

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**



**ANDREZA FERREIRA DA SILVA
LARA FERNANDA DA SILVA NUNES**

**EFEITOS METABÓLICOS DA INGESTÃO OU SUPLEMENTAÇÃO DE
POLIFENÓIS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS PORTADORES DE
NEFROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES DE
ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

**Maceió
2021**

**ANDREZA FERREIRA DA SILVA
LARA FERNANDA DA SILVA NUNES**

**EFEITOS METABÓLICOS DA INGESTÃO OU SUPLEMENTAÇÃO DE
POLIFENÓIS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS PORTADORES DE
NEFROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISES DE
ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal
de Alagoas como requisito parcial à obtenção
do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Célia de Farias Santos

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

**Maceió
2021**

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586e Silva, Andreza Ferreira da.
Efeitos metabólicos da ingestão ou suplementação de polifenóis de indivíduos adultos e idosos portadores de nefropatia diabética : uma revisão sistemática e metanálises de ensaios clínicos aleatórios / Andreza Ferreira da Silva, Lara Fernanda da Silva Nunes. – 2021.

59 f. : il.

Orientador: Nassib Bezerra Bueno.

Co-Orientadora: Juliana Célia de Farias Santos.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) –
Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 56-59.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Curcumina. 3. Resveratrol. 4. Isoflavonas. 5. Glicemia. 6. Complicações do diabetes. I. Nunes, Lara Fernanda da Silva. II. Título.

CDU: 612.39:616.379/008.64

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por toda força e coragem durante toda esta longa, árdua e encantadora caminhada.

Eu, Andreza dedico esta conquista em especial a meu pai José Antônio (in memoriam) pelo grande exemplo de força, coragem, garra, fé e por até seu último suspiro me incentivar a concretizar este sonho e lutar por minha formação profissional e humana. A minha mãe Solange por toda dedicação, apoio e orações. Obrigada pelo amor incondicional e por me ensinarem desde cedo a ir em busca dos meus sonhos, objetivos e me darem asas para voar. Tudo que sou e que um dia serei devo a vocês!

Agradeço ao meu querido irmão Wiliam Ferreira e às minhas tias-mães Rosalina Valério e Ir. Espedita Valério por todo cuidado, incentivo, apoio e acolhida nos momentos mais difíceis. Agradeço a minha sobrinha Lara Ferreira, cunhada Lucélia Silva e amigas Gabrielle Melville e Rakel Cerqueira por todo carinho dedicados à mim.

Agradeço a Lara Nunes, minha dupla de sempre por toda parceria e companheirismo na realização deste trabalho e durante toda a graduação. Ganhei mais que uma parceira de faculdade e TCC, ganhei uma irmã para a vida. Todo meu reconhecimento, admiração e gratidão a você.

Eu, Lara agradeço primeiramente à minha mãe Maria Ilma por ser exemplo e inspiração de mulher, pelo amor e apoio incondicional nos momentos mais difíceis e por sempre me incentivar à excelência. Agradeço ainda por todo esforço envolvido para que eu tenha realizado esse sonho, o nosso sonho. Agradeço ao meu pai José Ivan pelo apoio e por sempre estar presente em todos os momentos importantes da minha vida, obrigada por sempre acreditar e sonhar os meus sonhos junto comigo, minha profunda gratidão.

Agradeço à minha querida irmã Maria por todo amor, cumplicidade e apoio nos momentos difíceis. Agradeço pelos conselhos e pelos puxões de orelha, à você o meu amor e admiração profundos. Às minhas tias Roseane Nunes por toda contribuição e incentivo para que eu pudesse iniciar o maior sonho da minha vida. À Rayane Nunes pela acolhida e parceria, à

Maria Neuman e Maria Vilma pelo acolhimento em quaisquer momentos de dificuldade, pelo amor e pela atenção que sempre demonstraram.

Agradeço ainda à minha dupla Andreza Ferreira pela parceria, por ter se tornado muito mais que uma colega, uma irmã, alguém para levar para a vida. Ainda, pela gigantesca contribuição para a realização desse sonho em comum. Agradeço pela cumplicidade, pelas noites em que compartilhamos dos anseios e dificuldades durante a graduação e por fim, para a elaboração deste trabalho. Toda minha admiração, respeito e carinho a você, minha amiga.

Agradecemos a nossos companheiros, Erivaldo Balbino e Ellan Peixoto pela parceria e compreensão nos momentos de ausência e dificuldades.

Agradecemos imensamente aos brilhantes orientadores Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno e Prof.^a Dr.^a Juliana Célia pelo grande exemplo de profissionais e acima de tudo de seres humanos. Somos eternamente gratas pela confiança, acolhida, encorajamento e oportunidades. A Isabelle Maranhão pela valiosa contribuição na elaboração deste trabalho.

Aos pacientes, pelas trocas de experiências e ensinamentos, pelas conversas, pelo carinho e por compartilharem os momentos da vida de vocês conosco.

Aos docentes e colaboradores da FANUT, pela convivência harmoniosa, trocas de conhecimento e experiências, que foram tão importantes em nossa vida acadêmica/pessoal. Em especial a Prof.^a Dr.^a Glaucevane Guedes, Prof. Ms. José de Souza Leão, Prof.^a Dr.^a Mônica Assunção e Prof.^a Dr.^a Samara Bomfim pelo carinho, compreensão e pelas trocas de conhecimento. Aos professores participantes da banca examinadora, pela disponibilidade e aceitação.

Aos demais familiares e amigos pela torcida, carinho, incentivo e a todas as pessoas que diretamente ou indiretamente fizeram parte dessa caminhada.

Nossa eterna gratidão!

RESUMO

SILVA, A.F; NUNES, S.F.L. **Efeitos metabólicos da ingestão ou suplementação de polifenóis de indivíduos adultos e idosos portadores de nefropatia diabética: uma revisão sistemática e metanálises de ensaios clínicos aleatórios.** 2021, 61 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Graduação em Nutrição) - Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

Introdução: A nefropatia diabética (ND) é uma das principais complicações do diabetes mellitus (DM) e representa causa importante de morbimortalidade no Brasil e no mundo. A prevenção e tratamento desta patologia é pautada no controle glicêmico e metabólico, realizado a partir de medicamentos e mudanças de hábitos, incluindo a alimentação. Assim, os polifenóis, classe de compostos bioativos, extensamente presentes nos alimentos, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, emergem como uma alternativa para o tratamento e prevenção na ND. **Objetivo:** Determinar se a ingestão ou suplementação de polifenóis auxilia no controle metabólico de indivíduos adultos e idosos portadores de ND. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura tendo como referência o protocolo PRISMA e registrada na base PROSPERO. A busca de artigos foi realizada por meio das bases de dados: MEDLINE/PubMed, Science Direct/ Elsevier, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), literatura cinzenta (Open grey) e clinicaltrials.gov. O acrônimo PICOS foi utilizado para estruturar as estratégias de busca. Foram analisados marcadores antropométricos, glicêmicos, renais, inflamatórios e de estresse oxidativo. **Resultados:** Foram identificados 36.727 ocorrências para a análise de título e resumos. Destas, 96 foram selecionados para leitura de texto integral. Restando ao final da seleção treze estudos para extração de dados e oito artigos foram incluídos nas metanálises. Os desfechos índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), ureia e creatinina foram incluídos na metanálise, porém apenas os resultados de HbA1c apresentaram resultados estatisticamente significantes, mesmo após análises de sensibilidade realizadas. **Conclusão:** A suplementação de polifenóis pode contribuir com a melhora da HbA1c em pacientes portadores de ND. É necessário novos estudos que avaliem quantitativamente parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo dada sua importância para a ND e escassez na literatura científica.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica; Curcumina; Resveratrol; Isoflavonas; Glicemia; Complicações do diabetes.

ABSTRACT

SILVA, A.F; NUNES, S.L.F. **Metabolic effects of polyphenol intake or supplementation in elderly adults and elderly people with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analyzes of randomized clinical trials.** 2021, 61 sheets. Course Conclusion Paper (Undergraduate Course in Nutrition) - Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, 2021.

Introduction: Diabetic nephropathy (DN) is one of the main complications of diabetes mellitus(DM) and represents an important cause of morbidity and mortality in Brazil. The prevention and treatment of this pathology is based on glycemic and metabolic control, based on medications and changes in habits, including food. This, polyphenols, a class of bioactive compounds, widely present in food, with antioxidant and anti-inflammatory properties, emerge as an alternative in DN. **Objective:** Determining the intake or supplementation of polyphenols helps in the metabolic control of elderly and elderly with DN. **Methods:** A systematic literature review was carried out using the PRISMA protocol as a reference and recorded in the PROSPERO database. The search for articles was carried out through the databases: MEDLINE / PubMed, Scienc Direct / Elsevier, SciELO, Virtual Health Library (VHL), gray literature (Open gray) and clinictrials.gov. The acronym PICOS was used to structure the search strategies. Anthropometric, glycemic, renal, inflammatory and oxidative stress markers were rejected. **Results:** 36,727 qualifying titles were identified for the analysis of the title and abstracts. Of these, 96 articles were selected for reading the full text. At the end of the selection, thirteen studies for data extraction and eight articles were included in the meta-analyzes. The outcomes BMI, fasting blood glucose, Hba1c, urea and creatinine were included in the meta-analysis, but the Hba1c results were statistically significant, even after sensitivity analyzes. **Conclusion:** Polyphenol supplementation can contribute to the improvement of Hba1c in patients with DN. Further studies are needed to quantitatively assess inflammatory parameters and oxidative stress given their importance for DN and scarcity in the scientific literature.

Keywords: Chronic renal failure; Curcumin; Resveratrol; Green tea; Isoflavones.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Figura 1 | Fluxograma de seleção dos estudos | 43 |
| Figura 2 | Metanálises dos efeitos da ingestão de polifenóis sobre o IMC (a) , Glicemia de jejum (b), HbA1c (c), Ureia (d) e Creatinina (e). | 47 |
| Figura 3 | Interação entre os polifenóis e os mecanismos envolvidos na nefropatia diabética. | 52 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 1 | Principais características dos estudos incluídos | 30 |
| Tabela 2 | Classificação do risco de viés | 33 |
| Tabela 3 | Principais resultados dos estudos analisados | 35 |

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabela 4 | Resumo dos resultados para avaliação da qualidade das evidências | 44 |
|-----------------|--|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| AGEs | Produtos Finais de Glicação Avançada |
| BVS | Biblioteca Virtual em Saúde |
| CB | Circunferência do braço |
| DCNT | Doenças crônicas não transmissíveis |
| DeCS | Descritores em ciências da saúde |
| DVC | Doença cardiovascular |
| DM | Diabetes mellitus |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| DRC | Doença renal crônica |
| DRCT | Doença renal crônica terminal |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| HDL-c | Lipoproteína de alta densidade colesterol |
| IDF | Federação Internacional de Diabetes |
| IL-8 | Interleucina 8 |
| IMC | Índice de massa corporal |
| IRC | Insuficiência renal crônica |

| | |
|---------------|---|
| L-FABP | Proteína de ligação de ácidos graxos do tipo hepático |
| MCP-1 | Proteína quimioatraente de monócitos urinários-1 |
| MDA | Malondialdeído |
| MD | Média das diferenças |
| MeSH | Medical Subject Heading terms |
| ND | Nefropatia Diabética |
| NO | Óxido nítrico |
| OMS | Organização mundial de saúde |
| PCR | Proteína C Reativa |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| TGF- β | Fator de Transformação do Crescimento Beta |
| TNF- α | Fator de Necrose Tumoral alfa |
| 8-OHdG | 8-hidroxidesoxiguanosina |
| 8-Iso | 8-isoprostanos |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 Problematização..... | 15 |
| 1.2 Problema..... | 16 |
| 1.3 Hipótese..... | 16 |
| 1.4 Justificativa..... | 16 |
| 1.5 Objetivos..... | 17 |
| 1.5.1 Objetivos Gerais..... | 18 |
| 1.5.2 Objetivos Específicos..... | 18 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA | 18 |
| 2.1 NEFROPATIA DIABÉTICA..... | 18 |
| 2.1.1 Fatores de Risco..... | 18 |
| 2.1.2 Fisiopatologia..... | 19 |
| 2.1.3 Classificação..... | 20 |
| 2.1.4 Diagnóstico e Tratamento..... | 21 |
| 2.2 POLIFENÓIS..... | 22 |
| 2.2.1 Classificação e Distribuição..... | 22 |
| 2.2.2 Consumo, Absorção e Metabolismo..... | 23 |
| 2.3 NEFROPATIA DIABÉTICA X POLIFENÓIS..... | 23 |
| 3 METODOLOGIA | 25 |
| 3.1 Estratégias de busca..... | 25 |
| 3.2 Critérios de elegibilidade..... | 26 |
| 3.3 Seleção dos estudos..... | 26 |
| 3.4 Extração dos dados..... | 27 |
| 3.5 Avaliação do risco de viés..... | 27 |
| 3.6 Estratégia para a síntese de dados..... | 28 |
| 4 RESULTADOS | 29 |
| 4.1 Busca de dados e seleção dos estudos..... | 29 |
| 4.2 Características dos estudos..... | 29 |
| 4.3 Análise do Risco de viés..... | 32 |
| 4.4 Análise dos dados..... | 32 |
| 4.5 Índice de massa corporal..... | 41 |
| 4.6 Glicemia de Jejum..... | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 4.7 Hemoglobina glicada..... | 41 |
| 4.8 Uréia..... | 41 |
| 4.9 Creatinina..... | 42 |
| 4.10 Análise da qualidade da evidência..... | 42 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 50 |
| 6 LIMITAÇÕES..... | 54 |
| 7 CONCLUSÃO..... | 55 |
| REFERÊNCIAS..... | 56 |

.

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

A Federação Internacional de Diabetes (IDF) estima que em todo o mundo 415 milhões de pessoas já possuem o diagnóstico de diabetes e projetou uma previsão de ampliação para 591,9 milhões até 2035. (EINARSSON et. al., 2018; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Dessa forma, foi identificado um aumento progressivo na prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) nos últimos quarenta anos e alguns fatores podem ter impulsionado a alta prevalência dessa patologia, como a mudança do estilo de vida da população, altas taxas de obesidade e a transição epidemiológica caracterizada pelo envelhecimento progressivo da população. (CHAPMAN et. al.,2019).

