



O Impacto da Administração do Resveratrol Sobre a Perda Óssea Alveolar na Periodontite Induzida em Ratos – Revisão Integrativa de Literatura

Vinícius Curti Morselli Araujo¹, Gabriel Silva Rezende Freitas², Guilherme Rodrigues Marinho³, Amanda Carolina Saraiva¹, Vitor Henrique Moreira Moreno⁴, Isadora Ribeiro Lino⁵, Kaillainy Bernardes Reis⁶, William Eduardo Pirola^{1,2}, Ana Paula Oliveira de Quadros¹, Thais Uenoyama Dezem¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n8p1268-1287>

Artigo recebido em 17 de Julho e publicado em 27 de Agosto de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: O resveratrol (RSV) é um polifenol natural com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, amplamente estudado por seu potencial terapêutico em doenças inflamatórias crônicas. A periodontite é uma condição multifatorial caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário, resultante de uma resposta imune exacerbada e do acúmulo de espécies reativas de oxigênio, e nesse contexto o RSV surge como potencial modulador da resposta inflamatória.

Metodologia: Foi realizada uma revisão integrativa da literatura pré-clínica sobre os efeitos do RSV na progressão da periodontite experimental em modelos animais, com ênfase na perda óssea alveolar (POA) e nos mecanismos moleculares envolvidos. A busca foi conduzida nas bases PubMed e LILACS, seguindo as diretrizes PRISMA 2020, com os descritores “*periodontitis*”, “*periodontal disease*” e “*resveratrol*”, sendo incluídos estudos *in vivo* que utilizaram ligadura para indução da doença, com administração padronizada de RSV e avaliação da POA. **Resultados e Discussão:** Dos 170 artigos inicialmente identificados, 11 atenderam aos critérios de inclusão, todos utilizando ratos com periodontite induzida por ligadura. O RSV foi administrado por via oral, gavagem ou injetável, em doses de 10 a 25 mg/kg, durante 7 a 70 dias. Dez estudos relataram redução significativa da POA, associada à modulação de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17), aumento de IL-4 e inibição das vias NF- κ B, TLR4, p38 MAPK e NADPH oxidase. O efeito benéfico também foi observado em modelos associados a diabetes, artrite, osteoporose e exposição à fumaça de cigarro, enquanto apenas um estudo não evidenciou diferença significativa, possivelmente pelo curto tempo de intervenção.

Considerações Finais: O RSV demonstrou efeito protetor contra a perda óssea alveolar por mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes, configurando-se como candidato promissor a agente adjuvante na terapia periodontal, embora ensaios clínicos randomizados ainda sejam necessários para validar sua eficácia, segurança, dose ideal e mecanismos moleculares em humanos.

Palavras-chave: Periodontite, Reabsorção Óssea, Resveratrol.

The Impact of Resveratrol Administration on Alveolar Bone Loss in Ligature-Induced Periodontitis in Rats – An Integrative Literature Review

ABSTRACT

Introduction: Resveratrol (RSV) is a natural polyphenol with anti-inflammatory and antioxidant properties, widely studied for its therapeutic potential in chronic inflammatory diseases. Periodontitis is a multifactorial condition characterized by the progressive destruction of tooth-supporting tissues, resulting from an exacerbated immune response and the accumulation of reactive oxygen species, and in this context RSV emerges as a potential modulator of the inflammatory response. **Methodology:** An integrative review of preclinical literature was conducted to evaluate the effects of RSV on the progression of experimental periodontitis in animal models, with emphasis on alveolar bone loss (ABL) and the molecular mechanisms involved. The search was carried out in the PubMed and LILACS databases, following PRISMA 2020 guidelines, using the descriptors “*periodontitis*,” “*periodontal disease*,” and “*resveratrol*.” In vivo studies that used ligature to induce the disease, with standardized RSV administration and ABL assessment, were included. **Results and Discussion:** Of the 170 articles initially identified, 11 met the inclusion criteria, all using rats with ligature-induced periodontitis. RSV was administered orally, by gavage, or by injection, at doses ranging from 10 to 25 mg/kg, for periods between 7 and 70 days. Ten studies reported a significant reduction in ABL, associated with the modulation of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17), increased IL-4 levels, and inhibition of the NF- κ B, TLR4, p38 MAPK, and NADPH oxidase pathways. The therapeutic effect was also observed in models associated with diabetes, arthritis, osteoporosis, and cigarette smoke exposure, while only one study found no significant difference, possibly due to the short intervention period. **Conclusions:** RSV demonstrated a protective effect against alveolar bone loss through anti-inflammatory and antioxidant mechanisms, standing out as a promising adjuvant agent in periodontal therapy; however, randomized clinical trials are still needed to validate its efficacy, safety, optimal dosage, and molecular mechanisms in humans.

