

Efeitos da suplementação com resveratrol no humor: uma revisão sistemática

Effects of resveratrol supplementation on mood: a systematic review

Efectos de la suplementación con resveratrol en el estado de ánimo: una revisión sistemática

Carine Fabiana Saul¹, Isabella Rosa da Mata², Kathleen Krüger Peres², Larissa Slongo Faccioli², Simone Morelo Dal Bosco³

1. Graduanda de Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

2. Nutricionista, Graduanda no Programa de Ciências da Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

3. Professora Doutora em Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

Resumo

Introdução. O resveratrol é um estilbeno encontrado em alguns alimentos. Os efeitos desse polifenol estão sendo cada vez mais estudados, devido ao seu potencial antioxidante e preventivo contra doenças neurodegenerativas. Além disso, sugere-se que a suplementação com resveratrol pode causar um efeito benéfico no humor. **Objetivo.** Esta revisão tem como objetivo avaliar ensaios clínicos randomizados que analisaram os efeitos do resveratrol no humor, por meio de suplementação oral. **Método.** Foram identificados estudos publicados até 20 de novembro de 2020 nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus. Os critérios de inclusão foram: o termo resveratrol incluído no título, resumo ou palavra-chave; artigos em adultos saudáveis ou mulheres saudáveis no período pós-menopausa; tratamento apenas com suplementos orais. Esta revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (CRD42020205072). A análise das evidências foi realizada pela ferramenta de avaliação do risco de viés (RoB 2.0). **Resultados.** Um total de 5 estudos envolvendo 339 participantes foram incluídos. Um estudo demonstrou resultados significantes, um na redução da fadiga, um na redução da ansiedade e dois no aumento do bem-estar geral. Nesses casos, o resveratrol demonstrou melhorar certos aspectos dos estados de humor; no entanto, a concordância entre os estudos é limitada. **Conclusão.** Com base nos resultados desta revisão, a literatura atual não fornece suporte suficiente para correlacionar a suplementação de resveratrol com melhora no humor, pesquisas com um tamanho amostral maior e alta qualidade metodológica são necessárias para medir a eficácia legítima do resveratrol no humor.

Unitermos. Resveratrol; humor; menopausa; suplementação oral

Abstract

Introduction. Resveratrol is a stilbene found in some foods. The effects of this polyphenol are being increasingly studied in the scientific community, due to its antioxidant and preventive potential of neurodegenerative diseases. In addition, it is suggested that supplementation with resveratrol causes a beneficial effect on mood. **Objective.** This review aims to evaluate randomized clinical trials that analysed the effects of resveratrol on mood, through oral supplementation. **Method.** The studies published until November 20th, 2020, were identified in the PubMed, Web of Science and Scopus databases. The inclusion criteria were the term resveratrol included in the title, abstract or keyword; articles in healthy adults or healthy women in the post-menopausal period; articles published as complete articles; treatment with oral supplements only. This systematic review was registered with PROSPERO (CRD42020205072). The analysis of the evidence was performed using a tool to assess the risk of bias (RoB 2.0). **Results.** A total of 5 studies comprising 339 participants were included.

Three studies have shown significant results, one in reducing fatigue, one in reducing anxiety and another in increasing overall well-being. In such cases, resveratrol has been shown to improve certain aspects of mood states; however, agreement between studies is limited. **Conclusion.** Based on the results of this review, the current literature does not provide sufficient support to correlate resveratrol supplementation with better moods, research with a larger sample size and high methodological quality is needed to measure the legitimate efficacy of resveratrol in mood.

Keywords. Resveratrol; mood; menopause; oral supplementation

RESUMEN

Introducción. El resveratrol es un estilbeno que se encuentra en algunos alimentos. Los efectos de este polifenol son cada vez más estudiados en la comunidad científica, debido a su potencial antioxidante y preventivo de enfermedades neurodegenerativas. Además, se sugiere que la suplementación con resveratrol provoca un efecto beneficioso sobre el estado de ánimo.

Objetivo. Esta revisión tiene como objetivo evaluar los ensayos clínicos aleatorizados que analizaron los efectos del resveratrol en el estado de ánimo, a través de la suplementación oral. **Método.** Los estudios publicados hasta el 20 de noviembre de 2020 fueron identificados en las bases de datos PubMed, Web of Science y Scopus. Los criterios de inclusión fueron: el término resveratrol incluido en el título, resumen o palabra clave; artículos en adultos sanos o mujeres sanas en el período posmenopáusico; artículos publicados como artículos completos; tratamiento con suplementos orales únicamente. Esta revisión sistemática se registró en PROSPERO (CRD42020205072). El análisis de la evidencia se realizó mediante una herramienta para evaluar el riesgo de sesgo (RoB 2.0). **Resultados.** Se incluyeron un total de 5 estudios con 339 participantes. Tres estudios han mostrado resultados significativos, uno en la reducción de la fatiga, uno en la reducción de la ansiedad y otro en el aumento del bienestar general. En tales casos, se ha demostrado que el resveratrol mejora ciertos aspectos de los estados de ánimo; sin embargo, la concordancia entre los estudios es limitada. **Conclusión.** Con base en los resultados de esta revisión, la literatura actual no brinda apoyo suficiente para correlacionar la suplementación con resveratrol con mejores estados de ánimo, se necesita investigación con un tamaño de muestra más grande y alta calidad metodológica para medir la eficacia legítima del resveratrol en el estado de ánimo.

Palabras clave: Resveratrol; ánimo; menopausia; suplementos orales

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre-RS, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 21/05/2022

Aceito em: 15/09/2022

Endereço para correspondência: Simone Morelo Dal Bosco. R. Sarmento Leite 245. Centro Histórico. Porto Alegre-RS, Brasil. CEP 90050-170. Email: simonedb@ufcspa.edu.br

INTRODUÇÃO

Resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) é um estilbeno do grupo das fitoalexinas¹, encontrado em alimentos como uvas^{2,3}, vinho⁴, amendoim⁵, cacau⁶ e frutas vermelhas⁷. O interesse por esse polifenol aumentou devido a sua ampla gama de atividades biológicas, como a melhora na resistência à insulina em indivíduos com diabetes tipo 2, cardioproteção, ações antioxidantes, antineoplásica, antiinflamatória, melhora nas taxas de pressão arterial em

hipertensos, redução de peso e massa gordurosa e ação neuroprotetora⁸⁻¹⁴.