Essa patologia já é considerada uma das doenças não transmissíveis (DCNT) mais prevalentes e que geram mais custos, já que impõe uma carga substancial à sociedade através de custos médicos-hospitalares elevados, responsável pela redução da expectativa de vida do portador em até 10 anos e representando mais de 30% dos custos de cuidados de atenção secundária (CHAPMAN et. al.,2019; JULIAN et.al., 2020). Grande parte desses gastos são provenientes do tratamento de uma série de complicações microvasculares e macrovasculares. Dentre as complicações macrovasculares, a aterosclerose possui papel importante podendo evoluir para angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, doença arterial periférica, episódios isquêmicos transitórios e acidentes vasculares cerebrais. Já as microvasculares como a retinopatia, neuropatia e a nefropatia diabética (ND) se constituem como principais causas de morbimortalidade de pacientes com DM (EINARSON, 2018).

A taxa de incidência de novos pacientes com ND foi 40% dos pacientes em diálise no Brasil (THOMÉ et al.,2017). Sua evolução para a doença renal crônica (DRC) em estágio terminal é, no entanto, lenta e está relacionada a alterações do controle glicêmico (STOMPÓR E PERKOWSKA-PTASINSKA, 2020)

Isso porque a diabetes mellitus (DM) é responsável por alterações na membrana basal glomerular, expansão mesangial e esclerose glomerular, que por sua vez causam hipertensão glomerular e declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, podendo chegar à DRC instalada (CHAPMAN et.al., 2019; SESSO et. al., 2017; UMANATH E LEWIS, et. al., 2018).

Os estudos sugerem que 30 a 40% dos pacientes vão desenvolver alguma complicação derivada da evolução do DM em até 10 anos após o diagnóstico. E embora já exista uma gama de medicamentos e tecnologias envolvidas no tratamento dessa patologia eficientes na regulação da hiperglicemia, eles não podem impedir completamente a ocorrência e a progressão de suas complicações. Isso porque o controle do avanço da doença possui nuances complexas, devido à natureza incurável do diabetes, e ao fato de que apenas uma parcela adere a essas estratégias terapêuticas (ANDERSEN et. al., 1983; POTLURI et. al., 2009)

Dessa forma, torna-se imprescindível o desenvolvimento de medicamentos ou substâncias que possam impedir ou retardar a progressão do DM2 e suas complicações. (HUANG et. al., 2020). Diante disso, os polifenóis emergem como uma opção terapêutica interessante, visto que se tratam de compostos bioativos amplamente encontrados em frutas e vegetais, possuindo diversas subclasses (GOMES et. al., 2020). Se tratando do DM, foi encontrada ação hipoglicemiante desses compostos. Além disso, estudos apontam para a modulação das enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, melhoria da função das células β e da ação da insulina, bem como ao estímulo da secreção de insulina e as conhecidas ações antioxidantes e anti-inflamatórias. Dessa forma, os polifenóis podem possuir características nefroprotetoras ao passo que o aumento de sua ingestão tem sido associado a uma incidência reduzida de DM2 e suas complicações associadas, atenuando a progressão da doença renal, reduzindo o estresse oxidativo e a produção de produtos finais de glicação avançada (Advanced glycated end-products, AGEs) (GOMES et. al., 2020; JULIAN et.al., 2020).

1.2 PROBLEMA (pergunta norteadora do estudo)

A ingestão ou suplementação de polifenóis auxilia no controle metabólico de indivíduos adultos e idosos portadores de Nefropatia Diabética?

1.3 HIPÓTESE

A ingestão ou suplementação de polifenóis auxilia no controle metabólico de indivíduos adultos e idosos portadores de Nefropatia Diabética.

1.4 JUSTIFICATIVA

ND é uma das principais causas de Doença Renal Crônica terminal (DRCT). A doença é responsável pelo óbito de 20 a 30% dos pacientes entre a terceira e quarta década de vida. Nos Estados Unidos, a ND é considerada a causa isolada mais comum da DRCT, sendo

responsável por gastos de até 1 bilhão de dólares por ano em programas de diálise e transplante (SESSO et al., 2017). Já no Brasil, o número total de pacientes cadastrados em programas de diálise no ano de 2016 foi de 122.825 em 309 unidades, atribuindo a condição clínica à Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e DM (UMANATH; LEWIS, 2018). Somado a isso, a ND é altamente associada a alta frequência de óbitos por doenças cardiovasculares, em que pacientes com DM apresentam um risco relativo de morte prematura até 100 vezes superior ao da população não diabética. Por outro lado, pacientes diabéticos sem nefropatia possuem taxa de mortalidade apenas duas vezes superior àquela observada em indivíduos não diabéticos. (SESSO et al., 2017; UMANATH; LEWIS, 2018). Diante disso, são necessárias abordagens terapêuticas de modo a minimizar os impactos causados por este grande problema de saúde pública. Neste cenário, o presente trabalho torna-se relevante ao passo que novas abordagens clínicas e terapêuticas são necessárias para o enfrentamento da ND e suas complicações. Assim, os polifenóis surgem como estratégia interessante, visto que estudos recentes têm mostrado seu potencial terapêutico na gênese e progressão da ND, devido às suas características anti-inflamatórias, antioxidantes e hipoglicemiantes. Além disso, são divididos em subclasses amplamente distribuídas na alimentação e o preço varia conforme o alimento/suplemento utilizado, apresentando bom custo benefício. (MARTINS; NICOLETTI, 2016)

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 **Objetivo Geral**

Determinar se a ingestão ou suplementação de polifenóis auxilia no controle metabólico de indivíduos adultos e idosos portadores de ND.

1.5.2 **Objetivos Específicos**

- Analisar criticamente ensaios clínicos randomizados de interesse a serem incluídos no estudo;
- Selecionar estudos sobre o efeito da ingestão de polifenóis na ND e suas principais complicações na prevenção e tratamento;
- Analisar os marcadores glicêmicos, inflamatórios e renais utilizados nos estudos a serem incluídos;
- Realizar análise dos resultados através de metanálises.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 NEFROPATIA DIABÉTICA

No ano de 1846 a hipótese de que a albuminúria poderia provocar uma doença renal foi postulada por Bright, mas foi há cerca de cem anos, após os primeiros estudos que Kimmelstiel e Wilson, que descreveram lesões glomerulares em pacientes com DM. Desde a então a incidência das DCNT vêm aumentando severamente. Dentre elas, a DRC emerge de forma rápida em todo o mundo, tendo como principais causas a ocorrência de obesidade, DM e HAS. O último inquérito brasileiro de diálise crônica aponta que o número total de pacientes em diálise crônica no Brasil em 1º de julho de 2017 foi estimado em 126.583. Esse número indica um aumento de 3.758 pacientes (3%) em um ano. A ND, uma complicação microvascular do DM que possui prevalência variada entre os grupos raciais e étnicos, resulta em enorme impacto no paciente com DRC, pois interfere na qualidade de vida e mortalidade dos pacientes. A taxa de incidência de novos pacientes em diálise com diagnóstico de ND foi de 77 por milhão da população e taxa anual de mortalidade bruta 19,9%. (KALANTAR-ZADEH; FOUQUE, 2017; IBDC, 2017; WADA; MAKINO, 2013; WEBSTER et al., 2017).

2.1.1 Fatores de risco

Fatores como controle glicêmico inadequado, dislipidemia, tabagismo e AGEs desempenham papel importante no desenvolvimento da ND. Essa patologia é atualmente a maior causa de síndrome nefrótica e a principal manifestação renal de pacientes com DM. Os fatores de risco podem ser classificados em genéticos e não genéticos. Os fatores não genéticos que merecem destaque são o controle glicêmico, de forma que seja fundamental para o desenvolvimento e progressão da ND. Em pacientes com DM1 e DM2, níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) estão associados a um risco aumentado de desenvolver ND. Já existem relatos na literatura de uma diminuição na incidência de ND em pacientes com DM1 e DM2 que alcançaram melhor controle glicêmico. Fatores como a obesidade, hipercolesterolemia, tabagismo e a hiperfiltração glomerular são bem estabelecidos na literatura como importantes na gênese da ND. A pressão arterial elevada é outro fator de risco independente importante para nefropatia, a pressão arterial mais baixa foi associada a um risco reduzido de progressão de albuminúria moderada para albuminúria grave. Sendo a obesidade um dos principais, já que frequentemente é associada a outras doenças crônicas como por exemplo as citadas acima (TZIOMALOS; ATHYROS, 2015).

O componente genético possui papel fundamental na gênese da doença, ao passo que sem intervenções específicas 80% dos pacientes portadores de DM1 com microalbuminúria evoluirão para nefropatia clínica e HAS e 50% destes, num prazo de 10 anos, apresentarão insuficiência renal crônica (IRC), isso porque alguns genes sejam eles com efeitos maiores ou menores possuem influência no aumento da excreção urinária de albumina. A existência da predisposição genética é confirmada quando o indivíduo com DM é afetado pela ND independentemente do controle glicêmico, além de observar se há presença de fatores genéticos envolvidos em condições como síndrome metabólica no paciente. (MACIEL; VASCONCELOS; ANDRADE, 2019; ALVES; LIMA; OLIVEIRA, 2011)

2.1.2 Fisiopatologia

O envolvimento do sistema renina-angiotensina-aldosterona a inflamação e fatores genéticos são as principais vias na progressão da ND. A ND é uma doença que possui fisiopatologia complexa envolvendo glicosilação de proteínas glomerulares, podendo ser responsável pela proliferação de células mesangiais e consequente expansão da matriz e lesão vascular endotelial, fazendo com que a membrana basal glomerular se torne espessa. Tudo se inicia com a hiperfiltração glomerular causada pela hiperglicemia, quadro de elevação sustentada da glicose sérica, a qual leva a lesões glomerulares que podem ser induzidas por mecanismos como glicosilação não enzimática das proteínas, via do poli-ol, glicotoxicidade, alterações da eletronegatividade da membrana e da função endotelial. A consequência da hiperglicemia é a dilatação aferente pela liberação de mediadores vasoativos, como fator de crescimento semelhante à insulina 1, , glucagon, óxido nítrico (NO), fator de crescimento endotelial vascular e prostaglandina. Nos estágios iniciais é assintomática, podendo em estágios avançados provocar a chamada uremia, um conjunto de sintomas que indicam o acúmulo no sangue de substâncias que normalmente são eliminadas pela urina. A glicosilação não enzimática, também conhecida como reação de Amadori, é o mecanismo mais esclarecido na literatura. A partir desse mecanismo a glicose se liga ao grupamento amino das proteínas dando origem aos produtos iniciais da glicosilação como por exemplo a hemoglobina glicosilada e a partir de reações químicas lentas e irreversíveis são formados os chamados os AGEs, esses compostos estabelecem ligações covalentes com outras proteínas. Diferentemente de produtos de vida curta como a hemoglobina glicosilada, os AGEs são estáveis e se acumulam nas paredes dos vasos, tecidos e mesmo quando a hiperglicemia é corrigida as concentrações desses produtos não retornam ao normal, resultando em maior estresse oxidativo, inflamação e fibrose (LETELIER et al., 2017; SALGADO et al., 2004; FARIA, et al. 2001). Esse quadro é o

desencadeador das lesões glomerulares e vasculares que culminam na DRC, pois reduzem o suprimento de oxigênio causando hipóxia da medula renal e disfunção tubular. Especialmente em quadros avançados da doença, mecanismos como a produção de NO são observados e para compensar é aumentada a demanda de oxigênio dos néfrons, produzindo assim mais radicais livres e conseqüentemente mais danos renais. Neste cenário, há aumento do fator induzível de hipóxia (HIF), no entanto o estado hiperglicêmico pode vir a interferir na estabilidade do HIF, facilitando a fibrose. A resposta imune é também ativada, sendo predominante a imunidade inata por meio da liberação de quimiocinas, moléculas de adesão celular e padrões moleculares associados ao perigo, isso devido a ativação anormal das vias de sinais intracelulares. À medida que há elevação de AGEs e lipoproteínas oxidadas, os complexos imunes são formados e podem depositar-se nos rins, amplificando ainda mais a resposta imune através do sistema complemento. Todas essas respostas imunes aceleram o dano renal e facilitam o declínio da função renal (VIKRAM RAO et. al. 2019; LIN et. al. 2018).

2.1.3 Classificação

A ND pode ser classificada em quatro categorias hierarquizadas de acordo com o grau de lesão intersticial e vascular: Classe I, espessamento da membrana basal glomerular e leves alterações inespecíficas por microscopia de luz, em que há hipertrofia e hiperfiltração glomerular, constituindo uma fase subclínica. Classe II, expansão mesangial leve (IIa) ou grave (IIb): glomérulos classificados como expansão mesangial leve ou grave, mas sem esclerose nodular ou glomeruloesclerose global em mais de 50% dos glomérulos, referindo-se a uma fase ainda clinicamente silenciosa. Classe III, esclerose nodular, em que pelo menos um glomérulo com aumento nodular da matriz mesangial, havendo aparecimento de microalbuminúria, constituindo-se a primeira fase com expressão clínica. Classe IV, glomeruloesclerose diabética avançada com mais de 50% da glomeruloesclerose global com outras evidências clínicas ou patológicas de que a esclerose é devido à nefropatia diabética. A albuminúria se torna manifesta no exame sumário de urina e pode ocorrer evolução para síndrome nefrótica. Classe V, desenvolve-se o dano renal propriamente dito, a DRC que progride para a necessidade de substituição da função renal (TERVAERT et al., 2010; FLYVBJERG, 2017).

