

Papel do Resveratrol na prevenção e na progressão da Doença de Alzheimer

## **Role of Resveratrol in the prevention and progression of Alzheimer's Disease**

### **Alzheimer e Resveratrol**

\* Janaelma Cardoso Martins de Lemos  
\*\*Aída Bruna Camozzi

---

\* Graduanda do curso de Nutrição pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Rua Dr Adail Viana Santana, Qd Área lote 02, Setor Serra Dourada, condomínio residencial flora park aroeira casa 127. E-mail: Janaelma07@hotmail.com

\*\* Professora do Curso de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)

## RESUMO

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência na população idosa. A formação das placas de beta-amiloide tem sido amplamente relacionada à doença tornando-se alvo de estudos para diretrizes na busca de prevenção e tratamento da doença de Alzheimer. Sabendo que a prática alimentar associada ao estilo de vida pode ser fator que retarda o aparecimento e a progressão da doença de Alzheimer, esse trabalho busca evidências sobre a ação do resveratrol na sua prevenção e progressão. Trata-se de revisão de literatura nas bases de dados eletrônicas *Medline*, *Scielo*, *PubMed* e *Lilacs* utilizando os descritores doença de Alzheimer, resveratrol e demência. Após o processo de busca e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos que versavam sobre a capacidade antioxidante do composto bioativo, sua tolerância e a capacidade de melhorar a função cognitiva. Nesse trabalho foi possível verificar que o resveratrol tem importante ação neuro protetora e antioxidante reduzindo a ação das espécies reativas de oxigênio no processo de formação das placas de beta-amiloide, assim como foi possível identificar evidências sobre a tolerabilidade da suplementação do resveratrol. Entretanto resultados sobre a melhora da função cognitiva foram inconclusivos, havendo necessidade de novos estudos sobre o tema.

**Palavras chave:** Doença de Alzheimer. Resveratrol. Demência. Tratamento. Prevenção.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the elderly population, but there is no definitive treatment that leads to cure and health care today focused on prevention and improving the quality of life of the patient when the disease is already installed. The formation of amyloid beta plaques has been widely related to the disease becoming the target of studies for guidelines in the search for prevention and treatment of Alzheimer's disease. Knowing that eating practice associated with lifestyle can be a factor that slows the onset and progression of Alzheimer's disease, this work seeks evidence on the action of resveratrol in its prevention and progression. This is a literature review in the electronic databases *Medline*, *Scielo*, *PubMed* and *Lilacs* using the descriptors Alzheimer's disease, resveratrol and dementia. After the search process and application of the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected that focused on the antioxidant capacity of the bioactive compound, its tolerance and the ability to improve cognitive function. In this work it was possible to verify that resveratrol has important neuroprotective and antioxidant action reducing the action of reactive oxygen species in the process of formation of beta amyloid plaques, as it was possible to identify evidence on the tolerability of resveratrol supplementation, however results on the improvement of cognitive function were inconclusive, requiring further studies on the subject.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Resveratrol. Dementia. Treatment. Prevention

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, houve importante mudança no perfil da morbimortalidade da população brasileira, com o aumento dos óbitos causados por Doenças Crônicas degenerativas<sup>1</sup>. As doenças neurodegenerativas, se caracterizam pela progressiva perda da estrutura e função neuronal e vem nos últimos anos aumentando sua prevalência em todo o mundo, revelando-se na atualidade um grave problema humano, social e até econômico<sup>2</sup>.

A demência caracteriza-se como uma doença neurodegenerativa que afeta o hipocampo e avança para outras áreas do cérebro de maneira gradativa levando assim a danos irreversíveis e com consequências para todo o funcionamento cognitivo, e a principal causa de demência é a doença de Alzheimer (DA)<sup>3</sup>. O Alzheimer caracteriza-se pela alta prevalência, principalmente em pessoas idosas; e a deposição do peptídeo beta-amiloide nas células nervosas está diretamente relacionada ao desenvolvimento desta doença<sup>4</sup>.