Estudos têm observado os efeitos do resveratrol no hipocampo, região do cérebro responsável pelo humor e também altamente vulnerável ao envelhecimento e à doença do Alzheimer. Inicialmente, a administração de resveratrol ocorreu em modelos animais, na qual os pesquisadores buscavam desfechos na prevenção e diminuição dos sintomas da doença de Alzheimer¹⁵⁻¹⁷; através destes, foi observado que a suplementação com o resveratrol também causava um efeito benéfico no humor após o período de tratamento¹⁸⁻²⁰. A quantidade de estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de resveratrol no humor de humanos atualmente é escassa, mas as pesquisas são geralmente realizadas em mulheres na pós menopausa, visto que distúrbios de humor é um sintoma frequentemente desenvolvido por essa população²¹⁻²³.

A menopausa se caracteriza pela cessação da menstruação, decréscimo de hormônios como o estrogênio e progesterona e está associada a sintomas como distúrbios do sono, variações de humor, dores no corpo e mudanças cognitivas^{24,25}. As variações de humor são causadas pelas alterações hormonais habituais do período, contudo o tratamento destas variações através da terapia hormonal possui alguns riscos e deve ser individualizado²⁶. O resveratrol, por ser uma molécula similar ao hormônio estrogênio, conferindo-lhe propriedades de ação fitoestrogênica é na atualidade a forma mais popular de

terapia alternativa para suporte dos sintomas da menopausa – além da terapia de reposição hormonal²⁷.

O foco das revisões sistemáticas existentes são os efeitos antineoplásicos, cardioprotetores e neuroprotetores que a suplementação de resveratrol pode causar. Existem poucos estudos, principalmente revisões sistemáticas que avaliam a influência do resveratrol no humor, porém esses dados estão desatualizados. Devido às novas publicações, é necessária uma revisão sistemática atualizada com todos os dados disponíveis na literatura, considerando esta questão, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar ensaios clínicos randomizados que analisaram os efeitos do resveratrol no humor, por meio de suplementação oral. Evidências clínicas foram buscadas por meio de ferramentas que avaliaram o risco de viés nesses estudos.

MÉTODO

Protocolo e registro

O protocolo de revisão sistemática foi relatado de acordo com o protocolo de Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA-P)²⁸. O mesmo foi registrado no banco de dados de registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO) sob o número de registro CDR42020205072.

Estratégia de pesquisa e controle de elegibilidade

Para identificar estudos potencialmente relevantes para a presente revisão, uma busca sistemática da literatura em

bancos de dados (PubMed, Scopus e *Web of Science*) foi conduzida até 20 de novembro de 2020, desse modo, os termos resveratrol e humor foram pesquisados em combinação com pós-menopausa ou antioxidante. Todos os termos foram pesquisados no título, resumo e palavra-chave. Não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou data de publicação. O critério PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome/Desfecho) utilizado para definir nossa questão de pesquisa é demonstrada na Tabela 1.

Tabela 1. PICOS criteria employed to define our research question.

Crítérios	Descrição
Participantes	Adultos saudáveis e mulheres pós-menopáusicas saudáveis
Intervenção/exposição	Suplementação oral com cápsulas com resveratrol
Comparação	Placebo inerte/ controle
Outcome/desfecho	Efeitos nos estados de humor do início ao fim do ensaio clínico
Desenho do estudo	Ensaio clínico randomizado publicado

Essa pesquisa incluiu apenas artigos com ensaios clínicos randomizados em humanos. Os critérios de inclusão foram: o termo resveratrol foi relatado no título ou resumo ou palavra-chave; os artigos avaliaram o efeito do resveratrol no humor em adultos saudáveis ou mulheres saudáveis no período pós-menopausa; os artigos foram publicados como artigos completos; considera apenas suplementações por via oral. Os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos avaliando os efeitos do uso de spray

com resveratrol; modelo animal; meta-análises, editoriais, revisões narrativas e sistemáticas.