2.1.4 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico atualmente baseia-se na história clínica do paciente, exame físico e dosagem de microalbuminúria, um marcador precoce primário de complicações que revela o

risco de progressão para estágios mais avançados da DRC. No entanto, devido a incapacidade de diagnóstico precoce, especialmente em jovens e nos casos de ND não albuminúrica, outros marcadores são normalmente utilizados (PAPADOPULOU-MARKETOU; CHROUSOS; KANAKA-GANTENBEIN, 2017). Ensaios clínicos aleatorizados recentes demonstraram que a intervenção em pacientes com DM2 resultou em menor risco para microangiopatia e eventos cardiovasculares. A terapia atualmente utilizada para a ND consiste primeiramente na prevenção com mudanças de estilo de vida que incluem cessação da prática do tabagismo, álcool, fatores dietéticos e inclusão da prática de atividade física. E como segunda medida, o retardo da progressão da doença através do controle glicêmico, do perfil lipídico e controle rígido da pressão arterial, com administração de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de fármacos que atuem no sistema renina angiotensina aldosterona. O controle glicêmico destaca-se como uma das maiores dificuldades desse perfil de paciente, pois a orientação dietética é complexa, bem como a adesão medicamentosa quanto ao uso dos hipoglicemiantes orais, especialmente se tratando dos estágios mais avançados da doença. Embora várias abordagens clínicas sejam realizadas com objetivo de retardar o início e a progressão da doença, a morbidade associada permanece alta sendo necessárias novas estratégias de enfrentamento. Quanto mais cedo essas estratégias terapêuticas forem utilizadas melhores serão os desfechos, visto que podem trazer efeitos positivos nas alterações vasculares evitando que a vasculatura nos diabéticos se deteriore, preservando assim a função renal em pacientes com DM (MENEGUETTI; NUNES, 2019; FLYVBJERG, 2017; WADA; MAKINO, 2013)

2.2 POLIFENÓIS

A influência da alimentação na saúde já é bem estabelecida na literatura científica, especialmente se tratando de DCNT. As frutas, hortaliças, cereais, legumes e grãos possuem papel de destaque graças a presença de nutrientes essenciais nesses alimentos e dos chamados compostos bioativos (CB), que são considerados compostos extra nutricionais presentes naturalmente nos alimentos e apesar de se apresentarem em pouca quantidade possuem funções importantíssimas no organismo humano. Outro fator importante é que esses CB são amplamente variados na natureza, sendo os polifenóis, o carotenóides e os glicosinatos os três principais grandes grupos, possuindo como características comuns o potencial anti-inflamatório e antioxidante (CARNAÚBA, 2019)

2.2.1 Classificação e distribuição

O termo “Polifenol” é hoje utilizado para se referir aos compostos da classe dos flavonóides, taninos e ácidos fenólicos, bem como de seus derivados polimerizados ou quimicamente modificados. As plantas produzem esses fitoquímicos que são formados por estruturas em anel aromático das vias shiquímica e do acetato (CULLEN et al, 2020). Essas vias, que produzem metabólitos secundários, são importantes nas plantas porque respondem ao estresse e conferem proteção contra a radiação ultravioleta e patógenos. Esses compostos bioativos fitoquímicos incluem diversas subclasses e podem ser divididos em duas categorias principais: flavonóides e não flavonóides e são amplamente encontrados em alimentos e bebidas de origem vegetal, de forma que a composição específica dos polifenóis confere a esses alimentos sua cor característica (MAJIDINIA; BISHAYEE; YOUSEFI, 2019). Os flavonóides de ocorrência natural são armazenados em plantas e constituem a maior classe, sendo subdivididos em flavonols, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas e antocianinas. Um exemplo de flavonóides são as catequinas, que são encontradas em frutas vermelhas, maçãs, chá e cacau. Já as categorias de não flavonóides incluem ácidos fenólicos, amidas polifenólicas e outros polifenóis. Os ácidos fenólicos incluem ácidos hidroxicinâmicos e ácidos hidroxibenzóicos como o ácido cafeico encontrado no café, o ácido p-cumárico encontrado no amendoim e tomate, o ácido gálico encontrado em frutas silvestres, nozes e maçãs. Outros polifenóis incluem estilbenos, como o resveratrol e curcumina encontrados no vinho e na cúrcuma, respectivamente (CULLEN et al, 2020). Atualmente, existem milhares de polifenóis vegetais diferentes e centenas deles são encontrados em plantas comestíveis e produtos vegetais, e o conteúdo de polifenóis varia substancialmente entre diferentes frutas, vegetais, folhas e sementes, de forma que maioria dos alimentos que os contêm podem ser mais conhecidos para aquele fitoquímico com a maior proporção (YANG et al., 2018; LUCA et. al.2020; MARTINS; NICOLETTI, 2016)

2.2.2 Consumo, absorção e metabolismo

Normalmente, o consumo de alimentos integrais ricos em polifenóis necessários para um benefício varia de 80 a 200 g/dia e em média, apenas 5–10% dos polifenóis dietéticos são absorvidos no intestino delgado, enquanto os 90–95% restantes são metabolizados por bactérias no intestino grosso (IZZI et al, 2012). A depender da fonte do composto fenólico, podem ser absorvidos nos enterócitos a nível do intestino delgado ou seguir em direção ao fígado através do sistema porta para serem eliminados pelas fezes. Do fígado, os polifenóis também voltar para o intestino delgado através da bile antes de serem excretados nas fezes ou através da urina (WATANABE et al, 1998). Entretanto, a biodisponibilidade dos polifenóis também pode diferir

dramaticamente, por exemplo, ácido gálico e as isoflavonas são melhores absorvidos; catequinas, flavanonas e glicosídeos de quercetina são moderadamente absorvidos; e as proantocianinas, as catequinas do chá galoilado e as antocianinas são as menos bem absorvidas (CULLEN et al, 2020; MANACH et al, 2005).

Os polifenóis consumidos em sua forma glicosilada podem ser mal absorvidos e, portanto, a digestão é necessária para uma absorção adequada. Os flavonóides sofrem desglicosilação por β -glicosidases no intestino delgado antes de serem absorvidos como agliconas. Após a absorção, os polifenóis sofrem biotransformações de fase I e II. Sendo as reações de fase I nos enterócitos, enquanto as reações de fase II ocorrem em enterócitos e hepatócitos. As reações de fase I incluem reações oxidativas, como descarboxilação, desmetilação, di-hidroxilação, enquanto as reações de fase II são conjugativas, como glucuronidação, acetilação e sulfonação. As reações de fase I e II acontecem no retículo endoplasmático e se utilizam de enzimas do citocromo p450, para reações de fase I e UDP-glucuronosiltransferases, sulfotransferases e glutathione S-transferases para reações de fase II (IYANAGI, 2007)

3. NEFROPATIA DIABÉTICA X POLIFENÓIS

Inicialmente os efeitos dos polifenóis eram associados apenas a sua capacidade antioxidante, porém hoje sabe-se que seus potenciais benefícios vão além, já que mecanismos bioquímicos e moleculares foram identificados. Como os potenciais benefícios dos polifenóis nas vias de sinalização intra e intercelular, como fatores de transcrição nuclear e na regulação de oxidação de ácidos graxos, além de modulação da síntese de mediadores inflamatórios, papel na glicorregulação e redução da resistência à insulina. Evidências sugerem ainda que os polifenóis dietéticos e seus metabólitos atuando como moléculas de sinalização podem aumentar a biodisponibilidade de NO e induzir enzimas que possuem ação protetora. Diante disso, acredita-se que os flavonóides possuem efeitos em diversas DCNT, incluindo diabetes, obesidade, bem como suas complicações como a ND (HE, T. et, al., 2016; FRAGA et al., 2019) No entanto, é válido destacar que seus potenciais benefícios, bem como seu papel na modulação do risco de doenças prevalentes são difíceis de comprovar devido à grande variabilidade das estruturas dos polifenóis e suas ações bioativas. Somado a isso, outra dificuldade encontrada é a de estimar o conteúdo de polifenóis dos alimentos (TRESSERRA-RIMBAU; LAMUELA-RAVENTOS; MORENO, 2018). Estudos demonstraram que polifenóis como resveratrol podem ser utilizados como importante complemento eficaz dos bloqueadores do receptor da

angiotensina reduzindo a excreção urinária de albumina em pacientes com ND (SATTARINEZHAD, A. et. al, 2019; XUE-WEN, et. al, 2018). Segundo o estudo de Bao et. al. (2018), o Ácido Clorogênico (CGA), um dos polifenóis mais abundantes foi considerado um potencial agente terapêutico no tratamento da ND devido aos seus efeitos antioxidantes, imunoprotetores e antiinflamatórios. (BAO, L. et. al. 2018).

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura relatada conforme *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA) e registrada na base de dados PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>) antes do início das buscas, sob o número: ID245406.

3.1 Estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada a partir do dia 08 de outubro de 2020 por meio das bases de dados MEDLINE/PubMed, Science Direct/ Elsevier, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), literatura cinzenta (Open grey) e clinicaltrials.gov. O acrônimo PICOS (P=população de interesse, I=intervenção, C=comparação, O=desfecho, S=estudo) foi utilizado para estruturar as estratégias de busca e como guia para o objetivo do presente estudo, onde P=pacientes portadores de nefropatia diabética, I=suplementação de polifenóis, C=controle, O=efeito da suplementação de polifenóis na Nefropatia Diabética em marcadores renais, glicêmicos, antropométricos, oxidativos, inflamatórios e S=ensaios clínicos aleatorizados. Usamos a seguinte estratégia de busca, adaptada para cada base: polyphenols OR phenols OR flavonoid OR flavone OR flavonol OR isoflavone OR resveratrol OR curcumin OR Turmeric Yellow OR Diferuloylmethane OR catechins OR stilbenoids OR juice OR wine OR olive OR cacao OR berry OR herb OR spice OR plant OR soy OR flax OR nut OR mint AND Renal Insufficiency OR Kidney Diseases OR Nephropathy, Diabetic OR Diabetic Nephropathy OR Diabetic Kidney Disease OR Diabetic Glomerulosclerosis AND oxidation OR oxidative stress malondialdehyde OR peroxide OR hydroxyl OR Peroxynitrite OR protein carbonyl OR nitric oxide OR uric acid OR antioxidant OR antioxidant enzyme OR total antioxidant capacity OR catalase OR glutathione peroxidase OR superoxide dismutase OR glutathione OR glutathione reductase OR vitamin E OR vitamin C. As palavras chaves escolhidas para a busca foram identificadas a partir de termos pré-estabelecidos no *Medical Subject Heading terms* (MeSH) para as bases MEDLINE/PubMed e no banco de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para Lilacs. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram usados para cruzar termos de pesquisa e definir a estratégia de pesquisa. Apenas artigos que apresentaram título e/ou resumo disponíveis em inglês, português ou espanhol foram considerados.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados para inclusão nesta revisão: 1) estudos experimentais do tipo ensaios clínicos aleatórios; 2) que envolveram a população de adultos (faixa etária de 20 a 60 anos) e idosos (> 60 anos) de ambos os sexos; 3) estudos realizados com humanos com diagnóstico de Nefropatia Diabética em qualquer estágio.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos: 1) estudos com pacientes com Lesão Renal Aguda 2) estudos que associaram outras suplementações em conjunto a de polifenóis.

3.2.3 Intervenção e/ou exposição

A intervenção avaliada nesta revisão sistemática foi a suplementação ou consumo de polifenóis em pacientes portadores de Nefropatia Diabética.

3.2.4 Comparação

O controle dos estudos a serem incluídos nessa revisão foram o grupo placebo ou o grupo que não recebeu suplementação.

3.2.5 Desfechos

Os seguintes desfechos foram avaliados: glicemia capilar e venosa (mg/dL), hemoglobina glicada (mg/dL), insulinemia (mg/dL), albuminúria (mg/g), uréia (mg/dL), creatinina (mg/dL), taxa de filtração glomerular (mL/min), Índice de Massa Corporal (kg/m²) bem como atenuação da inflamação crônica: Proteína C-reativa (mg/dL), velocidade de hemossedimentação (mm/h), Interleucina-1 (pg/ml), Interleucina-2 (pg/ml), Interleucina -6 (pg/ml), Interleucina 7 (pg/ml), Fator de necrose tumoral (pg/ml), óxido nítrico sintase indutível, além de marcadores de estresse oxidativo.

3.3 Seleção dos estudos

Todos os estudos identificados a partir das bases de dados foram salvos no gerenciador de referências Mendeley Desktop 1.19.4 software package (Mendeley Ltd, London, UK). Os artigos foram selecionados conforme os critérios de elegibilidade e a inclusão dos estudos na

revisão sistemática foi realizada por dois pesquisadores independentes. Inicialmente, títulos e resumos de todos os estudos foram revisados segundo a elegibilidade. Posteriormente, os estudos identificados como elegíveis, foram avaliados em texto completo, e por último incluídos na síntese qualitativa final. Na etapa de confirmação de elegibilidade foi utilizada uma ficha de avaliação padronizada contendo os critérios de elegibilidade, a fim de registrar os motivos de exclusão nesta etapa.

3.4 Extração dos dados

Um formulário padrão para extração dos dados foi elaborado para que os dados dos estudos fossem coletados e armazenados de maneira independente. Esses dados incluíram o título do estudo, sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, objetivo, características da população estudada como idade, sexo, tipo de diabetes, dose e ingestão do controle e placebo, tipo de substância utilizada, descrição da observação realizada e os desfechos estudados, que estarão associados ao dano renal, com seus respectivos instrumentos de avaliação, análise dos dados e resultados. Os casos de discordância foram resolvidos por discussão entre os revisores e a opinião de um terceiro revisor, se necessário. Em caso de dados faltantes, os autores dos artigos originais foram contatados para fornecer informações mais detalhadas.

3.5 Avaliação do risco de viés

A qualidade dos estudos elegíveis foi avaliada por dois revisores com a ferramenta Risk Of Bias versão 2 (FLEMYNG et al., 2020) com base nos seguintes critérios: geração de sequência aleatória (viés de seleção); ocultação de alocação (viés de seleção); cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho); cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção); dados de resultados incompletos (viés de atrito); e relatórios seletivos (viés de relatórios). A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por dois revisores independentes por meio do sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), no qual três fatores podem aumentar a qualidade da evidência: magnitude de efeito (aumentado em até dois pontos), dose gradiente de resposta (aumento de um ponto) e influência de confusão plausível (aumento de um ponto). Por outro lado, a qualidade da evidência pode ser reduzida em cinco fatores: design, risco de viés, inconsistência, evidência indireta e imprecisão, de acordo com a seguinte classificação: nenhuma (sem redução de pontos), séria (redução de um ponto) e muito séria (redução de dois pontos) (BALSHEM et al., 2011).

