adenosina tri-fosfato.   |
| Ca <sup>2+</sup> | Íon de cálcio  |
| CAT              | Catalase   |
| CCR6             | Receptor de quimiocinas 6. Do inglês: Chemokine receptor 6                               |
| COX              | Ciclo-oxigenase  |
| CYPs             | Citocromos   |
| DNA              | Ácido desoxirribonucleico. Do inglês: deoxyribonucleic acid                              |
| DCV              | Doenças Cardiovasculares   |
| DM               | <i>Diabetes Mellitus</i>   |
| DSS              | Sulfato de sódio dextrano. Do inglês: dextran sodium sulfate                             |
| EROs             | Espécies reativas de oxigênio  |
| EUA              | Estados Unidos da América  |
| FID              | Federação Internacional de Diabetes. Em inglês: International Diabetes Federation (IDF). |
| GDP              | Guanosina difosfato. Do inglês: guanosine diphosphate                                    |
| GLP-1            | Do inglês: Glucagon-like peptide-1.  |
| GLUT             | Proteína transportadora de glicose. Do inglês: Glucose transport                         |

|                      |   |
|----------------------|---|
| GTP                  | Trifosfato de guanosina ou guanosina trifosfato. Do inglês: guanosine triphosphate                  |
| Hb A1c               | Hemoglobina glicada   |
| HDL                  | Lipoproteína de alta densidade. Do inglês: High density lipoprotein                                 |
| hs-CPR               | Proteína C reativa de alta sensibilidade. Do inglês: A high-sensitivity C-reactive protein          |
| ICAM-1               | Moléculas de adesão celular. Do inglês: Intercellular Adhesion Molecule 1                           |
| IFN- $\gamma$        | Interferon gama   |
| I $\kappa$ $\beta$   | Inibidor kappa $\beta$  |
| IKK                  | Complexo proteína quinase I $\kappa$ $\beta$ . Possui duas subunidades: IKK $\alpha$ e IKK $\beta$  |
| IL                   | Interleucina  |
| iNOS                 | Óxido nítrico sintase. Do inglês: Nitric oxide synthase   |
| i.p                  | Intra-peritoneal  |
| IRS                  | Substrato do receptor de insulina. Do inglês: Insulin receptor substrate                            |
| K <sup>+</sup>       | Íon de potássio   |
| LDL                  | Lipoproteína de baixa densidade. Do inglês: Low density lipoprotein.                                |
| LPL                  | Lipoproteína lipase   |
| LPS                  | Lipopolissacarídeo  |
| LOX                  | Lipo-oxigenase  |
| MAPK                 | Proteína quinase ativada por mitógeno. Do inglês: Mitogen-activated protein kinase                  |
| MCP-1                | Proteína quimiotática de monócitos 1. Do inglês: monocyte chemoattractant protein 1                 |
| MDA                  | Malondialdeído  |
| MONICA®              | Projeto "Monitoring system for cardiovascular disease"  |
| MPO                  | Mieloperoxidase   |
| NAD                  | Nicotinamida-adenina dinucleotídeo  |
| NF- $\kappa$ $\beta$ | Fator nuclear kappa beta. Do inglês: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells |
| NO                   | Óxido Nítrico. Do inglês: Nitric Oxid.  |
| NOD                  | Diabéticos não obesos. Do inglês: No obese diabetic   |

|         |  |
|---------|--|
| OMS     | Organização Mundial de Saúde. Em inglês, World Health Organization (WHO)                   |
| PAI-1   | Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1. Do inglês: Plasminogen activator inhibitor-1 |
| PC1     | Pró hormônio convertase 1. Do inglês: Proprotein convertase 1                              |
| PC2     | Pró hormônio convertase 2. Do inglês: Proprotein convertase 2                              |
| PCR     | Proteína C reativa   |
| PGD     | Prostaglandina do grupo D  |
| PGE     | Prostaglandina do grupo E  |
| PI3-k   | Fosfodilinositol-3-quinase, ou Proteína quinase B  |
| PKB/Akt | Proteína quinase B   |
| PKC     | Proteína quinase C   |
| RAS     | Proteína que regula o crescimento celular. Abreviação do inglês: "Rat sarcoma"             |
| RNA     | Ácido ribonucleico. Do inglês: ribonucleic acid  |
| SBD     | Sociedade Brasileira de Diabetes   |
| SC      | Subcutâneo   |
| SIR2    | Regulador de informação silenciosa. Do inglês: <i>Silent information regulator 2</i>       |
| SIRT1   | Sirtuina 1   |
| SM      | Síndrome Metabólica  |
| SNC     | Sistema Nervoso Central  |
| SOD     | Superóxido dismutase   |
| STZ     | Estreptozotocina   |
| T CD    | Linfócitos que se maturaram no timo. "CD" vem do inglês: Cluster of Differentiation        |
| TGF-β1  | Fator de transformação do crescimento beta 1. Do inglês: Transforming growth factor beta 1 |
| Th17    | linfócitos auxiliares 17 maturados no timo. "H" vem do inglês: helper                      |
| TLR     | Receptores Toll-like   |
| TNBS    | Ácido trinitrobenzeno sulfônico  |
| TNF-α   | Fator de necrose tumoral alfa. Do inglês: Tumoral necrosis factor alpha                    |
| UV      | Ultravioleta   |

## Sumário

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Introdução</b> .....   | 14 |
| <b>2. Metodologia de pesquisa</b> .....  | 16 |
| <b>3. <i>Vitis vinifera</i> e o vinho</b> .....  | 16 |
| <b>4. Resveratrol</b> .....  | 20 |
| 4.1. Estrutura química e propriedades do resveratrol .....   | 20 |
| 4.2. Efeitos fisiológicos do resveratrol .....   | 23 |
| 4.3. Inflamação, ação anti-inflamatória do resveratrol e perspectivas farmacológicas .....         | 25 |
| <b>5. <i>Diabetes Mellitus</i></b> .....   | 30 |
| 5.1. Pâncreas Endócrino .....  | 30 |
| 5.2. Insulina .....  | 31 |
| 5.3. Etimologia, etiologia e estatísticas do <i>Diabetes Mellitus</i> .....                        | 35 |
| 5.4. Tipos de <i>Diabetes Mellitus</i> e diagnóstico .....   | 37 |
| 5.5. <i>Diabetes Mellitus</i> e tratamentos .....  | 41 |
| 5.6. <i>Diabetes Mellitus</i> e a Síndrome Metabólica .....  | 43 |
| 5.7. <i>Diabetes Mellitus</i> e inflamação .....   | 45 |
| <b>6. Efeito do resveratrol sobre os processos inflamatórios do <i>Diabetes Mellitus</i></b> ..... | 46 |
| <b>7. Considerações Finais</b> .....   | 61 |
| <b>Referências Bibliográficas</b> .....  | 62 |

## 1. Introdução

A preocupação da humanidade com uma alimentação saudável proporciona uma demanda por alimentos que ofereçam propriedades que, além da nutrição, irão proteger o organismo de enfermidades (FREITAS *et al.*, 2010).

Destacam-se, entre estes, alimentos e bebidas com compostos antioxidantes, que possuem uma comprovada ação benéfica à saúde. Como o vinho, uma das mais consumidas e nobres bebidas alcoólicas (MORAES & LOCATELLI, 2010). Os primeiros relatos do consumo do vinho ocorreram por volta de 7000 anos atrás, no mediterrâneo, mas seus efeitos benéficos foram evidenciados em 1992 com a publicação do “paradoxo francês” (SOUZA *et al.*, 2006). Essa publicação demonstrou que apesar do alto consumo de gorduras saturadas, a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) era relativamente baixa na França comparada a outros países, devido ao uso moderado e regular de vinho (SOUZA *et al.*, 2006).

Existem inúmeras substâncias que compõem o vinho, dentre elas o resveratrol, composto que mais chama a atenção por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O resveratrol traz benefícios para o sistema cardiovascular, inibe a agregação plaquetária, diminui fatores inflamatórios, e há estudos comprovando a melhora da homeostase e a sensibilidade a insulina (LUCIANO *et al.*, 2014) além de possuir atividade lipolítica em células adiposas (CELIS *et al.*, 2008).

O *Diabetes mellitus* (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou de resistência à insulina pelo organismo. (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2014a). Existem dois tipos principais de DM:

- Tipo 1: caracterizada por deficiência de insulina resultante de uma destruição autoimune das células  $\beta$ -pancreáticas (produtoras de insulina);
- Tipo 2: caracterizada por redução na sensibilidade a ação da insulina (resistência), que pode vir acompanhada do comprometimento de sua secreção. (revisto por Rang *et al.*, 2012).

Apesar de existir tratamento medicamentoso para melhorar a qualidade de vida, o DM continua sendo uma doença sem cura. Os sintomas mais comuns

incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, algumas vezes seguida de polifagia e visão turva. As complicações em longo prazo do diabetes incluem retinopatia, nefropatia que pode levar à insuficiência renal, neuropatia com risco de gangrena nos membros inferiores e amputação, DCV com incidência de aterosclerose e disfunção sexual. (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2014a).

Pacientes com DM possuem maiores chances de adquirir doenças vasculares e doenças secundárias devido à lesão do endotélio vascular e, subsequente, indução da cascata de mediadores inflamatórios (ZHENG *et. al.*, 2013).

Existem fatores que podem contribuir com o surgimento de DM, dentre eles padrões alimentares inadequados e obesidade. A obesidade, reconhecida como uma condição de inflamação crônica, pode aumentar as chances do surgimento do DM tipo 2, por contribuir com a resistência à insulina através de mediadores da inflamação (revisado por BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009).

Diante dos inúmeros efeitos benéficos do resveratrol, torna-se relevante investigar seus efeitos no tratamento do DM, a fim de contribuir para a busca de novas terapias que possam beneficiar esses pacientes.

O objetivo geral deste trabalho é rever a literatura sobre a ação anti-inflamatória do resveratrol na melhora do quadro do DM. Já os objetivos específicos são:

- i. Revisar sobre a planta *Vitis vinifera* e o vinho;
- ii. Revisar as propriedades benéficas do resveratrol para o organismo e, principalmente sua atividade anti-inflamatória;
- iii. Revisar o DM, bem como sua etimologia, tipos de DM e os problemas que podem estar envolvidos.
- iv. Investigar a capacidade anti-inflamatória do resveratrol na melhora dos processos inflamatórios causados pelo DM, bem como diminuição das doenças secundárias relacionadas.

## 2. Metodologia de pesquisa

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o *Diabetes Mellitus* e a estratégia farmacológica de se tratar os processos inflamatórios causados pela doença com o uso do resveratrol. Foram considerados artigos originais ou de revisão que utilizaram estudos *in vitro* e *in vivo* (modelos animais e humanos). Os seguintes descritores foram utilizados em várias combinações: *Vitis vinifera*; wine; resveratrol; diabetes; inflammation. Os bancos de dados inclusos para pesquisa foram SCIELO, LILACS e PORTAL CAPES, usando as seguintes estratégias de busca: pesquisa restrita aos idiomas inglês, espanhol e português, além de livros clássicos de Farmacologia e sobre plantas.

## 3. *Vitis vinifera* e o vinho

A videira (*Vitis vinifera*) é uma das plantas mais antigas cultivadas pelo homem e mais difundidas pelo planeta, o que fortaleceu sua imagem e seu papel significativo nas antigas civilizações (LOPEZ, 2014). Essa planta pertence a família *Vitacea*, que compreende 12 gêneros, sendo a maior parte trepadeiras. Possuem gavinhas, responsáveis pela sustentação do vegetal nas estruturas que normalmente as seguram. Podendo chegar a 35 metros de altura, limitando-se 3 metros devido à poda realizada para cultura (Figura 1). A vinheira possui porte arbustivo e é amplamente distribuída pelo mundo (MOTA, 2012).



Figura 1: *Vitis vinifera* L. Fonte: LOARN *et al*, 2007.

As folhas são cordiformes com bordas dentadas, podendo apresentar cinco lóbulos. Os frutos da videira são do tipo bagas reunidas em cachos, podendo ou não ter sementes, conhecidos como uvas (MOTA, 2012). A uva, característica da dieta mediterrânea, possui origem no extremo oeste da Ásia, também conhecido como “Ásia menor” ou “Península Anatólia”, o qual liga a Ásia à Europa. As civilizações romana e grega utilizaram essa fruta e desenvolveram a viticultura, que é a produção do vinho (LOPEZ, 2014).

O vinho é uma bebida bastante presente na civilização humana. Os egípcios acreditavam que o vinho era uma dádiva do deus da ressurreição Osíris, que era ilustrado em pinturas nas paredes das tumbas no início da terceira dinastia egípcia (2686 – 2613 a.C.). Com o império grego houve o desenvolvimento da viticultura em torno do mediterrâneo. Esse cultivo era expresso pelo culto ao deus do vinho Dionísio, sendo substituído posteriormente por Baco, após a conquista romana, o que difundiu o desenvolvimento e o comércio do vinho na Itália, Espanha e França, sendo esses países até os dias de hoje os principais produtores mundiais de vinho (BÉLIVEAU & GINGRAS, 2012).

A viticultura sempre foi transcendida de simbologia na tradição ocidental. Para o cristianismo e o judaísmo, a videira caracteriza o povo de quem Deus cuida, assim as uvas representavam as promessas de Deus. Na Bíblia o vinho é símbolo de alegria e de dádivas de Deus (revisado por SCHLEIER, 2004). Todos esses detalhes históricos contribuíram com o cultivo da videira por vários anos, sendo a maior porcentagem desse cultivo para a preparação de diversos tipos de vinhos (LOPEZ, 2014).

Apesar do seu lado júbilo muito utilizado em comemorações e festas, o vinho sempre foi considerado historicamente como uma bebida com propriedades terapêuticas que trazia bem estar ao ser humano. Hipócrates (460 – 370 a.C.), o fundador da medicina já utilizava o vinho para tratar inúmeras doenças, e reforçava que tal bebida, na dose adequada, curaria doenças. No século XIX, Louis Pasteur ressaltou que o vinho era uma bebida extremamente saudável e a mais higiênica para a sociedade e, nesse mesmo século, cresceu nas universidades europeias a utilização medicinal do vinho (BÉLIVEAU & GINGRAS, 2012).

Mesmo havendo todas essas evidências na história e relatos do consumo do vinho anos antes de Cristo, foi no final do século XX que despertou a atenção sobre o benefício do vinho para a saúde. Em 1979 foi publicado o estudo que ficou conhecido como “Paradoxo Francês”, trazendo repercussão da comunidade científica, apresentando seus dados e conclusões sobre consumo de vinho (revisado por SOUZA *et al.*, 2006). As taxas de mortalidade ligadas às DCV de 18 países foram analisadas em função da quantidade de vinho consumida pelos seus habitantes. Observou-se que essas taxas de mortalidade são muito mais baixas nos países consumidores de vinho, como a França, mesmo sendo um país com altos índices de sedentarismo e uma alimentação rica em gorduras (ST-LEGER; COCHRANE; MOORE, 1979; BÉLIVEAU & GINGRAS, 2012). Ao confrontar o estilo de vida semelhante com outros países como Estados Unidos da América (EUA) e Reino Unido, os franceses tem quase duas vezes menos crises cardíacas ou outros problemas cardíacos que poderiam resultar em morte (ST-LEGER; COCHRANE; MOORE, 1979; BÉLIVEAU & GINGRAS, 2012).

O Projeto MONICA® (Monitoring system for cardiovascular disease), um sistema organizado de dados realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) tinha com o objetivo estudar as características populacionais e regionais de 21 países a respeito da mortalidade devido a DCV durante os anos de 1985 até 1995 (TUNSTALL-PEDOE *et al.*, 1999). Os resultados desse projeto confirmaram que, apesar dos franceses consumirem alimentos com alto índice de colesterol, terem altos índices de sedentarismo e tabagismo, apresentaram menor incidência de DCV e, conseqüentemente, menores níveis de mortalidade coronariana comparados com outros países (MORAES & LOCATELLI, 2010). Uma das principais diferenças entre esses povos é o consumo regular e moderado de vinho tinto pelos franceses (MORAES & LOCATELLI, 2010).

Devido a estes resultados, a comunidade científica começou a aprofundar os estudos acerca das propriedades benéficas do vinho. Em uma metanálise de 13 estudos envolvendo 209.418 indivíduos foi demonstrado que aqueles que consumiam vinho tinto tinham menor risco relativo para doenças coronarianas comparado aos abstêmios. De um modo geral, estudos epidemiológicos demonstraram o valor do vinho tinto, tendo um benefício maior entre as bebidas alcoólicas na prevenção de DCV (DOMENEGHINI & LEMES, 2011).

Se uma bebida causa tais benefícios, percebe-se que o vinho tinto não é simplesmente uma bebida alcoólica, mas também é considerado um alimento funcional, ou seja, uma substância ou componente de algum alimento que gera benefícios à saúde, podendo levar ao tratamento e prevenção de doenças (DOMENEGHINI & LEMES, 2011). Para usufruir dos benefícios, a quantidade de vinho tinto que se recomenda é de duas taças por dia para as mulheres e de três taças para os homens, de preferência divididas durante o almoço e jantar (LOPEZ, 2014).