A incidência de doenças neurodegenerativas está ligada ao envelhecimento da população mundial. Estima-se que 50 milhões de pessoas são acometidas por alguma forma de demência; e são esperados cerca de 10 milhões de novos diagnósticos por ano, sendo que 60% são devidos a DA. No Brasil estima-se que cerca de 1,7 milhões de idosos com demência, e uma prevalência de 1.036/100.000 habitantes<sup>5</sup>. Espera-se que esse número suba para quase 4 milhões de pessoas até 2050. Além disso, a taxa de mortalidade anual e o número de casos de DA têm aumentado exponencialmente no país a cada ano<sup>6</sup>.

As atividades de vida diária (AVD) sofrem comprometimento considerável quando se trata das doenças neurodegenerativas em especial a DA podendo resultar em custo anual de 17.964 dólares por paciente ao ano<sup>7</sup>. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde de 2018, o custo estimado para o tratamento de demências é de US\$ 1 trilhão em todo mundo<sup>8</sup>.

Ainda não existe nenhum protocolo sobre como prevenir a DA, porém, já se cogitam vários fatores de risco associados à demência. Embora existam fatores de risco imodificáveis, como os fatores genéticos ou a idade, muitos dos fatores de risco podem ser alterados por meio de mudanças no estilo de vida e/ou tratamentos médicos adequados<sup>9</sup>. Existe evidências de que o estresse oxidativo, as vitaminas relacionadas com o metabolismo da homocisteína, as gorduras e o álcool têm papel na patogênese da DA<sup>9</sup>.

Estudos mais recentes vêm relacionando alguns compostos bioativos com a prevenção e tratamento da DA. Nos últimos anos as propriedades de algumas substâncias bioativas têm sido amplamente estudadas. Estudo conduzido por Shishtar<sup>10</sup> e colaboradores, ao longo de quase 20 anos avaliou a dieta de 2801 pessoas, sendo analisada a ingestão de flavonoides, chegaram à conclusão que o consumo regular desses compostos bioativos reduziu em até quatro vezes o risco de demências e DA<sup>10</sup>.

Compostos bioativos são metabólitos secundários das plantas formados nas fases de crescimento e reprodução para diversos fins<sup>11</sup>. As substâncias bioativas são ou não nutrientes consumidos como parte de um alimento que possui ação específica no corpo humano<sup>12</sup>. Segundo estudos os compostos bioativos podem atuar auxiliando na prevenção de várias doenças entre elas a doença de Alzheimer<sup>13</sup>.

Entre os compostos bioativos encontram-se os polifenóis que são produtos aromáticos e compreendem conjuntos de componentes importantes e diversificados que compõem o metabolismo dos vegetais e podem ser divididos em várias classes de acordo com seu esqueleto carbônico, sendo hoje conhecidas mais de 8000 estruturas dos fitoquímicos<sup>13</sup>.

Dentre os polifenóis vale a pena ressaltar quatro deles que tem sido amplamente estudados e têm mostrado resultados relevantes quanto a neuroproteção: o resveratrol, a curcumina, a epigalocatequina e a isoflavona<sup>4</sup>.

A curcumina é normalmente usada no tratamento de doenças hepáticas, biliares, tosse e diabetes. Pesquisas têm apontado seu efeito neuroprotetor além de propriedades anti-inflamatórias e antiapoptóticas<sup>4</sup>.

A epigalo catequina galato é um polifenol amplamente encontrado no chá verde, que tem demonstrado um potencial neuroprotetor. Estudos sugerem que o consumo regular do chá possui propriedade antioxidante o que previne o dano neural causado por radicais livres<sup>4</sup>.

A isoflavona presente na soja apresenta-se também como composto bioativo que atua desacelerando a progressão da DA como inibidor de colinesterase diminuindo e estresse oxidativo na presença de radicais livres e moléculas de lipídios e diminuindo o dano à célula<sup>14</sup>.