3.6 Estratégia para análise dos dados

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada através do teste Q de Cochran, e pelo índice de heterogeneidade (I^2), sendo classificado como baixo valor de heterogeneidade em até 30%. Quando uma meta-análise não pôde ser realizada, os resultados foram expostos por meio de uma análise qualitativa na forma de tabelas. As análises foram realizadas com o auxílio do pacote metan do Software Stata v 13.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Foi utilizado um modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird, usando o método do inverso das variâncias (HEDGES, 2016). Análises de sensibilidade, com remoção dos estudos um-a-um foram conduzidas para explorar a heterogeneidade. Em todos os casos adotou-se um alfa igual a 5%.

4 RESULTADOS

4.1 Busca de dados e seleção dos estudos

Da busca realizada a partir do uso dos descritores nas bases de dados PubMed, Science Direct e CENTRAL Cochrane, respectivamente, 11.223, 15.964 e 6.218 ocorrências foram retornadas. Nas buscas feitas ao Open Grey, Clinical Trials e BVS saúde foram, respectivamente, encontrados 103, nove e 3.210 ocorrências, totalizando 36.727 ocorrências selecionadas para a etapa de leitura de títulos e resumos.

Nesta etapa, após a remoção de duplicatas, restaram 36.697 ocorrências. Em seguida, houve a exclusão de 36.601 por não atenderem aos critérios de inclusão. Destes, 96 artigos foram elegíveis para a fase da leitura integral dos estudos. Em que, 83 artigos foram excluídos: 17 porque haviam intervenções concomitantes a de polifenóis, seis por se tratarem de resumos de congresso, 35 pelo fato de a intervenção ser realizada com animais e 25 por se tratarem de estudos in vitro. Restando ao final da seleção 13 artigos para a extração de dados. Destes, oito artigos foram incluídos nas análises quantitativas (Figura 1).

4.2 Características dos estudos

Dos treze artigos elegíveis para a extração, quanto ao desenho do estudo, doze eram paralelos e um era crossover. O tempo de intervenção dos estudos variou de quatro a 24 semanas. Destes, 11 utilizaram a suplementação em cápsulas e dois utilizaram a ingestão. Os estudos que utilizaram suplementação tiveram placebo como controle e foram do tipo duplo-cego. Já os dois estudos restantes não utilizaram placebo, pois a intervenção foi a partir de ingestão e não de suplementação, sendo inviável o cegamento. A predominância das intervenções foi com a curcumina e o resveratrol. No entanto, outras substâncias foram estudadas, como a suplementação com o extrato de chá verde (dois estudos), a ingestão de extrato de soja (um estudo), ingestão de vinho tinto (um estudo), própolis verde (um estudo) e a suplementação de pycnogenol (um estudo). Nessa perspectiva, diferentes classes de polifenóis foram estudadas e também diferentes desfechos puderam ser observados diante da síntese dos resultados obtidos, conforme Tabela 1.

TABELA 1: PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

| (AUTOR, ANO (REF)) | PAÍS | SEXO FEMININO (%) | MÉDIA DE IDADE (anos) | TIPO DE DIABETES AVALIADO | DESENHO DO ESTUDO | N (INTERVENÇÃO/CONTROLE) | INTERVENÇÃO (TIPO E QUANTIDADE) | CONTROLE | DURAÇÃO (semanas) |
|-------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------|--------------------------|---|----------------------|-------------------|
| Ebrahimi et al. | Irã | 55 | 54,1 | DM2 | Paralelo | 40/40 | Suplementação 100 mg/dia de pó de Crocus sativus | Placebo | 12 |
| Borges, et al. | Brasil | 64,2 | 61 | DM1/2 | Paralelo | 23/21 | Suplementação 800 mg/dia de galato de epigallocatequina | Placebo | 12 |
| Jiménez-osorio, et al. | México | 29 | 61,4 | DM 2 | Paralelo | 28/23 | Suplementação 320 mg/dia de curcumina | Placebo | 8 |
| Khajehdehi, et al. | Irã | 45 | 52,7 | DM2 | Paralelo | 20/20 | Suplementação 500 mg/dia de cúrcuma | Placebo | 8 |
| Miraghajani, et al. | Irã | 60 | 51 | DM2 | Cross-over | 14/14 | Ingestão 240 mL/ dia de leite de soja (isoflavonas) | 240 mL Leite de vaca | 4 |
| Muchová, et al. | República Tcheca | 0 | - | DM 2 | Paralelo | 20/20 | Suplementação 20mg/dia de pycnogenol | Placebo | 12 |
| Nakamura, et al. | Japão | 3,7 | 55 | DM2 | Paralelo | 12/dez | Ingestão 118 mL/dia de vinho tinto (resveratrol) | Não beberam vinho | 24 |

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----|------|------|-----|----------|-------|---|---------|----|
| Sattarinezhad, et al. | Irã | 55 | 56,2 | DM2 | Paralelo | 30/30 | Suplementação 500mg/dia de resveratrol | Placebo | 12 |
| Shafabakhsh, et al. | Irã | 39,6 | 56,7 | DM2 | Paralelo | 26/27 | Suplementação 140 mg/dia de Sylimarina | Placebo | 12 |

¹ Média de idade calculada a partir de média ponderada dos participantes intervenção e controle./Diabetes Mellitus (DM)

4.3 Análise do risco de viés

De acordo com a classificação do risco de viés, para o domínio de geração de sequência aleatória, 12 dos 13 estudos foram classificados como baixo risco e um classificado com alguma preocupação. Com relação ao viés de seleção, a maioria foi classificada como baixo risco de viés, sendo oito dos 13 estudos incluídos na pesquisa, três com algumas preocupações e dois estudos classificados como de alto risco de viés. Em relação ao cegamento da avaliação de resultados, 12 estudos foram avaliados como baixo risco de viés e apenas um estudo apresentou algumas preocupações. De acordo com o viés de detecção, a maioria apresentou baixo risco de viés, 11 dos 13 estudos incluídos e dois estudos apresentaram algumas preocupações. No domínio de número cinco, relacionado ao viés de relato, nove estudos apresentaram baixo risco e quatro estudos sugerem algumas preocupações. E por fim, na classificação geral 6 estudos foram identificados como baixo risco, 5 com algumas preocupações e apenas 2 estudos com alto risco de viés (Tabela 2).

4.4 Análise dos dados

A Tabela 3 apresenta os principais resultados dos estudos incluídos. Nenhum estudo apresentou resultados significativos para os marcadores antropométricos. Três estudos apresentaram resultados significativos nos marcadores glicêmicos, a partir das mudanças nos valores de glicemia de jejum e HbA1c. Oito estudos apresentaram resultados significativos para os desfechos renais, sendo verificadas alterações em marcadores como relação creatinina-albumina, proteinúria, albuminúria e pressão arterial sistólica. Quatro estudos apresentaram resultados significativos nos marcadores inflamatórios: IL-8 e Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β), dímero -D, TNF- α e PCR. Sete estudos apresentaram resultados significativos para os marcadores de estresse oxidativo: AGEs, Malondialdeído (MDA) e 8-isoprostanos (Iso-8), e 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG), Proteína de ligação de ácidos graxos do tipo hepático (L-FABP), Proteína quimioatraente de monócitos urinários-1 (MCP-1) e na superóxido dismutase. Nas análises quantitativas, os dados foram agrupados para os seguintes desfechos: IMC, glicemia de jejum, HbA1c, uréia e creatinina. O desfecho IMC apresentou deslocamento para eixo do controle, em contrapartida os desfechos glicemia de jejum, HbA1c, uréia e creatinina apresentaram deslocamento direcionado ao eixo da intervenção, conforme mostrado na Figura 2 (a, b, c, d, e, respectivamente). Apesar da maior parte dos desfechos apontarem efeito significativo voltado para a intervenção, apenas o desfecho HbA1c demonstrou relevância clínica.

TABELA 2. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DE VIÉS SEGUNDO RISK OF BIAS VERSÃO 2

| Fonte | Geração de sequência aleatória | Viés de desempenho | Viés de deteção | Viés de Atrito | Viés de resultado | Todos os Resultados |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Borges et al. 2016 | Baixo risco | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações |
| Ebrahimi et al. 2019 | Baixo risco | Algumas Preocupações | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Algumas Preocupações |
| Jiménez-osorio et al. 2016 | Baixo risco | Algumas Preocupações | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Algumas Preocupações |
| Khajehdehi et al. 2011 | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco |
| Miraghajani et al. 2013 | Algumas Preocupações | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações |
| Muchová et al. 2014 | Baixo risco | Alto risco | Baixo risco | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações | Alto risco |
| Nakamura et al. 2009 | Baixo risco | Alto risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Alto risco |

| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
| Sattarinezhad et al. 2018 | Baixo risco | Baixo risco |
| Shafabakhsh et al. 2020 | Baixo risco | Baixo risco |
| Silveira et al. 2019 | Baixo risco | Baixo risco |
| Vanaie et al. 2019 | Baixo risco | Baixo risco |
| Vaz et al. 2018 | Baixo risco | Baixo risco |
| Vessal et al. 2009 | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Baixo risco | Algumas Preocupações | Algumas Preocupações |

Tabela 3. RESULTADOS DOS ESTUDOS ANALISADOS

| Autor, ano (REF) | Antropométricos | Glicêmicos | Renais | Inflamatórios | Estresse Oxidativo |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|
| Borges et al. 2016 | Sem redução significativa do IMC entre o grupo intervenção e controle p= 0.32 | Sem redução significativa de HbA1c entre o grupo intervenção e controle p= 0.86 | A intervenção reduziu a média geométrica de % mudança da linha de base [IC] 95%) da relação creatinina albumina em 41% (-0,64/0,96), enquanto no grupo placebo foi notado um pequeno aumento de 2% (-0,13/0,45) (p = 0,019). A redução da albuminúria resultando em uma redução de 37% em relação a um aumento de 4% (p = 0,03) para os grupos GTP e placebo, respectivamente. Redução significativa da TFG estimada entre o grupo intervenção e controle | Sem redução significativa de PCR entre o grupo intervenção e controle p= 0.23 | Redução significativa de TNF- α p= 0.003 |
| Ebrahimi et al. 2019 | Sem redução significativa do IMC entre o grupo intervenção e controle p= 0.32 | N/A | A intervenção não afetou significativamente os valores de ureia sérica p= 0.24 , creatinina sérica p=0.505, albumina de urina de 24 horas p= 0.401 | N/A | N/A |

| | | | | |
|---|---|--|-----|---|
| Redução significativa do IMC entre o grupo intervenção e controle p= < 0.05 | Sem redução significativa de glicose entre o grupo intervenção e controle. (medida de efeito não informada) | Redução da proteinúria e da relação proteína-creatinina com % de alteração entre médias: 2.4 ± 1.8 (p < 0.001) | N/A | A atividade antioxidante foi aumentada em pacientes com doenças não diabéticas tratada com CUR ou PL após intervenção P= 0,05 |
|---|---|--|-----|---|

Jiménez -osorio et al. 2016

| | | | | | |
|-------------------------------|-----|---|---|-----|-----|
| Khajehdehi et al. 2011 | N/A | Sem redução significativa de glicose entre o grupo intervenção e controle p= 0,09 | A intervenção não afetou significativamente os valores de ureia sérica p= 0.88 , creatinina sérica p=0.19 | N/A | N/A |
|-------------------------------|-----|---|---|-----|-----|

Miraghajani et al. 2013

N/A

Não houve diferenças significativas na variação percentual da glicose $10,84 \pm 10,47$ no leite de vaca versus $-0,5 \pm 4,95$ no leite de soja; $P = 0,26$). HbA1c também não foi significativamente diferente entre esses dois períodos intervencionais (mudança percentual no HbA1c: $-8,15 \pm 3,60\%$ vs. $-7,00 \pm 2,10\%$; $P = 0,14$).

N/A

Redução significativa nos valores finais do d-dimer entre os pacientes com nefropatia diabética. Os efeitos da intervenção no nível de PCR foram quase significativos ($P = 0,051$). Este resultado não foi significativo após o ajuste para a ingestão de carboidratos.

N/A

Muchová et al. 2014

N/A

Sem redução significativa de glicose entre o grupo intervenção e controle. (medida de efeito não informada)

N/A

N/A

N/A

Nakamura et al. 2009

N/A

N/A

Intervenção com vinho tinto reduziu a excreção urinária de proteínas, estes resultados foram significativos para 3 meses ($1,5 \pm 0,5$ vs $1,2 \pm 0,4$ g / d, P b.05) e aos 6 meses ($1,5 \pm 0,5$ vs $0,9 \pm 0,3$ g / d, P b.01).

N/A

Redução significativa de 8-OHdG e L-FABP em 3 meses ($p < 0.05$) e 6 meses ($p < 0.01$) em comparação com os valores basais do grupo que não tomou vinho. (medida de efeito não informada)

Sattarinezhad et al.2018

Redução significativa do IMC $p = < 0.23$, circunferências da cintura $p = < 0.07$ e quadril $p = < 0.05$ entre o grupo intervenção e controle

Insulina, HOMA-IR $p = < 0.04$ e HbA1c $p = < 0.001$ reduziram significativamente no resveratrol em comparação com o grupo de placebo

A proporção média de albumina e creatinina na urina foi significativamente reduzida

N/A

MDA diminuiu significativamente ($t = 2,269$; $P = 0,03$) com a intervenção

no no grupo intervenção em comparação com o grupo placebo ($46,4$ mg / g, 95%

CI: $64,5$ a $28,3$ vs $29,9$ mg / g, IC de 95%: $4,9$ a $54,9$, respectivamente. nquanto a TGF média ($P = 0,08$) e a creatinina sérica média

os níveis ($P = 0,13$) permaneceram inalterados

Shafabakhsh et al. 2020

Sem redução significativa do IMC entre o grupo intervenção e controle $p = > 0.05$

A intervenção diminuiu significativamente a glicemia de jejum ($\beta = -19,68$ mg / dL, IC 95%: -33,48 a -5,88; $P < 0,05$) e níveis séricos de insulina ($\beta = -1,70$ μ IU / mL, IC 95%: -2,96 a -0,44;

$P < 0,05$) quando comparado ao placebo.