Um dos efeitos benéficos encontrados no vinho é sua capacidade antioxidante. Previne DCV devido ao efeito anti-agregante plaquetário, diminui os efeitos da lipoproteína de baixa densidade, também conhecida por LDL (colesterol que, em excesso, deposita-se nas paredes das artérias formando placas de gordura, que podem evoluir para aterosclerose), diminuindo riscos de infarto. Também possui propriedades anti-inflamatórias e, estudos mais recentes confirmaram ação preventiva contra doenças degenerativas e contra o câncer (LOPEZ, 2014).

Durante a fermentação da uva no processo de produção da bebida consegue-se extrair inúmeros compostos a fim de obter várias moléculas distintas que levam aos efeitos já citados. A importância maior do vinho tinto é que ao ser produzido utiliza-se de uvas inteiras, com cascas e sementes, diferente do vinho branco que é produzido somente da polpa da uva (FERNANDEZ-MAR *et al.*, 2012). Com isso o vinho tinto acaba possuindo em sua composição uma diversificação de compostos fitoquímicos (Tabela 1 apud BÉLIVEAU & GINGRAS, 2012).

*Tabela 1 – Os principais compostos fitoquímicos do vinho.*

| <b>COMPOSTOS<br/>FITOQUÍMICOS</b> | <b>VINHO TINTO<br/>CONCENTRAÇÃO<br/>MÉDIA (mg/L)*</b> | <b>VINHO BRANCO<br/>CONCENTRAÇÃO<br/>MÉDIA (mg/L)*</b> |
|-----------------------------------|---|--|
| <b>Antocianinas</b>               | 281   | 0  |
| <b>Proantocianidinas</b>          | 171   | 7,1  |
| <b>Flavonoides</b>                | 98  | 0  |
| <b>Ácidos fenólicos</b>           | 375   | 210  |

|                    |      |     |
|--------------------|------|-----|
| <b>Resveratrol</b> | 3    | 0,3 |
| <b>Total</b>       | 1200 | 217 |

Fonte: BÉLIVEAU & GINGRAS (2012, p.169).

\*De acordo com os autores, deve-se considerar a extrema variabilidade da composição fitoquímica dos vinhos. As concentrações apresentadas representam uma média de valores atualmente encontrados.

Os vinhos são constituídos de água, álcool, ácidos orgânicos, açúcares, proteínas, pigmentos, sais minerais, vitaminas e compostos fitoquímicos, dentre eles os compostos polifenólicos ou polifenóis (SOUZA *et al*, 2006). Os polifenóis são os compostos que mais chamam a atenção da comunidade científica. São substâncias produzidas pelas plantas com o propósito de protegê-las do estresse exógeno, sejam infecções fúngicas, lesões e a radiação ultravioleta do Sol (MENDES, 2011). Também contribuem com a coloração, o sabor, o aroma e a adstringência da fruta (SAGRATINI *et al*, 2011).

Os polifenóis podem agir como antioxidantes ativos, doando hidrogênio para estabilizar os radicais livres. Podem agir de forma a inibir enzimas oxidativas como a fosfolipase A2, lipo-oxigenase (LOX) e ciclo-oxigenase (COX), adquirindo característica anti-inflamatória. Também podem impedir a peroxidação de lipídios, trazendo efeitos cardioprotetores. Enfim, esses compostos, de um modo geral, poderiam atuar em diferentes patologias (SOUZA *et al*, 2006).

Entre os inúmeros polifenóis encontrados no vinho, uma das que mais despertam a atenção pela comunidade científica é o resveratrol, molécula apontada por diversos estudos como um possível responsável pelas propriedades benéficas do vinho.

## 4. Resveratrol

### 4.1. Estrutura química e propriedades do resveratrol

A palavra resveratrol vem do latim, em que “res” significa “que vem de”, “veratrum” que é a planta ao qual o composto foi detectado pela primeira vez, e “ol” que indica a presença do grupo álcool em sua estrutura molecular (HARIKUMAR & AGGARWAL, 2008).

Conhecido quimicamente por 3,5,4'-trihydroxiestilbeno, o resveratrol é um composto que possui em sua estrutura dois anéis fenol ligados por uma ligação dupla de estireno, o que permite duas formas de isômeros: a forma *cis* e *trans*. Embora existam esses dois isômeros, consta na literatura que a forma *trans* é a forma biológica e fisiologicamente ativa do resveratrol (NEVES *et al.* 2012). Entretanto, por exposição a radiação UV, a forma *trans* tende a ser alterada na forma *cis* (SAUTTER *et. al.*, 2005).

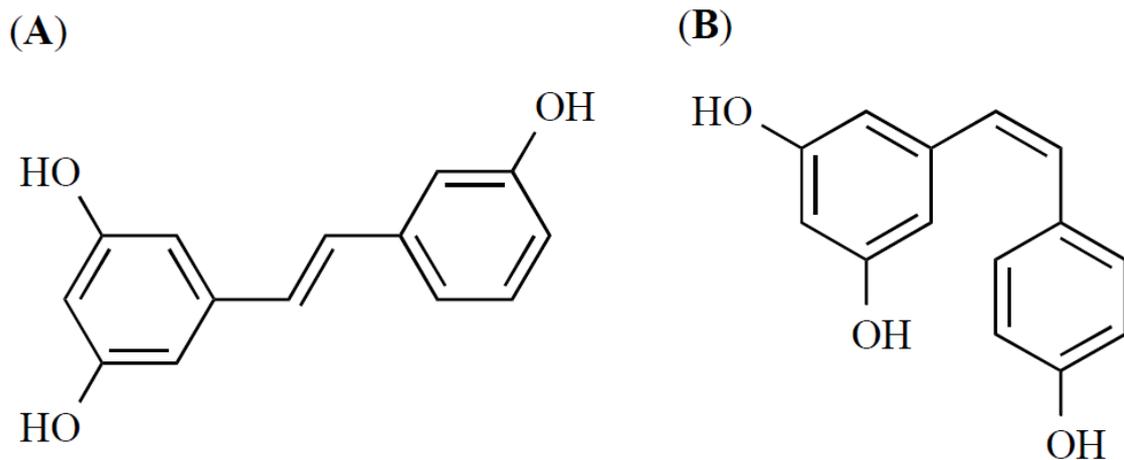


Figura 2. Estrutura química dos isômeros *trans*-resveratrol (A) e *cis*-resveratrol (B). Fonte: NEVES *et al.*, 2012.

O resveratrol foi isolado pela primeira vez a partir das raízes da planta *Veratrum grandiflorum* O.Loes em 1940 e das raízes de uma planta tradicional japonesa e chinesa *Polygonum cuspidatum* em 1963.

Esse polifenol é um fitoestrógeno produzido por uma grande variedade de plantas, dentre elas o amendoim, amora, mirtilo (figura 3), mas a que mais se destaca é a uva e seus produtos industrializados, como o vinho (SAUTTER *et. al.*, 2005). Os fitoestrógenos são compostos de plantas que possuem semelhança estrutural e funcional com os estrógenos, substâncias estas essenciais na prevenção de DCV, já que possuem ação direta na reatividade vascular modificando o endotélio vascular. Os estrógenos promovem a redução do engrossamento da parede do endotélio após injúria vascular e favorecem a angiogênese (SALVADOR, 2009).

Classificado como uma fitoalexina, a função do resveratrol nas plantas é protegê-las dos danos que podem surgir externamente, tais como a irradiação UV, a

exposição ao ozônio e ao ataque de fungos e bactérias (NEVES *et al.* 2012). Sua concentração pode variar de acordo com as diferentes fontes e os diversos fatores como o cultivo, o clima, nível de infecções na planta causados por fungos e exposição a radiação UV (SIGNORELLI & GHIDONI, 2005).



Figura 3. Fontes de resveratrol. Fonte: HARIKUMAR & AGGARWALL (2008)

O resveratrol tem meia-vida curta no organismo, por volta de 8 a 14 minutos em camundongos e entre 30 a 60 minutos em humanos, sendo sua molécula extensivamente metabolizada pelo organismo, convertida a outros metabólitos (BRITO, 2007). A meia-vida desses compostos secundários é por volta de 9 horas. Porém, outros compostos do vinho podem modificar a biodisponibilidade e até agir sinergicamente ao resveratrol, o que explica as doses relativamente baixas de resveratrol obtidas do consumo de vinho tinto, e maiores concentrações quando utilizado de forma isolada em estudos, trazendo efeitos benéficos à saúde humana (SALVADOR, 2009).

## 4.2. Efeitos fisiológicos do resveratrol

Vários estudos e evidências indicam que o consumo moderado de vinho tinto promove efeito cardioprotetor, seja a curto ou longo prazo, o que inclui proteção contra aterosclerose. Os estudos colocam que, em grande parte, se deve ao resveratrol (MOTA, 2012). O paradoxo francês despertou interesse em estudar essa molécula. Um grande número de estudos surgiu desde então a fim de identificar os vários efeitos benéficos do resveratrol em seres humanos.

O resveratrol tem demonstrado a capacidade de agir em inúmeros alvos moleculares (figura 4) e também, indiretamente, de modular várias vias de sinalização envolvidas na oxidação celular, inflamação, carcinogênese, ciclo de divisão celular e apoptose (NEVES, 2012 *apud* MOTA, 2012).

No plasma, o resveratrol liga-se a lipoproteínas e demonstrou-se *in vitro* a inibição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), reduzindo quadros de obesidade (SIGNORELLI & GHIDONI, 2005). Estudos *in vitro* documentaram que o resveratrol inibiu a agregação plaquetária. Em células endoteliais humanas, o resveratrol induziu vasodilatação, reduziu a formação de trombos, reduzindo o potencial trombogênico, através da inibição da expressão de moléculas de adesão. Também foi visto em estudos que o resveratrol reduziu tumores cancerígenos em ratos, sendo eficaz no bloqueio *in vivo* dos três estágios da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão (SIGNORELLI & GHIDONI, 2005).

Foi demonstrado em estudos que o resveratrol relaxa o músculo liso vascular através da síntese de NO pelo endotélio e da inibição do influxo de cálcio armazenado intracelularmente, com efeitos similares aos do  $17\beta$ -estradiol, sendo apontado como uma molécula útil como substituto seguro para estrógenos femininos na prevenção de DCV (SALVADOR, 2009).

Yao & Rahman (2012) sugerem que parte da ação antioxidante do resveratrol pode ocorrer via ativação da sirtrina-1 (SIRT1), uma deacetilase de histona dependente de NAD<sup>+</sup>. SIRT1 protege contra o estresse oxidativo por aumentar a transcrição de proteínas das quais regulam a expressão de genes antioxidantes, como os da catalase e SOD.

O resveratrol, em estudos mais recentes, foi colocado como possível molécula associado com a longevidade das células atuando em SIRT1 (ALBERTONI; SCHOR, 2015). Em leveduras, foi descoberto que o efeito

determinante da longevidade ocorria pela indução de um gene chamado *silent information regulator 2* (regulador de informação silenciosa, ou apenas SIR2) que codifica uma enzima, a histona desacetilase. SIR2 pertence a uma classe de proteínas chamadas sirtuínas. Em mamíferos, foram descobertos sete sirtuínas, e a SIRT1 é a mais semelhante à SIR2 (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009). Embora há estudos que demonstrem o resveratrol como responsável em atuar em SIRT1, e apresentar papel na determinação da longevidade, essa regulação da longevidade por SIRT1 ainda não está bem elucidada (GENARO; SARKIS; MARTINI, 2009).

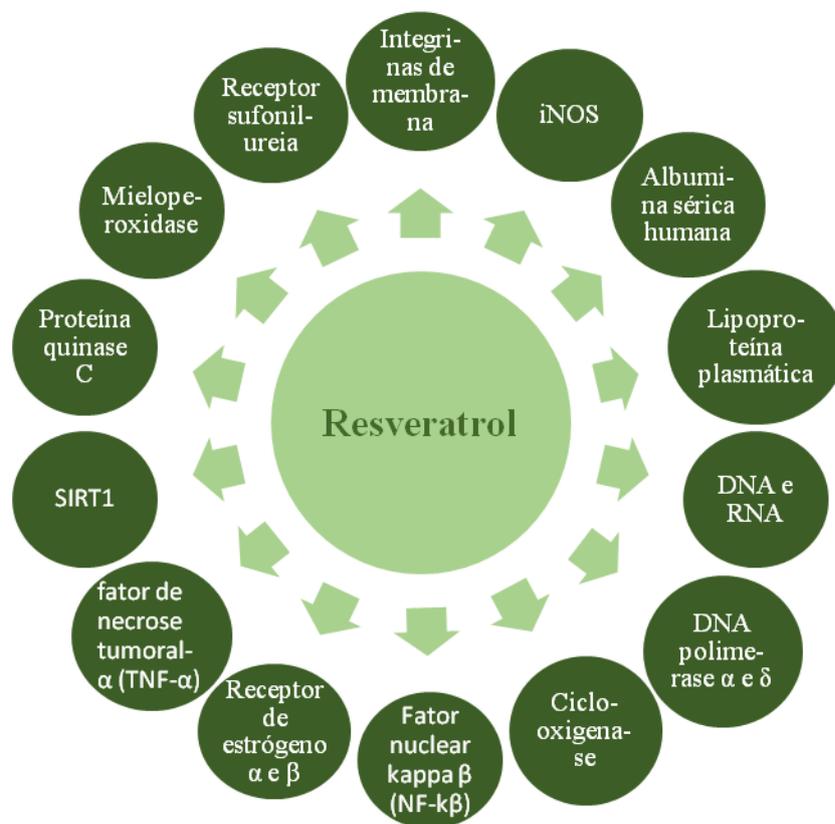


Figura 4: Alvos moleculares do resveratrol. Adaptado de Fonte: HARIKUMAR & AGGARWAL, 2008.

O resveratrol tem mostrado grande efeito cardioprotetor pelo possível mecanismo de reduzir o LDL e o colesterol total, inibir a agregação plaquetária, causar vasodilatação, possuir ação antioxidante e ação anti-inflamatória (SEFORA-SOUSA & DE ANGELIS-PEREIRA, 2013).

### **4.3. Inflamação, ação anti-inflamatória do resveratrol e perspectivas farmacológicas**

Dentre as várias ações que o resveratrol pode trazer ao organismo, um efeito bastante estudado é o efeito anti-inflamatório, que poderia contribuir no tratamento de inúmeras patologias. A literatura aponta que a atividade anti-inflamatória do resveratrol está relacionada a diminuição de marcadores pró-inflamatórios como citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, por inibir várias vias pró-inflamatórias. (SEFORA-SOUSA & DE ANGELIS-PEREIRA, 2013).

A inflamação é um processo complexo que consiste em reconhecer o estímulo da lesão e a subsequente tentativa de restaurar o tecido danificado (revisado por NASCIMENTO *et al.*, 2012). Pode ser causado por uma resposta natural do organismo para sinalizar as células de defesa e de reparo de que algo prejudicou o equilíbrio fisiológico. A inflamação pode ser causada também por patologias, levando a sintomas exagerados, prejudicando o organismo a voltar ao estado normal. Os sinais clássicos da inflamação são o rubor (vermelhidão), calor, dor e edema (inchaço), e, cronicamente, pode levar a perda de função. Os processos inflamatórios levam a vasodilatação e ao aumento da permeabilidade capilar, aumento de mediadores da inflamação como prostaglandinas, infiltração de células fagocitárias, leucócitos e fibrose tecidual (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011)

Inúmeros mecanismos podem propagar a inflamação. Algumas vias nas células podem modular a inflamação através de cascatas de fosforilação de proteínas que se translocam para o núcleo para induzir a expressão de genes da inflamação. Dentre elas está a via do fator de transcrição NF- $\kappa$ B. Este fator é um heterodímero constituído de duas subunidades: p65 (também chamada RelA) e p50. Além dessas, outras subunidades foram descritas, tais como a c-Rel, RelB, e p52. O NF- $\kappa$ B está relacionado com a ativação de genes que atuam em vários mediadores envolvidos na resposta inflamatória, tais como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), um dos responsáveis em aumentar a permeabilidade vascular, a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), citocina pró-inflamatória e a enzima óxido nítrico sintase (iNOS), que forma o óxido nítrico (NO), causando vasodilatação (revisado por NASCIMENTO *et al.*, 2012).

O NF- $\kappa$ B está presente em grande parte nos macrófagos e encontra-se no citoplasma, ligado a uma proteína inibitória, o I $\kappa$ B. Quando estimulado, ocorre a fosforilação do I $\kappa$ B, liberando o NF- $\kappa$ B, que é translocado para o núcleo, levando a formação de inúmeros fatores de transcrição (revisado por GLEZER *et. al.*, 2000). NF- $\kappa$ B pode ser inibido pela SIRT1. SIRT1 regula inúmeras vias de sinalização, dentre elas a senescência celular, metabolismo, apoptose, proliferação celular e também na inflamação. Interage desacetilando as subunidades RelA e p65 de NF- $\kappa$ B, inibindo a formação de citocinas pró-inflamatórias (YAY & RAHMAN, 2012).

