

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

DAIENE SANTOS BUGLIO

**USO DE RESVERATROL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MARILIA

2021

DAIENE SANTOS BUGLIO

**USO DE RESVERATROL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho
Coorientadora: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

MARÍLIA

2021

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Daiene Santos Buglio

Data: 20 / 08 / 2021

Buglio, Daiene Santos

Uso de Resveratrol no Comprometimento Cognitivo Leve e na Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática / Daiene Santos Buglio - Marília: UNIMAR, 2021.

52f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2021.

Orientação: Prof^ª. Dr^ª. Sandra Maria Barbalho

1. Comprometimento Cognitivo Leve 2. Demência 3. Mal de Alzheimer 4. Polifenóis I. Buglio, Daiene Santos

CDD

– 616.831

FOLHA DE APROVAÇÃO

DAIENE SANTOS BUGLIO

USO DE RESVERATROL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: ____/____/_____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

“Morre lentamente quem se transforma em escravo do hábito, repetindo todos os dias os mesmos trajetos, quem não muda de marca, não se arrisca a vestir uma nova cor ou não conversa com quem não conhece.

(...) Morre lentamente quem evita uma paixão, quem prefere o negro sobre o branco e os pontos sobre os “is” em detrimento de um redemoinho de emoções, justamente as que resgatam o brilho dos olhos, sorrisos dos bocejos, corações aos tropeços e sentimentos.

(...) Morre lentamente quem não viaja, quem não lê, quem não ouve música, quem não encontra graça em si mesmo.

Morre lentamente quem destrói o seu amor-próprio, quem não se deixa ajudar.

Morre lentamente, quem passa os dias queixando-se da sua má sorte ou da chuva incessante.

Morre lentamente, quem abandona um projeto antes de iniciá-lo, não pergunta sobre um assunto que desconhece ou não responde quando lhe indagam sobre algo que sabe.

Evitemos a morte em doses suaves, recordando sempre que estar vivo exige um feito muito maior que o simples fato de respirar.

Somente a ardente paciência fará com que conquistemos uma esplêndida felicidade”.

(Martha Medeiros)

Por evitarem que eu “morresse lentamente”, meus pais Cleide A. S Buglio e Onevaldo Buglio Cervantes, este trabalho é dedicado exclusivamente à vocês!

AGRADECIMENTOS

“Porque sou Eu quem conhece os planos que tenho para vocês, diz o Senhor. (...) Planos de dar a vocês esperança e um futuro.” (Jeremias 29:11)

Quão abençoados somos, quando durante nossa caminhada somos permitidos encontrar e adentrar na vida de pessoas de raras belezas e inteligências ímpares.

À você minha orientadora Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho: “todo o amor que houver nesta vida”! (Cazuza)

Ao casal Prof. Dr. Adriano e Prof. Dra. Ellen, ao Prof. Dr. Marcelo Dib, gratidão por todo carinho, empenho e atenção a este projeto e a mim.

“Viver é sempre dizer aos outros que eles são importantes” (Chico Xavier).

Papai e mamãe obrigada por acreditarem e investirem suas possibilidades confiando no meu desabrochar.

Meu filho Raphael, talvez eu desconhecesse o real significado do incondicional, até você chegar a mim! Perdoe-me pelos meus momentos de ausência! Tenha aqui, um exemplo de amor e dedicação ao estudo, à cultura e à profissão.

Minha família, como é bom sentir a torcida de vocês a cada conquista.

Um agradecimento especial dedico à Profa. Dra. Daniela Vieira Buchaim, Coordenadora do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais da UNIMAR e ao Prof. Dr. Rogério Leoni Buchaim, ex-Coordenador do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais da UNIMAR. Obrigada por toda competência e carinho com os quais conduzem o Mestrado.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

a todos meus sinceros agradecimentos!

USO DE RESVERATROL NO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO: O envelhecimento é um dos principais fatores de risco para a maioria das doenças, incluindo câncer, distúrbios cardiovasculares e alterações neurodegenerativas, como comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA). Estudos indicam que a suplementação com resveratrol pode melhorar a função cerebrovascular, cognição e reduzir o risco de desenvolver demência. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar os efeitos do resveratrol sobre o Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer (DA). As bases de dados MEDLINE-PubMed, Cochrane e EMBASE foram usadas para realizar a pesquisa, e as diretrizes do PRISMA foram seguidas para conduzir a seleção dos estudos. Cinco estudos preencheram os critérios de elegibilidade, três com DA e dois com CCL. Em pacientes com DA, o uso de resveratrol reduz os níveis da proteína A β , melhora o volume cerebral, melhora os escores do *mini mental test* e interfere positivamente nas pontuações dos escores da DA. Em pacientes com CCL, este polifenol previne o declínio nos *Volumes Padrão de Interesse* e aumenta a conectividade funcional em repouso. O resveratrol pode ativar a sirtuina e pode inibir a Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), a 5-lipoxigenase e o Fator Nuclear- κ B (NF- κ B), resultando na inativação das vias pró-inflamatórias. Também está associado ao aumento dos níveis de IL-10 e redução do interferon- γ e IL-17. Tanto os efeitos antiinflamatórios quanto os antioxidantes podem estar associados à prevenção de doenças neurodegenerativas, manutenção e recuperação dessas condições diretamente relacionadas à inflamação e estresse oxidativo. Os resultados desta revisão sistemática sugerem que o uso de resveratrol pode trazer efeitos benéficos aos pacientes com CCL ou DA, porém, mais estudos são necessários para se estabelecer as doses e a melhor forma farmacêutica a ser utilizada.

Palavras-chave: Polifenóis; Resveratrol; Mal de Alzheimer; Comprometimento Cognitivo Leve, Demência.