Seleção dos estudos

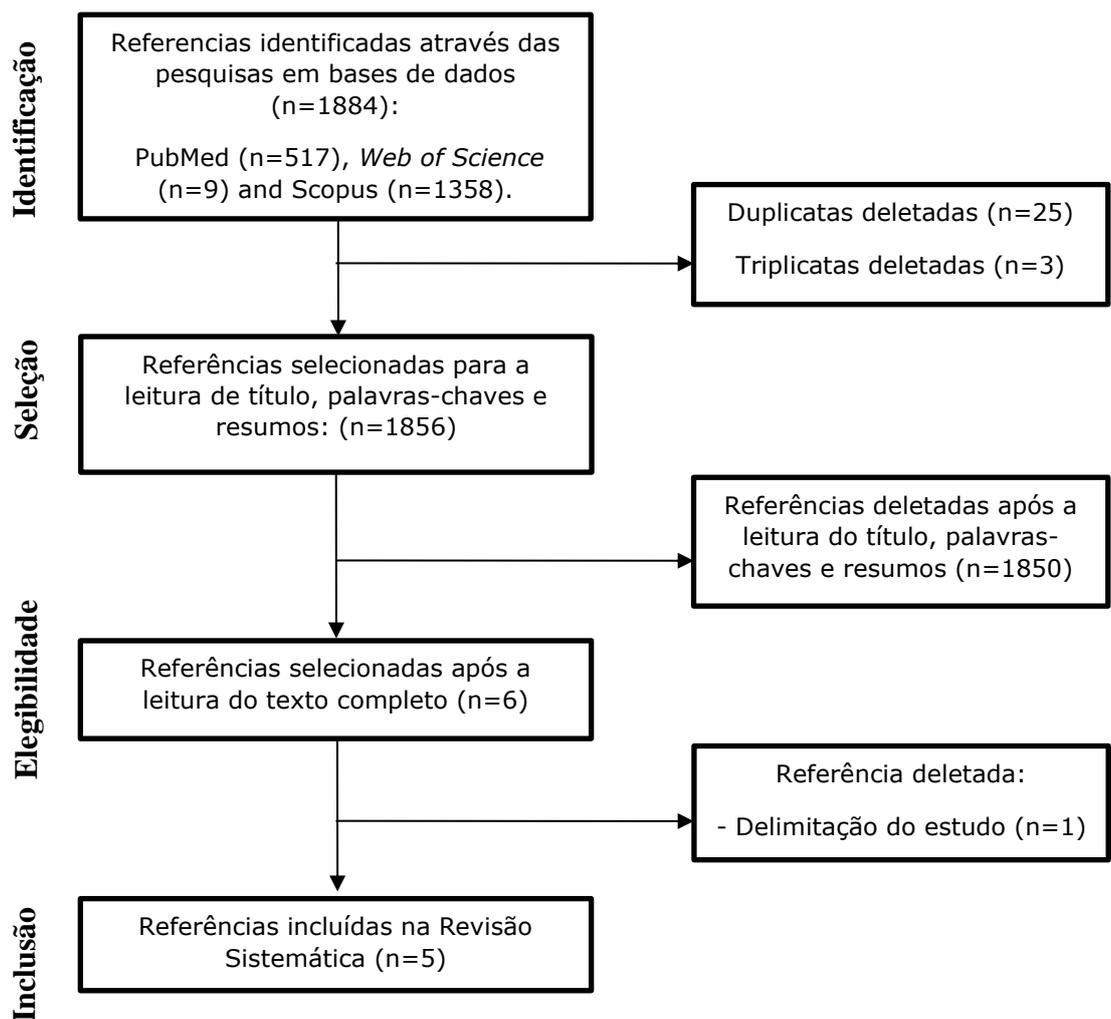
Os artigos foram triados em duas fases, mas inicialmente os artigos duplicados e artigos triplicados foram removidos. Na primeira fase, dois revisores (CFS e SMDB) analisaram independentemente os títulos, palavras-chaves e resumos das referências e selecionaram os artigos potencialmente elegíveis. Na segunda fase, três revisores (CFS, SMDB e LSF) analisaram de forma independente e realizaram a leitura na íntegra dos artigos selecionados na primeira fase, excluindo todos os artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Em todas as etapas, um terceiro revisor (IRM) foi consultado em caso de dúvidas ou divergências entre os demais investigadores, sendo, todas essas, resolvidas por consenso. Ao final do processo, 5 estudos foram coletivamente incluídos na análise. O diagrama de fluxo de identificação, triagem, elegibilidade e processo de inclusão é fornecido na Figura 1.

Extração de dados

A extração de dados dos 5 artigos foi realizada por dois revisores independentes (CFS, SMDB) com as dúvidas resolvidas por um terceiro revisor (IRM). A extração de dados ocorreu conforme descrito no Relatório PRISMA²⁸ para revisões sistemáticas e registrada em planilha Microsoft Excel., formatada e padronizada para coletar informações

relevantes, juntamente às reuniões constantes realizadas para manter o padrão de análise. Neste momento os dados extraídos dos artigos foram: título, nomes dos autores, ano de publicação, objetivo do estudo, amostra, faixa etária, cegamento, intervenção, modo de administração, tempo de seguimento, métodos estatísticos, resultados, limitações e conclusão dos estudos incluídos. OS detalhes das fontes de financiamento dos estudos incluídos e potenciais conflitos de interesses estão incluídos na Tabela Suplementar 1.

Figure 1. Diagrama de fluxo da revisão sistemática.



Avaliação do risco de viés

A ferramenta utilizada para avaliação de risco de viés da Colaboração Cochrane recomendada para Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) é a RoB 2.0, a qual foi aplicada por dois revisores (CFS, IRM). Foi utilizada para avaliar o risco de viés no presente estudo, examinando os seguintes domínios: risco de viés decorrente do processo de randomização; risco de enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção); dados de resultados perdidos; risco de viés na medição do resultado; risco de viés na seleção do resultado relatado; e outros riscos de viés²⁹. Quaisquer discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor até que um consenso fosse alcançado (SMDB). Nenhum estudo foi excluído com base nos riscos de viés. Devido ao pequeno número de referências e resultados heterogêneos dos estudos desta revisão sistemática, não foi possível realizar uma metanálise, avaliação da qualidade do desfecho ou avaliação de confiança. Para a análise e discussão dos resultados foi utilizada a combinação dos valores-P (ANOVA) por ser a principal análise estatística utilizada nos estudos incluídos.

RESULTADOS

Foram identificados 1884 estudos potencialmente relevantes dos resultados das pesquisas eletrônicas (517 do PubMed, 1358 da Scopus e 9 da *Web of Science*). Depois de remover duplicatas e triplicatas, havia 1856 registros para a

leitura do título e triagem dos resumos. Destes, 6 artigos completos foram lidos em sua totalidade. Depois de excluir 1 artigo que não atendia os critérios de inclusão (Tabela Suplementar 2), 5 estudos foram incluídos (Wightman 2014³⁰, Wightman 2015³¹, Evans 2017²¹, Wong 2017²² e Thaug Zaw 2020²³).

Características dos estudos

As principais características dos estudos foram resumidas nos parâmetros estabelecidos coletivamente pelos autores: referência, local, ano de publicação, delineamento do estudo, tamanho da amostra, idade média ou mediana dos participantes, intervenção, tempo de acompanhamento, método de controle ou placebo, objetivo e resultados (Tabela 2).