Outras vias estão implicadas na inflamação. Quando ocorre na membrana celular um estímulo extracelular, receptores específicos Toll-like ativam cascatas de sinalização, incluindo as vias ativadas pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAP quinase ou MAPK). A MAPK ativa a transcrição e a atividade da proteína ativadora 1 (AP-1) e, em seguida, transloca para o núcleo, induzindo expressão de vários genes alvo, tais como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (revisado por PALLARÈZ *et al.*, 2012).

A cascata do ácido araquidônico (AA) gera mediadores da inflamação como as prostaglandinas e tromboxanos. Sua biossíntese ocorre com a liberação de AA esterificado pelos fosfolípidos na membrana celular. O AA é liberado da membrana celular pela ação da enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, que logo é metabolizado em produtos oxigenados de vários sistemas enzimáticos, dentre eles as ciclo-oxigenases (COX), lipo-oxigenases (LOX), e citocromos (CYPs). A COX possui duas isoformas, COX-1 e COX-2. A COX-1 expressa de modo constitutivo na maioria das células. A COX-2 é na maioria das vezes regulada pelos fatores de crescimento e citocinas. Ambas contribuem na formação de prostanoídeos, como prostaglandinas e tromboxanos durante processos inflamatórios (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

PALLARÈZ e colaboradores (2012) buscaram avaliar se alguns polifenóis, dentre eles o resveratrol, poderiam modular a expressão de genes inflamatórios em macrófagos de murinos tratados com a endotoxina lipopolissacarídea (LPS) como indutor da inflamação. O tratamento com resveratrol aumentou significativamente os níveis de I $\kappa$ B e diminuiu significativamente genes pró-inflamatórios, dentre eles o IL-1 $\beta$ , óxido nítrico e prostaglandinas, comparado ao grupo controle. Verificou-se uma forte diminuição de níveis de NF- $\kappa$ B de p65 quando as células foram tratadas com resveratrol, sugerindo a alta potência desta molécula para afetar a via de NF- $\kappa$ B.

Em um estudo conduzido por YI e colaboradores (2011) foi examinado o efeito do resveratrol sobre mediadores da inflamação como NF- $\kappa$ B, COX-2 e TNF- $\alpha$  em macrófagos tratados com lipopolissacarídeos. O resveratrol inibiu significativamente a produção de TNF- $\alpha$  e de um receptor de TNF- $\alpha$  em células tratadas com lipopolissacarídeos. O resveratrol inibiu a translocação de NF- $\kappa$ B para o núcleo e inibiu assim a formação de COX-2.

Também fazendo o uso de um modelo experimental de macrófagos estimulados por lipopolissacarídeos, MUELLER, HOBIGER & JUNGBAUER (2010) testaram a atividade anti-inflamatória de aproximadamente 30 extratos e 14 produtos isolados de plantas, dentre eles o resveratrol. Seu efeito foi redução da secreção de TNF- $\alpha$  e interleucina-6 (IL-6), uma citocina presente em processos inflamatórios agudos como febre.

SERRA e colaboradores (2014) utilizando um modelo *in vitro* de células intestinais expostas a citocinas como IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (interferon gama), compararam a ação do resveratrol com o fármaco antiinflamatório ácido 5-aminossalicílico. Os dados obtidos mostraram que o resveratrol, utilizado em uma concentração 20 vezes menor do que o ácido 5-aminossalicílico foi capaz de reduzir significativamente a produção de iNOS, NO, PGE<sub>2</sub> e COX-2 comparado ao controle. Em alguns momentos, houve maior inibição de PGE<sub>2</sub> por parte do resveratrol comparado ao ácido 5-aminossalicílico, confirmando ser esta uma abordagem terapêutica eficiente no quadro inflamatório.

SÁNCHEZ-FIDALGO e colaboradores (2010) desenvolveram um estudo com a finalidade de examinar os efeitos do resveratrol na prevenção e proteção da colite induzida por sulfato de sódio dextrano (DSS) em um modelo crônico. Foram utilizados camundongos que receberam resveratrol (3 g/ dia) comparados com o grupo controle que recebeu somente água. Após a eutanásia dos animais, os tecidos foram tratados para avaliação. O grupo tratado com resveratrol obteve menos inchaço e menor lesão histológica comparado com o grupo controle, além de níveis reduzidos de citocinas. O grupo administrado com resveratrol obteve redução estatisticamente significativa de níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  ( $P < 0,05$ ), e iNOS ( $P < 0,05$ ) e IL-10 significativamente aumentada ( $P < 0,001$ ), comparado ao grupo de dieta padrão. Foi observado no grupo de dieta padrão um aumento da proteína ativada por mitógenos (MAPK), ( $P < 0,05$ ), indicando que a ativação da MAPK poderia ser

induzida na fase crônica da lesão do cólon. Já a administração de resveratrol foi capaz de diminuir a ativação de MAPK ( $P < 0,05$ ) (SÁNCHEZ-FIDALGO *et al.*, 2010).

SÁNCHEZ-FIDALGO e colaboradores (2010) concluíram que o resveratrol demonstrou ter um potente efeito anti-inflamatório pela redução da ativação da iNOS, que poderia levar à produção exacerbada de NO, e por sua vez à formação de espécies reativas de nitrogênio que causam degeneração celular. Além disso, tanto a COX-2 e a iNOS são regulados positivamente por MAPK em células epiteliais intestinais. Como o resveratrol atua suprimindo a expressão de MAPK, diminuiu conseqüentemente a COX-2, a formação de prostaglandinas  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e tromboxanos, mediadores que induzem a inflamação (SÁNCHEZ-FIDALGO *et al.*, 2010).

Foi investigado o efeito do resveratrol sobre a lesão no cólon causada por instilação intracolônica de ácido trinitrobenzenesulfônico (TNBS) em ratos. O resveratrol (5-10 mg / kg / dia) reduziu significativamente o grau de lesão no cólon dos ratos, o índice de infiltração de neutrófilos, os níveis de citocina, a concentração de PGD<sub>2</sub> e ativação da COX-2 (MARTÍN *et al.*, 2004).

Em um estudo de 48 indivíduos, homens e mulheres, na faixa de 35 até 65 anos, que fizeram uso de vinho tinto (250 mL por dia por quatro semanas), foram observadas mudanças no metabolismo dos indivíduos, principalmente nos parâmetros inflamatórios (AVELLONE *et al.*, 2006). Além da diminuição de LDL, houve um aumento na APOA1, proteína responsável no metabolismo de lipídeos, componente principal da lipoproteína de alta densidade (HDL) e que promove o transporte de colesterol dos vasos para o fígado. Também foi mostrado uma redução na proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade e um aumento nos níveis do fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF- $\beta$ 1). PCR induz a formação de células fagocitárias e a secreção de mediadores inflamatórios. TGF- $\beta$ 1 é uma citocina multifuncional que inibe o processo aterosclerótico por inibir a migração e a proliferação de macrófagos e células musculares lisas e também protege a função endotelial (AVELLONE *et al.*, 2006).

SEFORA-SOUSA & DE ANGELIS-PEREIRA (2013) relatam que, um dos motivos do resveratrol possuir atividade anti-inflamatória está, possivelmente ligada a sua capacidade antioxidante. Ao combater o estresse oxidativo, atenuaria a

inflamação devido ao fato das espécies reativas de oxigênio (EROs) terem a capacidade de ativar proteínas quinases, aumentando a transcrição de mediadores inflamatórios. Sua atuação reduziria a inflamação através dos fatores de transcrição, inibindo a expressão de citocinas.

GÓMEZ-ZORITA e colaboradores (2013) realizaram um estudo experimental em ratos machos obesos com o objetivo de avaliar a ação do resveratrol no combate à inflamação crônica do tecido adiposo e conseqüentemente redução da gordura corporal. Os resultados mostraram que o resveratrol reduziu o peso, reduziu o tecido adiposo, aumentou a expressão de adiponectina e reduziu os níveis de IL-6 e de NF- $\kappa$ B. Também reduziu significativamente três citocinas pró-inflamatórias, TNF- $\alpha$ , MCP-1 e PCR. Os autores ressaltam que, levando-se em conta que o TNF- $\alpha$  ativa a lipólise e inibe LPL, a redução da concentração de TNF- $\alpha$  obtida pode ter relação com a ação do resveratrol no metabolismo de triglicérides, já que um está diretamente relacionado ao outro. Também justificam que NF- $\kappa$ B, quando ativado, é translocado para o núcleo, resultando na ativação de vários genes, incluindo aqueles que codificam as proteínas inflamatórias. Pelo fato de ter inibido essa via, diminuiu a inflamação.

KIM e colaboradores (2011) realizaram um experimento que tinha como objetivo investigar se o resveratrol diminuiria a adipogênese, ou seja, a formação de células adiposas induzida por uma dieta rica em gorduras e, se diminuiria o processo inflamatório do tecido adiposo visceral em camundongos machos. Os resultados obtidos mostraram uma perda de peso nos camundongos que, mesmo com a dieta rica em gorduras, com o uso concomitante de resveratrol (400 mg de resveratrol / kg de dieta) suprimiu o ganho de peso em até 48% ( $p < 0,05$ ) comparado ao grupo que teve a ingestão da dieta rica em gorduras e que não recebeu resveratrol. A análise histológica também mostrou adipócitos menores nos camundongos tratados com resveratrol comparado aos que não foram tratados. As concentrações plasmáticas de triglicérides e de colesterol total foram significativamente menores nos animais que receberam resveratrol e os níveis de TNF- $\alpha$  também foram significativamente menores (41%) comparados aos animais não tratados. Também foi notado melhora significativa na sensibilidade à insulina naqueles que fizeram o uso de resveratrol.

Com relação à atividade anti-inflamatória, foi visto no grupo que usou resveratrol uma diminuição dos mediadores inflamatórios no tecido adiposo.

Percebeu-se que o resveratrol inibiu receptores Toll-like (TLRs). Esses receptores estão envolvidos na resposta imune inata e, ao serem ativados, iniciam uma cascata de processos pró-inflamatórios em resposta a agentes patógenos. Especificamente, TLR2 e TLR4 que iniciam processos inflamatórios, como por exemplo, no tecido adiposo, levando à obesidade. Essa ação é mediada por NF- $\kappa$ B, que como já foi relatado anteriormente, induz citocinas pró-inflamatórias, como TNF $\alpha$  e IL-6. Resveratrol não só diminuiu a indução de citocinas como TNF $\alpha$  e IL-6, mas também reprimiu as moléculas de sinalização como NF- $\kappa$ B, TLR2 e TLR4 em tecidos adiposos do epidídimo de camundongos (KIM *et. al.*, 2011).

Pode-se observar que o resveratrol pode ter efeito anti-inflamatório podendo ser estudado e testado para o tratamento de inúmeras doenças inflamatórias, seja de cunho agudo ou crônico.

## **5. Diabetes Mellitus**

### **5.1. Pâncreas Endócrino**

As ilhotas pancreáticas também chamadas de ilhotas de Langerhans constituem cerca de 1 a 2% do volume pancreático (revisado por BRUNTON & CHABNER; KNOLLMANN, 2011). As ilhotas de Langerhans são altamente vascularizadas e possuem quatro tipos de células endócrinas (tabela 2): as células A ou  $\alpha$ , responsáveis por secretar glucagon (fator hiperglicemiante que mobiliza as reservas de glicogênio), as células B ou  $\beta$ , responsáveis por secretar principalmente insulina (possui ação anabólica e hipoglicemiante), as células D ou  $\delta$ , responsáveis por secretar somatostatina (inibe secreção de insulina e glucagon), e as células F ou PP, que secretam uma pequena proteína responsável nos processos digestivos que é o polipeptídeo pancreático (revisado por BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011; RANG *et al.*, 2012).

*Tabela 2 – Células das ilhotas pancreáticas e seus produtos secretores.*

| TIPOS DE CÉLULAS                        | PORCENTAGEM APROXIMADA DE MASSA NAS ILHOTAS | PRODUTOS SECRETORES  |
|---|---|--|
| <b>Células A ou <math>\alpha</math></b> | 20  | Glucagon   |
| <b>Células B ou <math>\beta</math></b>  | 75  | Insulina, Peptídeo C, Pró-Insulina, Amilina ou Peptídeo Amiloide |
| <b>Células D ou <math>\delta</math></b> | 3 a 5                                       | Somatostatina  |
| <b>Células F ou PP</b>                  | <2  | Polipeptídeo Pancreático   |

Fonte: KATZUNG (2010, p. 618).

A insulina, sintetizada nas células  $\beta$ , é um agente de extrema relevância no tratamento do DM, e a compreensão de sua secreção e ação são importantes em toda a terapia relacionada ao DM (revisado por BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011).

## 5.2. Insulina

A insulina é um hormônio de pequeno peso molecular formada por duas cadeias polipeptídicas (A e B) constituídas por 21 e 30 aminoácidos, ligadas por pontes dissulfetos (revisado por LUCHS, 2006). A pró-insulina, uma longa molécula formada por aminoácidos organizados em cadeia simples, é formada no interior das células  $\beta$ , hidrolizada no complexo de Golgi, formando o peptídeo C e a insulina (KATZUNG, 2010). A pró-insulina é clivada por dois hormônios convertases, o PC1 e o PC2 para formar o peptídeo C e a insulina, que posteriormente serão armazenados em grânulos e secretados (revisado por BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011). Na figura 5, pode-se observar a estrutura da pró-insulina humana. Nela, a insulina é mostrada na forma de cadeias com cor verde e vermelha (cadeias A e B), e o peptídeo C, que é um segmento de conexão entre as duas cadeias, representado na cor amarela, no qual perde 4 aminoácidos indicados de cor preta, através da clivagem pelos hormônios PC1 e PC2.

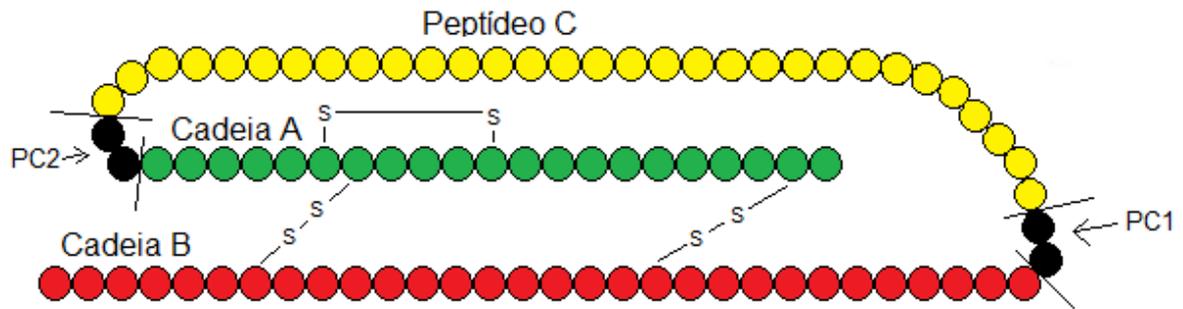


Figura 5: Estrutura da pró-insulina humana. Adaptado de: KATZUNG (2010, p.618)

Tanto a insulina quanto o peptídeo C são secretados em quantidades equimolares, enquanto que a pró-insulina pode ser liberada em uma pequena quantidade, tendo ação hipoglicemiante bem discreta (revisado por BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011; KATZUNG, 2010). Já o peptídeo C, que antes não possuía ação fisiológica conhecida, talvez possua algum papel fisiológico, pois evidências sugerem que o peptídeo C possa prevenir ou atenuar complicações circulatórias e de neuropatia diabética. (HANSEN et al., 2002; REBSOMEN *et al.*, 2006).

A insulina é uma proteína com principal efeito anabólico hipoglicemiante, ou seja, diminui a concentração de glicose no sangue, transportando-a para o interior das células. Sua síntese e secreção são estimuladas pelo aumento dos níveis circulantes de glicose, principalmente após as refeições (revisado por PAULI *et al.*, 2009). A insulina é liberada em menores concentrações a nível basal e em grandes concentrações devido aos inúmeros estímulos, principalmente pela concentração de glicose no sangue. A alta taxa de glicose no sangue faz com que esta entre na célula através do transportador GLUT 2. Dentro da célula será estimulando a produção de ATP. Alta concentração de ATP faz fechar os canais de potássio dependentes de ATP, levando à despolarização celular. Com a diminuição de potássio no interior da célula abrem-se os canais de cálcio regulados por voltagem em resposta à despolarização (assim como ocorre em uma célula muscular ou neuronal), aumentando os níveis de cálcio intracelular. Altas concentrações de cálcio levam a uma exocitose de substâncias, no caso da célula pancreática, insulina

(Figura 6). Depurada pelo fígado (60%) e pelos rins (40%), seu tempo de meia vida é de 3 a 5 minutos (KATZUNG, 2010).