USE OF RESVERATROL IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Aging one of the leading risk factor for most diseases, including cancer, cardiovascular disorders, and neurodegenerative alterations, such as mild cognitive impairment (CCL) and Alzheimer's Disease (AD). Studies have indicated that supplementation with resveratrol might improve cerebrovascular function, cognition and reduces the risk of developing dementia. Thus, the aim of this systematic review was to assess the effects of resveratrol on CCL and AD. MEDLINE-PubMed, Cochrane, and EMBASE were used to perform the search, and PRISMA guidelines were followed to conduct the search. Five studies met the eligible criteria, three with AD and two with CCL. In AD patients, the use of resveratrol reduces A β levels, improves brain volume, reduces mini-mental test examination, and interferes with AD scores. In patients with CCL, this polyphenol prevents decline in Standard Volumes of Interest and increases the Resting-state Functional Connectivity. Resveratrol can activate the human silent information regulator 2 / sirtuin 1 (Sirt-1) and can inhibit the Ciclo-oxygenase-2 (COX-2), 5-lipoxygenase, and Nuclear Factor- κ B (NF- κ B), resulting in the reduction of the pro-inflammation pathways. It is also associated with the increase in the levels of IL-10 and reduction of interferon- γ and IL-17. Both anti-inflammatory and antioxidant effects can be associated with preventing neurodegenerative diseases, maintenance, and recovery of these conditions directly related to inflammation and oxidative stress. We suggest that the use of resveratrol can bring beneficial effects to patients with CCL or AD.

Keywords: Resveratrol; Alzheimer's Disease; Mild Cognitive Impairment; Dementia

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma baseado nas diretrizes do PRISMA (Moher et al, 2009).....20
- Figura 2** - Os efeitos do envelhecimento, estilo de vida, derrames isquêmicos e fatores genéticos no cérebro, resultando em diminuição do volume do córtex, memória e levando a uma baixa qualidade de vida.....26
- Figura 3** - Estrutura química e efeitos gerais do Resveratrol que podem estar relacionados à melhora da cognição e funções cerebrais.....31
-

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Uso do Resveratrol na Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve.....21

Tabela 2 - Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO	16
3. MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41



1. INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

A tendência atual é que a população mundial envelheça cada vez mais, e a expectativa é que em 2050, a população global chegará a quase 10 bilhões de pessoas e que a faixa etária predominante será de pessoas com mais de 60 anos. Embora o aumento da expectativa de vida seja comemorado, o envelhecimento afeta o cérebro e a cognição. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de pessoas acometidas com demência no mundo era de aproximadamente 47.47 milhões em 2015, e estima-se que esse número triplicará até 2050, atingindo 135.46 milhões de pessoas. Isso decorre do aumento da longevidade, que, desde 1950, aumentou em 20 anos. A maior prevalência é em mulheres, a incidência de demência segundo a faixa etária dobra a cada 5,9 anos. O número de doentes aumenta de 3,1 em cada 1000 pessoas com 60-64 anos para 175 em cada 1000 pessoas com mais de 95 anos. Sendo assim, o impacto econômico e social dessa síndrome é enorme, com um custo global total de 604 bilhões de dólares em 2010, o que equivale a 1% do PIB mundial (PETERS, 2006; WAHL et al., 2019; MONTAL et al., 2020; HE et al., 2021; RUGGIANO et al., 2021).

O envelhecimento é um fator de risco essencial para muitas doenças, incluindo câncer, distúrbios cardiovasculares e doenças neurodegenerativas, como demência, uma condição chamada Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e a Doença de Alzheimer (DA). Avaliações cognitivas realizadas em indivíduos idosos mostram que o envelhecimento é um processo que traz diversas alterações cognitivas, especialmente na memória. O Sistema Nervoso Central (SNC), responsável por funções biológicas, sensoriais, motoras, e psíquicas, é o sistema biológico mais afetado pelo processo de senilidade. Diminutas alterações cognitivas durante a senescência são comuns. Observam-se declínios na memória de trabalho e nas funções executivas, bem como na memória espacial. Ainda, em condições menores, pode haver mudanças na velocidade de processamento e atenção. A tomada de decisão e o raciocínio alterados e lenificados também se relacionam com o avançar da idade. Em comum, os processos celulares e metabólicos avançam rapidamente com a idade, e apresentam redução do reparo do DNA, a eliminação anormal de resíduos moleculares; disfunção mitocondrial; o dano oxidativo, a desregulação neuronal do cálcio, a resposta prejudicada ao estresse e à inflamação (ABDUL-LATIF et al., 2021; HANSSON, 2021; ZHAO et al., 2021).

A Doença de Alzheimer de início tardio (LOAD) é a forma mais prevalente de demência e corresponde à deterioração da memória e outros domínios cognitivos que levam à morte dentro de 3 a 9 anos após o diagnóstico (QUERFURTH e LAFERLA, 2010; ESQUERDA-CANALS et al., 2017; HØGH, 2017). Das mais de 50 milhões de pessoas apresentando

demência em todo o mundo, 60 a 70% são diagnosticadas com Doença de Alzheimer (DA) (quase 6 milhões de pessoas com mais de 65 anos apresentam esta condição na América), e a incidência dessa condição dobra a cada cinco anos. Alguns estudos mostraram que existem 1.275 novos casos por ano por 100.000 pessoas com mais de 65 anos (QUERFURTH e LAFERLA, 2010; NORTON et al., 2014; SOLOMON et al., 2014; KIVIPELTO et al., 2018; RAMLI et al., 2020; COSTA e PÁEZ, 2021; QIAO et al., 2021).