Keywords: Periodontitis, Bone Resorption, Resveratrol.

Instituição afiliada – ¹Curso de Odontologia do Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP); ²Curso de Odontologia do Centro Universitário de Goiatuba (UniCerrado); ³Curso de Odontologia do Centro Universitário FacUnicamps; ⁴Curso de Odontologia da Faculdade Evangélica de Goianésia (FACEG); ⁵Curso de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (UFG); ⁶Universidade de Rio Verde (UniRV).

Autor correspondente: Vinícius Curti Morselli Araujo viniciuscurti2015@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O resveratrol (RSV) é um polifenol natural da classe dos estilbenos, encontrado principalmente na casca da uva, no vinho tinto, nozes, amendoim e chocolate amargo¹. Sua popularidade cresceu devido às suas propriedades farmacológicas amplamente descritas na literatura, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunomoduladores, cardioprotetores, neuroprotetores e anticarcinogênicos². Tais ações biológicas são atribuídas à sua capacidade de modular vias de sinalização intracelular associadas ao estresse oxidativo, inflamação, metabolismo celular e apoptose³.

A periodontite é uma doença inflamatória crônica de natureza multifatorial, dependente do biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos de suporte do dente, incluindo o ligamento periodontal e osso alveolar⁴. Embora a disbiose da microbiota subgingival seja um fator essencial para o início da doença, a destruição tecidual decorre primariamente da resposta imune e inflamatória exacerbada do hospedeiro⁵. O processo inflamatório envolve a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , bem como a ativação de vias de sinalização intracelulares como NF- κ B, que perpetuam a inflamação e contribuem para a reabsorção óssea⁶. Além disso, o estresse oxidativo desempenha um papel crítico na patogênese da periodontite ao promover danos diretos a células e tecidos por meio do acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), agravando a inflamação local⁷.

Embora já existam estudos sobre a suplementação de RSV em pacientes com periodontite em diferentes condições inflamatórias sistêmicas, estes ainda são escassos e limitados, devido ao pequeno número de pacientes e curto período de acompanhamento^{8,9}. Diante disso, torna-se relevante investigar os estudos pré-clínicos, conduzidos principalmente em modelos experimentais de ratos com periodontite induzida, para compreender os mecanismos de ação do RSV sobre o processo de reabsorção óssea. Tais estudos têm revelado que o RSV pode modular vias intracelulares como NF- κ B, AMPK e SIRT1, promovendo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes significativos¹⁰.

O rato é amplamente utilizado como modelo experimental para estudos pré-clínicos em periodontite devido à similaridade da anatomia periodontal com a humana, à facilidade de manejo, ao baixo custo e à reprodutibilidade dos protocolos de indução da doença (sugestão) A escolha do rato como modelo experimental para estudos pré-clínicos em periodontite se justifica pela similaridade da anatomia periodontal com a de humanos, pela facilidade de manipulação genética, baixo custo e reprodutibilidade dos protocolos de indução da doença¹¹.

Além disso, os modelos de ligadura em roedores permitem a indução de lesões periodontais consistentes e controladas, possibilitando a avaliação de estratégias terapêuticas, como a administração de RSV¹².

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo revisar de forma integrativa a literatura sobre o impacto do RSV na periodontite induzida experimentalmente em modelos animais, buscando identificar os mecanismos de ação envolvidos na contenção da progressão da doença.

METODOLOGIA

A revisão foi realizada adotando as diretrizes do PRISMA 2020¹³. Utilizou-se a formulação PICOT (População, Intervenção, Comparação, Desfecho e Desenho do Estudo) para desenvolver a pergunta norteadora: “em modelos de periodontite induzida experimentalmente, a administração de resveratrol é capaz de conter a progressão da doença?” (Quadro 2). A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed e LILACS, utilizando os descritores "*periodontitis*", "*periodontal disease*" e "resveratrol", combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”, como demonstra o Quadro 1.

Quadro 1. - Estratégia de busca adotada em cada banco de dado e o resultado obtido.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA ADOTADA	RESULTADOS OBTIDOS
PubMed/MEDLINE	<i>(periodontitis) OR (periodontal disease) AND (resveratrol)</i>	119
LILACS	<i>(periodontitis) OR (periodontal disease) AND (resveratrol)</i>	51

Fonte: Autoria Própria (2025).

Quadro 2. Formulação PICOT.