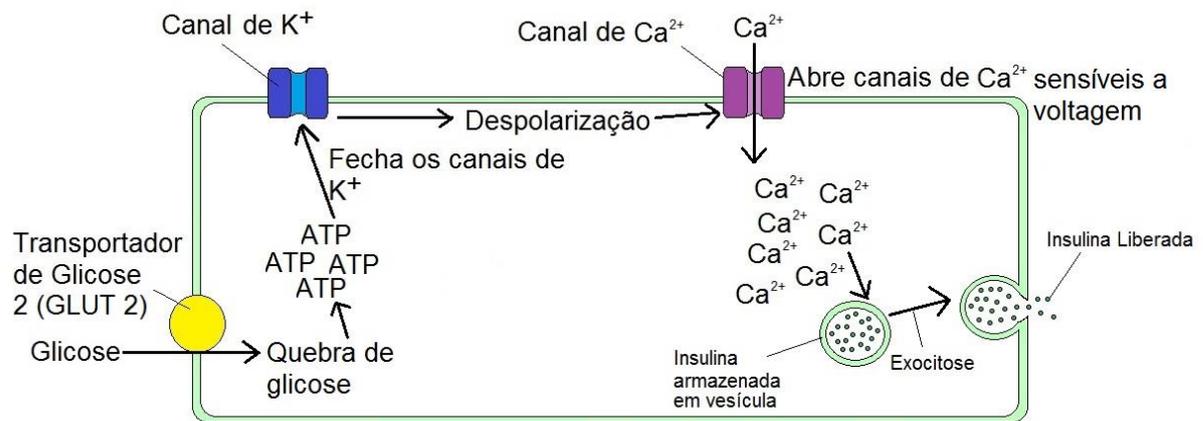


Figura 6: Regulação da secreção de insulina pela célula  $\beta$  pancreática. Adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN (2011, p. 1240)

Ao entrar na circulação sanguínea, a insulina liga-se a receptores específicos presentes nas membranas celulares, principalmente nas células do fígado, tecido adiposo e músculo. O receptor possui duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ , acopladas a quinases, que se estende para dentro da membrana celular. A insulina liga-se a subunidade  $\alpha$ , que sofre uma mudança conformacional aproximando as alças da subunidade  $\beta$ , ativando a tirosina quinase, que irá fosforilar vários substratos do receptor de insulina 1 a 6 (IRS-1 a IRS-6). As IRS irão se ligar a outras quinases e fosfatases, principalmente a fosfodilinositol-3-quinase (PI3-k), ativando PKB/Akt, ou PKC, translocando transportadores de glicose, principalmente GLUT 4, aumentando consequentemente a captação de glicose.

Outra via está associada a efeitos sobre o DNA e RNA, mediados pela RAS, uma proteína que regula o crescimento celular, que tem uma forma ativa ligada ao GTP e uma forma inativa ligada ao GDP. A insulina desloca para a forma ativa, levando a uma cascata de fosforilação acionando a proteína ativada por mitógenos (MAPK), levando a transcrição e expressão de genes envolvidos no crescimento e metabolismo celular (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG, 2010). Essas vias de sinalização estão representadas na figura 7:

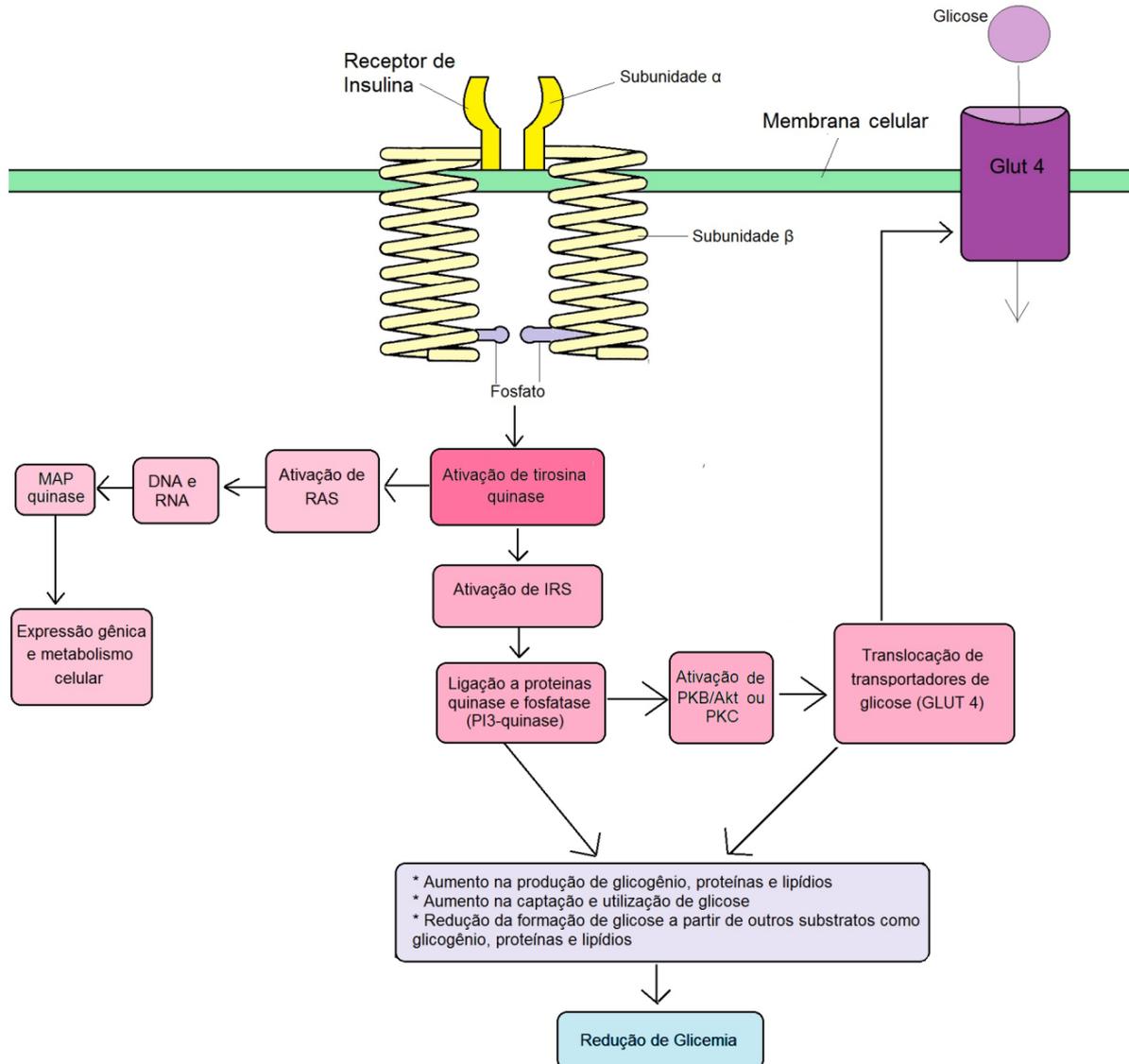


Figura 7: Vias de sinalização da insulina. Adaptado de RANG *et al.*, (2012 p. 375) e KATZUNG (2010, p. 620)

A glicose possui cinco transportadores: GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3, GLUT 4 e GLUT5. De uma forma geral, o GLUT 1 participa da captação basal de glicose e seu transporte através da barreira hematoencefálica. O GLUT 2 regula a liberação de insulina, contribuindo no equilíbrio da glicose intra e extracelular. O GLUT 3 capta glicose em neurônios. O GLUT 4 é responsável pela captação de glicose mediada pela insulina, principalmente nas células adiposas, hepáticas e musculares. O GLUT 5 participa na absorção de frutose (KATZUNG, 2010).

A ação da insulina ocorre em vários tecidos periféricos, principalmente no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. Os efeitos metabólicos imediatos da

insulina são: aumento da captação de glicose, principalmente em tecido adiposo e muscular, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, bem como bloqueio da produção hepática de glicose, lipólise e proteólise, afetando com o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios (PAULI *et al.*, 2009). Os efeitos estão resumidos na tabela 3.

*Tabela 3 – Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios.*

| TIPOS DE METABOLISMO               | CÉLULAS HEPÁTICAS   | CÉLULAS ADIPOSAS   | MÚSCULO   |
|------------------------------------|---|--|---|
| <b>Metabolismo de Carboidratos</b> | ↓ Gliconeogênese<br>↓ Glicogenólise<br>↑ Glicogênese<br>↑ Glicólise | ↑ Captação de glicose<br>↑ Síntese de glicerol                         | ↑ Captação de glicose<br>↑ Glicólise<br>↑ Glicogênese |
| <b>Metabolismo de Proteínas</b>    | ↓ Degradação de proteínas   | -  | ↑ Captação de aminoácidos<br>↑ Síntese de Proteínas   |
| <b>Metabolismo de Lipídios</b>     | ↓ Lipólise<br>↑ Lipogênese  | ↑ Síntese de triglicérides<br>↑ Síntese de ácidos graxos<br>↓ Lipólise | -   |

Fonte: RANG *et. al.* (2012, p. 374).

### 5.3. Etimologia, etiologia e estatísticas do *Diabetes Mellitus*

O DM é uma doença antiga, com relatos da época antes de Cristo. O papiro de Ebers, manuscrito da época 1500 a.C., mencionava a diurese excessiva e frequente, sede incontrolável e emagrecimento acentuado, como principais sinais e sintomas clínicos. Aretaeus (século II), médico romano, criou o termo “diabetes” que significa "passar através". Isso devido à diurese abundante, que é um dos sintomas mais evidentes, ser parecido à drenagem de água por meio de um sifão. Médicos

hindus do século VI descreveram mais sintomas e relataram o sabor adocicado da urina que o diabetes pode provocar (revisado por PIRES & CHACRA, 2008).

O DM é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia crônica, ou seja, elevadas concentrações de glicose no sangue, causada por deficiência de insulina e/ou resistência à insulina. Essa hiperglicemia ocorre com a diminuição de captação de glicose principalmente pelo músculo, com redução da síntese de glicogênio associado a liberação de glicose pelo fígado para a corrente sanguínea. Ao passar pelos rins, caso ultrapasse o limiar de absorção renal de glicose devido a sua alta concentração nos vasos, pode ocorrer perda de glicose pela urina (glicosúria), levando ao que é chamado de “urina doce”. Isso causa uma diurese osmótica (poliúria), conseqüentemente desidratação e sede, o que induz o aumento da ingestão de água (polidipsia) pelo indivíduo (revisado por RANG *et al.*, 2012).

Inúmeras complicações emergem como conseqüência das alterações metabólicas do DM, com o passar dos anos. Alterações que podem resultar em complicações no sistema circulatório, trazendo doenças secundárias. Essas alterações comprometem o endotélio vascular, lesando vários tipos de vasos sanguíneos, o que pode ocorrer em vasos de grande calibre, chamados de doenças macrovasculares ou macroangiopatia, ou em vasos de pequeno calibre, chamados de doenças microvasculares ou microangiopatia. O diabetes é descrito como importante causa de morte secundária de doenças micro e macrovasculares. A macroangiopatia consiste em aterosclerose acelerada, com diminuição do aporte de oxigênio nos tecidos irrigados, e conseqüente complicações trombóticas por induzir a hipercoagulação sanguínea. A microangiopatia acarreta danos particularmente para a retina, os rins e os nervos periféricos (RANG *et al.*, 2012).

Estima-se que a chance de um paciente diabético desenvolver doenças coronarianas é duas a três vezes maior do que um indivíduo com níveis de glicemia normais (LERARIO *et al.*, 2008). Além das doenças coronarianas, o diabetes pode trazer complicações crônicas como retinopatia, dislipidemias, nefropatia, hipertensão arterial sistêmica e neuropatias, que podem levar a transtornos tróficos de pele, articulações e ossos, caracterizando o pé diabético (SACCO *et al.*, 2007).

De acordo com as estatísticas de 2013 feitas pela OMS, quase 10% da população adulta mundial tem diabetes, medido pela glicemia em jejum elevada ( $\geq$

126 mg/dL). Pessoas com diabetes tem risco aumentado de doença cardíaca e acidente vascular cerebral. O diabetes é uma das principais causas de insuficiência renal, deficiência visual e cegueira e os portadores de diabetes são 10 vezes mais propensos a precisar de amputação de membros inferiores do que as pessoas que não têm diabetes (OMS, 2013).

Estatísticas realizadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) levantaram que até o ano de 2014 foram diagnosticados 387 milhões de casos de diabetes no mundo, sendo que 179 milhões de pessoas com diabetes ainda não foram diagnosticadas, o que pode levar a chances de desenvolver complicações com maiores custos e doenças secundárias. Há cerca de 133,8 milhões de brasileiros adultos (entre 20 a 79 anos) e, dentre eles, 11,6 milhões foram diagnosticados com diabetes, sendo uma predominância nacional de diabetes de 8,7 %. Ou seja, um em cada 12 brasileiros adultos provavelmente possui diabetes (SBD, 2014).

#### 5.4. Tipos de *Diabetes Mellitus* e diagnóstico

As últimas diretrizes nacionais e internacionais definidas pela ADA (2014) e a OMS (1999) recomendam a classificação do DM em quatro tipos: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), outros tipos específicos e diabetes gestacional (tabela 4).

*Tabela 4 – Classificação etiológica do Diabetes Mellitus*

---

I. Diabetes melito tipo 1

II. Diabetes melito tipo 2

III. Outros tipos específicos

Defeitos genéticos da função da célula  $\beta$  (DNA monogênico; DNA mitocondrial)

Defeitos genéticos na ação da insulina (diabetes lipoatrófico)

---

Doenças do pâncreas exógeno (pancreatite, hemocromatose)

Endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing)

Induzido por fármacos (glicocorticoides, tiazídicos)

Infecções (citomegalovírus, rubéola congênita)

Formas imunológicas incomuns (anticorpos contra receptor da insulina)

Outras síndromes genéticas (síndrome de Down, Turner, Prader-Willi)

#### IV. Diabetes melito gestacional

Adaptado de MARASCHIN *et al.* ( 2010. p. e41)

Os principais tipos de diabetes são o tipo 1 e tipo 2. O DM 1 é responsável por cerca de 5% a 10% de todos os casos de DM. Em geral, o DM 1 acomete mais crianças e adolescentes, mas pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária. A maioria dos pacientes possui perfil magro. Ocorre destruição das células  $\beta$  pancreáticas, havendo escassez de insulina. Essa destruição pode ser de etiologia autoimune (90% dos casos), ou seja, as células de defesa do próprio organismo destroem as células produtoras de insulina, ou essa destruição pode não ter uma causa conhecida, também chamada de idiopático. O tratamento exige o uso de insulina para impedir a hiperglicemia (revisado por MARASCHIN *et al.*, 2010).



Figura 8: Formação do *Diabetes Mellitus* tipo 1

O DM 2 é responsável por cerca de 90% de todos os casos de DM, não tem componente auto-imune como o tipo 1 (MARASCHIN *et al.*, 2010). DM 2 pode se desenvolver em qualquer idade, mas é mais frequente após os 40 anos de idade,

principalmente se houver histórico familiar (DELLA MANNA, 2007). Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos, especialmente a obesidade proveniente do sedentarismo e excesso de alimentação rica em gorduras. O DM 2 é acompanhado tanto de mecanismos de resistência à ação da insulina quanto a defeitos de secreção deste hormônio. Resistência à insulina seria uma diminuição da capacidade da insulina em estimular a célula a captar e utilizar a glicose. Além da dieta, o tratamento em geral envolve fármacos hipoglicemiantes orais, mas se apresentar sinais de progressiva perda de função da célula  $\beta$  pancreática os pacientes eventualmente necessitarão de uso de insulina. (MARASCHIN *et al.*, 2010).

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (FID, 2014), vários fatores de risco têm sido associados com o diabetes tipo 2 e incluem:

- Histórico familiar de diabetes
- Excesso de peso
- Dieta pouco saudável
- Falta de atividade física (sedentarismo)
- Aumento da idade
- Pressão alta
- Etnia
- Histórico de diabetes gestacional

O DM 2 é um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de doenças microvasculares e macrovasculares, mais frequentemente a doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. Pacientes com DM 2 que possam desenvolver infarto do miocárdio possuem risco aumentado de mortalidade comparado a pacientes não-diabéticos (SIXT *et. al.*, 2004).

Os sintomas da diabetes são típicos. Não obstante, algumas pessoas com diabetes tipo 2 podem apresentar sintomas tão leves que podem passar despercebidos. Os sintomas mais comuns são:

- Urinar muitas vezes (poliúria);
- Sede excessiva (polidipsia);

- Muita fome;
- Fadiga extrema;
- Visão turva ou embaçada;
- Cortes ou ferimentos que demoram a cicatrizar;
- Perda de peso, mesmo que o indivíduo esteja comendo mais. Mais comum no DM tipo 1;
- Dormência ou formigamento nas mãos e/ou pés mais comum no DM 2 (revisado pela Federação Internacional de Diabetes, 2014).