Além disso, os tratamentos farmacológicos para as doenças neurodegenerativas são sintomáticos, com baixos efeitos nas medidas da função cognitiva, e os medicamentos disponíveis não bloqueiam o progresso da demência; não inibem a degeneração neuronal e não interferem diretamente na fisiopatologia da doença. Outros pontos a serem considerados referem-se ao alto custo das medicações convencionais, à falta de responsividade de muitos pacientes e aos inúmeros efeitos adversos provocados pelas drogas convencionais. Por esses motivos, outras terapias têm sido consideradas para a manutenção e promoção da saúde, ou como abordagem terapêutica em pessoas idosas. Essas terapias podem contribuir para o bem-estar e a prevenção de diversas condições do envelhecimento, inclusive aquelas relacionadas aos distúrbios cognitivos e outras doenças crônicas. Neste contexto, o resveratrol (RSV) tem se mostrado como um composto promissor na abordagem terapêutica de doenças neurodegenerativas (AGATONOVIC-KUSTRIN et al., 2018; NGUYEN et al., 2020; MIZIAK et al., 2021; YANG et al., 2021).

O RSV é um composto polifenol comumente encontrado no vinho tinto e em frutas vermelhas. É um dos compostos naturais mais investigados na pesquisa do envelhecimento. RSV é associado à melhoria das condições cardiometabólicas e aumento de longevidade em organismos vivos (NOVELLE et al., 2015; WAHL et al., 2018; BARBALHO et al., 2020; CHANG et al., 2020). Estudos com humanos indicaram que a suplementação com este polifenol pode melhorar a cognição e diminuir o risco de desenvolver demência (EVANS et al., 2016). Outros estudos em humanos mostraram que melhora a imunidade, reduz marcadores de neuroinflamação e estresse oxidativo e diminui a progressão de doenças neurodegenerativas. Sendo assim, alguns autores têm mostrado que o RSV tem potencial para retardar e auxiliar na abordagem terapêutica de doenças neurodegenerativas como o CCL e a DA (MOUSSA et al., 2017; KUMAR et al., 2020; PYO et al., 2020; SANTOS et al., 2020; GRIÑÁN-FERRÉ et al., 2021).



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos do resveratrol composto sobre o Comprometimento Cognitivo Leve e a Doença de Alzheimer.



3. MÉTODOS



3. MÉTODOS

Questão Focal

A questão focal para esta revisão foi “O resveratrol promove efeitos benéficos no Comprometimento Cognitivo Leve ou na doença de Alzheimer”?

Fontes de dados

Para esta revisão, foram utilizados os bancos de dados MEDLINE-PubMed, Cochrane e EMBASE seguindo as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis) (MOHER et al., 2009). A realização deste estudo foi registrada PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas) sob o número de registro CRD42020221182.

Como critérios de inclusão, a pesquisa utilizou Ensaios Clínicos Randomizados (ECR). A combinação de termos foi “Comprometimento Cognitivo Leve ou Demência ou Demência Vasculiar ou Doença de Alzheimer e Resveratrol”.

Com base nas referências resultantes dessas palavras-chave, construiu-se o fluxograma (Figura 1) que mostra a seleção dos ECR e a inclusão e exclusão dos estudos.

Crítérios de elegibilidade e seleção de estudos

Esta pesquisa incluiu ensaios clínicos randomizados que discutiram o uso do resveratrol e seus efeitos no CCL e na DA. Foram selecionados apenas artigos escritos e publicados em inglês dos últimos dez anos que apresentassem correspondência com as palavras-chave.

Os critérios de inclusão foram estudos que usaram ECR, e os critérios de elegibilidade para esta revisão seguiram o formato *PICO* (População, Intervenção, Comparação e Resultados) para ECR. Os estudos envolvendo pacientes com CCL e DA tratados com resveratrol foram incluídos. Foram selecionados apenas artigos completos publicados nas bases de dados consultadas.

Os critérios de exclusão foram artigos não em inglês, estudos transversais, estudos de coorte, relatos de caso, resumos, modelos animais, estudos *in vitro*, apresentações de pôsteres e cartas ao editor.

Extração de dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada de forma independente por dois juízes que utilizaram os critérios de inclusão e exclusão predefinidos e os descritores apresentados acima. Os dados foram extraídos de artigos elegíveis que incluíram o autor, data, tamanho da amostra, desenho do estudo, informações relacionadas ao uso de resveratrol e sua relação com a demência. Apenas artigos originais foram selecionados para a construção da Tabela 1.

Avaliação de Qualidade dos Estudos

A avaliação do risco de viés (randomização, seleção, detecção e viés de relatório de cada RCT) foi avaliada de acordo com o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.



4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

A Figura 1 mostra a seleção dos estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.