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO
P: População	Animais com periodontite induzida por ligadura
I: Intervenção	Administração de resveratrol
C: Comparação	Sem administração de resveratrol (controle positivo ou negativo)
O: Desfecho – <i>Outcome</i>	Avaliação da Perda óssea alveolar e mediadores inflamatórios
T: Desenho do Estudo – Tipo de Estudo	Estudos pré-clínicos controlados

Fonte: Autoria Própria (2025).

Foram selecionados artigos em texto completo, publicados nos idiomas inglês ou português, sem restrição quanto ao período de publicação. Os estudos deveriam atender aos seguintes critérios: (1) utilizar ratos como modelo experimental; (2) induzir a periodontite por meio de ligadura; (3) avaliar como parâmetro a perda óssea alveolar (POA); (4) garantir a administração de doses padronizadas de RSV entre os animais; e (5) tratar-se de estudos pré-clínicos controlados. Os critérios de exclusão compreenderam estudos realizados em humanos, estudos *in vitro*, revisões de literatura, revisões sistemáticas, publicações em idioma diferente do inglês ou português, bem como aqueles que não se enquadrassem nos critérios de inclusão 1 a 5.

A triagem foi conduzida com o auxílio do gerenciador de referências *Rayyan*¹⁴, sendo os estudos duplicados removidos. Dois revisores (VCMA e ACS) procederam, de forma independente, à leitura dos títulos e resumos, selecionando os estudos que se enquadravam na temática proposta. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos textos para verificar a conformidade com os critérios de inclusão estabelecidos. Em casos de discordância entre os revisores, um terceiro avaliador foi consultado para decisão consensual.

Seguindo os princípios da síntese integrativa, elaborou-se um questionário padronizado para organização das informações de interesse. Após a seleção final dos artigos, os textos completos foram analisados de forma metódica, visando o preenchimento do formulário de extração de dados. Tal abordagem permitiu realizar comparações, interpretações e conclusões alinhadas aos objetivos da presente revisão.

Os estudos elegíveis foram organizados em duas tabelas: a Tabela 1 reuniu as variáveis relacionadas ao autor e ano de publicação, protocolo de indução da periodontite, via de administração, dose e duração do tratamento com RSV; a Tabela 2 compilou informações referentes ao delineamento experimental (grupos de animais), métodos de mensuração da POA e principais achados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca resultou em um total de 170 artigos, dos quais 49 estavam duplicados e 38 estavam fora da temática. Procedeu-se à leitura do título e do resumo dos 83 artigos restantes, sendo que 57 publicações foram excluídas por não se tratar de estudos *in vivo*. Por fim, 26 estudos pré-clínicos avançaram para a etapa de eleição, dos quais 11 atenderam ao objetivo e aos critérios de inclusão propostos pela revisão. Todo o processo de seleção dos estudos é demonstrado pela Figura 1.

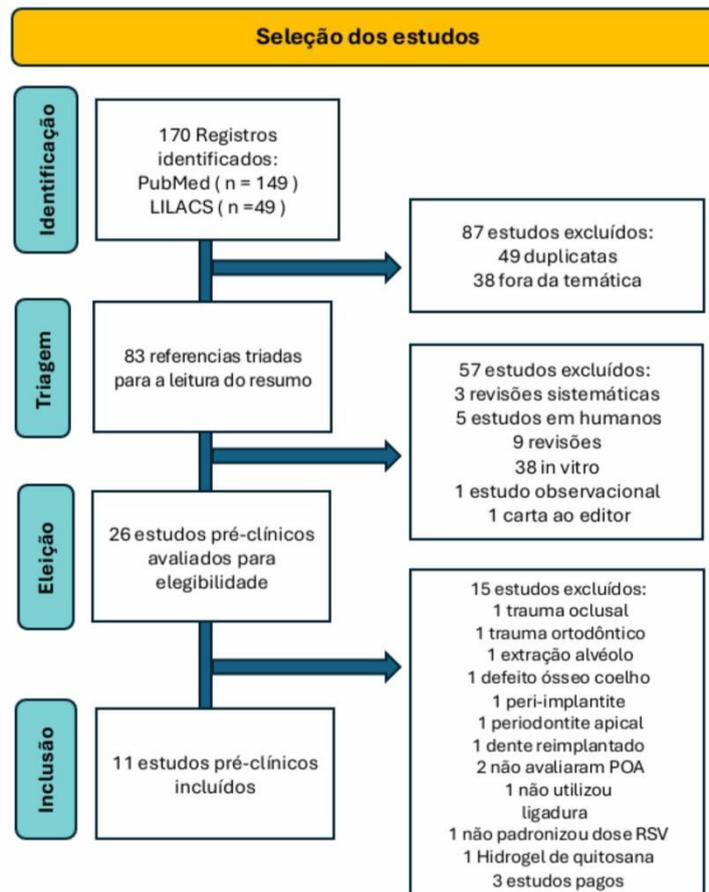


Figura 1. Processo de seleção dos estudos baseados no fluxograma PRISMA 2020¹³. **Fonte:** Autoria Própria (2025).