N/A

A nanocurcumina também resultou em uma redução significativa da PCR ($\beta = -0,78$ mg / L, IC 95%: -1,41 a -0,15; $P < 0,05$),

MDA diminuiu significativamente ($\beta = -0,25$ μ mol / L, IC 95%: -0,45 a

-0,04; $P < 0,05$); mas também com um aumento significativo no plasma total

capacidade antioxidante ($\beta = 52,43$ mmol / L; IC 95%: 4,52 a 100,35;

$P < 0,05$)

Silveira et al. 2019

N/A

A hemoglobina glicada (HbA1c) não difere entre os grupos durante o seguimento (IC95%, 5,59 a 7,12) e 7,32% (IC95%, 5,80 a 8,87), respectivamente (P = 0,20)

A proteinúria foi significativamente menor no grupo de intervenção em comparação ao grupo placebo: 695 mg/24 h (IC95%, 483 a 999) vs. 1403 mg/24 h (IC95%, 1031 a 1909); P = 0,004. Não houve diferença estatística entre o grupo intervenção e placebo no desfecho de TFG— 37 ml/min por 1,73m² (IC 95%, 30 a 44) vs. 33 ml/min por 1,73m² (IC 95%, 27 a 39); P = 0,40. Redução significativa na relação creatinina/albumina , de 981 mg/g uCr (IC 95%, 223 a 1739) na linha de base para 476 mg/g uCr (IC 95%, - 282 a 1235) no mês 12 (P = 0,031)

N/A

N/A

Vanaie et al. 2019

N/A

Sem redução significativa de glicose entre o grupo intervenção e controle p= 0,89 e para HbA1c p = 0,55

A albuminúria diminuiu significativamente de $900,42 \pm 621,91$ a $539,68 \pm 375,16$ (p = 0,002). Sem redução significativa de creatinina entre o grupo intervenção e controle p= 0,09

N/A

N/A

Vaz et al. 2018

N/A

Sem redução significativa de glicose entre o grupo intervenção e controle p= 0,79 e para HbA1c p = 0,67

Redução da relação albumina-creatinina urinária, com diferença média na mudança no UACR entre os 2 grupos foi de -347 (95% CI, -690 a -4) mg / g

N/A

Redução da atividade da superóxido dismutase após 20 semanas. O extrato de chá verde manteve a atividade desta enzima, enquanto uma redução expressiva no grupo placebo foi observada (p = 0,014).O extrato de chá verde evitou a redução da atividade da superóxido dismutase

Vessal et al. 2009

N/A

N/A

Redução da relação albumina-
creatinina urinária, com
diferença média entre
intervenção e placebo foi de -
347 (95% CI, -690 a -4) mg / g

Redução dos níveis
de TNF- α com
diferença média de -
1.12 (2.36 para 0.12)

Redução dos níveis de
MDA com diferença
média de -
4.42 (8.64 para 0.19)

Legenda: Não avaliado (N/A), Índice de Massa corporal (IMC) e, Interleucina-8 (IL-8), Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- β) e Proteína C Reativa (PCR)/ Produtos finais de glicação avançada(AGEs), malondialdeído (MDA) e 8-isoprostanos (8-Iso) / 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG)/ proteína de ligação de ácidos graxos do tipo hepático (L-FABP) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)/ Proteína quimioatraente de monócitos urinários-1 (MCP-1), curcumina (CUR) Taxa de filtração glomerular (TFG) placebo (PL).

4.5 IMC

Três estudos (84 indivíduos intervenção e 80 controles) foram submetidos a metanálise e não foi identificado um efeito positivo relacionado a suplementação de polifenóis e a melhoria do IMC dos participantes que realizaram a intervenção: (Diferença entre médias (WMD): 1,677; IC 95% [-0,264; 3.618] kg/m²; P= 0.090, I² = 72.3%, p = 0.027) (FIGURA 2. a). Após a exclusão do estudo de Jiménez-Osório et al, 2016 os efeitos permaneceram não significativos, porém, com melhoria substancial da heterogeneidade da amostra (WMD 0,613; IC 95% [-0.98- ; 2.213] kg/m²; p= 0.453, I²= 0%, P= 0.903).

4.6 Glicemia de jejum

Cinco estudos foram incluídos para a metanálise, um total de 131 indivíduos incluídos como intervenção e 119 indivíduos no grupo placebo. Os resultados dessa análise sugeriram uma redução nos níveis de glicose no sangue no grupo intervenção em comparação com o grupo de controle, embora esse achado não tenha significância estatística (WMD -2,731; IC 95% [-19,989; 14.527] mg/dL; p= 0,756, I²= 59,4%, P= 0,043). Removendo os estudos de Kajehdehi et al, 2011 e de Vanaie et al, 2019 a heterogeneidade se reduziu, porém os resultados se mantiveram não significativos (WMD -12,54; IC 95% [25,599;0,508] mg/dL; p= 0,060, I²= 35,1%, P= 0,214). (FIGURA 2. b)

4.7 Hemoglobina glicada

Três estudos foram incluídos na metanálise, para tal, 60 indivíduos foram incluídos como intervenção e 56 como placebo. Os resultados sugerem que houve uma redução significativa no parâmetro de hemoglobina glicada no grupo intervenção comparando aos indivíduos do grupo placebo (WMD -0,446; IC 95% [-0.803; -0,089] mg/dL; p= 0,014, I²= 26.4%, P= 0.25). (FIGURA 2. c)

4.8 Ureia

Três estudos foram incluídos para a metanálise desse desfecho, com um quantitativo de 115 participantes no grupo intervenção e 105 participantes no grupo controle, foi obtido um resultado de redução da ureia nos participantes do grupo intervenção em relação ao grupo controle, mas sem significância estatística (WMD -1,364; IC 95% [-4.593; 1.865] mg/dL; p= 0,408, I²= 39%, P= 0.194). (FIGURA 2. d)

4.9 Creatinina

Seis estudos foram incluídos no desfecho de creatinina urinária, com um quantitativo de 140 participantes contemplando o grupo intervenção e 128 participantes no grupo placebo, foi identificada uma redução discreta na creatinina nos pacientes submetidos a intervenção com polifenóis, porém esses resultados se mostraram não significativos e com uma heterogeneidade alta (WMD -0,072; IC 95% [-0.245;0.101] mg/dL; p= 0.416, I²= 86.4%, P= 0.000), após a análise de sensibilidade, retirando o estudo de Jiménez-Osório et al, 2016 os efeitos permaneceram não significativos, porém, com melhoria substancial da heterogeneidade da amostra (WMD 0,001; IC 95% [-0,069;0,079] mg/dL; p= 0.969, I²= 0%, P= 0.966). (FIGURA 2. e)

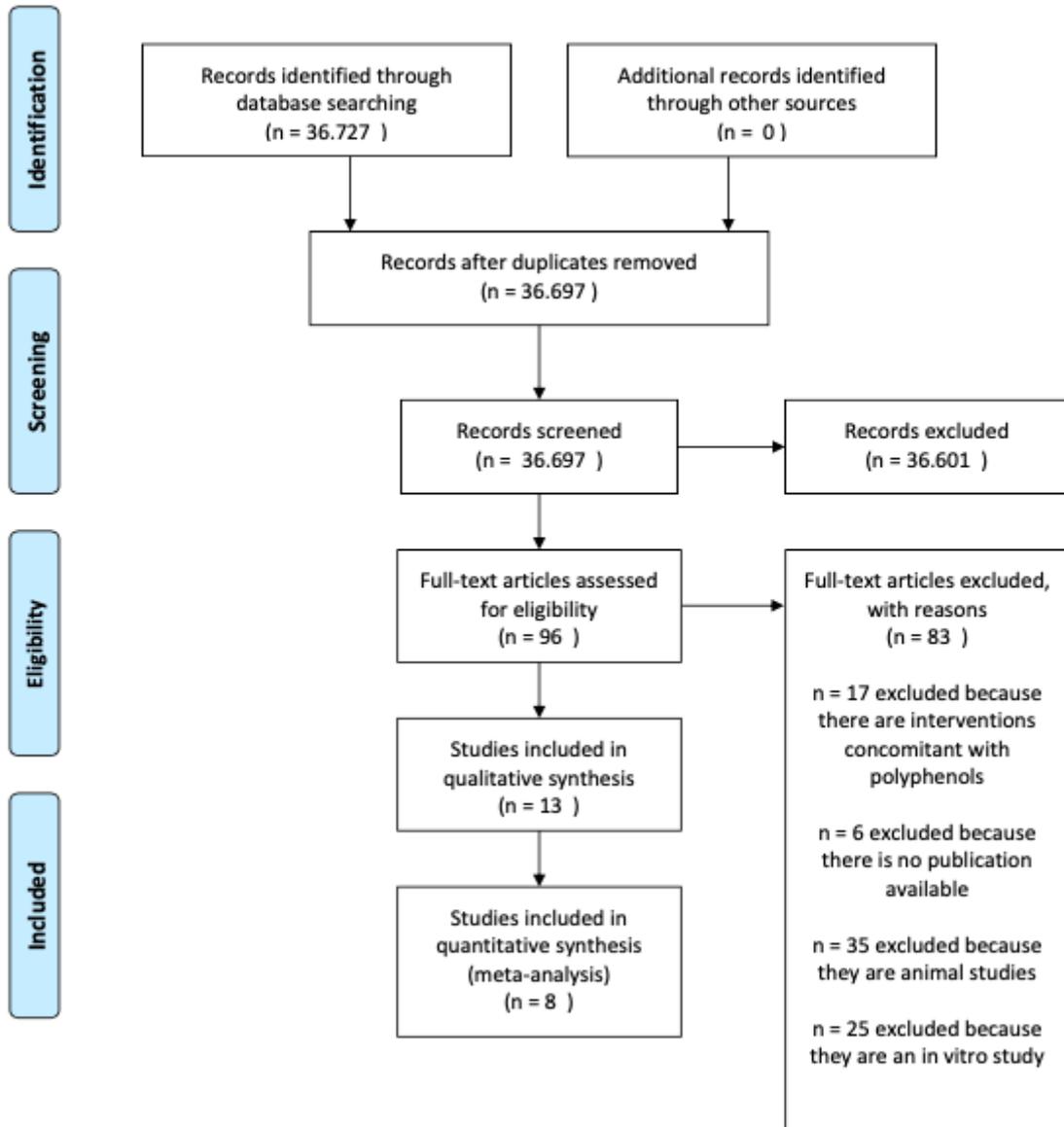
4.10 Análise da qualidade da evidência

Com relação a análise da qualidade da evidência, foram avaliados cinco desfechos, sendo eles: IMC com três estudos incluídos, glicemia de jejum com cinco estudos, hemoglobina glicada com cinco estudos e ureia e creatinina com cinco e três estudos, respectivamente. Os resultados da avaliação GRADE estão na Tabela 4. Os desfechos de hemoglobina glicada e uréia foram classificados com alta qualidade metodológica, IMC e creatinina foram classificados como moderada qualidade metodológica e por fim, a glicemia de jejum foi classificada como baixa qualidade metodológica.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

TABELA 4: RESUMO DOS RESULTADOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

| Pergunta: A suplementação de polifenóis pode auxiliar na menor ocorrência e progressão da Nefropatia Diabética em Adultos e Idosos | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|----------|-------------------|-----------|-------------|
| Quality assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | Qualidade | Importância |
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | suplementação ou ingestão de polifenóis | Controle | Absoluto (95% CI) | | |

IMC (seguimento: média 16 semanas; avaliado com: m/kg²)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|------------------------|--------|----|----|--|------------------|------------|
| 3 | ensaios clínicos randomizados | não grave | grave ^a | não grave | não grave ^b | nenhum | 84 | 80 | MD 1.677 kg/m ² mais (-0.264; + 3.618 mais) | ⊕⊕⊕○ MODERADA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|------------------------|--------|----|----|--|------------------|------------|

Glicemia (seguimento: média 15 semanas; avaliado com: Glicemia capilar)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----|-----|--|-------------------|---------|
| 5 | ensaios clínicos randomizados | não grave | grave ^a | não grave | grave ^b | nenhum | 131 | 119 | MD 2.738 mg/dL menos (-19.989; +15.527 mais) | ⊕⊕⊕⊕ BAIXA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|--------|-----|-----|--|-------------------|---------|

Hemoglobina Glicada (seguimento: média 13 semanas; avaliado com: Hemoglobina Glicada)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|----|----|---|------------------|---------|
| 3 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 60 | 56 | MD 0.443 % menos (-0.803; -0.089) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|----|----|---|------------------|---------|

Creatinina (seguimento: média 13 semanas; avaliado com: Creatinina urinária)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|----------------------|---------|
| 5 | ensaios clínicos randomizados | não grave | grave ^a | não grave | não grave | nenhum | 112 | 105 | MD 0.072 mg/dL menos (-0.245; +0.101) | ⊕⊕⊕⊕ MODERADA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|--------------------|-----------|-----------|--------|-----|-----|---|----------------------|---------|

Uréia (seguimento: 11 semanas; avaliado com: Uréia sérica)

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----|-----|--|------------------|---------|
| 3 | ensaios clínicos randomizados | não grave | não grave | não grave | não grave | nenhum | 140 | 128 | MD 1.364 mg/dL menos (-4.596; +1.865 mais) | ⊕⊕⊕⊕ ALTA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-----|-----|--|------------------|---------|