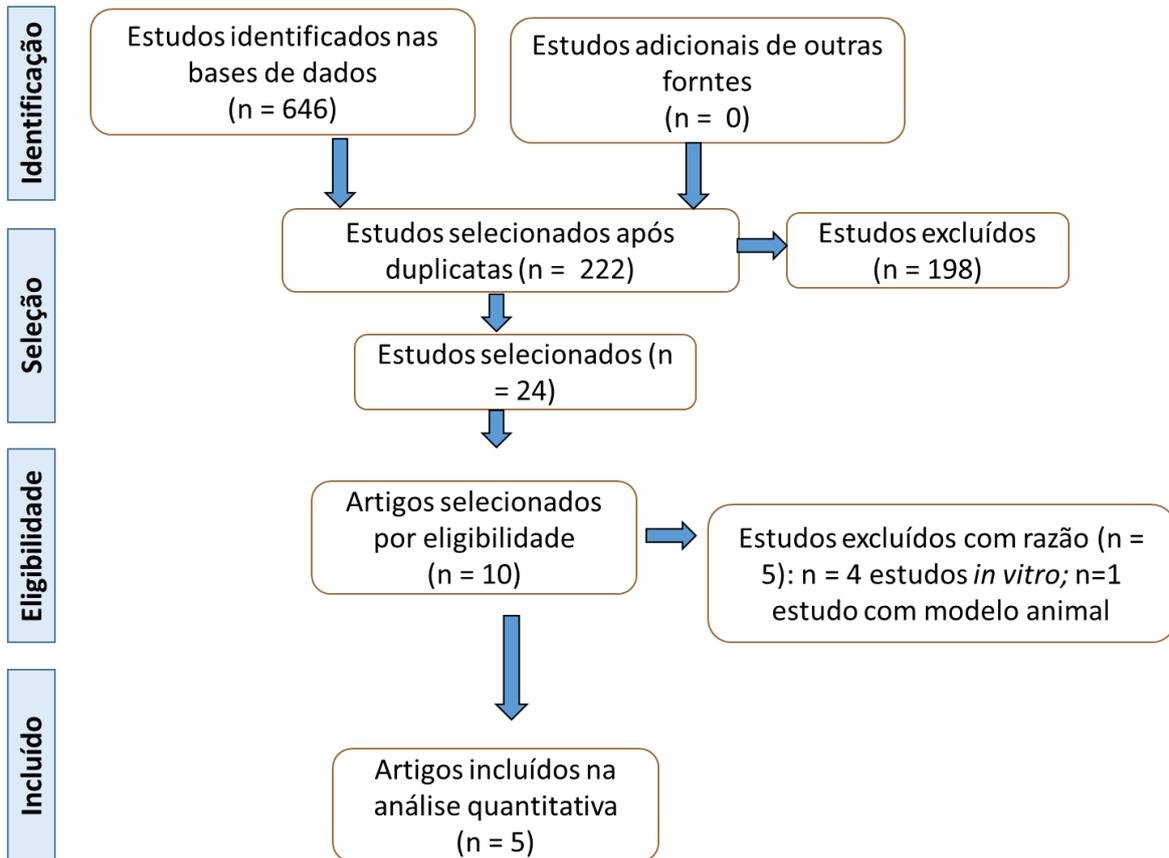


Figura 1. Fluxograma baseado nas diretrizes do PRISMA (Moher et al, 2009)

A Tabela 1 mostra ECR na seleção final da pesquisa. Três estudos incluíram pacientes com DA (TURNER et al., 2015; MOUSSA et al., 2017; ZHU et al., 2018), e dois foram realizados em pacientes com CCL (KÖBE et al., 2017; LEE et al., 2017). Esses estudos incluíram 201 pacientes, 151 com DA (83 mulheres e 68 homens) e 50 com CCL (26 mulheres e 24 homens). A idade dos participantes variou de 49 a 80 anos. A Tabela 2 mostra os vieses encontrados nos artigos selecionados.

Tabela 1. Uso do Resveratrol na Doença de Alzheimer e no Comprometimento Cognitivo Leve.

Referência	Modelo e local do estudo	Intervenção	Resultados	Efeitos Adversos
(TURNER et al., 2015)	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 119 participantes com DA leve a moderada, 68 mulheres e 51 homens > 49 anos. EUA	Os participantes foram randomizados para receber placebo ou resveratrol 500 mg por via oral / 1xd (com aumento da dose, terminando com 1.000 mg 2 vezes ao dia). A IRM cerebral e a determinação do LCR foram realizadas no início do estudo e em 1 ano.	Houve redução de A β 40 e CSF A β 40 no plasma mais no placebo do que no grupo tratado com resveratrol, resultando em uma diferença significativa após 1 ano.	O resveratrol foi seguro e bem tolerado, e os EA mais comuns foram náusea, diarreia e perda de peso.
(LEE et al., 2017)	Estudo prospectivo, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, com 10 indivíduos com leve declínio na cognição (5 homens e 5 mulheres), com 65 anos ou mais. EUA	Os participantes foram randomizados para receber formulação de suco de uva (36g reconstituído em 8 água) ou placebo / 6 meses.	Em contraste com o grupo tratado, o placebo sofreu um declínio metabólico significativo no VSI do córtex temporal póstero-lateral superior esquerdo e também do córtex cingulado posterior direito.	O consumo da uva é seguro e bem tolerado.
(MOUSSA et al., 2017)	Ensaio retrospectivo derivado de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Turner et al 2015). Neste estudo foi utilizado um subconjunto de pacientes com A β 42 <600 ng/mL no fluido cérebro-espinhal (n = 19 no grupo tratado com RSV e n = 19 placebo). EUA	Os participantes receberam placebo ou resveratrol 500 mg 2 vezes ao dia (com aumento da dose de 500 mg a cada 13 semanas, terminando com 1000 mg 2 vezes ao dia). A duração total do tratamento foi de 1 ano.	O tratamento com resveratrol atenuou os declínios nas pontuações MMSE e ADL (ADCS-ADL). Reduziu os níveis de A β 42 no LCR durante o ensaio de 1 ano, mas não alterou os níveis da proteína tau.	O tratamento com resveratrol em altas doses é seguro e bem tolerado. O único EA significativo é a perda de peso.