As características dos dois tipos mais comuns de DM estão resumidos na tabela 5:

*Tabela 5 – Características do Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2.*

| CARACTERÍSTICA  | DM 1        | DM 2                     |
|---|-------------|--------------------------|
| <b>Idade de surgimento</b>                                    | < 40 anos   | > 40 anos                |
| <b>Porcentagem do total de DM mundial</b>                     | De 5 a 10 % | Cerca de 90 %            |
| <b>Perfil corporal</b>  | Magro       | Acima do peso            |
| <b>Sintomas</b>   | Fortes      | Fracos ou mesmo ausentes |
| <b>Destruição das células <math>\beta</math> pancreáticas</b> | Sim         | Não                      |
| <b>Resistência à insulina</b>                                 | Não         | Sim                      |
| <b>Tratamento com insulina</b>                                | Sim         | Em algumas ocasiões      |
| <b>Uso de medicamentos orais</b>                              | Não         | Sim                      |
| <b>Doenças secundárias (caso não devidamente tratado)</b>     | Sim         | Sim                      |

De acordo com a ADA (2014) DM normalmente é diagnosticado com base em níveis de glicose no plasma, como a glicemia em jejum, glicemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose e hemoglobina glicada (Hb A1c).

Glicemia em jejum mede-se a glicose plasmática em jejum de 8 horas. A glicemia 2 horas após sobrecarga oral de 75 g de glicose verifica-se a tolerância à glicose. Hb A1c é um teste mais preciso em que avalia-se a quantidade de hemoglobinas ligadas a glicose do plasma (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2014b; GROSS *et al.*, 2002). Na tabela 6, estão os valores para diagnóstico de DM. É importante salientar que, dependendo de cada caso, seja necessário repetir os testes a fim de ter um diagnóstico mais seguro.

Tabela 6 – Critérios para diagnóstico de *Diabetes Mellitus*.

| CATEGORIA   | JEJUM                 | GLICEMIA 2 HORAS<br>APÓS<br>SOBRECARGA<br>ORAL DE GLICOSE | Hb A1c         |
|---|-----------------------|---|----------------|
| <b>Glicose normal</b>   | < 100 mg / dL         | < 140 mg / dL   | < 5,7%         |
| <b>Glicose de jejum alterada / Tolerância a glicose diminuída</b> | ≥ 100 e ≤ 125 mg / dL | ≥ 140 e < 200 mg / dL                                     | ≥ 5,7 e ≤ 6,4% |
| <b>DM</b>   | ≥ 126 mg / dL         | ≥ 200 mg / dL   | ≥ 6,5%         |

Fonte: ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (2014b, p. S15-S16) e GROSS *et al.*, (2002, p. 17)

Com base na literatura, a ADA recomenda que seja utilizado o valor de glicose em jejum igual ou maior que 126 mg/dL e o valor de glicemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose igual ou maior que 200 mg/dL, pois este é um valor relacionado ao aparecimento de retinopatia, sintoma muito comum em indivíduos com altos índices de glicose em níveis crônicos (GROSS *et al.*, 2002).

### 5.5. Diabetes Mellitus e tratamentos

O objetivo do tratamento do DM é reduzir as complicações agudas e os problemas micro e macrovasculares da doença. Para isso é necessária alimentação adequada, prática regular de exercícios junto com o uso correto de medicamentos apropriados para as necessidades do paciente. A terapia não-medicamentosa deve

fazer parte do dia-a-dia de todos os pacientes com DM. Alimentação adequada e exercícios físicos regulares formam um estilo de vida saudável e consegue-se uma melhora significativa de níveis glicêmicos de forma prática. Os pacientes devem receber terapia nutricional de acordo com suas necessidades específicas, respeitando a individualidade de cada pessoa, assim como os exercícios físicos (NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

O tratamento medicamentoso é baseado na fisiopatologia do paciente, ou seja, se o DM envolve defeitos na secreção de insulina e/ou sua ação no organismo. A reposição de insulina é feita por aplicação de insulina exógena ou análogos de insulina. Já a melhora na resposta à insulina pode ser feita por medicamentos orais que diminuam a resistência à insulina. Outra forma de melhorar os níveis de glicose sanguínea é com medicamentos que estimulam a secreção de insulina do organismo ou até mesmo que retardam a absorção de carboidratos (NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

A figura 9 indica as classes de medicamentos utilizados para o tratamento de DM e sua forma de atuação.

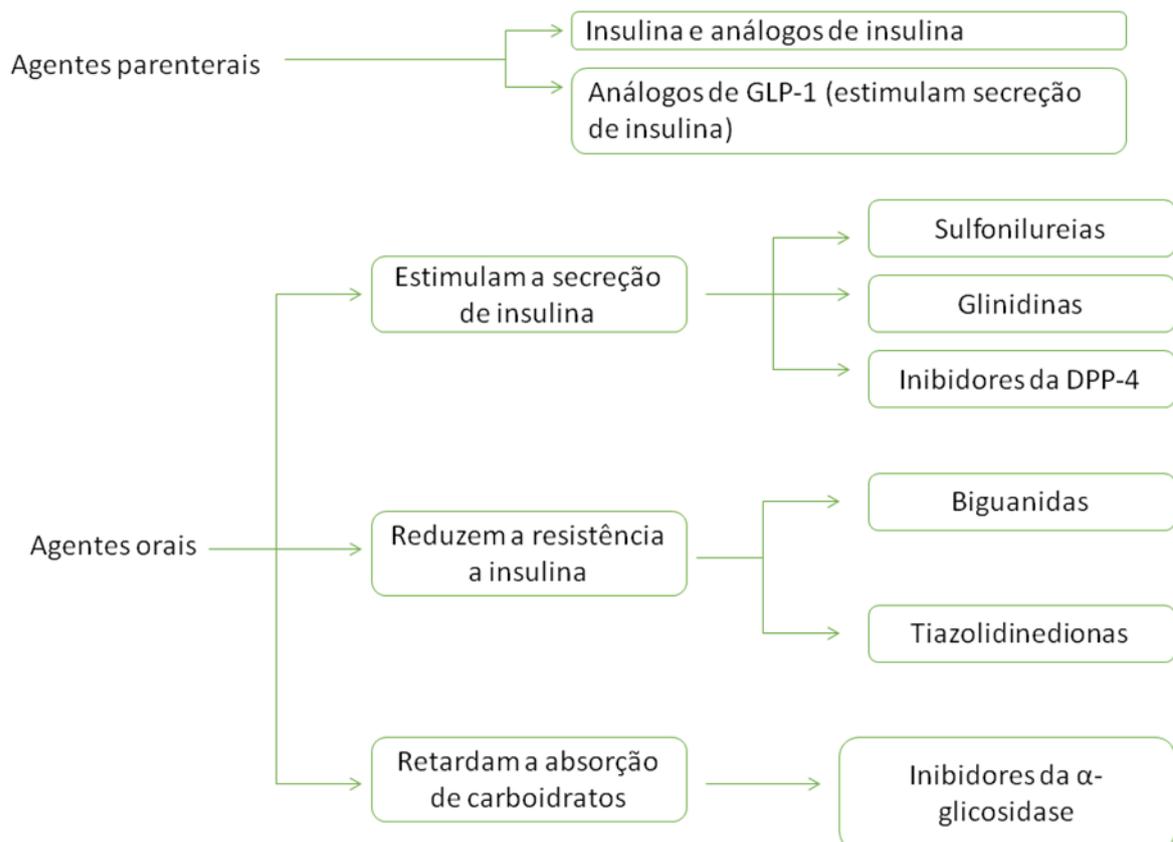


Figura 9: Classes de medicamentos para tratamento do *Diabetes Mellitus*. Fonte: NETO; BALDONI; GUIDONI (2013), p. 73.

## 5.6. *Diabetes Mellitus* e a Síndrome Metabólica

Em 1980, o pesquisador Reaven examinou que a dislipidemia, a hipertensão arterial e a hiperglicemia eram condições que estavam associadas frequentemente a um mesmo indivíduo, podendo gerar um maior risco de doenças cardiovasculares. Esse cenário ele denominou de Síndrome X, que posteriormente foi chamada Síndrome Metabólica (revisado por LOTTENBERG; GLEZER; TURATTI, 2007)

Síndrome metabólica (SM) tem como definição o cenário de pelo menos três dos cinco critérios observados em um paciente: aumento de circunferência abdominal, triglicérides elevados, HDL baixo, pressão arterial elevada e glicemia  $\geq$  100 mg/dL. Raven, com isso, propôs um modelo fisiopatológico em que a resistência insulínica seria a ligação responsável pelo aparecimento desses componentes, que podem levar a uma série de fatores de riscos cardiovasculares (revisado por CORREIA; LATADO; BARRETO-FILHO, 2012).

O sobrepeso e o sedentarismo predispõem a um aumento de glicose e ácidos graxos livres que, ao serem utilizados pela célula e convertidos em energia, levam a um aumento de radicais livres, causando estresse oxidativo. Os adipócitos e células musculares podem se proteger dessa formação excessiva produzindo resistência à ação da insulina, a fim de diminuir a entrada de glicose e ácidos graxos no interior da célula, gerando hiperglicemia crônica, característica de DM. Células endoteliais são independentes de insulina, ou seja, ocorre estresse oxidativo pelo aumento de radicais livres pela energia gerada devido ao excesso de glicose e ácidos graxos nessas células, trazendo disfunção endotelial e, conseqüentemente doenças cardiovasculares. Percebendo a hiperglicemia, as células  $\beta$  pancreáticas produzem mais insulina para tentar regularizar a concentração de glicose no sangue. Isso se for frequente, pode gerar uma sobrecarga ao pâncreas, e um quadro de exaustão e disfunção das células  $\beta$ , característica de DM (MCLELLAN *et al.*, 2007). A figura 10 ilustra essa situação:

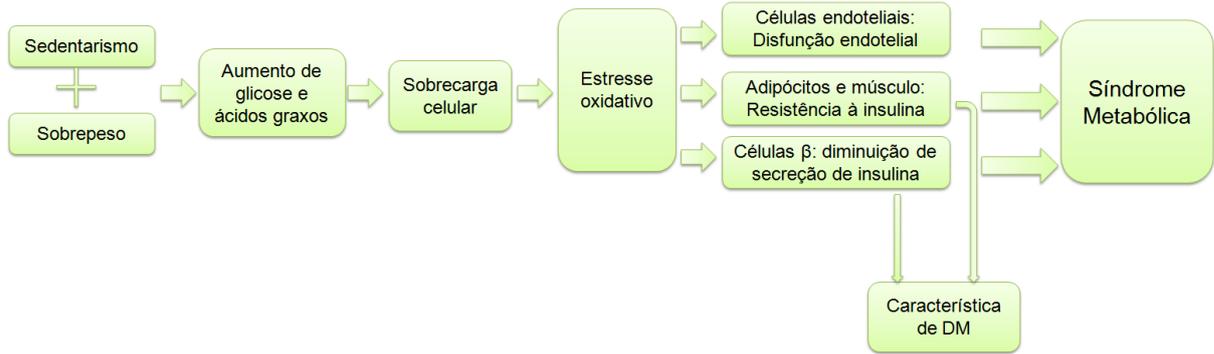


Figura 10: Hipótese de formação e características da Síndrome Metabólica. Adaptado de: MCLELLAN *et al.* (2007), p. 517.

O indivíduo que possui a SM está predisposto a adquirir riscos cardiovasculares e também complicações crônicas trazidas pelo DM. A figura 11 demonstra os fatores de risco para diagnóstico da SM:

| OMS  | FID  |
|--|--|
| <b>Glicemia:</b> Intolerância a glicose ou Diabetes e resistência a insulina   | <b>Glicemia:</b> Glicemia em jejum $\geq 100$ mg / dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2   |
| <b>Triglicérides:</b> $\geq 150$ mg / dL   | <b>Triglicérides:</b> $\geq 150$ mg / dL ou tratamento específico para dislipdemia   |
| <b>Colesterol HDL:</b> Homens: $< 35$ mg / dL; Mulheres: $< 39$ mg / dL  | <b>Colesterol HDL:</b> Homens: $< 40$ mg / dL; Mulheres: $< 50$ mg / dL ou tratamento específico para dislipdemia                                      |
| <b>Obesidade central:</b> Relação cintura-quadril. Homens: $> 0,90$ ; Mulheres: $> 0,85$   | <b>Obesidade central:</b> Circunferência abdominal. Homens europeus: $> 94$ cm; Homens asiáticos: $> 90$ cm; Mulheres européias e asiáticas: $> 80$ cm |
| <b>Pressão Arterial:</b> $\geq 140 / 90$ mmHg  | <b>Pressão Arterial:</b> $\geq 130 / 85$ mmHg ou tratamento para diagnóstico de hipertensão  |
| <b>Microalbumina:</b> Taxa de excreção urinária de albumina $\geq 20$ $\mu$ g / min ou razão albumina: creatinina $\geq 30$ mg / g | <b>Microalbumina:</b> -  |

Figura 11: Fatores de risco para diagnóstico da Síndrome Metabólica de acordo com a OMS e com a FID. Fonte: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE DIABETES (1999, p. 32-33) e FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (2006, p. 10)

Percebe-se que, a obesidade colabora com o surgimento de DM2, ainda mais para aqueles indivíduos com histórico de DM na família.

### **5.7. Diabetes Mellitus e inflamação**

Torna-se cada vez mais claro que o quadro de DM pode causar processos inflamatórios, o que contribui para o surgimento de doenças secundárias de forma micro e macrovasculares. Segundo KANTER e colaboradores (2011), os monócitos, células fagocitárias de defesa do organismo, isolados de seres humanos com DM1 exibem fenótipo inflamatório e segregam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IL-1 $\beta$ , comparado a monócitos de indivíduos sem DM, o que pode desencadear problemas cardiovasculares como aterosclerose. Os autores ressaltam que, durante a diferenciação celular, os macrófagos expostos a PGE<sub>2</sub> promovem o fenótipo inflamatório.

PICCIRILLO e colaboradores (2004) explicam que, os mediadores inflamatórios elevados devido ao DM podem trazer como consequência um aumento no risco de DCV. Este estudo, que teve como objetivo avaliar a resposta inflamatória em indivíduos com DM1 comparados a indivíduos não diabéticos, analisou as concentrações de mediadores, dentre eles a PCR e alfa 1 glicoproteína ácida ( $\alpha$ 1-GPA), proteína cuja secreção é regulada pela interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e do TNF- $\alpha$ , importantes mediadores da resposta inflamatória e imune. Os resultados obtidos demonstraram que os indivíduos com DM obtiveram maiores concentrações dos mediadores comparados aos indivíduos sem DM. Pacientes com DM podem apresentar níveis elevados das proteínas de fase aguda, como a PCR, produzida pelo fígado, a  $\alpha$ 1-GPA e o fibrinogênio. No início do DM, a reação inflamatória resulta em um aumento de citocinas, incluindo o TNF- $\alpha$ , a IL-1 b e a IL-6. A persistência destas proteínas em níveis acima dos normais, devido a evolução da doença, representaria um estado de inflamação crônica leve.

Vários mecanismos possíveis poderiam induzir um estado inflamatório crônico no DM1 e DM2, representado pelo aumento das proteínas de fase aguda. PICCIRILLO e colaboradores (2004) explicitam três possíveis mecanismos. Um deles seria a baixa concentração de insulina sanguínea no sistema porta hepático, o que propicia o aumento das proteínas inflamatórias pelo fígado, que normalmente

são inibidas pela insulina. Outros mecanismos incluem o aumento do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, ativação de macrófagos e a indução de citocinas. Uma das consequências fisiopatológicas da hiperglicemia é o fenômeno de glicação, ou seja, a ligação entre uma proteína e um carboidrato, como a glicose, que geram produtos que podem ativar os macrófagos, aumentar o estresse oxidativo e a síntese de IL-1 e do TNF- $\alpha$ . Outro mecanismo estaria relacionado as citocinas derivadas do tecido adiposo como a IL-6, que estimula a produção de PCR pelo fígado, que induziria a formação de macrófagos e a liberação de mediadores inflamatórios por eles. Este último mecanismo seria mais comum no DM2, devido à obesidade estar associada ao quadro.

A obesidade abdominal leva à resistência à insulina devido à formação de produtos metabólicos derivados de lipídeos e citocinas. Conseqüentemente, a resistência à insulina pode trazer disfunções endoteliais e alterações da via de sinalização da insulina no músculo, tecido adiposo e células endoteliais (CARVALHO; COLACO; FORTES, 2006). O tecido adiposo leva a formação de adipocinas, citocinas com a atividade hormonal ativa. Estes incluem: leptina, adiponectina, TNF- $\alpha$  e IL-6. A obesidade facilita a infiltração de macrófagos no tecido adiposo e a produção de fatores tais como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que secundariamente aumentam a PCR (BARRIOS & CARIAS, 2012).

Diversos estudos demonstram novas estratégias no combate aos processos inflamatórios associados ao quadro do DM, a fim de prevenir as doenças secundárias associadas ao DM e melhora da ação da insulina. Dentre os possíveis alvos farmacológicos, encontra-se o resveratrol.

## **6. Efeito do resveratrol sobre os processos inflamatórios do *Diabetes Mellitus***

O DM está associado a um aumento no risco de adquirir doenças vasculares por lesar o endotélio vascular, gerando hiper-responsividade das plaquetas e, conseqüentemente, ativando a cascata de mecanismos inflamatórios (revisado por ZHENG et. al., 2013).