O resveratrol é um composto fenólico que tem sido associado a neuroproteção e a sobrevivência das células nervosas, aumentando a liberação do fator neurotrófico de células glicais (GDNF), apresentam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e são amplamente encontrados no amendoim, vinho e suco de uva<sup>4</sup>.

O resveratrol faz parte dos estilbenos, ou seja, este é um polifenol não flavonoide que tem como principais órgãos alvo os rins e o fígado<sup>4</sup>. Segundo Turner *et al.*<sup>15</sup> em seus estudos clínicos, a ingestão de 500mg/dia de resveratrol foi bem tolerada e não apresentou efeitos adversos, além disso mostrou uma leve redução da resposta neuroinflamatória. A relação do resveratrol e o tratamento da DA vem sendo largamente explorada, pois tem se colocado como um viés promissor na área de estudo nutracêutica, além disso os meios de extração do resveratrol e as suas formas de aplicação na DA ainda não apresentam um consenso literário<sup>16</sup>.

Em estudos recentes percebe-se estabilização ou mesmo redução na incidência de demência nos países desenvolvidos, associada à melhoria do estilo de vida e redução das doenças vasculares, levando também a uma redução da mortalidade<sup>17</sup>.

Sabendo que a prática alimentar associada ao estilo de vida podem ser fatores que retardam o aparecimento e a progressão da DA, e portanto, esse trabalho busca evidências sobre a ação do resveratrol na prevenção e na progressão da DA.

## MÉTODOS

Esse estudo realizou uma revisão de literatura sobre o papel do resveratrol na prevenção e na progressão da DA. A revisão foi realizada nas bases de dados eletrônicas *National Library of Medicine* (Medline, USA), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo, Brasil), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs, Brasil) e foram utilizadas palavras-chave combinadas entre si: alzheimer e resveratrol. A pesquisa foi composta por estudos publicados em língua portuguesa e inglesa durante o período compreendido entre 2015 e 2024.

Foram incluídos os artigos realizados com humanos de ambos os sexos, sem conflitos de interesse. Foram excluídos, os estudos de revisão de literatura, feitos em animais e aqueles que foram publicados antes do período proposto, assim como artigos que não possuíam textos completos ou que declararam conflitos de interesse.

Após utilizados os filtros de busca foi realizada a leitura dos títulos dos artigos encontrados nesse momento inicial. Os artigos selecionados nesse primeiro processo de seleção passaram para a segunda fase, em que foi feita a leitura dos resumos. Os artigos

que passaram nessa segunda fase foram lidos na íntegra. Em todas as etapas de seleção foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Ao final, foram excluídos os artigos duplicados e os artigos que restaram desse processo de seleção compuseram essa revisão de literatura.

## RESULTADOS

Durante o processo de busca dos artigos utilizando os descritores e o filtro do período de publicação foram identificados 245 artigos. No processo de seleção com a leitura de títulos e resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram excluídos 214 artigos, resultando 31 artigos. Na leitura dos artigos na íntegra e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e retirada das duplicatas foram excluídos 21 artigos, resultando 10 artigos, para análise. No quadro 01 estão detalhados os artigos selecionados.

Quadro 1. Estudos selecionados para a revisão de literatura.