(KÖBE et al., 2017)	Estudo randomizado, duplo-cego com 40 pacientes bem caracterizados com CCL (21 mulheres e 19 homens; 50-80 anos). Alemanha	Os pacientes consumiram resveratrol (n = 18 receberam 200 mg/dia) ou placebo (n = 22 receberam 1.1015mg azeite de oliva)/ 26 semanas. Os níveis séricos de glicose, HbA1c e insulina foram determinados antes e após a intervenção.	A suplementação de resveratrol resultou em maior RSFC entre o hipocampo anterior direito e o córtex angular direito e levou à preservação moderada do volume do hipocampo anterior esquerdo. Houve redução na HbA1c. Nenhuma diferença significativa no desempenho da memória foi observada entre os grupos.	O uso do resveratrol é seguro e bem tolerado.
(ZHU et al., 2018)	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 32 pacientes (17 homens e 12 mulheres com DA leve a moderada, 50-80 anos). EUA	O grupo tratado recebeu 15 mL de uma solução com resveratrol (5 g de dextrose, 5 g de malato e 5 mg de resveratrol / por dose) ou placebo que foi ingerido com um copo de suco de uva comercial sem açúcar 2 vezes ao dia / 1 ano.	Aos 12 meses, os escores de mudança na Escala de Avaliação de DA - subescala cognitiva, MMSE, Estudo Cooperativo de DA - Escala de Atividades de Vida Diária ou Inventário Neuropsiquiátrico resultou em menos deterioração no tratamento do que o grupo controle mas sem significância estatística.	Resveratrol oral em baixa dosagem é seguro e bem tolerado.

ADCS- ADL: change in activities of daily living; ADL: Activities of daily living; A β 40: produto proteolítico de 40 aminoácidos da proteína precursora de amiloide; A β 42: produto proteolítico de 42 aminoácidos da proteína precursora de amiloide; DA: Doença de Alzheimer HbA1C: hemoglobina glicada; IRM: Imagem por Ressonância Magnética; LCR: líquido cefalorraquidiano; MCA: artérias cerebrais médias; CCL: comprometimento cognitivo leve; MMP9: metaloproteinases 9; MMSE: mini-mental status examination; RSFC: resting-state functional connectivity; SIRT1: Sirtuin 1; VPI: Volume padronizados de interesse.

Tabela 2. Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Questão focal	Randomização apropriada	Alocação vendada	Duplo-cego	Perdas (<20%)	Dados prognósticos e demográficos	Resultados	Análise IDT	Cálculo amostral	Seguimento adequado
(TURNER et al., 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
(LEE et al., 2017)	Sim	NR	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
(MOUSSA et al., 2017)	Sim	NR	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
(KÖBE et al., 2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
(ZHU et al., 2018)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim

IDT: Integção de tratar; NR: não relatado

A observação dos dados extraídos mostra que a utilização do resveratrol foi de 1000 mg ao dia (em cápsulas) pelos estudos de TURNER et al. (2015) e MOUSSA et al. (2017). ZHOU et al. (2018) utilizaram o resveratrol em uma solução com 5mg/dia. Observa-se por estes resultados que a concentração utilizada nestes estudos é diferente, mostrando um viés importante para se fazer comparações entre eles.

O número de participantes no ensaio clínico de Zhou et al (2018) é bastante reduzido, dificultando uma interpretação fidedigna dos resultados. Outro ponto relevante é que o tempo de tratamento também é diferente neste estudo em relação aos outros dois incluídos.

Os desfechos observados nos estudos foram os níveis de A β 40 no líquido céfalo-raquidiano e A β 40 no plasma (TURNER et al, 2015) e de escores da DA por MOUSSA et al (2017) e ZHOU et al (2018). Embora o uso do resveratrol mostre efeitos benéficos na doença, a diferença na avaliação dos efeitos desta substância, nos diferentes estudos também dificulta a comparação dos estudos.



5. DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

Envelhecimento e Demência

O envelhecimento é um fator de risco significativo para a diminuição da saúde física e mental e para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. A morfologia e fisiologia do cérebro apresentam considerável heterogeneidade, sugerindo que ocorram modificações em taxas diferentes entre os indivíduos devido a diferenças no genótipo, ambiente ou estilo de vida. Os efeitos do processo de envelhecimento no cérebro e na cognição têm múltiplas etiologias e efeitos moleculares, celulares, na vasculatura, morfologia e cognição. À medida que o organismo envelhece, o cérebro sofre uma redução de volume, particularmente no córtex frontal (Figura 2) (PETERS, 2006; GU et al., 2020; KOLBEINSSON et al., 2020).

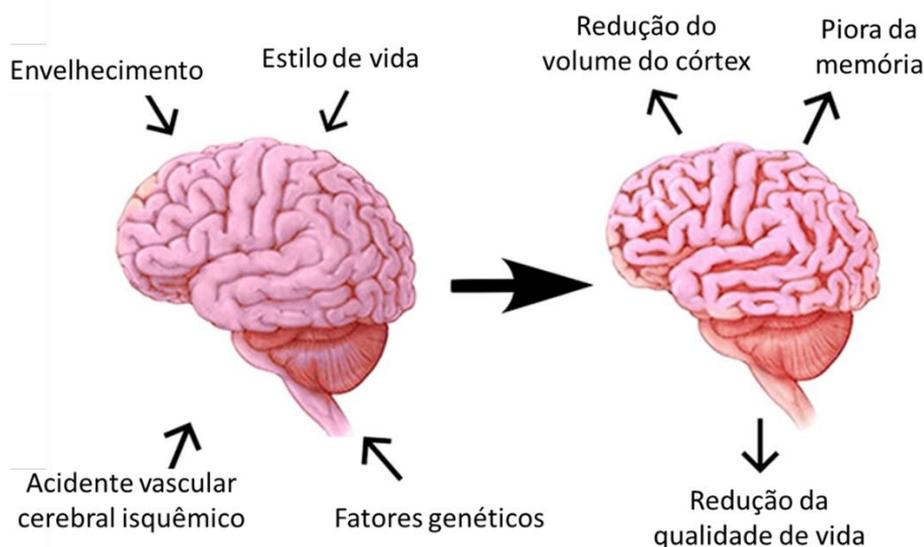


Figura 2. Os efeitos do envelhecimento, estilo de vida, derrames isquêmicos e fatores genéticos no cérebro, resultando em diminuição do volume do córtex, memória e levando a uma baixa qualidade de vida.