Todos os artigos selecionados para esta revisão são ensaios clínicos randomizados. As amostras dos cinco artigos totalizaram 339 indivíduos, sendo destes 104 no grupo placebo, 101 na intervenção e 134 em *crossover*. O tamanho da amostra variou em 23³⁰ a 111²³ participantes, aos 18 anos³¹ e 85 anos^{21,22} e com prevalência de mulheres de 85%³¹ a 100%²¹⁻²³. O modo de intervenção foi através de cápsulas com trans-resveratrol 250mg ou trans-resveratrol 250mg com 20mg de piperina³⁰, cápsulas com trans-resveratrol 500mg com 10mg de piperina³¹ e cápsula de trans-resveratrol 75mg²¹⁻²³. Os cinco estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2014 e 2020, em inglês, e foram conduzidos no Reino Unido^{30,31} e Austrália²¹⁻²³.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos que avaliam os efeitos da suplementação com resveratrol no humor em humanos.

Estudo	Amostra	Intervenção	Dosagem	Período de administração	Grupo controle - placebo	Objetivo	Resultados
Wightman 2014 ³⁰ UK	23 adultos saudáveis com idades entre 19-34 anos (4 homens e 19 mulheres)	Crossover com administração de cápsulas com trans-resveratrol (250mg) e trans-resveratrol (250mg) com 20mg de piperina.	3 doses pela manhã em jejum.	3 doses únicas durante todo o estudo.	Receberam cápsulas contendo placebo inerte	Avaliar o humor através de escalas analógicas visuais antes e após da intervenção com cápsulas de trans-resveratrol e trans-resveratrol com piperina.	Não houve diferença dos efeitos relacionados ao humor após o uso de resveratrol ou resveratrol com piperina comparado com o placebo. Os estados de humor analisados foram: Alerta (P=0,555 para R e P=0,047 para TxR), Ansioso (P<0,001 para R e P=0,979 para TxR), Fadiga mental (P<0,001 para R e P=0,864 para TxR), Humor Geral (P<0,001 para R e P=0,727 para TxR), Relaxado (P<0,001 para R e P=0,179 para TxR), Tenso (P<0,001 para R e P=0,984 para TxR) e Cansado (P=0,023 para R e P=0,191 para TxR). A análise foi feita com o teste t calculado com o erro médio dos quadrados da ANOVA e para minimizar a possibilidade de erros, as comparações foram consideradas significantes apenas se evidenciaram um padrão consistente de efeitos significantes em todo o período de análise.
Wightman 2015 ³¹ UK	54 adultos saudáveis com idades entre 18-30 anos (46 mulheres e 8 homens)	Receberam cápsulas por via oral com 500mg de trans-resveratrol puro também contendo 10 mg de piperina por cápsula, administrados 1x ao dia pela manhã.	Foram administrados 1x ao dia pela manhã, preferencialmente junto com o café da manhã.	28 dias	Receberam cápsulas de placebo inerte contendo metil-celulose	Avaliar humor, qualidade do sono e saúde através de questionários subjetivos como o POMS, GHQ e PSQI.	No grupo tratamento com cápsulas de resveratrol foi encontrado um efeito significativo para a medida de fadiga sozinha (F _{1,52} = 9,37; P=0,03), comparado ao placebo. Uma análise posterior com teste t de Student post hoc corrigidos por Bonferroni mostrou que as classificações subjetivas de fadiga foram mais baixas para o resveratrol no dia 7 (P=0,04), dia 21 (P=0,013) e dia 28 (P=0,01), demonstrando uma crescente benéfica ao longo do tratamento. A variável vigor no dia do tratamento teve um quadro significativo (P=0,30), mas não foi considerado um efeito significativo do tratamento com o resveratrol.

Tabela 2 (cont.). Características dos estudos incluídos que avaliam os efeitos da suplementação com resveratrol no humor em humanos.

Estudo	Amostra	Intervenção	Dosagem	Período de administração	Grupo controle - placebo	Objetivo	Resultados
Evans 2017 ²¹ Austrália	79 mulheres na pós-menopausa saudáveis com idades entre 45-85 anos.	Cápsulas orais com 75mg of trans-resveratrol.	Foram administrados 2x ao dia, uma pela manhã e outra à noite.	14 semanas.	O placebo era composto por vários excipientes inertes.	Avaliar hemodinâmica cerebral basal, CVR para hipercapnia e estímulos cognitivos e a cognição através de testes como o POMS e CES-D.	Após a suplementação de resveratrol, foi observado um decréscimo significativo na medida ansiedade ($p=0,025$; d de Cohen =0,50) relatada pelo questionário POMS. O valor d de Cohen foi utilizado para analisar o tamanho do efeito causado pela suplementação. Nenhuma mudança significativa foi observada em outros componentes do POMS ($p=0,085$) ou nos sintomas depressivos ($p=0,104$).
Wong 2017 ²² Austrália	72 mulheres pós-menopausicas saudáveis, com idades entre 45-85 anos.	Cápsula via oral com 75 mg de trans-resveratrol	Foram administrados 2x ao dia, uma pela manhã e outra à noite.	14 semanas.	O placebo era composto por hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina, prosolv 50 e silicato de magnésio hidratado.	Avaliar aspectos de bem-estar, incluindo dor através do questionário de dor McGill abreviado, sintomas da menopausa pelo MRS, qualidade do sono através do questionário de qualidade do sono de Pittsburgh, sintomas depressivos, através da CES-D, estados de humor através do POMS e qualidade de vida foram avaliados pela abreviação do SF-36 no início e no final do tratamento.	Nenhuma melhora significativa foi observada no desfecho de humor isoladamente. O nível ajustado de significância foi definido como $P<0,017$. Teve uma melhora significativa para o bem-estar total, tal pois $P=0,008$ onde os efeitos de resveratrol representaram mais do que o dobro do grupo de placebo; no entanto, a significância foi perdida na análise de intenção de tratar ($P=0,047$). Uma hipótese alternativa encontrada no estudo comparando humor com a percepção de dor foi a elevação do humor resultante de aumento da perfusão cerebrovascular compensou a percepção de dor. No entanto, nenhuma relação significativa entre a redução da dor e melhora da qualidade de vida foi observada neste estudo ($r=0,256$, $P=0,045$).
Thaung Zaw 2020 ²³ Austrália	111 mulheres pós-menopausicas saudáveis, com idades entre 45-85 anos.	Crossover com cápsulas de resveratrol (contendo 75mg com >98% de trans-resveratrol)	Foram administrados 2x ao dia, uma pela manhã e outra à noite.	12 meses.	Placebo com vários excipientes inertes, idênticos em forma e cor fornecidas pela Evolve SA, Reinach, Suíça.	Avaliar o bem-estar geral como, dor, humor, sintomas depressivos, sintomas da menopausa, qualidade do sono e qualidade de vida, através de escalas análogas visuais e questionários como POMS, qualidade do sono de Pittsburgh e CES-D.	Como resultados, encontraram que os sintomas depressivos ($P=0,369$) e os distúrbios do sono ($P=0,227$) tenderam a diminuir e a qualidade de vida melhorou com o resveratrol, mas ambos não foram significantes ($P=0,671$). Entretanto, o bem-estar geral foi melhorado pelo resveratrol (Cohen $d=0,134$, $P=0,010$). As comparações cruzadas mostraram que as reduções na dor pela escala análoga visual foram associadas a reduções na perturbação do sono ($R=0,207$, $P=0,030$) e distúrbio do humor ($R=0,219$, $P=0,029$). Reduções na perturbação do sono ($R=0,284$, $P=0,002$) e distúrbios do humor ($R=0,386$, $P<0,001$) também foram associados com melhor qualidade de vida.