Autor, ano	Objetivo	Métodos	Resultados
Turner <i>et al.</i> , 2015 <sup>15</sup>	Examinar a segurança e tolerabilidade do resveratrol durante 52 semanas.	Estudo de 52 semanas com 119 participantes randomizados em placebo ou resveratrol 500 mg por via oral uma vez ao dia (com aumento da dose em incrementos de 500 mg a cada 13 semanas, terminando com 1.000 mg duas vezes ao dia).	Os eventos adversos mais comuns: náusea, diarreia e perda de peso. Os níveis de A $\beta$ diminuíram mais no grupo placebo do que no grupo tratado com resveratrol. A perda de volume cerebral foi aumentada pelo tratamento com resveratrol em comparação com o placebo
Moussa, <i>et al.</i> , 2017 <sup>18</sup>	Levar a novas terapias para adiar ou prevenir doenças do envelhecimento incluindo DA	Estudo de 52 semanas com 38 pessoas com DA confirmada (N = 19 tratados com resveratrol e N = 19 tratados com placebo). Via oral com 1g duas vezes ao dia	atenuou declínios nas pontuações do MEEM, diminuiu alterações nas pontuações de ADL (ADCS-ADL) diminuiu níveis de A $\beta$ 42 no LCR durante o ensaio de 52 semanas. não alterou os níveis de proteína tau.
Lee, Torosyan, Silverman; 2017 <sup>19</sup>	Avaliar sistematicamente os efeitos das uvas no metabolismo cerebral regional.	Estudo de 6 meses com dez indivíduos com leve declínio cognitivo (N=5 formulação ativa da uva via oral e N= 5 placebo) O desempenho cognitivo foi medido através de avaliações neuropsicológicas realizadas no início do	Em contraste com os participantes que tomaram a formulação ativa de uva, que não apresentaram declínio significativo no metabolismo, o braço placebo sofreu declínio metabólico significativo. Não foram observadas diferenças significativas nas pontuações da bateria de testes neuropsicológicos entre os

		estudo e 6 meses após o início da terapia.	dois grupos. No entanto, o metabolismo no córtex parietal superior direito e no córtex temporal anterior inferior esquerdo foi correlacionado com melhorias na atenção/memória de trabalho.
Chiang Nicol, Cheng, 2018 <sup>20</sup>	Avaliar os mecanismos neuroprotetores do resveratrol em células-tronco embrionárias humanas (hNSCs) expostas a A $\beta$ .	hNSCs com formação de placas A $\beta$ tratadas durante 72 horas com resveratrol.	Revelaram o efeito neuroprotetor do resveratrol, anti-inflamatório e mecanismos antioxidantes pode prevenir ou reverter a patogênese da DA.
Zhu <i>et al.</i> , 2018 <sup>21</sup>	Avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia de uma preparação oral de <u>resveratrol</u> , glicose e malato (RGM) em retardar a progressão DA.	Estudo com 39 pacientes com DA leve a moderada. Foi dada uma preparação de 15ml sendo 5g de dextrose, 5g de malato e 5g de resveratrol via oral ou placebo durante 1 ano.	Demonstrou menor deterioração neurocerebral no grupo tratado com a preparação do que o grupo de controle; no entanto, nenhuma das pontuações de mudança alcançou significância estatística.
Moran <i>et al.</i> , 2018 <sup>22</sup>	Investigar o impacto de uma intervenção de seis meses com suplemento nutricional com vários ingredientes contendo ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 vitamina D, resveratrol e proteína de soro de leite, na função cognitiva em idosos irlandeses.	Trinta e sete idosos comunitários com função cognitiva normal foram designados para o placebo (n= 17) ou intervenção (n= 20) com suplemento nutricional durante 6 meses.	Não foram observadas diferenças significativas na função cognitiva geral ou nos domínios cognitivos compostos entre os grupos ao longo do tempo. O grupo de intervenção demonstrou redução no tempo de conclusão da tarefa nos acompanhamentos de três e seis meses, indicando melhor desempenho.
Cosín-Tomás <i>et al.</i> , 2019 <sup>23</sup>	Investigar o papel do RV e do selênio (Se) na redução de espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas após uma lesão oxidativa.	Linfócitos imortalizados de pacientes com DA moderada. Os pacientes com DA encontravam-se em estágio moderado da doença	Este estudo apoia o RV como um composto poderoso, com efeitos mais consistentes e robustos em relação aos antioxidantes e transcricionais. Confirma ainda que o RV pode ser um potente agente protetor e um indutor de resiliência contra o envelhecimento e a DA.
Al-Edresi <i>et al.</i> , 2020 <sup>24</sup>	Investigar a capacidade do resveratrol de inibir a agregação do peptídeo pela ruptura da estrutura A $\beta$ e relatar um novo	Incubação de 10 dias do peptídeo A $\beta$ com resveratrol.	O tratamento do peptídeo A $\beta$ com o polifenol resveratrol causou fragmentação e preveniu a toxicidade mediada pelo peptídeo A $\beta$