Vários estudos tem hipotetizado e demonstrado que o resveratrol pode ter um papel benéfico na prevenção e também no alívio das complicações correlacionadas

ao DM. Esta revisão apresenta 10 artigos sobre o uso de resveratrol no contexto de processos inflamatórios relacionados com o DM.

KUMAR & SHARMA (2010) conduziram um estudo com ratos Sprague-Dawley, havendo um grupo controle, um grupo com indução de DM com estreptozotocina, um grupo com indução de DM com estreptozotocina tratado com resveratrol 10 mg/kg/dia e outro grupo com indução de DM tratado com resveratrol 20mg/kg/dia por 2 semanas. A estreptozotocina é uma glicosamina-nitrosureia comumente usada para induzir o DM em modelos experimentais. A substância é captada pelas células pancreáticas que contêm transportadores de glicose GLUT-2. Possível mecanismo é proposto para a citotoxicidade da estreptozotocina no interior celular. A alcalinização do DNA celular e a ativação da poli-ADP ribose sintetase (importante nas alterações nucleares e reparos ao DNA) causa depleção rápida e letal de NAD nas células pancreáticas, reduzindo níveis de ATP e posterior inibição da síntese e secreção da insulina (SILVA, *et al.*, 2011). O objetivo foi avaliar o efeito do tratamento com resveratrol na cascata inflamatória de NF- $\kappa$ B na neuropatia diabética experimental e, se a inibição dessa cascata contribuiu para a neuroproteção. Nos ratos com DM observou-se uma diminuição significativa na velocidade de condução motora e uma comprometida perfusão do nervo isquiático comparado ao grupo controle. Já os animais tratados com o resveratrol em ambas as doses restauraram o fluxo sanguíneo e exibiram uma melhora na velocidade de condução comparada aos ratos com DM não tratados. Em relação a mediadores pró-inflamatórios, houve elevação do TNF- $\alpha$ , IL-6, malondialdeído (MDA), NF- $\kappa$ B e COX-2, no nervo isquiático dos ratos com DM. O resveratrol em ambas as doses inibiu os altos níveis desses mediadores no ciático comparados aos não tratados (KUMAR & SHARMA, 2010).

A neuropatia diabética desenvolve e progride no prazo de seis semanas em animais induzidos com estreptozotocina, devido à redução do fluxo sanguíneo no nervo. Foi visto níveis elevados da cascata NF- $\kappa$ B e de mediadores pró-inflamatórios como a IL-6, TNF- $\alpha$  e COX-2, que são produtos dessa cascata. NF- $\kappa$ B existe no citoplasma de células em estado inativo. É o inibidor kappa  $\beta$  (I $\kappa$ B) que o mantém inativo, em condições fisiológicas. O resveratrol inibiu a fosforilação de I $\kappa$ B, impedindo que NF- $\kappa$ B inicie sua cascata (KUMAR & SHARMA, 2010).

PRABHAKAR (2013) também realizou um estudo com o objetivo de investigar o papel protetor do resveratrol em neuropatia. Um modelo com ratos Wistar diabéticos (indução com estreptozotocina) com lesão de isquemia-reperfusão da artéria carótida utilizou resveratrol em diferentes concentrações na melhora da lesão cerebral induzida. Houve um aumento significativo na porcentagem de enfarte cerebral no grupo de animais com DM não tratados comparado ao grupo controle, e redução significativa na porcentagem de enfarte cerebral em animais com DM tratados com resveratrol, de forma dose-dependente. Ou seja, à medida que foi aumentada a concentração de resveratrol, menor foi a porcentagem de enfarte cerebral observado. A respeito do estresse oxidativo cerebral, níveis de MDA, produto gerado durante a peroxidação lipídica, estavam significativamente aumentados no grupo de animais com DM comparado ao controle, e níveis de enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) estavam significativamente menores (PRABHAKAR 2013). Os grupos tratados com resveratrol tiveram níveis de MDA significativamente reduzidos e SOD e CAT significativamente aumentados comparados com o grupo controle.

Na lesão de isquemia-reperfusão, as células cerebrais são continuamente expostas a radicais livres por metabolismo oxidativo e inflamação. SOD e CAT desempenham um papel fundamental para a eliminação de radicais livres de forma fisiológica. O autor explica que, na condição isquêmica, o excesso de radicais livres limitam os níveis de SOD e CAT, gerando um desequilíbrio entre formas oxidantes e antioxidantes, trazendo o estresse oxidativo e, conseqüentemente, danos celulares. Esta lesão se torna pior com o diabetes. Portanto, o estresse oxidativo é maior nos animais isquêmicos associados com diabetes, em comparação com os animais normais. Em contraste, nos grupos tratados com resveratrol ocorreu o inverso: níveis de MDA foram significativamente menores e níveis de SOD e CAT estavam significativamente aumentados comparados com o grupo controle. Portanto, esses resultados mostram que o resveratrol reforçou os mecanismos de defesa oxidativo e reduziu a peroxidação lipídica. (PRABHAKAR 2013).

Níveis de outros mediadores inflamatórios também foram observados. TNF- $\alpha$ , IL-6 e mieloperoxidase (MPO) foram aumentados de forma significativa e enzimas anti-inflamatórias, como a IL-10, foram reduzidas significativamente nos ratos com DM comparados ao controle. Nos animais com DM tratados com resveratrol, ocorreu

o inverso: TNF- $\alpha$ , IL-6 e MPO foram reduzidos de forma significativa e IL-10 foi aumentada significativamente comparados aos ratos com DM não tratados. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 são citocinas importantes que induzem mediadores inflamatórios e a expressão de outras citocinas após a lesão de isquemia-reperfusão. IL-10 é a principal citocina que inibe a expressão de TNF- $\alpha$  e atividade IL-1 $\beta$  nos tecidos cerebrais lesados (PRABHAKAR, 2013)

Espécies reativas de oxigênio (EROs) e a inflamação desempenham papel-chave na isquemia, piorando o quadro quando associado ao DM, pois este também pode liberar mais EROs e mediadores inflamatórios. O tratamento com resveratrol diminuiu esses agentes, diminuindo o estresse oxidativo e a inflamação, demonstrando então que o resveratrol traz neuroproteção central a nível cerebral (PRABHAKAR, 2013) e, corroborando os estudos de KUMAR & SHARMA (2010), também causa neuroproteção periférica em ratos.

Um estudo foi realizado por LEE e colaboradores (2011) utilizou camundongos NOD, modelo espontâneo de DM1. Um grupo recebeu por via oral (gavagem) 250 mg/kg de resveratrol e outro grupo a cada dois dias recebeu por via SC resveratrol 25 mg/kg, perfazendo um total de tratamento de 24 semanas. Os resultados obtidos comprovaram a eficácia do resveratrol no DM1. Neste estudo foi visto uma ação significativa na diminuição e retardo da doença em mais de 80%, principalmente nos animais que receberam resveratrol via SC. Observou-se que tanto pela via oral quanto pela via SC, os camundongos tratados com resveratrol tinham melhora ligeira da inflamação nas ilhotas de Langerhans e apresentaram significativamente mais número de ilhotas livres de inflamação comparado ao grupo controle. Ao investigar se o resveratrol pode reverter o DM, na semana 11, quando cerca de 50% dos camundongos do grupo controle tinham desenvolvido DM1, foi observado que os tratados com resveratrol matinhavam-se saudáveis. Isso sugere o efeito protetor do resveratrol mesmo após o desenvolvimento de insulite em camundongos.

O estudo também demonstrou o efeito do resveratrol em reduzir a expressão da proteína CCR6 em diversos tipos de células inflamatórias. CCR6 parece ser importante na maturação da linhagem das células B, células de defesa do organismo que produzem anticorpos. Esta redução da expressão CCR6 parece bloquear a migração de células patogênicas para o pâncreas, inibindo a insulite de forma

significativa comparado ao controle em células de baço (LEE *et al.*, 2011). Essa inibição de anticorpos é interessante para doenças auto-imunes, como o DM1.

REBOLDI e colaboradores (2009), citado por LEE e colaboradores (2011) explicam que a produção de CCR6 é necessária para linfócitos auxiliares Th17 patogênicos migrarem para o SNC durante inflamação encefálica como encefalomielite em camundongos. LEE e colaboradores (2011) complementam que, o resveratrol ao inibir CCR6, inibiu a formação de citocinas como IL-17. Esta citocina recruta células como macrófagos, que migrariam para o pâncreas e, conseqüentemente trariam processos inflamatórios às ilhotas do pâncreas com subsequente destruição das ilhotas. O resveratrol também inibiu outras células da família T CD, auxiliares que estimulam outras células a atacar antígenos, que no caso das doenças autoimunes, atacam as próprias células do organismo. Lee e colaboradores concluíram que o resveratrol pode ser usado como potente terapia ou prevenção de DM1 e sugerem seu uso em humanos.

Uma investigação feita por LUCIANO e colaboradores (2014) utilizou ratos Wistar divididos em grupo controle (dieta padrão para roedores), grupo obeso (dieta hiperlipídica) e obeso suplementado com resveratrol via oral (gavagem, 20 mg/kg/dia), por 8 semanas. Ao final do período experimental, realizou-se o teste de tolerância à insulina após injeção i.p. de insulina (2 U/kg). Fragmentos do miocárdio dos animais foram extraídos para análises da via da insulina e moléculas pró-inflamatórias. Os resultados obtidos demonstraram menor sensibilidade a insulina no grupo de obesos comparado ao controle e, aumento da sensibilidade à insulina dos animais tratados com resveratrol comparado aos animais obesos não tratados. A fosforilação do receptor de insulina IRS1 e Akt foi significativamente maior nos animais obesos tratados com resveratrol que em ratos obesos não tratados. Os níveis de TNF- $\alpha$  e de NF- $\kappa$ B (especificamente a subunidade p65) estavam aumentados significativamente em ratos obesos em comparação com o controle, e diminuídos em ratos obesos com uso de resveratrol.

A obesidade é um fator importante na resistência à insulina, e um risco decisivo para o DM2. Os mediadores TNF- $\alpha$  e NF- $\kappa$ B tem papel crítico na resistência a insulina. Ratos induzidos por dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo da resistência à insulina e aumento de citocinas inflamatórias, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e NF- $\kappa$ B. As citocinas TNF- $\alpha$  ativam IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ , promovendo a ativação da

fosforilação do receptor de insulina em serina (LUCIANO *et. al.*, 2014). O receptor de insulina pode ser fosforilado em tirosina, que gera a resposta de translocar GLUT-4 e a entrada de glicose na célula. Mas também pode ser fosforilado em serina, o que diminui a transmissão desse sinal, sendo uma fosforilação inibitória. Isso causa *feedback* negativo e pode provocar resistência insulínica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Outra hipótese que LUCIANO e colaboradores (2014) levantaram é que a regulação da via da insulina pelo resveratrol pode ser atribuída também à sua capacidade de ativar a SIRT1. SIRT1 ajuda a controlar a homeostase da glicose por vários mecanismos, tais como modulação de receptores de insulina, proteção das células  $\beta$  pancreáticas, além de SIRT1 inibir a via de NF- $\kappa$ B e reduzir mediadores inflamatórios e estar envolvida na secreção de adiponectina.

Assim, LUCIANO e colaboradores (2014) demonstraram em seu estudo que o uso do resveratrol poderia beneficiar a ação da insulina e diminuir processos inflamatórios em miocárdio de ratos obesos.

Em um estudo foi levantada a hipótese de investigar uma possível ação hepatoprotetora do resveratrol através do bloqueio do estresse oxidativo mediado pela hiperglicemia e níveis de citocinas pró-inflamatórias (PALSAMY; SIVAKUMAR; SUBRAMANIAN, 2010). Os autores utilizaram de ratos Wistar com indução de diabetes, comparando o efeito do resveratrol com um medicamento hipoglicemiante, a glicazida.

Aumento excessivo de glicose no sangue pode provocar necrose, inflamação e estresse oxidativo nos tecidos hepáticos. A resposta inflamatória é mediada por citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Níveis elevados de TNF- $\alpha$  estimulam moléculas de sinalização intracelular que formam células mais resistentes às ações de insulina. Assim como a IL-1 $\beta$ , o TNF- $\alpha$  está envolvido na indução de resposta de fase aguda, bem como na modulação dos efeitos de IL-6. A consequência dessas citocinas em lesões em hepatócitos é confirmada pelos níveis elevados de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  em ratos que desenvolvem danos no fígado. NF- $\kappa$ B também induz o aumento de NO, que aumenta os níveis de peroxidação lipídica e oxidação de LDL, progredindo nos danos às células lesionadas. Os níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NF- $\kappa$ B e de NO nos tecidos hepáticos demonstraram-se elevados significativamente no grupo com DM comparado ao controle. O resveratrol ao atenuar as citocinas pró-inflamatórias para próximo da normalidade, reduziu os danos

oxidativos mediados pela inflamação (PALSAMY; SIVAKUMAR; SUBRAMANIAN, 2010).

O metabolismo intracelular do estreptozotocina produz óxido nítrico, que também acelera a fragmentação do DNA causando necrose das células  $\beta$  pancreáticas e formação de radicais livres. O fígado é um órgão metabólico envolvido principalmente na regulação do metabolismo da glicose e é responsável pela eliminação de até um terço de uma carga oral de glicose. Os principais reguladores de níveis de glicose no sangue nos tecidos hepáticos são o glicogênio e a via de gliconeogênese. Todavia a insulina está também relacionada com o metabolismo de glicose hepática. A deficiência da ação da insulina nos hepatócitos leva à produção hepática de glicose elevada através da glicogenólise e resulta em hiperglicemia. Os níveis elevados de marcadores hepáticos, como a bilirrubina, AST, ALT e ALP são considerados como preditores de diabetes. O grupo DM tratado com resveratrol e o grupo tratado com glicazida diminuiu significativamente esses marcadores hepáticos comparado ao grupo com DM não tratado. A transcrição dessas enzimas marcadoras é normalmente reprimida pela insulina, sugerindo a natureza hepatoprotetora do resveratrol em ratos Wistar (PALSAMY; SIVAKUMAR; SUBRAMANIAN, 2010).

PALSAMY & SUBRAMANIAN (2011) conduziram um estudo, também utilizando ratos Wistar com indução de estreptozotocina, a fim de verificar a ação nefroprotetora do resveratrol por avaliação de marcadores de estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias em modelo de DM. Comparou-se o efeito do resveratrol com um medicamento hipoglicemiante, a glicazida. Os níveis de glicemia foram significativamente reduzidos com o uso de resveratrol, bem como o grupo tratado com glicazida, comparados com o grupo DM não tratado.

Durante o DM, a glicose aumentada leva a formação de produtos de glicação avançada (AGEs) e a produção de radicais livres e, conseqüentemente, à morte celular e disfunção renal (PALSAMY & SUBRAMANIAN 2011). Portanto, o estresse oxidativo está ligado ao desenvolvimento da nefropatia, caracterizada por anormalidades funcionais, bem como estruturais, tais como espessamento das membranas basais dos glomérulos, expansão de células mesangiais, atrofia tubular, perda de epitélio glomerular, fibrose intersticial e aterosclerose (FORBES; COUGHLAN; COOPER, 2008). No grupo de ratos com DM não tratados, houve o

aumento do peso do rim e aumento da tolerância à insulina de forma significativa e reduzida depuração da creatinina de forma significativa comparado ao grupo controle, demonstrando o desenvolvimento da disfunção renal. Todavia o tratamento com resveratrol no grupo de animais com DM normalizou esses níveis alterados, sugerindo ação nefroprotetora do resveratrol (PALSAMY & SUBRAMANIAN 2011).

A adiponectina é uma proteína secretada, principalmente, pelo tecido adiposo e atua na melhoria da sensibilidade insulínica, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas. Ela aumenta a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos pelo músculo, além de diminuir substâncias relacionadas aos efeitos pró-inflamatórios como a TNF- $\alpha$  e IL-6 (COCATE; DOMINGUES; NATALI, 2011). Valores de adiponectinas estavam significativamente reduzidas e níveis de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e de NF-k $\beta$  estavam significativamente aumentados em ratos com DM. Os níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 podem ter correlação com os níveis reduzidos de adiponectinas. Em contrapartida, nos ratos com DM tratados com resveratrol e nos ratos com DM tratados com glicazida ocorreu a normalização dos níveis de adiponectinas e redução dos níveis de TNF - $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e de NF-k $\beta$ . Os autores relatam que os mecanismos dos quais o tratamento com resveratrol aumentou os níveis de adiponectina são desconhecidos, mas há a possibilidade que a inibição de TNF- $\alpha$  inibe IL-6, recuperando a responsividade insulínica, resultando numa elevação de adiponectina (PALSAMY & SUBRAMANIAN 2011).