Os neurotransmissores mais frequentemente discutidos em relação ao envelhecimento são a serotonina e a dopamina. Os níveis de dopamina reduzem aproximadamente 10% por década desde o início da idade adulta e podem estar associados a reduções no desempenho motor e cognição. Pode ser que o processo dopaminérgico entre o estriado e o córtex frontal reduza com a idade, ou os níveis de dopamina diminuam, as sinapses / receptores são reduzidos ou a ligação aos receptores é reduzida (MUKHERJEE et al., 2002; PETERS, 2006; MORGAN et al., 2020).

Os níveis de serotonina e de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) também sofrem redução com o envelhecimento e podem estar relacionados à neurogênese e regulação da plasticidade sináptica no cérebro adulto (MATTSON et al., 2004). Uma substância relacionada aos níveis de neurotransmissores, a monoamina oxidase, aumenta com a idade e pode produzir radicais livres (VOLCHEGORSKII et al., 2004). Outros fatores implicados no envelhecimento do cérebro incluem desregulação do metabolismo do cálcio, disfunção mitocondrial, inflamação e exacerbação na produção de espécies reativas de oxigênio (TOESCU et al., 2004; DUSZKA e WAHLI, 2020; NAVARRETE-YAÑEZ et al., 2020; SHIN et al., 2020).

A demência é uma condição progressiva associada ao comprometimento irreversível e à perda de habilidades cognitivas como a linguagem, percepção, ou funções executivas (planejamento e organização), de modo que há interferência significativa na realização das atividades cotidianas dos indivíduos acometidos. Etiologicamente, pode-se classificar a síndrome demencial como primária, que é degenerativa e irreversível; ou secundária, que é decorrente de outros mecanismos patológicos, como doença vascular cerebral, traumatismos, infecções, distúrbios endócrinos, dentre outras. As causas da demência são numerosas e incluem condições neurológicas, neuropsiquiátricas e médicas primárias (GAGLIESE et al., 2018; GALE et al., 2018; WAHL et al., 2019; PAIVA et al., 2020; PALTA et al., 2020). O espectro da demência inclui a DA, a demência vascular, demência de Lewy e demência fronto-temporal. O comprometimento cognitivo leve (CCL) é considerado o ponto médio entre a cognição regular e a demência e pode compartilhar muitas características moleculares e patológicas com a demência (PETERSEN, 2016; CHOW et al., 2020) (GOUDRIAAN et al., 2021; PIGNATIELLO et al., 2021).

Comprometimento Cognitivo Leve

O CCL é uma transição entre o processo normal de envelhecimento e a demência que afeta idosos com comprometimento cognitivo, funcional e de memória. Compreender esta condição é crucial, pois uma porcentagem significativa do progresso do paciente à demência resultará em grave comprometimento da qualidade de vida e da carga social e econômica. Por essas razões, o diagnóstico e intervenção precoces podem atrasar ou mesmo reverter o progresso da doença. Sendo assim, diagnóstico precoce e prevenção são grande prioridade na saúde pública (XU et al., 2020).

Embora o processo de envelhecimento seja o fator de risco mais decisivo para CCL, existem outros fatores bem conhecidos, como a história familiar de deficiência cognitiva, a presença do alelo para apolipoproteína E, sexo masculino e a ocorrência de riscos vasculares que podem incluir hiperlipidemia, hipertensão, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. A presença de diabetes mellitus tipo 2, obesidade, ingestão de álcool, estilo de vida sedentário, depressão, deficiência de vitamina B12 e dieta não saudável também podem estar relacionados ao CCL. Alguns autores demonstraram que o controle desses fatores de risco em indivíduos com CCL pode efetivamente retardar a ocorrência e o desenvolvimento de demência. (SANFORD, 2017; DUNNE et al., 2020).

Alguns distúrbios médicos estão associados ao CCL, como acidente vascular cerebral, lesão cerebral traumática, Mal de Parkinson e Doença de Huntington. Normalmente, a condição começa com deficiência cognitiva e, em seguida, no curso da doença. O comprometimento cognitivo ou sintomas comportamentais podem ocorrer no início da doença com distúrbios que afetam principalmente a cognição, como DA, demência vascular, Doença de Corpos de Lewy e demência fronto-temporal (SANFORD, 2017; CHOW et al., 2020).

Doença de Alzheimer

A DA de início tardio (LOAD) é a forma mais prevalente de demência e corresponde à deterioração da memória e outros domínios cognitivos que levam à morte dentro de 3 a 9 anos após o diagnóstico. Combinada, a doença de Alzheimer com a doença vascular intracerebral é responsável por outros 13 a 17% dos casos (QUERFURTH e LAFERLA, 2010; ESQUERDA-CANALS et al., 2017; HØGH, 2017; ZHOU, YU, et al., 2020; MIZIAK et al., 2021).

O principal risco para DA é a idade, além do estilo de vida, hipertensão, dislipidemia e obesidade na meia-idade, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo, depressão e baixa escolaridade. A incidência da doença dobra a cada cinco anos após os 65 anos, com o diagnóstico de 1.275 novos casos por ano por 100.000 pessoas com mais de 65 anos de idade (QUERFURTH e LAFERLA, 2010; NORTON et al., 2014; SOLOMON et al., 2014; KIVIPELTO et al., 2018; COSTA e PÁEZ, 2021).