	mecanismo de fragmentação do peptídeo A $\beta$ mediada pelo resveratrol.		
Jang <i>et al.</i> , 2021 <sup>25</sup>	Demonstrar os potenciais efeitos colaterais do resveratrol na DA.	Tratadas 293 células com várias doses de resveratrol e examinamos a viabilidade celular e os níveis de A $\beta$ residual	O tratamento com dose média de resveratrol durante 24 h aumentou inesperadamente a produção de A $\beta$ , mas concentrações mais elevadas ou durações de tratamento mais curtas não o fizeram.
Cardoso, 2022 <sup>26</sup>	Verificar se o perfil antioxidante do resveratrol permanece o mesmo em leucócitos de doadores com Alzheimer (acima de 60 anos).	Participantes acima de 60 anos com DA selecionados por triagem de prontuários de ambos os sexos. O sangue foi submetido a estímulo com resveratrol na concentração de 5 $\mu$ M	O resveratrol apesar de atuar no grupo com Alzheimer teve seu poder antioxidante reduzido, no combate a ROS e ao RNS, comparado ao grupo sem a doença.

#### Legenda de Siglas

- MEEM - miniexame estado mental
- LCR – líquido cefalorraquidiano
- ADCS-ADL - estudo cooperativo da doença de Alzheimer-atividade de vida diária
- A $\beta$  – proteína beta-amiloide
- hNSCs - células-tronco embrionárias humanas
- RGM - preparação oral de resveratrol, glicose e malato
- RV – resveratrol
- ROS – espécies reativas de oxigênio
- RNS – espécies reativas de nitrogênio
- SE selênio

## DISCUSSÃO

Estudos com resveratrol que objetivaram avaliar melhora na função cognitiva apresentaram resultados promissores, entretanto a maioria não apresentou diferenças significativas quando comparados com o grupo placebo.

Segundo Moussa *et al.*<sup>18</sup> em estudo conduzido durante 52 semanas as 19 pessoas tratadas com resveratrol demonstraram uma redução nas suas pontuações no Miniexame do Estado Mental (MEEM), porém quando avaliados os escores de ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living) o declínio foi duas vezes maior no grupo placebo ao final das 52 semanas de estudo. Dados encontrados por Moran *et al.*<sup>22</sup> corroboram com os dados já demonstrados, sendo que dos 37 idosos participantes da pesquisa 20 receberam suplemento nutricional misto contendo resveratrol e foram avaliados após 3 e 6 meses de intervenção e o grupo que recebeu suplemento nutricional contendo resveratrol apresentou melhor desempenho no teste *Stroop Color-Word Time*, que avalia a atenção seletiva e aspectos de funções executivas,

como flexibilidade cognitiva e suscetibilidade a interferência, relacionadas às disfunções do lobo frontal. Os pacientes tratados com resveratrol apresentaram tempo de conclusão de tarefas reduzido.

Vale ressaltar que em ambos os estudos a suplementação de resveratrol apresentou resultados benéficos quando comparados ao grupo placebo<sup>18,22</sup> mas no estudo conduzido por Moran *et al.*<sup>22</sup> não foram achadas diferenças significativas nas funções cognitivas ao longo do estudo.

Pesquisa conduzida por Lee, Torosyan e Silverman<sup>19</sup> com 10 indivíduos com leve declínio cognitivo buscou avaliar os efeitos da formulação ativa da uva no metabolismo cérebro regional durante 6 meses, demonstrou que os indivíduos que consumiram a formulação ativa da uva não sofreram declínio metabólico significativo sendo ainda correlacionadas a melhorias na atenção e memória desses indivíduos, porém esse estudo não encontrou diferenças significativas nas pontuações dos testes neuropsicológicos.