Quatro estudos pré-clínicos que avaliaram a administração de RSV na periodontite induzida em ratos foram excluídos: dois não avaliaram a POA^{15,16}; um não utilizou a ligadura como método de indução da doença¹⁷; e um administrou o RSV dissolvido na água dos animais, o que não garante que todos os grupos foram submetidos à mesma dose¹⁸.

A presente revisão incluiu onze estudos pré-clínicos que administraram resveratrol (RSV) em modelos de periodontite induzida (PI) em ratos¹⁹⁻²⁹. Todos os estudos utilizaram o modelo de ligadura, com fio de algodão, seda ou elástico, para indução da periodontite. No entanto, Bhattarai *et al.*²¹ também administraram lipopolissacarídeo (LPS) ou um meio contendo *Porphyromonas gingivalis* como estratégias adicionais de indução inflamatória. O tempo de permanência da ligadura variou entre 8 e 30 dias.

Quanto à via de administração do RSV, oito estudos utilizaram a gavagem^{19,21,23,25-29}, um via oral²⁰, enquanto dois recorreram a vias sistêmicas: uma subcutânea²² e outra intraperitoneal²⁴. As doses variaram de 10 mg/kg a 25 mg/kg, sendo a dose de 10 mg/kg a mais empregada, adotada em sete dos estudos^{18,19,22,25-28}. A duração do tratamento com RSV também variou de 7 a 30 dias. Apenas um estudo utilizou uma dose única de 0,001% (p/p) do peso corporal²⁴.

Todos os estudos avaliaram a perda óssea alveolar (POA) como um dos parâmetros, sendo que, em dez deles^{19-24,26-29}, observou-se uma redução significativa dessa perda, enquanto em apenas um estudo essa redução não foi estatisticamente significativa²⁵. Quanto aos métodos de análise, sete estudos utilizaram morfometria^{19,21,23,26-29}, cinco empregaram microtomografia computadorizada (micro-TC)^{20,22-24,36} e um utilizou análise radiográfica²⁵. Destaca-se que Molez *et al.*²⁶ e Ribeiro *et al.*²⁷ aplicaram tanto a morfometria quanto a micro-TC.

Cinco estudos avaliaram a PI associada a outra condição sistêmica: um com diabetes (²¹), dois com inalação de cigarro (^{23,29}), um com artrite (²⁸) e um com osteoporose (²⁶). Todos relataram melhora no grau de POA e na redução do perfil inflamatório.

Os 11 estudos devidamente selecionados para a elaboração desta revisão foram organizados em dois quadros (Quadros 3 e 4), os quais apresentam informações utilizadas para sumarizar os textos incluídos: autor e ano, protocolo PI, via de

administração, dose de RSV e duração do tratamento (Quadro 3). Já o Quadro 4 apresenta os dados de autor/ano, população, método de mensuração da POA e principais resultados.

Quadro 3. Características Primárias dos Estudos Incluídos.

AUTOR/ ANO	PROTOCOLO PI	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE RSV	DURAÇÃO DO TRATAMENTO
Casati <i>et al.</i> , 2013	Ligadura de algodão no primeiro molar mandibular, durante 11 dias.	Gavagem	10 mg/kg	1x ao dia, durante 30 dias.
Tamaki <i>et al.</i> , 2014	Ligadura de fio 5.0 colocada ao redor do segundo molar direito da maxila, durante 20 dias.	Oral	10 mg/kg	1x ao dia, durante 20 dias.
Zhen <i>et al.</i> , 2015	Ligadura de algodão mais aplicação de <i>Porphyromonas gingivalis</i> no primeiro molar maxilar durante 28 dias.	Gavagem	20 mg/kg	1x ao dia, durante 28 dias.
Bhattarai <i>et al.</i> , 2016	Ligadura elástica ou ligadura elástica mais aplicação de lipopolissacarídeo entre o primeiro e o segundo molares superiores direitos, durante 14 dias.	Subcutâneo	5mg/kg	1x ao dia, durante 14 dias.
Chin <i>et al.</i> , 2016	Suturas de seda 3.0 ao redor dos	Gavagem	25 mg/kg	1x ao dia, durante 7 dias.