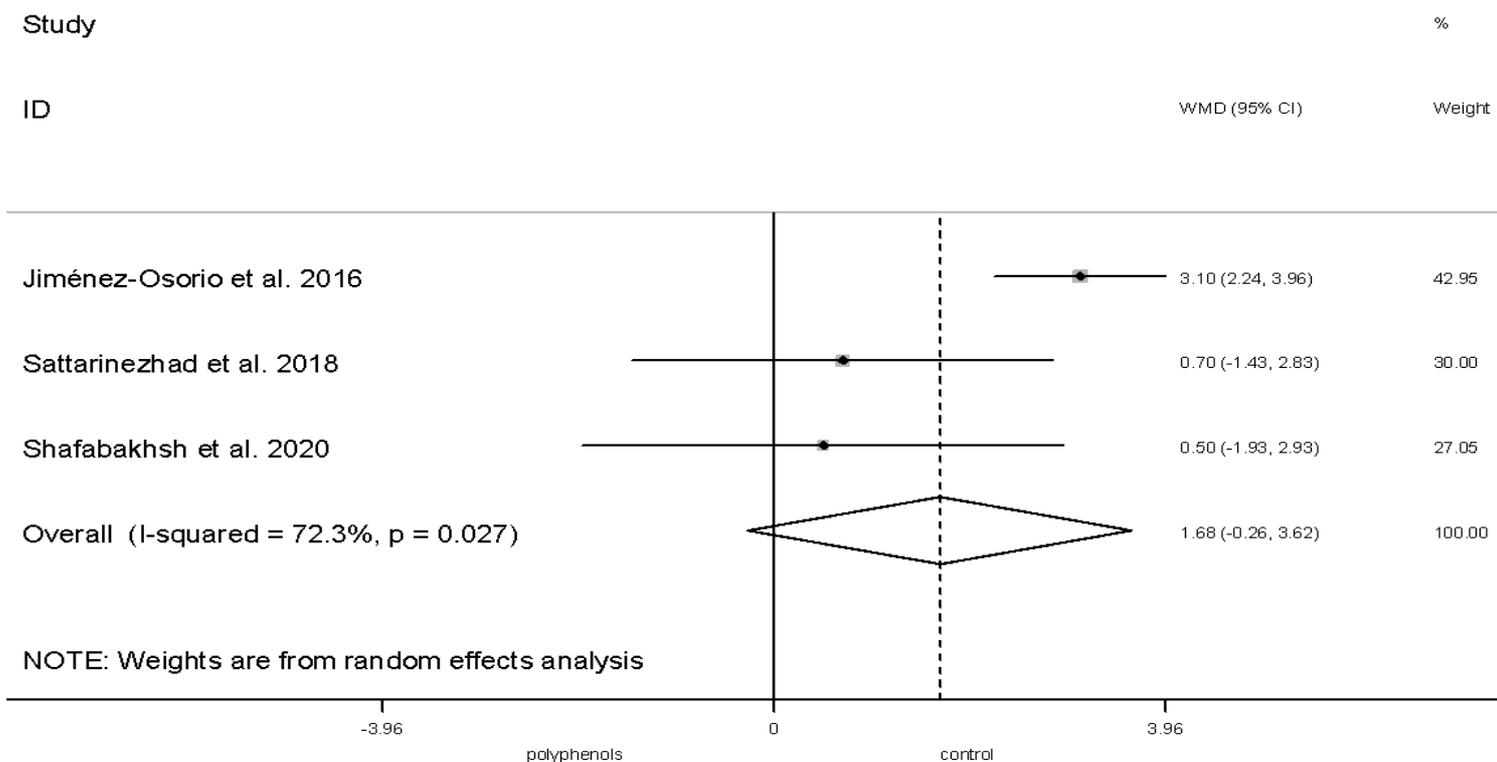
CI: Confidence interval

Explanations

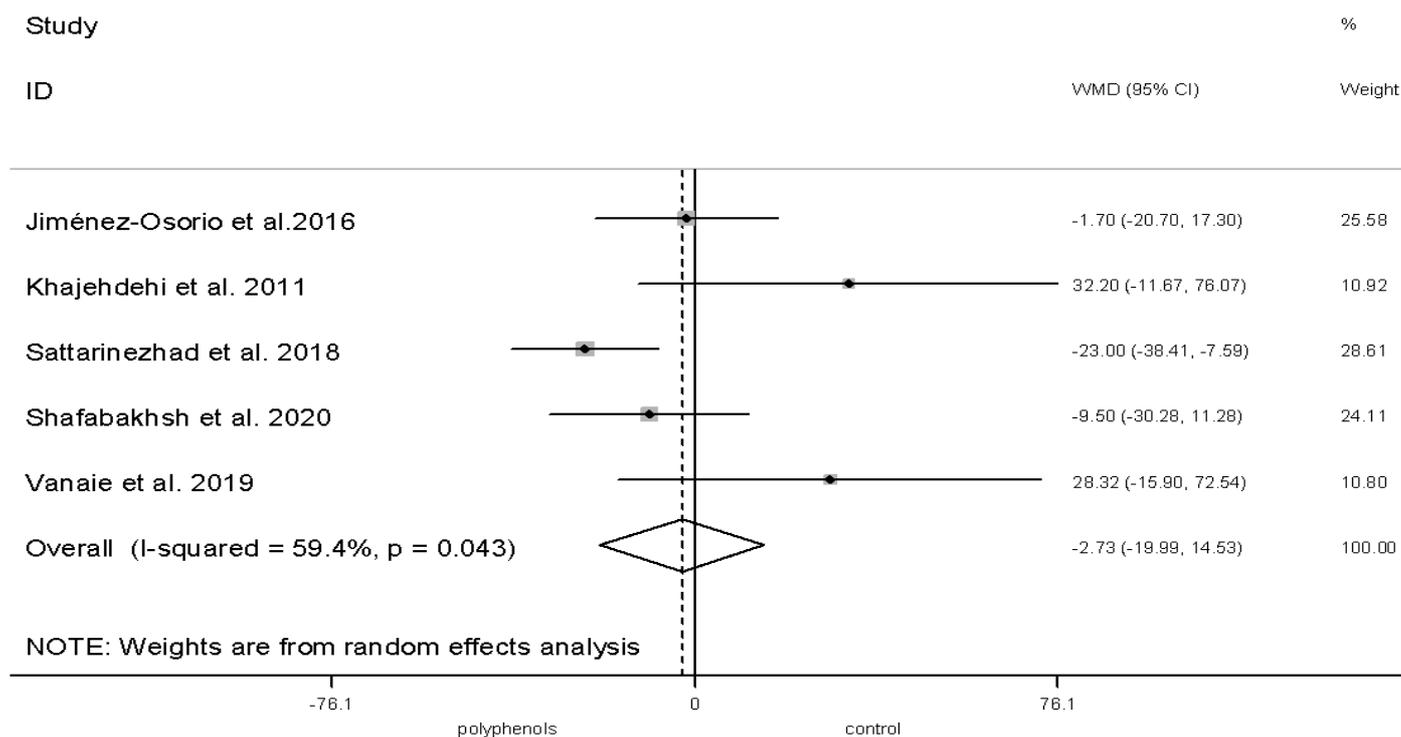
- a. Existe heterogeneidade observada pelo valor de $I^2 > 75\%$
- b. Houve séria imprecisão considerando o amplo intervalo de con

FIGURA 2 - METANÁLISES DOS EFEITOS DA INGESTÃO DE POLIFENÓIS SOBRE O IMC (A) , GLICEMIA DE JEJUM (B), HBA1C (C), UREIA (D) E CREATININA (E).