TNF- $\alpha$  é citotóxica em nível glomerular, mesangial e em células epiteliais, e capaz de induzir lesão renal direta através da geração de radicais livres em várias células, incluindo as células mesangiais. IL-1 $\beta$  também está envolvida no desenvolvimento de anormalidades intraglomerular relacionado com a síntese de prostaglandina nas células mesangiais. Ambas podem aumentar os níveis de NO e causar estresse oxidativo. IL-6 afeta a dinâmica da matriz extracelular e aumenta a permeabilidade endotelial, podendo causar espessamento da membrana basal glomerular. NF-k $\beta$  pode desencadear todos esses mediadores. Portanto, os autores divulgam a natureza nefroprotetora do resveratrol em ratos com indução de DM por mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios (PALSAMY & SUBRAMANIAN 2011).

XU e colaboradores (2014) também realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a ação nefroprotetora do resveratrol *in vitro*, com cultura de células mesangiais de ratos expostas a altas concentrações de glicose, e *in vivo*, com

camundongos machos com indução de DM. *In vitro*, o resveratrol diminuiu a expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) induzido pela glicose elevada e a proliferação das células mesangiais de forma significativa comparado às células não tratadas com resveratrol. A cultura tratada com resveratrol também diminuiu a ativação de NF- $\kappa$ B. *In vivo*, os animais foram divididos em grupo controle, grupo induzido com DM e grupo induzido com DM tratado com resveratrol. Comparado ao controle, assim como visto no trabalho de PALSAMY & SUBRAMANIAN (2011) o peso do rim estava significativamente aumentado no grupo DM, mas não nos animais tratados com resveratrol. Além disso, o aumento significativo da expressão de PAI-1 e de moléculas de adesão celular como ICAM-1 foi observado no córtex renal dos camundongos com DM, e que foi revertido nos camundongos com DM tratados com resveratrol.

PAI-1 promove a formação de trombos e ruptura de placas aterogênicas instáveis, além de alterar o balanço fibrinolítico por inibir a produção de plasmina, substância responsável por degradar coágulos de fibrina. Isso contribui na formação de processos ateroscleróticos (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004). ICAM-1 é membro da família de glicoproteínas de moléculas de adesão celular ligando-se a superfície celular de linfócitos. É expresso principalmente na superfície de células endoteliais. O nível de expressão de ICAM-1 é regulado na presença de estímulos como mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e infecções virais. Aumento dos níveis de ICAM-1 resulta na transmigração de neutrófilos durante a fase final de inflamação (SUN *et al.*, 2014). Ou seja, altos níveis dessas substâncias resultam em inflamação que de forma excessiva, causaria danos nas células renais.

NF- $\kappa$ B promove a expressão de um número de genes envolvidos na inflamação, tais como PAI-1 e ICAM-1. Os autores em sua investigação fornecem a evidência que o resveratrol diminuiu a atividade de PAI-1 e ICAM-1 pela ação direta em NF- $\kappa$ B ou independente da via NF- $\kappa$ B. Foi relatado que o resveratrol pode inibir a indução da proliferação de células mesangiais renais resultantes da alta concentração de glicose, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Foi demonstrado que o resveratrol pode inibir essa proliferação através da regulação de NF- $\kappa$ B e, com isso, atenuar a inflamação nos rins causada pelo DM (XU *et al.*, 2014).

Foi realizado um trabalho com o objetivo de investigar o efeito protetor do resveratrol no sistema vascular, inibindo processos inflamatórios através da ativação

da via NF- $\kappa$ B ativada pelo DM2 em ratos Sprague-Dawley, e em células endoteliais humanas EA.Hy926 em cultura com alta concentração de glicose (ZHENG *et al.*, 2013). *In vivo*, ratos com DM que foram tratados com resveratrol tiveram redução significativa de níveis de triglicérides e de LDL comparados aos ratos com DM não tratados. Nas células endoteliais, o uso do resveratrol protegeu as células do aumento da expressão de TNF- $\alpha$ , ICAM-1, MCP-1, diminuindo NF- $\kappa$ B.

Citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 $\beta$  são reconhecidos marcadores de inflamação vascular, promovendo acúmulo lipídico com conseqüente desenvolvimento de patologias vasculares. Aumento significativo dessas citocinas foi observado nos ratos com DM e, os ratos tratados com resveratrol obtiveram redução significativa desses marcadores comparados aos ratos com DM não tratados. Na artéria carótida e na artéria torácica de ratos, foi verificado um aumento significativo de ICAM-1, proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), TNF- $\alpha$  e NF- $\kappa$ B nos ratos com DM e, os ratos tratados com resveratrol obtiveram redução significativa desses mediadores comparados aos ratos com DM não tratados. *In vitro* também foi observado a redução significativa de ICAM-1, MCP-1, TNF- $\alpha$  e NF- $\kappa$ B em células com uso de resveratrol (ZHENG *et al.*, 2013). Apesar dos autores reforçarem maiores investigações acerca da redução de NF- $\kappa$ B, um possível mecanismo dessa redução é o resveratrol atuar em SIRT1, que iria interferir na ativação da transcrição de NF- $\kappa$ B.

Diferentes mediadores inflamatórios estão implicados na indução da disfunção endotelial, formação de placas e instabilidade da placa, que constituem os principais mecanismos de lesão vascular na doença aterosclerótica. A camada endotelial pode exibir um comportamento patológico quando estimulados por citocinas específicas, tais como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1, que têm importante ações na iniciação e amplificação do processo inflamatório no interior da placa aterosclerótica. O efeito combinado da interação entre estas citocinas e o endotélio vascular pode ser resumido como um aumento de leucócitos, o recrutamento e ativação de monócitos na parede do vaso, além de distúrbios no mecanismo de regulação do NO e a indução de um estado pró-trombótico. Estas características fisiopatológicas são importantes nas primeiras fases da formação da placa e também na indução de ruptura da placa e trombose durante os eventos vasculares (IKEOKA; MADER; PIEBER, 2010).

De acordo com ZHENG e colaboradores (2013), o resveratrol além de regular o metabolismo da glicose e de lipídios, protegeu os vasos da formação de placas de colesterol, além de melhorar a ação da insulina em ratos. E tanto *in vivo* quanto *in vitro* diminuiu marcadores inflamatórios que eram responsáveis em agravar o quadro de aterosclerose causado pelo DM.

Segundo BUTTARI e colaboradores (2014), os macrófagos se diferenciam conforme o ambiente tecidual em dois tipos de perfis. Podem se diferenciar para perfil M1 com característica pró-inflamatória, o qual produz citocinas inflamatórias e iNOS (padrão de macrófagos muito comum no DM), e perfil M2 com fenótipo anti-inflamatório, críticos para a resolução da inflamação. O resveratrol em estudos demonstrou um aumento de modulação para a diferenciação de colônias de macrófagos para o perfil M2 quando em contato com a substância 7-oxo-colesterol, um produto de auto-oxidação do colesterol, reduzindo a placa aterosclerótica (BUTTARI *et al.*, 2014).

BRASNYÓ e colaboradores (2011) realizaram um estudo com 19 pacientes do sexo masculino, maiores de 18 anos com diagnóstico de DM2, com o objetivo de avaliar se o resveratrol tem efeitos benéficos na ação da insulina em humanos, reduzindo o quadro de resistência insulínica, característico do DM2. O ensaio randomizado duplo-cego foi feito com um grupo utilizando placebo e outro grupo utilizando cápsulas de resveratrol 5 mg, duas vezes ao dia. Amostras de sangue e urina foram avaliadas nesse processo. Diferenças significativas entre os dois grupos nos parâmetros clínicos e bioquímicos avaliados no final da quarta semana do estudo foram encontradas: Após a quarta semana, o resveratrol diminuiu significativamente a resistência à insulina em humanos, diminuindo os níveis de glicemia, o que pode ser devido a uma diminuição do estresse oxidativo, o que leva a uma melhora na sinalização de insulina, através da fosforilação de Akt, sem afetar as células  $\beta$ -pancreáticas. Devido ao estresse oxidativo poder desencadear processos inflamatórios, de forma indireta o resveratrol poderia inibir também possíveis processos inflamatórios consequentes de estresse oxidativo.

A fosforilação de Akt é conhecida por ser um passo essencial de sinalização da insulina. Akt possui três isoformas: Akt1, Akt2 e Akt3, e cada isoforma exerce uma função específica no interior celular. Camundongos knockout Akt1 tem corpo pequeno e altas taxas de apoptose comparado a camundongos selvagens.

Camundongos knockout Akt2 desenvolvem características de DM2, ressaltando a importância desta isoforma para a manutenção de glicemia. Os animais com proteína Akt3 ausente tiveram um prejuízo no desenvolvimento cerebral (MARINHO *et al.*, 2014).

A sinalização insulínica (representada na figura 6) mostra que a insulina liga-se a um receptor específico de membrana composto por duas subunidades alfa e duas subunidades beta, levando a fosforilação em tirosina de vários substratos, dentre eles IRS-1 e IRS-2, ativando PI3-k. Essa proteína desencadeia o recrutamento de Akt perto da membrana plasmática, ativando-o, tendo a capacidade de ativar vários alvos, que, por exemplo, vai ativar a captação de glicose para o interior celular através dos transportadores GLUT-4 (MARINHO *et al.*, 2014).

Outro estudo envolvendo humanos foi conduzido por TOMÉ-CARNEIRO e colaboradores (2012). Este estudo randomizado, triplo-cego, com grupo placebo como grupo controle analisou 75 pacientes de 18 a 80 anos com diabetes, obesidade ou outro fator de risco cardiovascular como hipertensão arterial, tabagismo, ou sobrepeso/obesidade que faziam uso de estatinas (medicamentos para redução de níveis de colesterol) divididos em grupo placebo, grupo que usou suplemento de uva sem resveratrol e grupo que usou suplemento de uva com resveratrol. Essa metodologia teve duração de 1 ano. Os resultados foram diminuição significativa de mediadores inflamatórios como PCR, TNF- $\alpha$ , PAI-1, ICAM, IL-6 e aumento de IL-10 e de adiponectina, melhorando o estado fibrinolítico e inflamatório nos pacientes que faziam uso de estatinas comparado aos pacientes do grupo controle e do grupo suplementado de uva sem resveratrol.

TOMÉ-CARNEIRO e colaboradores (2012) descreveram esta intervenção nutracêutica contendo resveratrol na melhora do quadro inflamatório de pacientes, portadores de doenças crônicas, inclusive o DM. BRASNYÓ e colaboradores (2011) demonstraram melhora na sensibilidade à insulina através da ativação de Akt. A ativação pelas estatinas destas vias já foi reportada por diminuir PAI-1, e o aumento de adiponectina foi reportado por ativar essa via de diminuição de PAI-1, o que foi observado pelo estudo dos autores. Houve sinergismo entre as estatinas e o resveratrol e não houve sinergismo entre as estatinas e o suplemento de uva sem resveratrol. Isso fortalece a hipótese de que o resveratrol responde pela ação anti-

inflamatória encontrada na uva e no vinho tinto. (TOMÉ-CARNEIRO *et al.* 2012). Este estudo comprova a eficácia do polifenol em longo prazo para humanos.

Finalmente, os resultados obtidos nesses estudos demonstraram o efeito protetor do resveratrol nas complicações causadas pelo DM. A ação benéfica do resveratrol apontada pelos artigos traz redução de mediadores inflamatórios, redução do estresse oxidativo e, conseqüentemente, melhora ou prevenção nas doenças secundárias que podem surgir com o DM. A tabela 7 a seguir resume as principais características dos 10 artigos analisados:

*Tabela 7 – Uso do resveratrol na melhora de processos inflamatórios relacionados com o Diabetes Mellitus.*

| Espécie                                 | Modelo   | Dose  | Mecanismo e efeitos   | Referência                   |
|---|--|---|---|------------------------------|
| Ratos machos Sprague–Dawley (250–270 g) | Modelo de diabetes induzida por estreptozotocina (STZ) na dose de 55 mg / kg (i.p.).   | 10 e 20 mg / kg de resveratrol por 2 semanas e injeção SC   | Resveratrol restaurou o fluxo do nervo isquiático de forma significativa comparado ao grupo não tratado. Também diminuiu níveis de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2, a cascata de NF-k $\beta$ , diminuindo a neuropatia causada pelo DM, comparado ao grupo não tratado. | KUMAR & SHARMA, 2010.        |
| Camundongos NOD (No-obese diabetic)     | Camundongo-modelo espontâneo de DM1 (auto-imune)                                       | Um grupo recebeu 250 mg / kg de resveratrol via gavagem oral e um grupo recebeu injeção de dois em dois dias de resveratrol 25 mg / kg via SC por 24 semanas. | Resveratrol inibiu a migração de células inflamatórias, melhorando o quadro do DM1.   | LEE <i>et al.</i> , 2011.    |
| Ratos Wistar (115 g).                   | Dieta hiperlipídica. Fragmentos do miocárdio dos ratos usados em análise Western blot. | 20 mg/kg/dia de resveratrol por 8 semanas   | Resveratrol aumentou a fosforilação do receptor de insulina, reduziu TNF- $\alpha$ , NF-k $\beta$ , redução das moléculas pró-inflamatórias e os autores sugerem  | LUCIANO <i>et al</i> , 2014. |

|  |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
|  |   |  | melhora na sensibilidade à insulina   |  |
| Ratos Wistar (160-180 g)                                   | Animais diabéticos com indução de estreptozotocina (50 mg / kg de peso corporal) i.p.   | Suspensão aquosa por via oral de resveratrol (5 mg / kg de peso corporal / dia) durante 30 dias  | Resveratrol demonstrou diminuição de NF- $\kappa$ B e NO, diminuiu citocinas pró-inflamatórias, protegeu os hepatócitos do dano oxidativo mediado pela hiperglicemia comparados ao não tratado com resveratrol.   | PALSAMY; SIVAKUMAR; SUBRAMANIAN, 2010. |
| Ratos Wistar (160-180 g)                                   | Animais diabéticos com indução de estreptozotocina (50 mg / kg de peso corporal) i.p.   | Suspensão aquosa por via oral de resveratrol (5 mg / kg de peso corporal / dia) durante 30 dias  | Resveratrol protegeu eficazmente o dano oxidativo nos rins de ratos diabéticos. Trouxe uma diminuição significativa de marcadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e de NF- $\kappa$ B em comparação com ratos diabéticos.   | PALSAMY & SUBRAMANIAN, 2011.           |
| Ratos Wistar (220-310 g)                                   | Animais diabéticos com indução de estreptozotocina (50 mg / kg de peso corporal) i.p. Em seguida, indução de isquemia cerebral por oclusão da artéria carótida bilateral seguida de reperfusão. | Injeção i.p. de resveratrol em dosagem de 5, 10, 20, 30 mg / kg em 4 grupos de 6 animais. Aplicação antes da reperfusão. Em um grupo seletivo, 20 mg / kg para avaliar marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios. | Resveratrol de dosagem de 5, 10, 20, 30 mg / kg mostrou redução dose-dependente de lesão cerebral. Resveratrol de 20 mg / kg dose reduziu os níveis de marcadores de estresse oxidativo aumentou significativamente os níveis de marcadores antioxidantes e anti-inflamatórios comparados aos ratos não tratados. | PRABHAKAR, 2013.                       |
| Células mesangiais de ratos e camundongos machos (26-30 g) | Indução de diabetes por estreptozotocina (100 $\mu$ g/mL) e Animais diabéticos com indução de estreptozotocina  | Cultura de células: Resveratrol (25 $\mu$ M). Animais: Administração oral de resveratrol (10 mg/kg/dia) por 12   | <i>In vitro</i> , menores índices de NF- $\kappa$ B foram visto com o tratamento de resveratrol comparado a cultura não tratada. <i>In vivo</i> foi visto melhora   | Xu <i>et al.</i> , 2014.               |

|  |   |   |  |                                     |
|--|---|---|--|-------------------------------------|
|  | (50 mg / kg de peso corporal) i.p.  | semanas   | significativa no glomérulo dos animais com DM tratados com resveratrol e significativa diminuição de índices de NF-k $\beta$ comparado aos animais com DM não tratados.  |                                     |
| Ratos Sprague-Dawley (160-180 g) e cultura de células endoteliais humanas EA.hy926 | Animais diabéticos e cultura com glicose elevada. Ativação de NF-k $\beta$ .  | Ratos: 50 mg/kg de trans-resveratrol por dia por 24 semanas; Células: 10 nmol/L e 100 nmol/L de resveratrol incubadas por 24 ou 48 horas. | Resveratrol regulou o metabolismo da glicose e de lipídeos, protegeu os vasos da formação de placas de colesterol, melhorou a ação da insulina e diminuiu a inflamação vascular por atenuar a ação de NF-k $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ .   | ZHENG <i>et al</i> , 2013;          |
| 19 pacientes caucasianos do sexo masculino (maiores de 18 anos)                    | Diagnosticados com DM2.   | Cápsulas de 5 mg de resveratrol via oral 2 vezes ao dia por 4 semanas. Randomizado duplo-cego.  | Resveratrol melhora a sensibilidade à insulina em humanos, pela hipótese da diminuição do estresse oxidativo que leva a uma sinalização de insulina mais eficiente através da via de Akt.  | BRASNYÓ <i>et al.</i> , 2011.       |
| 75 pacientes de 18 a 80 anos.  | Pacientes com diabetes, obesidade ou outro fator de risco cardiovascular como hipertensão arterial, tabagismo ativo, ou sobrepeso / obesidade (índice de massa corporal maior que 30 kg / m <sup>2</sup> ) que faziam uso de estatinas. | Cápsulas de 8 mg de resveratrol via oral, 1 vez ao dia pelos primeiros 6 meses e 2 cápsulas ao dia para os próximos 6 meses.              | Resveratrol melhorou a inflamação e a desordem fibrinolítica. Diminuiu significativamente a proteína C reativa (PCR), o TNF- $\alpha$ , o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e aumentou a interleucina-10 antiinflamatória comparado ao grupo controle e ao grupo que usou suplemento de uva sem resveratrol. IL-6 e de NF-k $\beta$ | TOMÉ-CARNEIRO <i>et al.</i> , 2012. |

## 7. Considerações Finais

O vinho é uma bebida milenar que possui importância cultural, religiosa e sócio-econômica, todavia é no âmbito da saúde que vem despertando interesse, principalmente com o estudo conhecido como “Paradoxo Francês”. O resveratrol é uma das substâncias que mais chama a atenção dos compostos presentes no vinho tinto, justamente por ter propriedades benéficas à saúde. 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 DM.