	primeiros molares mandibulares, durante 8 dias.			
Corrêa et al., 2017	Ligadura de algodão em um dos primeiros molares mandibulares, durante 30 dias.	Gavagem	10mg/kg	1x ao dia, durante 30 dias.
Ribeiro et al., 2017	Ligadura de algodão no primeiro molar mandibular e no segundo molar maxilar, durante 11 dias.	Gavagem	10mg/kg	1x ao dia, durante 30 dias.
Corrêa et al., 2018	Ligadura de algodão nos primeiros molares mandibulares, durante 30 dias.	Gavagem	10mg/kg	1x ao dia durante 30 dias.
Ikeda et al., 2018	Sutura de seda 9.0 no segundo molar superior esquerdo, durante 15 dias no grupo do RSV ,17,20 e 22 dias nos demais.	Intraperitoneal	0,001% (p /p) do peso corporal	Dose única no dia 14.
Corrêa et al., 2019	Ligadura de algodão no primeiro molar mandibular e segundo molar maxilar, durante 11dias.	Gavagem	10mg/kg	1x ao dia, durante 30 dias.



Molez <i>et al.</i> , 2020	Ligadura de algodão nos segundos molares maxilares de cada animal, durante 28 dias.	Gavagem	10mg/kg	1x ao dia, durante 70 dias.
----------------------------	---	---------	---------	-----------------------------

Fonte: Autoria Própria (2025).

Quadro 3. Características Secundária dos Estudos Incluídos.

AUTOR/ANO	POPULAÇÃO	MÉTODO DE MENSURAÇÃO DA POA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Casati <i>et al.</i> , 2013	24 animais (n=12/grupo) (1) CTL (2) RSV	Morfometria	Valores menores de POA, IL-1 β e IL-17 no grupo RSV do que no grupo CTL.
Tamaki <i>et al.</i> , 2014	18 animais (n=6/grupo) (1) CTL (2) PI+PL (3) PI+RSV	Micro-CT	RSV aliviou a POA, diminuiu as citocinas inflamatórias e ativou as vias Sirt1/AMPK e Nrf2/defesa antioxidante.
Zhen <i>et al.</i> , 2015	30 animais(n=10/grupo) (1) CTL+DM (2) PI+DM (3) PI+DM+RSV	Morfometria	o tratamento com RSV diminuiu a POA. IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α e TLR4 no tecido gengival.
Bhattarai <i>et al.</i> , 2016	20 animais (n=5/grupo) (1) CTL (2) PI (3) PI+LPS (4) PI+LPS+RSV	Micro-TC	RSV diminuiu a POA. Também diminuiu COX-2, MMP-9, TLR4, e aliviou os níveis de ROS mitocondriais. Houve diminuição dos osteoclastos e aumento da atividade



			de SOD.
Chin <i>et al.</i> , 2016	50 animais (1) CTL (n=10) (2) PI (n=10) (3) PI + 0,1THSG (n=5) (4) PI+10THSG (n=5) (5) PI+ RSV (n=5) (6) PI+ 12,5 EE (n=5) (7) PI+25 EE (n=5) (8) PI +50 EE (n=5)	Radiografia	A POA foi reduzida, porém sem diferença significativa entre o grupo tratado e o controle.
Corrêa <i>et al.</i> , 2017	40 animais (n=10/grupo) (1) PI + PL (2) PI+RSV (3) PI+CM (4) PI+RSV+CM	Morfometria	Comparado ao grupo placebo, O RSV diminuiu a POA e o IFN- γ e aumentou a IL-4.
Ribeiro <i>et al.</i> , 2017	60 animais (n=20/grupo) (1) CTL (2) IC (3) PI + IC+RSV	Morfometria e Micro-TC	Em ratos tratados com RSV, houve diminuição de POA e aumento de IL-4, os níveis de Th17/Th2 e mRNA de RANKL reduziram.
Corrêa <i>et al.</i> , 2018	34 animais (1) PI+ART +PL (n=12) (2) PI+ART+IB (n=11) (3) PI+ART+RSV (n=11)	Morfometria	IB e RSV reduziram a POA. No grupo RSV, houve redução níveis séricos de fator reumatoide e apresentou maior concentração de IL-4. tanto o IB quanto o RSV diminuíram os níveis gengivais de ACCPA.
Ikeda <i>et al.</i> , 2018	89 animais	Micro-TC	RSV diminuiu a POA e

	(1) PI (2) PI+TP (3) PI+RSV (4) PI+TP+RSV		reduziu o estresse oxidativo e a atividade clástica.
Corrêa <i>et al.</i> , 2019	26 animais (n=13/grupo) (1) PI+IC+RSV (2) PI+IC+PL	Morfometria	RSV diminuiu POA, promoveu aumento níveis (SOD1) e (NADPH) bem como, redução dos níveis de NADPH oxidase.
Molez <i>et al.</i> , 2020	50 animais (n=10/grupo) (1) CTL (2) OVT+RSV (3) OVT+PL (4) OVT+ZLD+PL (5) OVT+RSV+ZLD	Morfometria e Micro-TC	O RSV diminuiu a POA e os níveis de NADPH. Enquanto os níveis de IL-4 foram menores no grupo OVT + PL.