Na pesquisa de Zhu *et al.*<sup>21</sup> conduzida com 39 participantes com DA durante 01 ano, a suplementação de resveratrol foi combinada a dextrose e ao malato verificou-se uma menor deterioração neural no grupo tratado com suplemento, mas não houve mudança significativa nas pontuações dos testes de Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - subescala cognitiva, MEEM, Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer - Escala de Atividades da Vida Diária ou Inventário Neuropsiquiátrico.

Alguns artigos mostram que o resveratrol apresenta papel neuroprotetor e antioxidante reduzindo a ação das espécies reativas de oxigênio (ROS) no processo de formação das placas de beta-amiloide<sup>20,21,23</sup>.

No estudo conduzido por Cardoso<sup>26</sup> onde os leucócitos de pacientes com DA foram submetidos ao estímulo com resveratrol, percebeu-se um efeito antioxidante no combate as ROS e as Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS) quando comparado aos leucócitos do grupo sem a DA.

No estudo de Chiang, Nicol e Cheng<sup>20</sup> foram usadas células-tronco embrionárias humanas com formação de placas de beta-amiloide (A $\beta$ ) e adicionado resveratrol ao meio de cultivo em concentração de 20ng/ml. O estudo revelou um efeito neuroprotetor e antioxidante do resveratrol. Pesquisa de AL-Edresi *et al.*<sup>24</sup> corroboram com os dados anteriores e demonstra em sua pesquisa, onde foi feita a aplicação do resveratrol diretamente nas placas do peptídeo A $\beta$ , a fragmentação do peptídeo A $\beta$  e a prevenção da toxicidade do peptídeo A $\beta$  após 10 dias de incubação do peptídeo A $\beta$  com resveratrol.

Segundo Cosín-Tomás *et al.*<sup>23</sup> que avaliaram o papel do resveratrol e do selênio na redução da ROS utilizando linfócitos de pacientes com DA moderada concluíram que o uso de resveratrol apresentou poder antioxidante consistente quando comparado aos antioxidantes tradicionais como o selênio. Este estudo apontou ainda o resveratrol como agente protetor do envelhecimento e da DA.

Vale ressaltar que estes estudos têm apoiado o poder antioxidante do resveratrol na DA demonstrando assim uma alternativa para novos estudos para o enfrentamento dessa doença<sup>20,23,26</sup>.

Avaliar a segurança e tolerabilidade do uso do resveratrol é imprescindível, haja vista, que estudos têm demonstrado seu efeito antioxidante e sinais de melhora da avaliação cognitiva dos grupos tratados com resveratrol quando comparados ao grupo controle<sup>15</sup>.

Na pesquisa de Turner *et al.*<sup>15</sup> o tratamento com altas doses de resveratrol por um longo período foi considerado seguro e bem tolerado, os efeitos adversos comuns foram náusea e diarreia. Este estudo apontou uma diminuição no Índice de Massa Corporal (IMC) do grupo tratado com resveratrol quando comparado ao grupo placebo, que apresentou leve ganho de peso. Já no grupo tratado com resveratrol houve perda de peso.



Por outro lado, os níveis de A $\beta$  diminuíram mais no grupo placebo que também apresentou menor perda de volume cerebral quando comparado ao grupo tratado com resveratrol<sup>15</sup>.

Em estudo conduzido por Jang *et al.*<sup>25</sup> o tratamento de 293 células durante 24 horas aumentou inesperadamente a produção de A $\beta$ , porém quando essas células foram tratadas num período de 6 a 8 horas não houve aumento na produção de A $\beta$  assim como quando foram usadas doses mais altas de resveratrol (50– 100  $\mu$ M de resveratrol).

Desta forma, pôde-se considerar o tratamento oral com resveratrol seguro e bem tolerado. A dosagem usada nas pesquisas de Turner *et al.*<sup>15</sup> e Zhu *et al.*<sup>21</sup> foram respectivamente de 1000mg duas vezes ao dia e de 5g uma vez ao dia, em ambos os efeitos adversos comuns apresentados foram náuseas e diarreia<sup>15,21</sup>.