POMS – Perfil de Estados de Humor; GHQ – Questionário de Saúde Geral; PSQI – Inventário de Qualidade do Sono de Pittsburgh; CVR – Responsividade Cerebrovascular; CES-D – Escala de Estudos Epidemiológicos de Depressão; MRS – Escala de Avaliação da Menopausa; SF-36 – Formulário abreviado-36; R = repetição e TxR = tratamento x repetição.

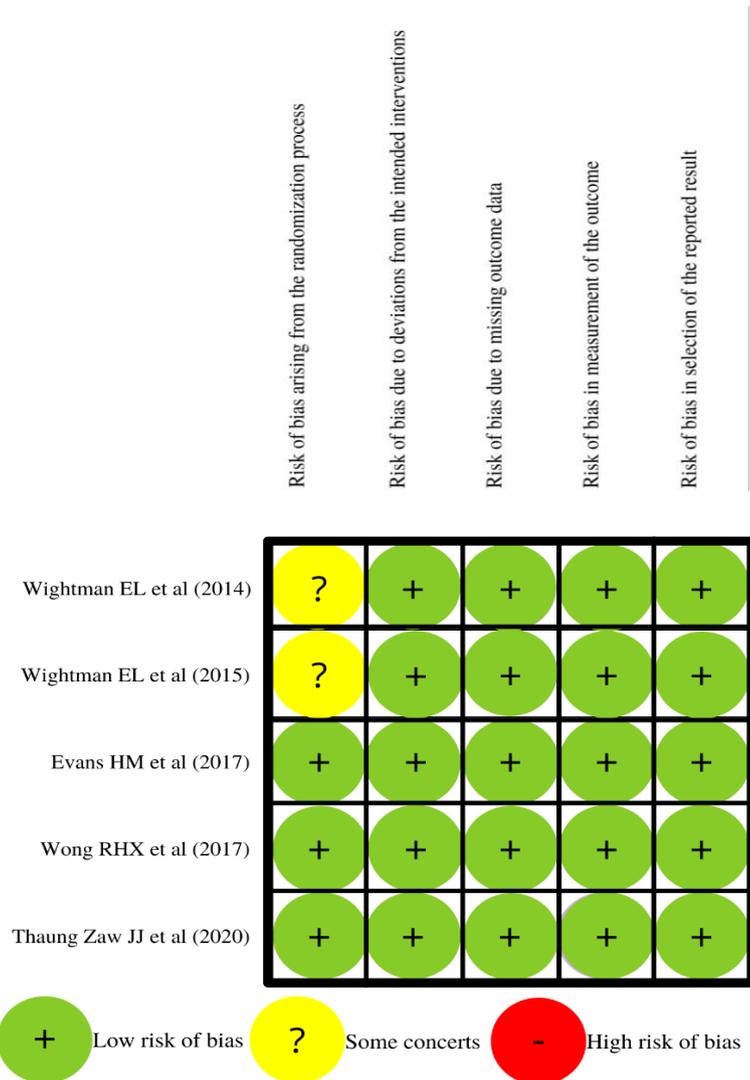
Avaliação do Risco de Viés

Os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés e algumas preocupações para a maioria dos itens (Figura 2). Três estudos apresentaram baixo risco de viés²¹⁻²³ enquanto os outros^{30,31} apresentaram algumas preocupações em dois domínios. Wightman 2014³⁰ e Wightman 2015³¹ apresentaram potencial viés quanto a randomização da sua amostra, devido a uma heterogeneidade na amostra de base. Wightman 2014³⁰ apresenta uma amostra composta majoritariamente por indivíduos do sexo feminino (n=23; 82% e 18% do sexo masculino) e não declaração sobre a proporção dos sexos no grupo placebo e intervenção no artigo. No estudo de Wightman 2015³¹, a prevalência de participantes do sexo feminino também ocorre com 85% da amostra, os dados de sexo do grupo placebo e intervenção também não estão disponíveis no artigo.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu cinco artigos e teve como objetivo avaliar os ensaios clínicos randomizados que analisaram a suplementação de resveratrol e seus desfechos no humor em humanos. O resveratrol está frequentemente estudado no meio científico devido aos seus achados benéficos como antioxidante, porém um impasse que necessita resolução é seu rápido metabolismo e baixa bioeficácia.