Legenda: CTL – Grupo controle; RSV – Resveratrol; POA – Perda óssea alveolar; IL-1 β – Interleucina 1 beta; IL-17 – Interleucina 17; PI – Periodontite induzida; PL – Placebo; Sirt1 – Sirtuina 1; AMPK – Proteína quinase ativada por AMP; Nrf2 – Fator nuclear eritroide 2; DM – Diabetes melitus experimental; IL-6 – Interleucina 6; IL-8 – Interleucina 8; TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa; TLR4 – Receptores Toll-like tipo 4; LPS – Lipopolissacarídeo bacteriano; COX-2 – Ciclooxigenase-2; MMP-9 – Metaloproteinase de matriz 9; THSG – 2,3,5,4'-Tetrahidroxiestilbeno-2-O-beta-glicosídeo; EE – Extrato etanólico; CM – Curcumina; IFN- γ – Interferon gama; IL-4 – Interleucina 4; IC – Inalação de cigarro; TH17/TH2 – Células T auxiliares; mRNA de RANKL – Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (NF- κ B); ART – Artrite experimental; IB – Ibuprofeno; ACCPA – Anticorpo antiproteína citrulinada; TP – Terapia periodontal; SOD1 – Superóxido dismutase 1; NADPH – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase; OVT – Ovariectomia; ZLD – Zolendronato. **Fonte:** Autoria Própria (2025).

Nesta revisão, analisamos os impactos da administração do RSV em animais com PI. Como parâmetro de escolha, optamos pela POA, por ser uma característica clínica intimamente relacionada ao avanço da periodontite e, portanto, estabelecida como um

pré-requisito para os estudos incluídos.

Dez dos onze estudos incluídos relataram melhora desse parâmetro, constatada por exames de morfometria, micro-TC e radiografia digital. O estudo que utilizou a maior dose de intervenção do resveratrol (25 mg/kg) não encontrou melhora significativa da POA entre o grupo tratado e o grupo controle²⁵. Porém, é válido mencionar que o período de tratamento foi de apenas sete dias, o menor período relatado na literatura. Possivelmente, deve existir um tempo mínimo necessário para que se observe uma ação terapêutica sobre a reabsorção óssea. Os achados sugerem que há um tempo mínimo necessário para que se observe efeito terapêutico sobre a reabsorção óssea¹⁰.

Importante destacar que a eficácia do RSV na redução da perda óssea foi observada mesmo quando a periodontite experimental foi associada a condições sistêmicas como artrite, diabetes, osteoporose e inalação de fumaça de cigarro^{21,23,26,28,29}. Esses fatores agravam para o estabelecimento e a progressão de lesões periodontais³⁰. Esses achados demonstram, de forma consistente, que o resveratrol exerce efeito terapêutico multissistêmico, por atuar em alvos comuns ao processo inflamatório e ao estresse oxidativo de diferentes doenças crônicas.

Embora as bactérias sejam um pré-requisito necessário para o desenvolvimento da periodontite, elas por si só não são suficientes para causar a doença; as respostas imunes e inflamatórias desempenham papel crucial nos danos infligidos aos tecidos periodontais⁵.

A sensibilização das células imunes frente à microbiota desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α ³¹. Esses mediadores são responsáveis por aumentar o número e a atividade dos linfócitos polimorfonucleares (PMN), que, por sua vez, produzem espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS provocam danos oxidativos a proteínas, lipídios e DNA, além de ativar o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), amplificando ainda mais a produção de citocinas inflamatórias³². Com isso, o aumento desses mediadores promove a produção do ligante do receptor ativador do fator nuclear NF-kappa B (RANKL), que, interage com RANK para induzir a reabsorção óssea³³.

Nesse contexto, um dos principais mecanismos anti-inflamatórios atribuídos ao resveratrol (RSV) é justamente a inibição da via de sinalização do NF- κ B, considerada fundamental na resposta imunológica. A diminuição significativa dos níveis de IL-17 foi

relatada por Casati *et al.*,¹⁹ uma citocina que estimula os processos reabsortivos e pode estar associada à inibição da expressão do ativador do receptor do ligante NF- κ B (RANKL) induzida por IL-17.