## CONCLUSÃO

Foi possível verificar que o resveratrol tem importante ação neuroprotetora e antioxidante reduzindo a ação das espécies reativas de oxigênio (ROS) no processo de formação das placas de beta-amiloide, assim como foi possível identificar evidências sobre a tolerabilidade do resveratrol, entretanto resultados sobre a melhora da função cognitiva foram inconclusivos. A quantidade limitada de estudos demonstra a necessidade de novas pesquisas a fim de elucidar não só o mecanismo de ação do resveratrol com também estabelecer um consenso sobre a dosagem, melhor período para início do uso do resveratrol.

Sugere-se então que novas pesquisas sejam desenvolvidas com pacientes com DA com suplementação de resveratrol para elucidação de sua atuação no tratamento dessa doença e compreensão do mecanismo de atuação na sua prevenção.

## REFERÊNCIAS

1. Martins TC, Silva JH, Máximo GD, Guimarães RM. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Cienc Amp Saude Coletiva* [Internet]. Out 2021 [citado 2 abr 2024];26(10):4483-96. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.10852021>
2. JPND Neurodegenerative Disease Research [Internet]. O quê? - JPND Neurodegenerative Disease Research; [citado 4 mar 2024]. Disponível em: <https://www.neurodegenerationresearch.eu/pt-pt/o-que-e-uma-doenca-neurodegenerativa/>.
3. Rayanne P, Veras L, Leitão JMS de R. Assistência farmacêutica na Doença de Alzheimer. *RSD* [Internet]. 17 de outubro de 2021 [citado em 2 de abril de 2024];10(13):e385101321247. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21247>
4. Ayaz M, Mosa OF, Nawaz A, Hamdoon AA, Elkhalfifa ME, Sadiq A, Ullah F, Ahmed A, Kabra A, Khan H, Murthy HC. Neuroprotective potentials of Lead phytochemicals against Alzheimer's disease with focus on oxidative stress-mediated signaling pathways: Pharmacokinetic challenges, target specificity, clinical trials and future perspectives. *Phytomedicine* [Internet]. Dez 2023 [citado 14 maio 2024];155272. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155272>

5. Gauthier S, Servaes S, Morais J, Webster C, Rosa-Neto P. Input of neurologists to the world Alzheimer report 2021 on the diagnosis of dementia. *J Neurol Sci* [Internet]. Dez 2023 [citado 2 abr 2024];455:121394. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.121394>
6. Inscer [Internet]. Brasil pode ter 4 milhões de pessoas com Alzheimer em 2050, projeta estudo inédito - Inscer; 14 abr 2021 [citado 14 maio 2024]. Disponível em: <https://inscer.pucrs.br/br/brasil-pode-ter-4-milhoes-de-pessoas-com-alzheimer-em-2050-projeta-estudo-inedito#:~:text=Brasil%20pode%20ter%204%20milh%C3%B5es,2050,%20projeta%20estudo%20inedito%20-%20Inscer>
7. Gorzoni ML, Pires SL. Aspectos clínicos da demência senil em instituições asilares. *Arch Clin Psychiatry (Sao Paulo)* [Internet]. 2006 [citado 2 abr 2024];33(1):18-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-60832006000100003>
8. Senado Federal [Internet]. Criação da Política de Enfrentamento ao Alzheimer é defendida em audiência; 16 out 2023 [citado 14 maio 2024]. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2023/10/16/criacao-da-politica-de-enfrentamento-ao-alzheimer-e-defendida-em-audiencia>
9. Machado AP, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM. Neuroinflamação na doença de alzheimer. *Rev Bras Mil Cienc* [Internet]. 3 fev 2020 [citado 2 abr 2024];6(14). Disponível em: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.33>
10. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Jacques PF. Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 22 abr 2020 [citado 2 abr 2024];112(2):343-53. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa079>
11. Karimi A, Kazemi M, Samani SA, Simal-Gandara J. Bioactive compounds from by-products of eggplant: Functional properties, potential applications and advances in valorization methods. *Trends Food Sci Amp Technol* [Internet]. Jun 2021 [citado 14 maio 2024];112:518-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.027>
12. ANVISA. Substâncias Bioativas — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Out. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas-arquivos/substancias-bioativas/view>. Acesso em: 21 maio 2024.
13. Ramos ALCC, García YM, Oliveira AF, Paula ACCFF, Lemos EEP, Reina LDCB, Silva MR, Augusti R, Araújo RLB, Melo JOF. Análise de compostos bioativos em alimentos utilizando espectrometria de massas por paper spray – uma breve revisão de literatura. *Cienc Agrar*. 2021;1:219-33.
14. Moraes GV, Jorge GM, Gonzaga RV, Santos DA. Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. *Res Soc Dev* [Internet]. 25 out 2022 [citado 14 maio 2024];11(14):e238111436225. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36225>

15. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, Brewer JB, Rissman RA, Raman R, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015 Oct 20;85(16):1383-91. doi: 10.1212/WNL.0000000000002035. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26362286; PMCID: PMC4626244.
16. Silva JD, Rodrigues JR, Oliveira MB, Silva SM, Souza KS, Silva MR, Araújo LC, Pereira ES, Bezerra AÂ, Ferreira GD, Barros AV. Influência do resveratrol no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão da literatura. *Res Soc Dev [Internet]*. 25 ago 2022 [citado 14 maio 2024];11(11):e373111133679. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33679>
17. Santos CD, Bessa TA, Xavier AJ. Fatores associados à demência em idosos. *Cienc Amp Saude Coletiva [Internet]*. Fev 2020 [citado 2 abr 2024];25(2):603-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.02042018>
18. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, Turner RS. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2017 Jan 3;14(1):1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0. PMID: 28086917; PMCID: PMC5234138.
19. Lee J, Torosyan N, Silverman DH. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. *Exp Gerontol*. 2017 Jan;87(Pt A):121-128. doi: 10.1016/j.exger.2016.10.004. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856335.
20. Chiang MC, Nicol CJ, Cheng YC. Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid- $\beta$ -induced inflammation and oxidative stress. *Neurochem Int*. 2018 May;115:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.002>
21. Zhu CW, Grossman H, Neugroschl J, Parker S, Burden A, Luo X, Sano M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: A pilot study. *Alzheimers Amp Dement [Internet]*. Jan 2018 [citado 14 maio 2024];4(1):609-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.09.009>.
22. Moran, C., Scotto di Palumbo, A., Bramham, J. *et al*. Efeitos de uma intervenção de suplemento nutricional com vários ingredientes de seis meses de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, vitamina D, resveratrol e proteína de soro de leite na função cognitiva em adultos mais velhos: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado. *J Prev Alzheimer Dis* **5**, 175–183 (2018). <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.11>
23. Cosín-Tomàs, Senserrich, Arumí-Planas, Alquézar, Pallàs, Martín-Requero, Suñol, Kaliman, Sanfeliu. Role of resveratrol and selenium on oxidative stress and expression of antioxidant and anti-aging genes in immortalized lymphocytes from

- alzheimer's disease patients. *Nutrients* [Internet]. 31 jul 2019 [citado 9 abr 2024];11(8):1764. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11081764>
24. Al-Edresi S, Alsalahat I, Freeman S, Aojula H, Penny J. Resveratrol-mediated cleavage of amyloid  $\beta$ 1–42 peptide: potential relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. Out 2020 [citado 9 abr 2024];94:24-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.012>
25. Jang BG, Lee J, Choi B, Koh YH, Kim MJ. Unexpected beta-amyloid production by middle doses of resveratrol through stabilization of APP protein and AMPK-mediated inhibition of trypsin-like proteasome activity in a cell model of Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol* [Internet]. Jun 2021 [citado 8 abr 2024];152:112185. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112185>
26. Cardoso LD. Doença de Alzheimer: modificação na funcionalidade e na capacidade antioxidante do resveratrol pela alteração nas vias de sinalização celular SIRT1 e AMPk. 2021.