Figura 2. Resumo da avaliação do risco de viés: julgamento dos autores revisores sobre cada item de risco de vies incluído no estudo.



Wightman 2014³⁰ avaliaram o uso de resveratrol, resveratrol co-suplementado com piperina e placebo no humor de adultos saudáveis. A utilização da piperina, composto obtido pela pimenta do reino, foi realizada após a suposição de que seria um possível potencializador dos efeitos do resveratrol, aumentando sua biodisponibilidade. A intervenção foi realizada em 3 doses únicas e o humor foi avaliado através de escalas de humor aplicadas antes e após

a suplementação. Este estudo não encontrou resultados significantes no humor dos participantes, mas observou que a suplementação de resveratrol com piperina obteve resultados significantes no aumento do fluxo sanguíneo cerebral, comparada a suplementação feita apenas com o resveratrol ($P < 0,01$)³⁰. Assim como outro estudo que avaliou a suplementação de 3 doses únicas de cápsulas com resveratrol (250mg e 500mg) em 24 adultos saudáveis e não encontraram resultados significantes nas medidas de cognição e fadiga mental³². Ambos estudos tiveram resultados de não significância, que podem estar relacionados ao curto período da intervenção, sendo este de 3 doses únicas. Também foi avaliada a utilização de resveratrol com outro composto, visando obter melhores desfechos do que o resveratrol sozinho³³. Com o objetivo de avaliar a suplementação de resveratrol com quercetina no humor, memória, pressão arterial e parâmetros sanguíneos em 23 idosos (9 mulheres e 14 homens), com idades entre 50-80 anos, foram instruídos a ingerir 4 cápsulas (no total 200 mg de resveratrol e 320 mg de quercetina) por dia, durante as 26 semanas de intervenção. A análise do humor foi realizada através do questionário *Positive and Negative Affect* (PANA) antes e após a intervenção. Apesar do tempo maior da intervenção, comparada aos demais estudos, os resultados da suplementação de resveratrol em idosos não obtiveram significância nas variáveis de humor³³. Outros estudos já haviam identificado a baixa biodisponibilidade do resveratrol devido ao seu rápido metabolismo e excreção,

tais quais responsáveis por atenuar a sua eficácia terapêutica e limitar a aplicabilidade em humanos³⁴⁻⁴⁰.

O ensaio clínico de Wightman 2015³¹ utilizou o período de 28 dias para avaliar a administração de resveratrol com piperina no humor de 54 adultos saudáveis. O humor foi avaliado através do questionário POMS, onde o desfecho da variável fadiga, prevaleceu significativamente mais baixo durante a intervenção comparada com o placebo. Assim como Wightman 2015³¹, uma revisão sistemática e metanálise observou resultados significantes na diminuição da variável fadiga pelo questionário POMS ($P=0,04$)⁴¹. O estudo foi conduzido para determinar a eficácia do resveratrol no desempenho cognitivo, de memória e no humor, usando dados de quatro ensaios clínicos com um total de 225 participantes. A diminuição da variável fadiga ocorreu após a suplementação com resveratrol e obteve significância em comparação com o placebo⁴¹.

Diante das adversidades das mulheres na pós-menopausa e com o objetivo de avaliar os efeitos da suplementação de resveratrol na melhora de aspectos do bem-estar, como dor crônica, sintomas depressivos, humor e qualidade de vida, comumente vivenciados por mulheres nessa condição, 80 mulheres que na pós-menopausa participaram da pesquisa. As participantes foram randomizadas e orientadas a consumir cápsulas contendo 75 mg de trans-resveratrol, ou placebo, duas vezes ao dia. Como resultados, nenhuma melhora significativa foi observada no resultado de humor sozinho, no entanto, uma

melhora significativa foi observada no bem-estar total ($P=0,008$), onde os efeitos do resveratrol foram responsáveis por mais do que o dobro do grupo placebo, no entanto, a significância foi perdida na análise ITT²².

O estudo de Thaug Zaw 2020²³ teve como objetivo avaliar o uso de resveratrol na melhora de aspectos do bem-estar e humor. Ao contrário de Wong 2017³¹, Thaug Zaw 2020²³ encontrou resultados significantes no bem-estar geral após a suplementação de resveratrol em mulheres na pós-menopausa. O desfecho do humor dos participantes foi avaliado por meio do questionário POMS, realizado antes da intervenção (mês 0), ao final da primeira fase de suplementação (mês 12) e ao final da segunda fase de suplementação (mês 24). Como resultado, observou-se que o bem-estar geral foi melhorado pelo resveratrol (Cohen $d=0,134$, $P=0,010$). Ao realizar comparações cruzadas, os autores mostraram que a redução da dor estava associada a uma redução nos distúrbios do sono ($R=0,207$, $P=0,030$) e distúrbios do humor ($R=0,219$, $P=0,029$) e que uma redução nos distúrbios do sono ($R=0,284$, $P=0,002$) e transtornos de humor ($R=0,386$, $P<0,001$) também foram associados a uma melhor qualidade de vida. Outro estudo também buscou avaliar os efeitos da suplementação de resveratrol sobre os sintomas mais comuns de mulheres na pós-menopausa e, por sua vez, encontrou melhoras significantes nos marcadores de qualidade de vida do início ao final do tratamento e nos os marcadores de qualidade do sono ($P<0,001$)⁴². Além disso, o tratamento foi capaz de reduzir

significativamente o número de mulheres afetadas por sintomas depressivos avaliados pela Escala de Hamilton de Avaliação da Depressão (HAM-D). Ao contrário de Thaug Zaw 2020²³, que usou apenas cápsulas de 75mg de resveratrol, foi usado um fermento de soja composto por 25mg de resveratrol, 80mg de isoflavonas agliconas e 10mg de equol, ambos compostos estrogênicos polifenólicos capazes de diminuir os sintomas da menopausa, que podem induzir melhores resultados do que apenas os uso de resveratrol⁴².