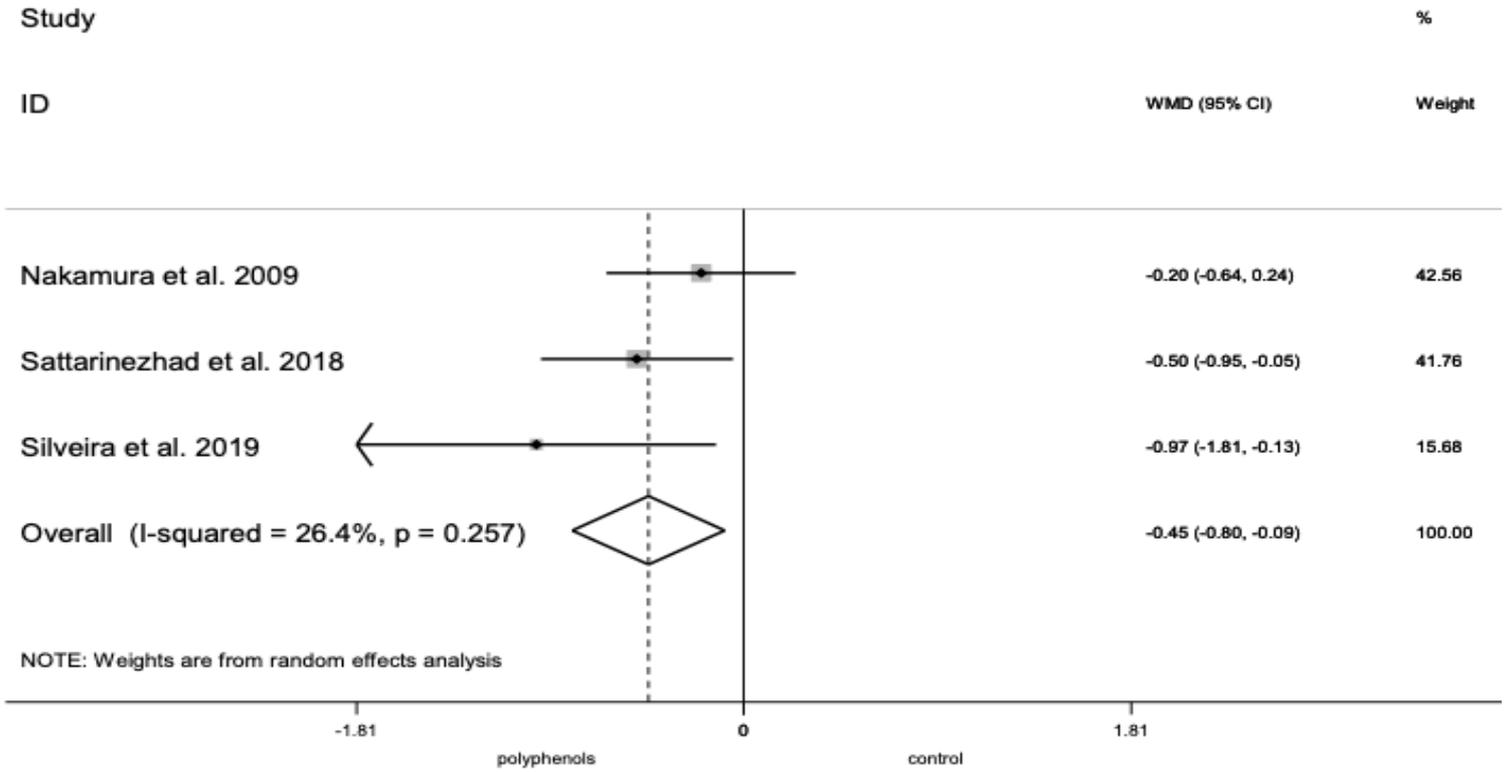
a. IMC



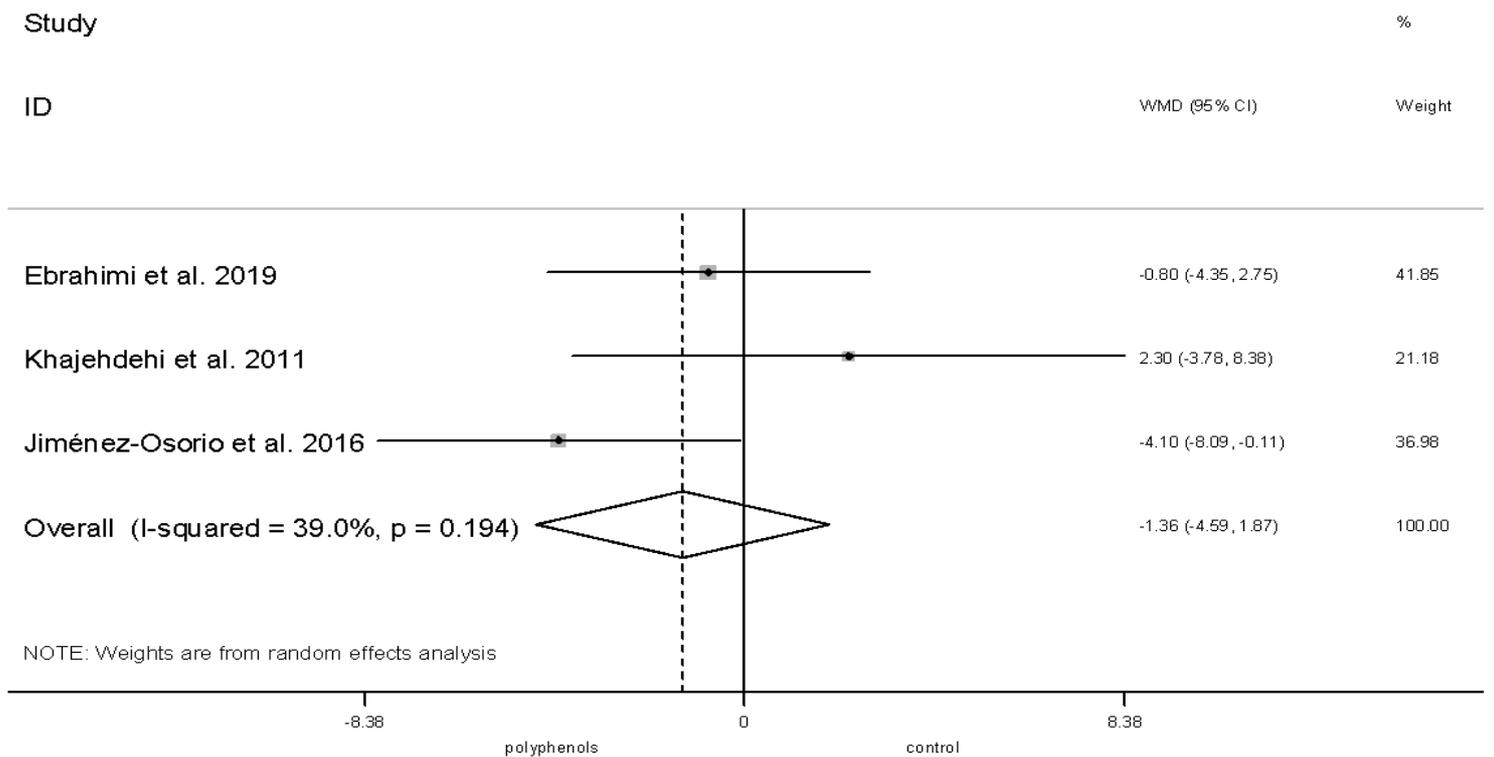
b. GLICEMIA DE JEJUM



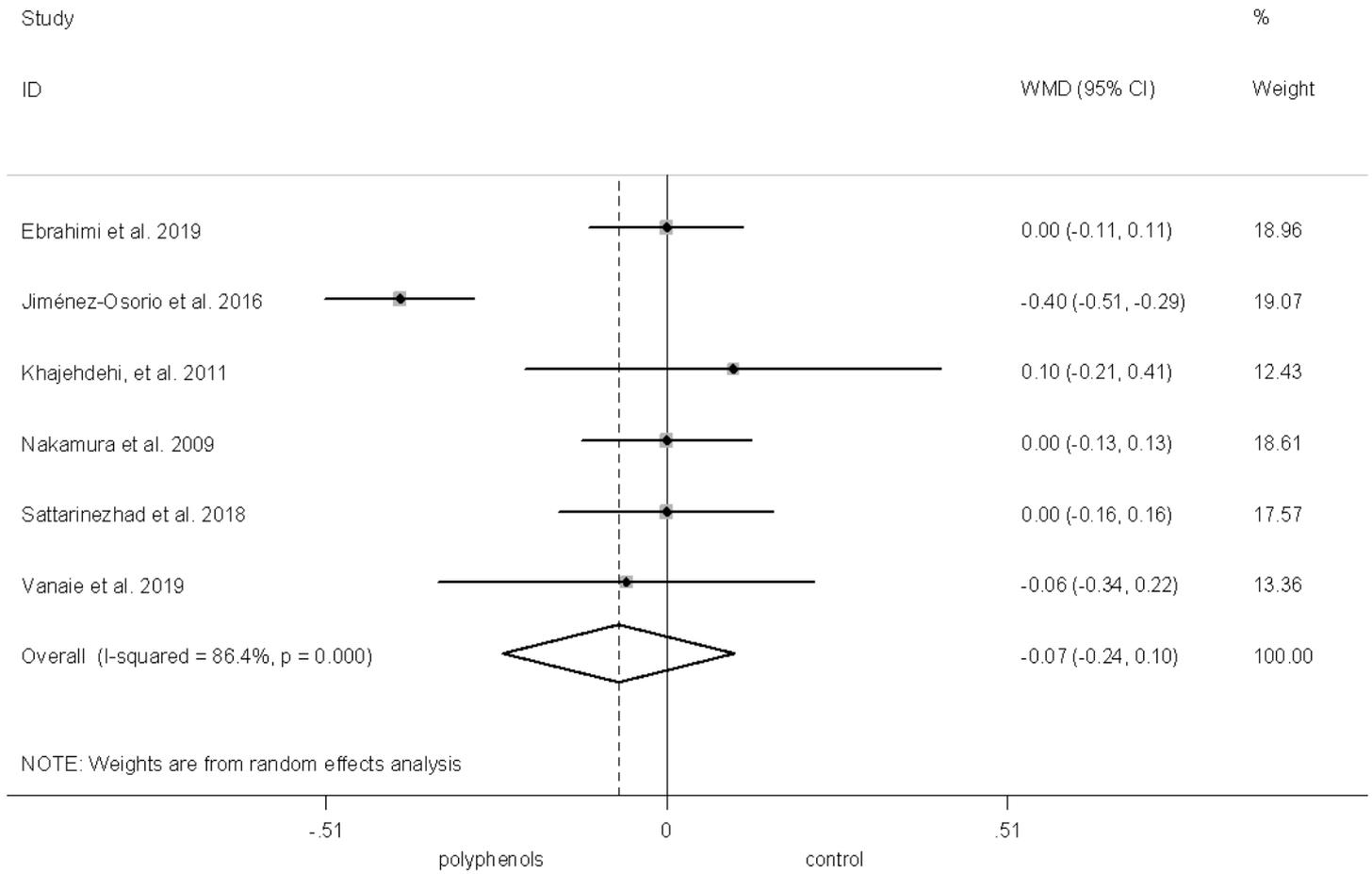
c. HEMOGLOBINA GLICADA



d. UREA



e. CREATININA



5 DISCUSSÃO

A presente revisão incluiu treze artigos, com 590 indivíduos no total, entretanto para a metanálise foram incluídos oito estudos e 386 indivíduos. Os principais resultados encontraram diminuição significativa nos níveis hemoglobina glicada comparado ao grupo controle. No entanto, nenhuma alteração significativa no IMC, uréia, glicemia de jejum ou creatinina urinária, foi observada. Realizou-se análise de sensibilidade para as variáveis de IMC, glicemia de jejum e creatinina a fim de que pudesse diminuir a heterogeneidade dos estudos analisados, e embora tenha havido uma substancial melhora na heterogeneidade, não atingiu-se a significância estatística.

É possível sugerir que a suplementação ou ingestão de polifenóis teve um efeito positivo no parâmetro de HbA1c em pacientes portadores de ND. A redução dos valores de HbA1c reflete uma melhora no controle glicêmico, porque é considerada como o melhor meio de capturar glicemia média no sangue nos últimos dois a três meses (CAVERO-REDONDO et al, 2017) principalmente ao avaliar as consequências envolvidas na hiperglicemia e a então relação com a formação dos AGEs (GILL et al., 2019). Esse resultado vai contra o achado de Rambaran et al., 2020, em que o efeito da suplementação de polifenóis de frutas não demonstrou redução no HbA1c e a média das diferenças (MD) foi de: 0,31 mmol/L. Apesar disso, é preciso destacar que este trabalho avaliou a suplementação de diferentes polifenóis e entre eles: *Crocus Sativus*, cúrcuma e curcumina quando comparada com a metanálise de Rambaran et al. (2020) a qual avaliou apenas os compostos químicos de polifenóis de frutas. Além disso, a amostra do referido estudo era composta por portadores de algum grau de resistência à insulina e não portadores de ND.

Khan et al, 2019 já traz com clareza a relação entre o efeito inibidor de compostos fenólicos e extratos vegetais na formação de AGEs. A formação desses compostos se dá pela ligação de um grupo carbonil de um açúcar redutor com um grupo amino presente em proteínas ou peptídeos de longa vida na ausência de controle enzimático (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2020). Esse processo ocorre a partir de várias etapas, sendo a formação da chamada base de Schiff, que é reversível e instável a primeira delas. Na segunda etapa, os compostos sofrem desidratação e rearranjo até serem convertidos em produtos de Amadori, possuindo maior estabilidade. Por fim, esses produtos de Amadori sofrem oxidação, rearranjo e desidratação, dando origem de fato aos AGEs, que são estáveis e irreversíveis. Essa é a via comumente conhecida, porém outras como a autooxidação da glicose ou ascorbato e peroxidação lipídica

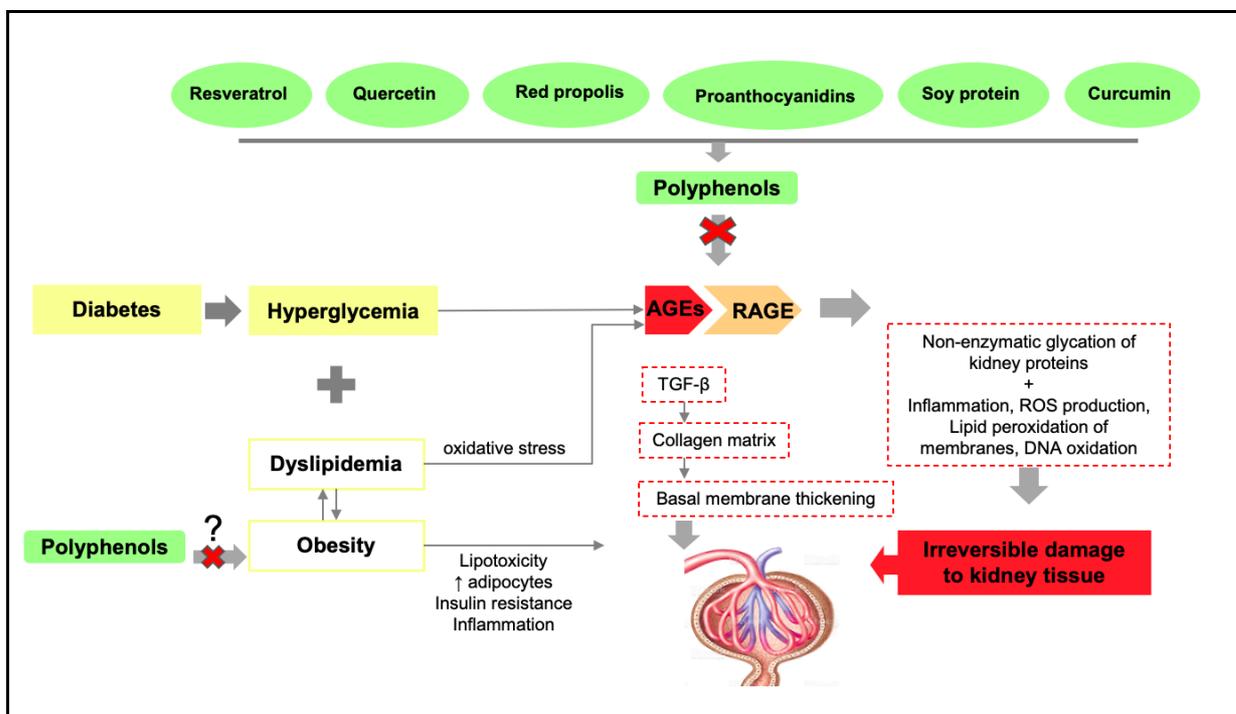
também podem dar origem a esses compostos. (ZARCOVIC, et al. 2013; KHANGOLI, et al. 2016).

A formação desses compostos inclui vários mecanismos, como produção de radicais livres, fragmentação de proteínas ou lipídeos, estresse carbonílico ou interação com os receptores na superfície celular. Estes receptores, por sua vez, possuem papel fundamental e podem ser específicos ou não específicos, como por exemplo AGE-R1 (proteína P60/OST - 48), AGE-R2 (80-Fosfoproteína H), AGE-R3 (galectina) e AGE-RAGE. Sendo este último receptor multi-ligante da família das imunoglobulinas e tendo papel bem reconhecido na literatura como um dos maiores indutores de distúrbios metabólicos envolvendo AGEs, visto que estimula as vias de sinalização de inflamação celular e geração de citocinas e fatores de crescimento. Esses complexos AGE-receptores contribuem para o desenvolvimento e progressão de doenças como o DM, que tem como uma de suas principais complicações a ND. (TAN, et al. 2006; BASTA, et al. 2002)

O nível elevado de AGEs no soro, desencadeado pela hiperglicemia é comum em pacientes diabéticos, pois faz com que haja aumento do chamado TGF- β , que por sua vez estimula a produção da matriz de colágeno e o conseqüente espessamento da membrana basal. Esse aumento dos fatores de crescimento é um dos principais contribuintes para o dano renal, ao passo que promove a permeabilidade vascular, redução das atividades de barreira, espessamento da membrana e redução da filtração glomerular. (KAN, et al. 2019; SINGH, et al. 2014; KHANGHOLI, et al. 2016). Conforme esquema da Figura 3.

KHAN et al, 2019 relata que polifenóis como flavonóides, resveratrol, e ácidos fenólicos podem inibir a formação dos AGEs, entre os mecanismos envolvidos, pode-se destacar inibição de ROS, captura de dicarbonil, ativação de antioxidantes e quebra da ligação cruzada de proteínas. E segundo PENG et al., 2011 ação antiglicativa dos compostos fenólicos tem sido creditada à capacidade de aprisionamento de dicarbonilas e ação antioxidante sobre a eliminação de radicais livres e quelação de íons metálicos. Além disso, também pode ser destacar a ação do resveratrol diminuir a via de sinalização do NF- κ B-RAGE, protegendo assim a vasculopatia em ratos afetados por diabetes (JING et al, 2010).

FIGURA 3: INTERAÇÃO ENTRE OS POLIFENÓIS E OS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA NEFROPATIA DIABÉTICA.



Fonte: os autores, 2021.

A diferença média para o desfecho de glicemia de jejum (MD= -2.731mg/dL) seguem uma metanálise publicada por Rambaram et al., 2020 que, como já dito, inclui apenas dados referentes a estudos que avaliaram pacientes portadores com algum grau de resistência à insulina e o consumo exclusivo de polifenóis de frutas. Nesse trabalho o consumo desses polifenóis se deu através de diferentes apresentações, isto é, frutas integrais frescas, pó de frutas secas e sucos. É importante destacar também, que os principais polifenóis envolvidos foram taninos e flavonoides. Seu resultado corrobora com o presente trabalho já que também concluiu que o consumo de polifenóis não reduziu significativamente a glicemia de jejum e o efeito encontrado no referente estudo foi de $-0,02$ mmol/L; IC 95%: $-0,10$, $0,06$. É importante ressaltar a heterogeneidade encontrada na amostra dos estudos avaliados, e assim como em Rambaram et al (2020) os efeitos sobre a glicemia de jejum também foram consideravelmente heterogêneos entre os estudos na análise principal.

Desfechos como ureia e creatinina séricas são importantes para avaliação da função renal, embora a creatinina não seja considerada padrão-ouro, ainda assim sua utilização continua relevante, no entanto, destaca-se que esses são marcadores insensíveis às pequenas alterações na função renal, principalmente no início da doença. (SATIRAPOJ, 2018). A suplementação de polifenóis, neste estudo, indicou uma diferença média de $-1,364$ mg/dL para

uréia e - 0,072 mg/dL para creatinina sérica, porém ambos sem significância estatística. Uma metanálise de ensaios clínicos aleatórios publicada por Nyambuya et al., 2020 mostraram que o resveratrol não afetou os níveis de creatinina ou ácido úrico em paciente com ND, e a diferença média de creatinina foi de 0,13 mg/dL. Esse trabalho avaliou especificamente o consumo de um polifenol, o resveratrol. Embora reforce os efeitos protetores do resveratrol, e o papel deste polifenol na prevenção da nefrite induzida por diabetes pela inibição da via Akt / NF- κ B, o estudo não possuiu resultados significativos para sustentar essa hipótese, destacando inclusive a necessidade de ensaios clínicos mais abrangentes. (TRESSERRA-RIMBAU et al., 2019)

O sobrepeso e a obesidade são considerados fatores de risco importantes na gênese da ND por diversos fatores. Entre eles, pode-se destacar as alterações renais hemodinâmicas, estruturais e histológicas, bem como desordens bioquímicas e metabólicas que predis põem a doença renal. Há evidências de que a obesidade por si só pode levar ao desenvolvimento de doença renal. Além disso, indivíduos com alto IMC podem ter absorção ou metabolismo alterado no que concerne a alguns nutrientes e componentes da dieta, incluindo os polifenóis. Apesar da importância da avaliação desses fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da doença renal, é escasso o número de estudos relevantes que os avaliaram. (SCALBERT et al. 2005; SILVA-JUNIOR et al., 2017; TRESSERRA-RIMBAU et al., 2019).