Posteriormente, estudos demonstraram que o RSV suprime a ativação da via de sinalização NF- κ B nos tecidos periodontais, resultando em níveis significativamente menores de citocinas inflamatórias, como IL-1 e TNF- α , ambas fundamentais para a progressão e patogênese da periodontite^{20,21,25}. Além disso, estudos constataram o aumento de IL-4, uma citocina anti-inflamatória^{23,26,27}. Essa modulação do perfil inflamatório contribuiu para o impacto positivo do RSV sobre os processos reabsortivos do tecido ósseo alveolar em ratos com PI.

Na PI associada ao diabetes, a administração de RSV demonstrou reduzir a glicemia e atenuar a POA, efeitos atribuídos à inibição da via do receptor Toll-like 4 (TLR4) e de moléculas de sinalização posteriores, como NF- κ B, p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e STAT3 (transdutor de sinal e ativador da transcrição 3). Essa modulação resultou na diminuição de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α no tecido gengival dos ratos²¹.

Em animais submetidos à inalação de fumaça de cigarro, observou-se diminuição do mRNA de RANKL por qRT-PCR e aumento da IL-4, citocina anti-inflamatória, por meio de ensaios imunoenzimáticos²³. Também utilizando o modelo de inalação de fumaça de cigarro, Corrêa *et al.*,²⁹ quantificaram SOD1 e NADPH presentes no tecido gengival de camundongos e, por meio de ensaios imunoenzimáticos do tipo ELISA, constataram aumento da primeira e redução da segunda no grupo tratado com RSV. A redução dos níveis de NADPH também foi relatada por Molez *et al.*,²⁶ em camundongos com periodontite associada à osteoporose. A SOD é uma enzima que atua diretamente na remoção de espécies reativas de oxigênio (EROs), enquanto o NADPH é um complexo enzimático responsável pela formação das ROS²⁹. A regulação dessas enzimas reforça a ação antioxidante do RSV e sustenta a relevância dos achados.

Por fim, é importante destacar que todos os estudos analisados utilizaram a forma natural do RSV, a qual apresenta limitações farmacocinéticas, principalmente em relação à baixa biodisponibilidade oral, ele é rapidamente absorvido e eliminado pelo organismo no fígado³⁴. Nove estudos utilizaram a administração por via oral, enquanto dois usaram via injetável, sendo que os melhores resultados na redução da POA foram

observados nas vias injetáveis¹⁰. Esse panorama evidencia a necessidade de pesquisas futuras que explorem formulações otimizadas para aumentar a biodisponibilidade dessa substância e melhorar sua eficácia clínica em humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a análise dos estudos pré-clínicos evidencia que o RSV exerce efeito protetor contra a progressão da periodontite por meio da modulação das respostas inflamatórias e do estresse oxidativo, mecanismo atribuído, principalmente, à inibição da via NF- κ B. Esse efeito se traduziu em redução consistente da perda óssea alveolar, inclusive em modelos associados a comorbidades sistêmicas como diabetes, artrite, osteoporose e exposição ao tabaco, indicando um potencial terapêutico multissistêmico. Tais resultados reforçam a perspectiva de utilização do RSV como agente adjuvante no tratamento periodontal. Entretanto, para que esses achados sejam transpostos com segurança para a prática clínica, são indispensáveis ensaios clínicos randomizados, com amostras representativas e acompanhamento a longo prazo, que confirmem sua eficácia, definam a dose ideal e elucidem plenamente seus mecanismos moleculares em humanos.

REFERÊNCIAS

1. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 18;21(6):2084.
2. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines.* 2018 Sep 9;6(3):91.
3. Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett.* 2008 Oct 8;269(2):243–61.
4. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med.* 2019 Jul 31;8(8):1135.



5. J M, I C. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252398/>
6. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012 Mar;39(3):239–48.
7. Shang J, Liu H, Zheng Y, Zhang Z. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Front Physiol*. 2023 Jul 12;14:1210449.
8. Nikniaz S, Vaziri F, Mansouri R. Impact of resveratrol supplementation on clinical parameters and inflammatory markers in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023 Mar 27;23:177.
9. Zhang Q, Xu S, Xu W, Zhou Y, Luan H, Wang D. Resveratrol decreases local inflammatory markers and systemic endotoxin in patients with aggressive periodontitis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 24;101(25):e29393.
10. Andrade EF, Orlando DR, Araújo AMS, de Andrade JNBM, Azzi DV, de Lima RR, et al. Can Resveratrol Treatment Control the Progression of Induced Periodontal Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Nutrients*. 2019 May;11(5). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566182>
11. Oz HS, Puleo DA. Animal Models for Periodontal Disease. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:754857.
12. Graves DT, Fine D, Teng YTA, Van Dyke TE, Hajishengallis G. The Use of Rodent Models to Investigate Host-Bacteria Interactions Related to Periodontal Diseases. *J Clin Periodontol*. 2008 Feb;35(2):89–105.
13. PRISMA statement. PRISMA 2020 statement. [cited 2025 Jul 28]. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>