O estudo de Evans 2017²¹ avaliou se a suplementação crônica de resveratrol, poderia melhorar a função cerebrovascular, cognição e humor em mulheres na pós-menopausa. Após a suplementação de 75mg de trans-resveratrol por 14 semanas, as mulheres apresentaram redução significativa da ansiedade, um componente do POMS ($P=0,025$; d de Cohen =0,50). Outros compostos, como o triptofano que é um precursor da serotonina, parecem exercer um efeito antidepressivo⁴³. Foram avaliados os efeitos da suplementação de triptofano (100mg), vitamina B6 (4mg) e nicotinamida (4mg) sobre o humor durante sete dias em 150 estudantes com sintomas depressivos⁴⁴. Como resultado, a pontuação de depressão analisada através do questionário POMS foi melhor apenas no subgrupo de depressão grave suplementado ($P<0,05$)⁴⁴. Já em outro estudo que analisou os efeitos da administração de um extrato padronizado de açafrão (*Crocus sativus* L), na dose de 28 mg/dia, 22 mg/dia ou um tratamento com placebo

durante 4 semanas, foi observada diminuição significativa no humor negativo e nos sintomas relacionados ao estresse e ansiedade na dose de 28 mg/dia (escala de POMS; $p < 0,001$; $d = -1,10$)⁴⁵. Em uma metanálise foram observados resultados no desfecho humor após a suplementação de um polifenol⁴⁶. O humor e desempenho cognitivo foram avaliados após a suplementação com resveratrol em um total de 5 estudos que envolveram 203 participantes. Foi observada melhora no humor negativo (Diferença média padronizada, 0,18; IC de 95%, 0,31 a 0,05; $I^2 = 0\%$; $P = 0,006$; $n = 3$ estudos; $n = 163$ participantes) mas com um tamanho de efeito baixo e uma mudança não significativa nas classificações de humor positivo (Diferença média padronizada, 0,02; IC de 95%, 0,28 a 0,24; $I^2 = 0\%$; $P = 0,88$; $n = 3$ estudos; $n = 163$ participantes)⁴⁶.

CONCLUSÃO

A literatura atual não fornece suporte suficiente para relacionar a suplementação de resveratrol com melhorias no humor. Em alguns casos, o resveratrol demonstrou melhorar certas medidas de estados do humor; como ansiedade, fadiga e bem-estar, no entanto, a concordância entre os estudos é limitada, devido ao pequeno número de artigos incluídos. Alguns estudos mostraram intervenções usando resveratrol e outra substância terapêutica, como a piperina. A aplicação conjunta destes compostos, no entanto, torna difícil avaliar os benefícios do resveratrol isoladamente. Outros ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com

maior tamanho amostral, bem como, maior duração de seguimento do tratamento são obrigatórios para obter resultados mais conclusivos. Além disso, deve ser incentivado e tem se tornado importante a utilização de outros dispositivos terapêuticos que contribuem para o aumento da eficácia e biodisponibilidade do resveratrol no organismo.

REFERÊNCIAS

1. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Wozniak K, Aprotosoiaie AC, *et al.* Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;60:626-59. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
2. Yang J, Xiao Y. Grape Phytochemicals and Associated Health Benefits. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53:1202-25. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.692408>
3. Acuña-Avila PE, Vásquez-Murrieta MS, Franco Hernández MO, López-Cortéz MS. Relationship between the elemental composition of grapeyards and bioactive compounds in the Cabernet Sauvignon grapes *Vitis vinifera* harvested in Mexico. *Food Chem* 2016;203:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.031>
4. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:468-76. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181bfaff3>
5. Sales JM, Resurreccion AVA. Resveratrol in Peanuts. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:734-70. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.606928>
6. Badrie N, Bekele F, Sikora E, Sikora M. Cocoa Agronomy, Quality, Nutritional, and Health Aspects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:620-59. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.669428>
7. Baby B, Antony P, Vijayan R. Antioxidant and anticancer properties of berries. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;58:2491-507. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1329198>
8. Delpino FM, Figueiredo LM. Resveratrol supplementation and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;22:1-16. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1875980>
9. Novelle MG, Wahl D, Diéguez, Bernier M, Cabo R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev* 2015;21:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.002>
10. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martinez MC, *et al.* Molecular mechanisms of the cardiovascular

- protective effects of polyphenols. *Br J Nutr* 2012;108:1532-49. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003406>
11. Gresele P, Cerletti C, Guglielmini G, Pignatelli P, Gaetano G, Violi F. Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update. *J Nutr Biochem* 2011;22:201-11. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.07.004>
12. Fogacci, F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero AFG. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;59:1605-18. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1422480>
13. Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, *et al.* The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:375-90. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1529654>
14. Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol* 2017;35:1. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>
15. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1403:142-9. <https://doi.org/10.1111/nyas.13431>
16. Vingtdeux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P. Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2008;9:S2-6. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-S2-S6>
17. Cherniack EP. A berry thought-provoking idea: the potential role of plant polyphenols in the treatment of age-related cognitive disorders. *Br J Nutr* 2012;108:794-800. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000669>
18. Kodali M, Parihar VK, Hattiangady B, Mishra V, Shuai B, Shetty AK. Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature, and reduced glial activation. *Sci Rep* 2015;5:8075. <https://doi.org/10.1038/srep08075>
19. Hurley LL, Akinfiresoye L, Kalejaiye O, Tizabi Y. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. *Behav Brain Res* 2014;268:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.052>
20. Moore A, Beidler J, Hong M. Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. *Molecules* 2018;23:2197. <https://doi.org/10.3390/molecules23092197>
21. Evans HM, Howe PR, Wong RH. Effects of Resveratrol on Cognitive Performance, Mood and Cerebrovascular Function in Post-Menopausal Women; A 14-Week Randomised Placebo-Controlled Intervention Trial. *Nutrients* 2017;9:27. <https://doi.org/10.3390/nu9010027>
22. Wong RHX, Evans HM, Howe PRC. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause* 2017;24:916-22. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000861>
23. Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Long-term resveratrol supplementation improves pain perception, menopausal symptoms, and overall well-being in postmenopausal women: findings from a 24-