Os processos fisiopatológicos desencadeados nesta doença envolvem degeneração neuronal e perdas de sinapses no córtex, hipocampo e áreas subcorticais, resultando em atrofia, perda de memória, disfunção executiva, alterações de humor, incapacidade de aprender novas informações e realizar atividades da vida diária. A DA é caracterizada pelo acúmulo de A β e proteína tau hiperfosforilada (a neurodegeneração está associada à elevação dos níveis de

A β 42, uma forma alterada do peptídeo β -amiloide. Este A β 42 aberrante resulta na produção de oligômeros extracelulares e agregados e leva à hiperfosforilação da proteína Tau culminando com a deposição como emaranhados neurofibrilares insolúveis. Esses processos interferem na função sináptica e na sobrevivência neuronal. Além disso, as células gliais também se tornam anormais, contribuindo para a fisiopatologia da doença). Muitas lesões moleculares foram detectadas nesta doença, mas as características cardinais da patologia são placas amilóides e emaranhados neurofibrilares (NFTs). Neuritos distróficos, filamentos de neurópilos, astrogliose associada e ativação microglial são observados, e a angiopatia amilóide cerebral frequentemente coexiste. As consequências a jusante dessas vias patológicas incluem inflamação, estresse oxidativo e neurodegeneração com perda sináptica e neuronal levando à atrofia macroscópica e, conseqüentemente, demência (SCHNEIDER et al., 2009; SERRANO-POZO et al., 2011; ATKINSON, 2017; LANE et al., 2018; GALLARDO e HOLTZMAN, 2019; KIRIS et al., 2020).

Quando há acúmulo de placas extracelulares de A β , a estimulação de astrócitos e microglia leva a liberação de citocinas pró-inflamatórias cuja liberação crônica desencadeia o processo de neuroinflamação, que pode levar à perda de sinapses e morte neuronal. O desequilíbrio nas funções da micróglia e astrócitos também está relacionado ao aumento do glutamato extracelular que, por sua vez, está relacionado à toxicidade dos neurônios devido à superativação dos receptores N-metil D-Aspartato (NMDA). Além disso, no cenário de neuroinflamação, astrócitos e microglia perdem a capacidade de liberar citocinas relacionadas à sobrevivência e funcionamento dos neurônios (GIOVANNINI et al., 2021; ONYANGO et al., 2021).

Atualmente, cinco medicamentos são preconizados para o tratamento da DA, incluindo a donepezila, tacrina, rivastigmina, galantamina e memantina. Os quatro primeiros são inibidores da acetilcolina esterase, e a memantina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato. Apesar destas drogas não serem capazes de bloquear a progressão da doença, aumentam temporariamente as funções cognitivas por meio de uma melhora parcial da neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica. Porém, os inibidores da acetilcolina esterase manifestam algumas limitações, uma vez que são instáveis na circulação, apresentam captação e biodisponibilidade imprevisíveis e podem causar gastrointestinais complicações (BINDA, MURANO, RIVOLTA, 2020).

Muitas pesquisas foram realizadas sobre a DA nos últimos anos, mas sua patogênese não está completamente clara e nenhum tratamento eficaz está disponível. Muitos estudos se concentraram na síntese e degradação de A β e no comprometimento da fosforilação de tau

(WU et al., 2020). Outros se concentraram em novas possibilidades, como o uso de compostos que podem reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, como é o caso do resveratrol (AKTER et al., 2020; GUO et al., 2020; MIELECH et al., 2020).

Como mencionado acima, os tratamentos farmacológicos para a demência são sintomáticos e não podem paralisar o progresso dessa condição. Os ensaios clínicos foram realizados para LOAD, inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas de N-metilpartpartato (NMDA) (AGATONOVIC-KUSTRIN et al., 2018). Os inibidores da acetilcolinesterase neutralizam os baixos níveis de acetilcolina (ACh) que contribuem para o comprometimento da memória na demência (WAHL et al., 2019).

Quase todos os ensaios de tratamento realizados nas últimas décadas tentaram corrigir apenas um único elemento (geralmente amilóide) da patologia molecular perturbadora. Além dos depósitos de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares, a neuropatologia anatômica e fisiológica da demência envolve funções prejudicadas em partes do cérebro, particularmente no hipocampo e o córtex frontal, além de defeitos colinérgicos em neurônios adrenérgicos (RISSMAN e MOBLEY, 2011; CANTER et al., 2016; FESSEL, 2017; FESSEL, 2018). Na verdade, os astrócitos e a microvasculatura desempenham papéis importantes, mas prejudicados (FESSEL, 2017), e também pode haver fatores genéticos, estilo de vida, dieta e contribuições de doenças sistêmicas, por exemplo, hipertensão, doença cerebrovascular e diabetes. A resistência à ação da insulina interfere no efeitos deste hormônio no sistema nervoso central, reduzindo os efeitos que a insulina exerce em relação à neuroproteção, sobrevivência celular, manutenção de sinapses, cognição e transmissão dopaminérgica (NORTON et al., 2014; SOLOMON et al., 2014; KIVIPELTO et al., 2018; BURILLO et al., 2021; LITWINIUK et al., 2021).

Devido à diversidade e multiplicidade de elementos patogênicos, é conceitualmente altamente improvável que agentes terapêuticos putativos aplicados isoladamente possam interromper ou prevenir a progressão da doença. A vasta experiência nas últimas duas décadas de resultados negativos de ensaios terapêuticos utilizando agentes únicos corrobora esta conclusão e reforça a participação ativa do estilo de vida no processo de formação da doença (FESSEL, 2018; WELLER e BUDSON, 2018). Portanto, intervenções que influenciam o processo de envelhecimento podem ser uma parte útil desse arsenal terapêutico. De encontro a isso, estão disponíveis inúmeros estudos que mostram que compostos naturais podem exercer efeitos benéficos na prevenção, progressão e controle das doenças neurodegenerativas.