Para o desfecho IMC, os resultados do presente estudo não obtiveram significância estatística, mesmo após análise de sensibilidade realizada (WMD 0,613; 95% CI [-0.98-; 2.213] kg/m²; p= 0.453, I²= 0%, P= 0.903)., com um efeito de diferença entre médias igual a -1.064 kg/m². Uma metanálise publicada por Tabrizi et al., 2020 acerca dos efeitos da ingestão de resveratrol na perda de peso, que incluiu 36 estudos, indicou um resultado oposto, onde a suplementação de resveratrol diminuiu significativamente não somente o peso corporal, como também o IMC, com um efeito de diferença entre médias de: - 0.20kg/m², além de redução significativa na circunferência da cintura e aumento de massa magra. É importante ressaltar que este estudo abrangeu apenas uma classe de polifenóis, diferentemente do presente estudo, que trouxe diferentes compostos para esta síntese. Além disso, a metanálise mencionada incluiu um substancial número de estudos e numericamente superior a este trabalho, já que se tratava de um estudo específico sobre a redução de peso corporal e não contemplava pacientes apenas com ND.

6. LIMITAÇÕES

A principal limitação dá-se pela quantidade de ensaios clínicos que abordaram a temática estudada, essa situação pode ter contribuído de maneira direta para a escassez de resultados para alguns desfechos como IMC, creatinina urinária e ureia sérica e a impossibilidade de realizar metanálises investigando outros desfechos igualmente relevantes. Em contrapartida, um ponto forte foi a possibilidade de delimitar bem o perfil de pacientes que podem ser beneficiados pela ingestão de polifenóis. Além disso, outro ponto positivo é que o presente estudo analisou diferentes classes de polifenóis e não somente um grupo específico, abrangendo assim uma gama maior de resultados, porém isso pode ter contribuído para a heterogeneidade de alguns resultados. Alguns estudos não apresentaram valores de desvio-padrão e diferença entre médias para algumas variáveis de importância nas análises. O fato de que poucos estudos analisaram marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, constitui outra limitação importante do nosso estudo, ao passo que estes marcadores contribuem de maneira relevante na gênese e progressão da ND. A ausência de padronização das dosagens utilizadas pelos estudos também configura-se como limitação importante. Uma limitação final é que os resultados da presente revisão dependem dos resultados de estudos publicados, portanto, quaisquer limitações desses estudos são necessariamente limitações também de nossa revisão.

7. CONCLUSÃO

Apesar de terem sido realizadas análises quantitativas para cinco desfechos diferentes, a presente metanálise demonstrou efeitos estatisticamente significantes apenas para o desfecho HbA1c, importante marcador utilizado para avaliação do controle glicêmico e consequentemente na prevenção e controle da ND. Os estudos que contribuíram para este resultado avaliaram a suplementação com polifenóis de *Crocus Sativus*, Cúrcuma e curcumina em diferentes dosagens em períodos variados. Para os demais desfechos, apesar de alguns estudos apresentarem resultados relevantes, a partir das análises realizadas, não foi possível identificar significância estatística suficiente para se obter relevância clínica. É importante destacar que esses desfechos obtiveram um alto índice de heterogeneidade, e mesmo sendo feitas análises de sensibilidade, houve melhora da heterogeneidade observada, mas sem mudança da significância. Diante disso, pode-se concluir que a suplementação de polifenóis pode contribuir com a melhora da HbA1c em pacientes portadores de ND, no entanto, não mostrou efeito sobre os demais desfechos. Faz-se necessário novos estudos que avaliem quantitativamente parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo dada sua importância para a ND e escassez na literatura científica.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C. M. P.; LIMA, C. S.; OLIVEIRA, F. J. L. Nefropatia diabética: avaliação dos fatores de risco para seu desenvolvimento. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, v. 9, n. 2, p. 97-100, mar-abr. 2011.
- AMIOT, M.J.; RIVA, C.; VINET, A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. **Obes Rev.** v. 17, n. 7, p. 573-86, Jul 2016.
- ANDERSEN, A. R. *et al.* Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. **Diabetologia**, v. 25, n. 6, p. 496–501, dez. 1983.
- BAO L. *et al.* Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-κB pathways. **Int Immunopharmacol.** v. 54 p. 245-253, jan. 2018.
- BASTA, G. *et al.* Os produtos finais da glicação avançada ativam o endotélio por meio do receptor de transdução de sinal RAGE: um mecanismo para amplificação de respostas inflamatórias. **Circulation**, v. 105, p. 816 - 822, 2002.
- CAVERO-REDONDO, I. *et al.* Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 7, n. 7, 1 jul. 2017.
- CHAPMAN, D. *et al.* Insights for Care: The Healthcare Utilisation and Cost Impact of Managing Type 2 Diabetes-Associated Microvascular Complications. **Diabetes Therapy**, v. 10, n. 2, p. 575–585, 2019.
- EINARSON, T. R. *et al.* Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 1–19, 2018.
- FARIA, J. B. L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. **J Bras Nefrol**, v. 23, n. 2, p. 121-9, 2001.
- FLEMYNG, E. *et al.* Risk of Bias 2 in Cochrane Reviews: a phased approach for the introduction of new methodology **The Cochrane database of systematic reviews** NLM (Medline) , 19 nov. 2020.
- FLYVBJERG, A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, p. 311–318, 2017.
- FRAGA, C. G. *et al.* The effects of polyphenols and other bioactives on human health. **Food and Function**, v. 10, n. 2, p. 514–528, 2019.
- GILL, V. *et al.* Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, 17 dez. 2019.
- GOMES, A. *et al.* Berry fruits modulate kidney dysfunction and urine metabolome in Dahl salt-sensitive rats. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 154, p. 119–131, 1 jul. 2020.

HE T, *et al.* Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway. **J Mol Med (Berl)**, v. 94, b. 12, p. 1359-1371, 2016

HEDGES, Larry V. Comentário sobre 'Mal-entendidos sobre Q e "Teste Q de Cochran" em meta-análise. **Estatística em medicina**, v. 35, n. 4, p. 496-497, 2016.

HUANG, D. D. *et al.* A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 125, mai. 2020

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas Ninth**, edition 2019. [s.l: s.n.].

INQUÉRITO BRASILEIRO DE DIÁLISE CRÔNICA 2017. **Braz. J. Nephrol**, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2019.

JING, *et al.* Resveratrol ameliorates vasculopathy in STZ- induced diabetic rats: role of AGE-RAGE signalling. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 26, n. 3, p. 212-222, 2010.

JULIAN, G. S. *et al.* Cost of macrovascular complications in people with diabetes from a public healthcare perspective: a retrospective database study in Brazil. **Journal of Medical Economics**, v. 23, n. 9, p. 985-993, set. 2020.

KALANTAR-ZADEH, K.; FOUQUE, D. Management of Chronic Kidney Disease. **N Engl J Med**, v. 377, n. 18, p. 1765-1776, 2017.

KHAN, M. Efeito inibitório de compostos fenólicos e extratos de plantas na formação de produtos finais de glicação avançada: uma revisão abrangente. **Food Research International**, 2019.

LETELIER, C. E. M. *et al.* Pathophysiology of Diabetic Nephropathy: A Literature Review. **Medwave**, v. 17, n. 1, 2017.

LIN, Y. C. *et al.* Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 117, n. 8, p. 662-675, 2018.

LUCA, S.V. *et al.* Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 60, n. 4, p.:626-659, 2020.

MACIEL, R.O.; VASCONCELOS, M.R.S.; ANDRADE, C.R. Nefropatia diabética – incidência e fatores de risco associados. **Braz. J. He.Rev.**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 3808-3823 jul./aug. 2019.

MAJIDINIA, M.; BISHAYEE, A.; YOUSEFI, B. Polyphenols: Major regulators of key components of DNA damage response in cancer. **DNA repair**, v. 82, p. 102679, 2019.

MARTINS, PÂ. P.; NICOLETTI, M. A. Polyphenols in wine: resveratrol and its benefits. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, p. 216-225, 2016.

MENEGUETTI, B.B; NUNES, C.P. Os novos tratamentos da Nefropatia Diabética: Uma revisão bibliográfica. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**. v. 1, n. 2, 2019.

- NYAMBUYA, T. M. *et al.* A Meta-Analysis of the Impact of Resveratrol Supplementation on Markers of Renal Function and Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients on Hypoglycemic Therapy. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 23, 30 nov. 2020.
- PAPADOPOULOU-MARKETOU, N.; CHROUSOS, G. P.; KANAKA-GANTENBEIN, C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 33, n. 2, 2017.
- PENG, *et al.* Naturally occurring inhibitors against the formation of advanced glycation end products. **Food & function**, v. 2, n. 6, p. 289-301, 2019
- POTLURI, R. *et al.* Microvascular diabetic complications are more prevalent in India compared to Mauritius and the UK due to poorer diabetic control. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 60, n. 4, p. 626-659, 1 nov. 2009.
- RAMBARAN, T. F. *et al.* Effect of Berry Polyphenols on Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Current Developments in Nutrition**, v. 4, n. 7, 1 jul. 2020.
- SALGADO, P. P. C. D. A. *et al.* Fisiopatologia da nefropatia diabética. **Rev Med Minas Gerais**, v. 14, n. 3, p. 180-5, 2004.
- SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, C. *et al.* Polyphenols attenuate highly-glycosylated haemoglobin-induced damage in human peritoneal mesothelial cells. **Antioxidants**, v. 9, n. 7, 1 jul. 2020.
- SATIRAPOJ, B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy *Journal of Diabetes Research*. **Hindawi Limited**, v. 2018. Disponível em: </pmc/articles/PMC5822931/>. Acesso em: 23 mar. 2021
- SATTARINEZHAD *et al.* Resveratrol reduces albuminuria in diabetic nephropathy: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **Diabetes & Metabolism**, v. 45, n.1, p. 53-39, 2019
- SCALBERT, A. *et al.* Polifenóis dietéticos e a prevenção de doenças. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr**, v. 45, p. 287-306, 2005.
- STOMPÓR, T.; PERKOWSKA-PTASINSKA, A. Hypertensive kidney disease: A true epidemic or rare disease? **Polish Archives of Internal Medicine** *Medycyna Praktyczna* 27 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31964856/>. Acesso em: 30 abr. 2021
- SESSO, R. C, *et al.* Brazilian Chronic Dialysis Survey 20. **Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016**, v. 39, n. 3, p. 261-266, 2017.
- SILVA-JUNIOR, G. B, *et al.* Obesidade e Doença Renal. **J Bras Nefrol**, v. 39, n. 1, p. 65-69, 2017.
- SINGH, V. P. *et al.* Produtos finais de glicação avançada e complicações diabéticas. **Korean J Physiol Pharmacol**, v. 18, n.1, p. 14-11, 2014.
- SHAPOUR, K. *et al.* The mechanisms to inhibit the formation of final products of

advanced glycation by means of polyphenols in hyperglycemic condition. **Planta Med**, v. 82, p. 32-45, 2016.

VIKRAM RAO A. L. B. *et al.* Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. **Diabetes Metab Syndr**, v.13, n.1, p. 754-762, 2019.

TABRIZI, R. *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**, v.60, n.3, p. 375-390, 4 fev. 2020.

TAN, K. *et al.* Associação entre os níveis séricos de receptor solúvel para produtos finais de glicação avançada e produtos finais de glicação avançada circulantes em diabetes tipo 2. **Diabetology**, v.49, n.35, p. 2756 - 2762, 2006.

TERVAERT, T. W. C. *et al.* Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. p. 556–563, 2010.

TRESSERRA-RIMBAU, A.; LAMUELA-RAVENTOS, R. M.; MORENO, J. J. Polyphenols, Food and Pharma. Current Knowledge and Directions for Future Research. **Biochemical Pharmacology**, v. 156, p. 186–195, 2018.

TRESSERRA-RIMBAU, A. *et. al.* Associations between Dietary Polyphenols and Type 2 Diabetes in a Cross-Sectional Analysis of the PREDIMED-Plus Trial: Role of Body Mass Index and Sex. **Antioxidants**, Basel, Suíça, v. 8, n. 11, 2019.

TZIOMALOS, K; ATHYROS, V.G. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. **Rev Diabet Stud.** Spring-Summer, v. 12, n. 1-2, p. 110-8, 2015

UMANATH, K.; LEWIS, J. B. Update on Diabetic Nephropathy : Core Curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 6, p. 884–895, 2018.

WADA, J.; MAKINO, H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Clinical Science**, v. 124, n. 3, p. 139–152, 2013.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017.

WILLIAMSON, G. The role of polyphenols in modern nutrition. **Nutrition Bulletin**, v. 42, n. 3, p. 226–235, 2017.

XUE-WEN, L. *et al.* Effects of Rich-Polyphenols Extract of *Dendrobium loddigesii* on Anti-Diabetic, Anti-Inflammatory, Anti-Oxidant, and Gut Microbiota Modulation in db/db Mice. **Molecules**, v. 23, n.12, p.32-45, 2018.

YONEKURA, *et al.* Coffee and Green Tea Consumption Is Inversely Associated with Body Mass Index, Body Fat Percentage, and Cardio-Ankle Vascular Index in Middle-Aged Japanese Women: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v. 12, n.5, 1370, 11 May 2020.