- month randomized, controlled, crossover trial. *Menopause* 2020;28:40-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001643>
- 24.Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine Features of Menstrual Cycles in Middle and Late Reproductive Age and the Menopausal Transition Classified According to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Staging System. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3060-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0066>
- 25.Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:199-215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- 26.Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46:501-14. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.008>
- 27.Parazzini F. Resveratrol, tryptophanum, glycine and vitamin E: A nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol* 2015;67:1-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660429/>
- 28.Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- 29.Higgins JPT, Savović J, Page MJ. Assessing risk of bias in a randomized trial. *In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. (eds.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1. Cochrane; 2020. www.training.cochrane.org/handbook*
- 30.Wightman EL, Reay JL, Haskell CF, Williamson G, Dew TP, Kennedy DO. Effects of resveratrol alone or in combination with piperine on cerebral blood flow parameters and cognitive performance in human subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over investigation. *Br J Nutr* 2014;112:203-13. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000737>
- 31.Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew TP, Zhang W, *et al.* The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Br J Nutr* 2015;114:1427-37. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003037>
- 32.Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, *et al.* Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1590-7. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28641>
- 33.Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci* 2014;34:7862-70. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014>

34. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis Jr JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1377-82. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.000885>
35. Soleas GJ, Angelini M, Grass L, Diamandis EP, Goldberg DM. Absorption of trans-resveratrol in rats. *Methods Enzymol* 2001;335:145-54. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(01\)35239-4](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(01)35239-4)
36. Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, Sinicropi MS, Puoci F, Casaburi I, *et al.* Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *International. Int J Mol Sci* 2019;20:1381. <https://doi.org/10.3390/ijms20061381>
37. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Gruesso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, *et al.* Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:837042. <https://doi.org/10.1155/2015/837042>
38. Pastor RF, Restani P, Di Lorenzo C, Orgiu F, Teissedre PL, Stockley C, *et al.* Resveratrol, human health and winemaking perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;59:1237-55. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1400517>
39. Restani P, Fradera U, Ruf J, Stockley C, Teissedre PL, Biella S, *et al.* Grapes and their derivatives in modulation of cognitive decline: a critical review of epidemiological and randomized-controlled trials in humans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;61:566-76. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1740644>
40. Cione E, La Torre C, Cannataro R, Caroleo MC, Plastina P, Gallelli L. Quercetin, Epigallocatechin Gallate, Curcumin, and Resveratrol: From Dietary Sources to Human MicroRNA Modulation. *Molecules* 2019;25:63. <https://doi.org/10.3390/molecules25010063>
41. Farzaei MH, Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients. *Pharmacol Res* 2018;128:338-44. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.009>
42. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2017;96:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.016>
43. Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, *et al.* Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2014;75:906-15. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08908>
44. Tsujita N, Akamatsu Y, Nishida MM, Hayashi T, Moritani T. Effect of Tryptophan, Vitamin B6, and Nicotinamide-Containing Supplement Loading between Meals on Mood and Autonomic Nervous System Activity in Young Adults with Subclinical Depression: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *J Nutr Sci Vitaminol* 2019;65:507-14. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.507>

45. Kell G, Rao A, Beccaria G, Clayton P, Inarejos-Garcia AM, Prodanov M. affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 2017;33:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.06.001>
46. Marx WJ, Kelly T, Marshall S, Cutajar J, Annois B, Pipingas A, *et al.* Effect of resveratrol supplementation on cognitive performance and mood in adults: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2018;76:432-43. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy010>

SUPLEMENTO

Tabela Suplementar 1. Financiamento e potencial conflito de interesses dos estudos incluídos.

Estudo	Financiamento	Conflitos de interesse
Wightman 2014 ³⁰	O estudo não recebeu nenhum apoio financeiro.	Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar.
Wightman 2015 ³¹	Os custos diretos do estudo (pagamentos e tratamentos dos participantes) da pesquisa aqui descrita foram financiados pela Biotivia™ Longevity Bioceuticals. A Biotivia não teve nenhum papel na concepção, análise ou redação deste artigo.	Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar.
Evans 2017 ²¹	O financiamento não é declarado, mas os autores relatam nos agradecimentos: "Os autores são gratos pelo pequeno subsídio do Hunter Medical Research Institute 3D (número do subsídio: HMRI 14-28) e da DSM Nutritional Products Ltd., que forneceu os produtos experimentais."	Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar.
Wong 2017 ²²	Hunter Medical Research Institute 3D Healing Grant 2014, DSM Nutritional Products Ltd.	Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar.
Thaung Zaw 2020 ²³	O estudo foi apoiado por um National Health e Bolsa de estudo do Conselho de Pesquisa Médica da Austrália para Pesquisa em Demência concedida à Dra. Rachel Wong (APP1106170). Evolva, na Suíça, forneceu os materiais de teste e financiamento suplementar, mas não teve nenhum papel no desenho do estudo, coleta de dados, análise e interpretação, ou redação do manuscrito.	Nenhum dos autores tem conflitos de interesse a declarar.

Tabela Suplementar 2. Estudos excluídos após a leitura completa dos textos com a razão da exclusão.

Título	Autores	Ano publicação	Detalhes para a exclusão dos artigos
Clinical Evaluation of Effects of Chronic Resveratrol Supplementation on Cerebrovascular Function, Cognition, Mood, Physical Function and General Well-Being in Postmenopausal Women- Rationale and Study Design	Evans HM, Howe PR, Wong RH	2016	artigo metodológico, descrevendo o desenho de estudo da pesquisa