Assim, pode-se dizer que o resveratrol possui efeitos benéficos e pode ser utilizada como terapia no combate às diversas complicações associadas com o DM, incluindo nefropatia, neuropatia, hepatopatia, aterosclerose, 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 DM 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 DM, 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.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ALBERTONI, G.; SCHOR, N. Resveratrol desempenha importante papel no mecanismo de proteção na doença renal - mini-revisão. **J. Bras. Nefrol.**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 106-114, Março. 2015.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 37, p. 581-586, 2014 a. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S81.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.full.pdf+html)>, acesso em 01 de dezembro de 2014.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**. Volume 37, Suplemento 1, Janeiro. 2014 b. Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html)>, acessado em 05 de fevereiro de 2015.

AVELLONE, G. *et al.* Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.60, p.41–47. Abril. 2006.

BARRIOS, Y.; CARIAS, D. Adiposidad, estado pro-inflamatorio y resistencia a la insulina durante la menopausia. **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**. Mérida, v. 10, n. 2. Junho. 2012.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; AREAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 53, n. 5, Julho. 2009.

BÉLIVEAU, R.; GINGRAS, D. Os alimentos contra o câncer: a prevenção e o tratamento do câncer pela alimentação. **Editores Vozes**. 3ª Edição. Petrópolis. 2012.

BRASNYÓ, P. *et al.* Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. **British Journal of Nutrition**. v. 106. P. 383-389. Março. 2011.

BRITO, P. M. Papel do resveratrol no contexto da prevenção da aterosclerose: mecanismos moleculares envolvidos na apoptose e proliferação celular. Tese (Doutorado) – Universidade de Coimbra. Coimbra, 2007.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. **McGraw Hill**. 12ª Edição. 2011.

BUTTARI, B. *et al.*, Resveratrol Counteracts Inflammation in Human M1 and M2 Macrophages upon Challenge with 7-Oxo-Cholesterol: Potential Therapeutic Implications in Atherosclerosis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v. 2014. p. 1-12. Maio. 2014.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419-425. Agosto. 2002.

CARVALHO, M. C. de; COLACO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo. v. 50, n. 2, p. 304-312. Abril. 2006.

CELIS, L. G. *et al.* Efecto lipolítico del Resveratrol en células 3T3-L1. **Revista Científica Salud Uninorte**. Barranquilla , v. 24, n. 2, Dec. 2008.

COCATE, P. G.; DOMINGUES, S. F.; NATALI, A. J. Concentrações sanguíneas de adiponectina e exercício físico: associações com a sensibilidade insulínica. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**. Porto Alegre. v. 33, n. 3, p. 787-798. Setembro. 2011.

CORREIA, L. C. L.; LATADO, A. L.; BARRETO-FILHO, J. Síndrome ou pseudossíndrome metabólica? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 98, n. 4, p. e74-e75. Abril. 2012 .

DELLA MANNA, T. Nem toda criança diabética é tipo 1. **Jornal de Pediatria**. Porto Alegre. v. 83, n. 5, supl. p. S178-S183. Novembro. 2007.

DOMENEGHINI, D. C. S. J.; LEMES, S. A. F. Efeitos dos componentes do vinho na função cardiovascular. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de alimentação e nutrição**. São Paulo. v. 36, n. 1, p. 163-176. Abril. 2011.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. **Brussels: International Diabetes Federation**. 2006. Disponível em: <[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)>, acessado em 05 de fevereiro de 2015.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. Sobre o Diabetes. 2014. Disponível em: <<http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>>, acessado em 29 de janeiro de 2015.

FERNÁNDEZ-MAR, M.I. *et al.* Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. **Food Chemistry** v. 130. p.797–813. Agosto. 2012.

FORBES, J. M.; COUGHLAN, M. T.; COOPER, M. E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. **Perspectives in Diabetes (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES)**. v. 57, p.1446–1454. Junho. 2008.

FREITAS, A. A. *et al.* Determinação de resveratrol e características químicas em sucos de uvas produzidas em sistemas orgânico e convencional. **Revista Ceres**. Viçosa , v. 57, n. 1, Feb. 2010.

GENARO, P. S.; SARKIS, K. S.; MARTINI, L. A. O efeito da restrição calórica na longevidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 53, n. 5, p. 667-672, July 2009 .

GLEZER, I. *et al.* O fator de transcrição NF-kappa $\beta$  nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. São Paulo. v. 22, n. 1, p. 26-30. Março. 2000.

GÓMEZ-ZORITA, S. *et al.* Effects of resveratrol on obesity-related inflammation markers in adipose tissue of genetically obese rats. **Nutrition**. v. 29, p.1374–1380. Setembro. 2013.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo , v. 46, n. 1, p. 16-26. Fevereiro. 2002.

HANSEN, A. et al., C-peptide exerts beneficial effects on myocardial blood flow and function in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**. v. 51. p. 3077-3082. Outubro. 2002.

HARIKUMAR, K. B.; AGGARWAL, B. B. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. **Cell Cycle published online**. Londres. vol. 07. p. 1020-1035. Abril. 2008.

HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo. v. 48, n. 6, p. 803-811. Dezembro. 2004.

IKEOKA, D.; MADER, J. K.; PIEBER, T. R. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo. v. 56, n. 1, p. 116-121. 2010.

KANTER, J. E. *et al.* Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. **PNAS**. v. 109, n. 12, p. E715–E724. Janeiro, 2012.

KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Clínica. **AMGH Editora**. 10<sup>a</sup> edição. Porto Alegre. 2010.

KIM, S. *et al.* Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice. **Biochemical Pharmacology**. v. 81, p 1343–1351. Março. 2011.

KUMAR, A.; SHARMA, S. S. NF- $\kappa$ B inhibitory action of resveratrol: A probable mechanism of neuroprotection in experimental diabetic neuropathy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 394, p. 360–365. Março. 2010.

LEE, S-M. *et al.* Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes. **Diabetologia**. v. 54. p. 1136-1146. Fevereiro. 2011.

LERARIO, A. C. *et al.* Avaliação da prevalência do diabetes e da hiperglicemia de estresse no infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo , v. 52, n. 3, Apr. 2008.

LOPEZ, M. T. A dieta anticâncer: Prevenir é o melhor remédio. **Escrituras Editora**, São Paulo, Julho. 2014.

LOTTENBERG, S. A.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Síndrome metabólica: identificando fatores de risco. **Jornal de Pediatria. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 83, n. 5, supl. p. S204-S208, Nov. 2007.

LOUARN, G., *et al.* Quantitative analysis of the phenotypic variability of shoot architecture in two grapevine cultivars (*Vitis vinifera* L.). **Annals of Botany**, v. 99, n. 3, p. 425-437, 2007.

LUCHS, A. Transdução de sinal: um olhar sobre a insulina. **Revista do Instituto Adolfo Lutz (Impresso)**. São Paulo, v. 65, n. 3. Maio. 2006 .

LUCIANO, T. F. *et al.* Resveratrol reduces chronic inflammation and improves insulin action in the myocardium of high-fat diet-induced obeserats. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 27, n. 2, p. 151-159. Abril. 2014.

MARASCHIN, J. F. *et al.* Classificação do diabete melito. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 95, n. 2, p. 40-46. Agosto. 2010.

MARINHO, R. *et al.* Effects of different intensities of physical exercise on insulin sensitivity and protein kinase B/Akt activity in skeletal muscle of obese mice. **Einstein (São Paulo)**. São Paulo. v. 12, n. 1, p. 82-89. Março. 2014.

MARTÍN, A. R. *et al.* Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. **Biochemical Pharmacology**. v. 67, p. 1399–1410. Abril. 2004.

MCLELLAN, K. C. P. *et al.* Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524. Outubro. 2007.

MENDES, J. B. E. Desenvolvimento e avaliação de micropartículas poliméricas contendo resveratrol. Tese (Mestrado) – Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, 2011.

MORAES, V. de; LOCATELLI, C. Vinho: uma revisão sobre a composição química e benefícios à saúde. **Evidência**, Joaçaba v. 10 n. 1-2, p. 57-68. Dezembro 2010.

MOTA, M. D. Determinação de trans-resveratrol em vinhos tintos por meio de calibração multivariada. 2012. Tese (Mestrado) – Faculdade de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

MUELLER, M.; HOBIGER, S.; JUNGBAUER, A. Anti-inflammatory activity of extracts from fruits, herbs and spices. **Food Chemistry**. v. 122, p. 987–996. Março. 2010.

NASCIMENTO, M. S. *et al.* Polysaccharides from the fungus *Scleroderma nitidum* with anti-inflammatory potential modulate cytokine levels and the expression of

Nuclear Factor  $\kappa\beta$ . **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Curitiba , v. 22, n. 1, p. 60-68. Fevereiro. 2012.

NETO, P. R. O.; BALDONI, A. O.; GUIDONE, C. M. Farmacoterapia: Guia terapêutico de doenças mais prevalentes., Pharmabooks. São Paulo. 2013. p. 73.

NEVES, A. R. *et al.* Resveratrol in Medicinal Chemistry: A Critical Review of its Pharmacokinetics, Drug-Delivery, and Membrane Interactions. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 11, p. 1663-1681, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications. Geneva; p. 59. 1999. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who\\_ncd\\_ncs\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf)>, acessado em 30 de janeiro de 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World Health Statistics 2013. Geneva. 2013. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO\\_HIS\\_HSI\\_13.1\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82058/1/WHO_HIS_HSI_13.1_eng.pdf?ua=1&ua=1)>, acessado em 10 de dezembro de 2014.

PALLARÉZ, V., *et al.* Enhanced anti-inflammatory effect of resveratrol and EPA in treated endotoxin-activated RAW 264.7 macrophages. **British Journal of Nutrition**. v. 108, p. 1562–1573. Janeiro. 2012.

PALSAMY, P.; SIVAKUMAR, S.; SUBRAMANIAN, S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. **Chemico-Biological Interactions**. v. 186, p. 200-210. Março. 2010.

PALSAMY, P.; SUBRAMANIAN, S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2–Keap1 signaling. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1812, p.719-731. Março 2011.

PAULI, J. R. *et al* . Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo , v. 53, n. 4, p. 399-408. June 2009 .

PICCIRILLO, L. J. *et al*. Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 48, n. 2, p. 253-260. Abril. 2004.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo , v. 52, n. 2, p. 268-278. Março. 2008 .

PRABHAKAR, O. Cerebroprotective effect of resveratrol through antioxidant and anti-inflammatory effects in diabetic rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. v. 386, p. 705-710. Agosto. 2013.

RANG, H. *et al*. Rang & Dale Farmacologia. **Elsevier**, 7. ed. Rio de Janeiro: 2012. p. 372-378.

REBOLDI, A. *et al*. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. **Nature Immunology**. v. 10, p. 514-523. Março. 2009 apud LEE, S-M. *et al*. Prevention and

treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes. **Diabetologia**. v. 54. p. 1136-1146. Fevereiro. 2011.

REBSOMEN, L. *et al.* C-peptide replacement improves weight gain and renal function in diabetic rats. **Diabetes & Metabolism**. v. 32 p. 223-228. Junho. 2006.

SACCO, ICN *et al.* . Avaliação das perdas sensório-motoras do pé e tornozelo decorrentes da neuropatia diabética. **Revista Brasileira de fisioterapia**. São Carlos, v. 11, n. 1, Fevereiro. 2007.

SAGRATINI, G. *et al.* Comparative study of aroma profile and phenolic content of Montepulciano monovarietal red wines from the Marches and Abruzzo regions of Italy using HS-SPME–GC–MS and HPLC–MS. **Food Chemistry**, v. 132, n. 3, p. 1592-1599. Junho. 2012.

SALVADOR, M. M. Efeitos do polifenol resveratrol na síntese de fatores vasoativos do endotélio em células endoteliais humanas da linhagem ECV304. Tese (Mestrado) – Universidade de São Paulo – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2009.

SÁNCHEZ-FIDALGO, S. *et al.* Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. **European Journal of Pharmacology**. v. 633. p. 78-84. Maio. 2010.

SAUTTER, C. K. *et al.* Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**. Campinas , v. 25, n. 3, Setembro. 2005.

SCHLEIER, R. Constituintes Fitoquímicos de *Vitis vinifera* L. (UVA). **Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos, Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo**. São Paulo, 2004. Disponível em:

<[http://dspace.universia.net/bitstream/2024/802/1/Monografia\\_Vitis\\_vinifera.pdf](http://dspace.universia.net/bitstream/2024/802/1/Monografia_Vitis_vinifera.pdf)>, acessado em: 01 de fevereiro de 2015.

SEFORA-SOUSA, M.; DE ANGELIS-PEREIRA, M.C.. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Botucatu, v. 15, n. 4, p. 617-626, Fevereiro. 2013 .

SERRA, D. *et al.* Resveratrol Modulates Cytokine-Induced JAK/STAT Activation More Efficiently than 5-Aminosalicylic Acid: An *In Vitro* Approach. **PLoS ONE**. v. 9. p. 1-11. Outubro. 2014.

SIGNORELLI, P.; GHIDONI, R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 16. p. 449–466. Agosto, 2005.

SILVA, M. *et al.* Efeito da estreptozotocina sobre os perfis glicêmico e lipídico e o estresse oxidativo em hamsters. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 55, n. 1, p. 46-53. Fevereiro. 2011

SIXT, S. *et al.* . Opções terapêuticas atuais para diabetes mellitus tipo 2 e doença arterial coronariana: prevenção secundária intensiva focada no treinamento físico versus revascularização percutânea ou cirúrgica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. Niterói , v. 10, n. 3, June 2004 .

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atlas do Diabetes 2014. 6ª edição. 2014. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/images/pdf/Atlas-IDF-2014.pdf>>, acessado em 18 de janeiro de 2015.

SOUZA, G. G. *et al.* A uva roxa, *Vitis vinífera* L. (Vitaceae) – seus sucos e vinhos na prevenção de doenças vasculares. **Natureza on-line**, v. 4, n. 2, p. 80-86, 2006.

ST-LEGER, A. S.; COCHRANE, A. L.; MOORE, F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. **The Lancet**. v. 1. p. 1017-1020. Maio. 1979

SUN, H. *et al.* Expression, production, and renaturation of a functional single-chain variable antibody fragment (scFv) against human ICAM-1. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. Ribeirão Preto, v. 47, n. 7, p. 540-547. Julho. 2014.

TOMÉ-CARNEIRO, J. *et al.* One-Year Consumption of a Grape Nutraceutical Containing Resveratrol Improves the Inflammatory and Fibrinolytic Status of Patients in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. **The American Journal of Cardiology**. v. 110, p. 356-363. Agosto. 2012.

TUNSTALL-PEDOE, H. *et al.* Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. **Lancet**. v. 353: p.1547-57, Maio. 1999.

XU, F. *et al.* Resveratrol Prevention of Diabetic Nephropathy Is Associated with the Suppression of Renal Inflammation and Mesangial Cell Proliferation: Possible Roles of Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. **International Journal of Endocrinology**. v. 2014, p. 1-9. Fevereiro. 2014.

YAO, H.; RAHMAN, I. Perspectives on translational and therapeutic aspects of SIRT1 in inflammation and senescence. **Biochemical Pharmacology**, v.84, p. 1332–1339, 2012.

YI, CO. *et al.* Resveratrol activates AMPK and suppresses LPS-induced NF- $\kappa$ B-dependent COX-2 activation in RAW 264.7 macrophage cells. **Anatomy & Cell Biology**. v. 44, p. 194-203. Setembro. 2011.

ZHENG, X. *et al.* Protective effects of chronic resveratrol treatment on vascular inflammatory injury in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats: Role of NF-kappa  $\beta$  signaling. **European Journal of Pharmacology**. v. 720, p. 147–157. Outubro. 2013.