14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
15. Giménez-Siurana A, Gómez García F, Pagan Bernabeu A, Lozano-Pérez AA, Aznar-Cervantes SD, Cenis JL, et al. Chemoprevention of Experimental Periodontitis in Diabetic Rats with Silk Fibroin Nanoparticles Loaded with Resveratrol. *Antioxidants.* 2020 Jan;9(1):85.
16. Cirano FR, Casarin RCV, Ribeiro FV, Casati MZ, Pimentel SP, Taiete T, et al. Effect of Resveratrol on periodontal pathogens during experimental periodontitis in rats. *Braz Oral Res.* 2016 Nov 28;30(1):e128.
17. Li Y, Huang Z, Pan S, Feng Y, He H, Cheng S, et al. Resveratrol Alleviates Diabetic Periodontitis-Induced Alveolar Osteocyte Ferroptosis Possibly via Regulation of SLC7A11/GPX4. *Nutrients.* 2023 Apr 28;15(9):2115.
18. Wagner MC, Cavagni J, Gaio EJ, Brum VS, Jesus LH, Filho MS, et al. Effect of red wine and its major components on periodontitis and systemic inflammation in rats. *J Int Acad Periodontol.* 2019 Oct 1;21(4):139–47.
19. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RCV, Pimentel SP, et al. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2013 Mar;84(10):e58–64.
20. Tamaki N, R COC, Y I, M F, T N, Ho I. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med.* 2014 Oct;75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091897/>
21. Zhen L, Ds F, Y Z, Xm C, Lm W. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 Feb;36(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530164/>
22. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater.* 2016;29:398–408.



23. Ribeiro FV, Pimentel DS, Feres-Filho FC, Bastos BB, Teles H, Daibert J, et al. Resveratrol Inhibits Periodontitis-Related Bone Loss in Rats Subjected to Cigarette Smoke Inhalation. *J Periodontol.* 2017 Aug;88(8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492360/>
24. Ikeda E, Ikeda Y, Wang Y, Fine N, Sheikh Z, Viniegra A, et al. Resveratrol derivative-rich melinjo seed extract induces healing in a murine model of established periodontitis. *J Periodontol.* 2018 Jun;89(5):586–95.
25. Chin YT, Hsieh MT, Lin CY, Kuo PJ, Yang YCSH, Shih YJ, et al. 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -glucoside Isolated from *Polygoni Multiflori* Ameliorates the Development of Periodontitis. *Mediators Inflamm.* 2016 Jul 18;2016:6953459.
26. Molez AM, do Nascimento EHL, Haiter Neto F, Cirano FR, Pimentel SP, Ribeiro FV, et al. Effect of resveratrol on the progression of experimental periodontitis in an ovariectomized rat model of osteoporosis: Morphometric, immune-enzymatic, and gene expression analysis. *J Periodontal Res.* 2020 Sep;55(6):840–9.
27. Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SZ, Casarin RCV, Cirano FR, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 2017;52(2):201–9.
28. Corrêa MG, Pires PR, Ribeiro FV, Pimentel SP, Casarin RCV, Cirano FR, et al. Systemic treatment with resveratrol reduces the progression of experimental periodontitis and arthritis in rats. *PLoS One.* 2018 Oct 10;13(10). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281626/>
29. Corrêa MG, Saadi A, Holanda T, Ribeiro FV, Cirano FR, Casati MZ, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress during experimental periodontitis in rats exposed to cigarette smoke inhalation. *J Periodontal Res.* 2019 Jun;54(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346038/>
30. Van Dyke TE, Dave S. Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 2005 Jan;7(1):3-7.



31. N N, M K. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front Immunol.* 2024 Aug 26;15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39253090/>
32. V TTT, C PM, T VP, T JS, L IT. The Promising Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Periodontal Disease via the Inhibition of Oxidative Stress Pathways: Updated Insights. *Antioxid (Basel).* 2020 Dec 12;9(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271934/>
33. C DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18673012/>
34. Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G, Ghidini C, Caporaso N, Vescovi PP, et al. Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2005 May;49(5):495–504.