Resveratrol, DA e CCL

O RSV é representado por 3,4,5 trihidroxistilbeno, um componente polifenólico não flavonóide sintetizado em resposta ao ataque bacteriano e fúngico em várias espécies de plantas. As uvas são provavelmente as fontes mais conhecidas de RSV que podem ser encontrado na casca, na folha, no caule e na semente. As maiores quantidades são encontradas na casca da uva e menos no vinho ou no suco (BARBALHO et al., 2020).

Este composto polifenólico pode exercer efeitos antiinflamatórios, antioxidantes, antiproliferativos e quimiopreventivos significativos (Figura 3). Estudos têm demonstrado que pode estimular genes antioxidantes por meio do fator nuclear 2 derivado do eritróide (Nrf2), pode induzir a expressão de enzimas antioxidantes como glutathione peroxidase, superóxido dismutase, heme-oxigenase e catalase, e pode reduzir a oxidação de uma infinidade de moléculas, incluindo glicose e LDL-c. A não oxidação da glicose impede a formação de produtos avançados de glicação que têm relação com uma infinidade de processos patogênicos relacionados ao estresse oxidativo. A prevenção da oxidação de partículas de LDL-c também previnem a resposta de macrófagos e posterior formação de células esponjosas envolvidas na gênese das doenças ateroscleróticas (ZHANG et al., 2020; ZHOU, LAN, et al., 2020).

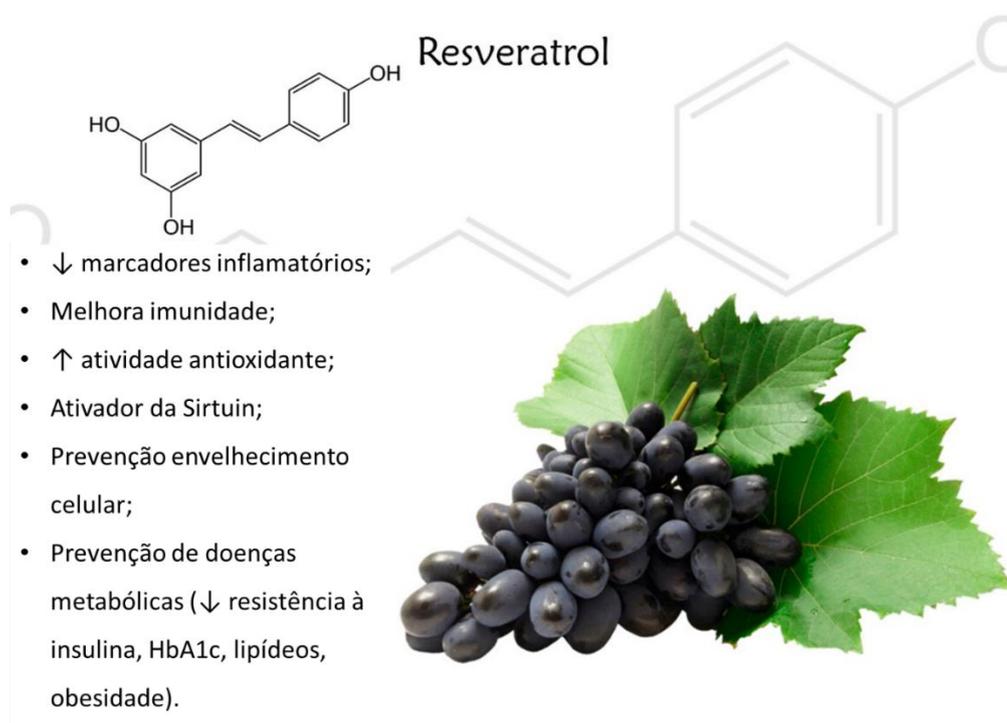


Figura 3. Estrutura química e efeitos gerais do Resveratrol que podem estar relacionados à melhora da cognição e funções cerebrais.

O RSV também pode ativar o regulador de informação silenciosa humana 2 / sirtuin 1 (Sirt-1) e pode inibir a Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), 5-lipoxigenase e Fator Nuclear- κ B (NF- κ B), resultando na redução das vias pró-inflamação. Também está associado ao aumento dos níveis de IL-10 e redução de interferon- γ e IL-17, sugerindo sua associação com a resolução de processos inflamatórios (GAL et al., 2020; PASTOR et al., 2020).

Os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes do RSV levam a diferentes ações sistêmicas em diferentes tipos de células, tecidos e órgãos. Esses efeitos podem estar associados à prevenção de doenças neurodegenerativas, manutenção ou recuperação dessas condições diretamente relacionadas à inflamação e estresse oxidativo (BRODERICK et al., 2020; GÓMEZ-ZORITA et al., 2020; KIM et al., 2020; YAMMINE et al., 2020).

A Tabela 1 mostra os cinco estudos incluídos nesta revisão sistemática, e a Tabela 2 mostra a avaliação de risco de viés para os tais estudos. Abaixo há uma breve descrição destes ECR.

O estudo de fase 2 performado por Turner et al (TURNER et al., 2015) mostrou que o RSV e seus metabólitos podem cruzam a barreira hematoencefálica. Este estudo envolveu um número apreciável de pacientes (119 indivíduos com DA) e não houve perda de segmento relevante (104 participantes terminaram o estudo). Os desfechos primários considerados foram os níveis plasmáticos de A β 40 e A β 42, CSF A β 40, A β 42, tau, e fosfo-tau 181, e a medida de MRI (taxa de alteração do volume cerebral total, taxa de alteração do volume ventricular, taxa de alteração do volume do hipocampo e taxa de alteração do volume do córtex). Outros desfechos incluíram segurança e tolerabilidade (avaliação de efeitos adversos, exame físico, exames neurológicos, resultados laboratoriais e clínicos) e farmacocinética. Os desfechos secundários incluíram pontuações no MMSE, Escala Cognitiva de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog), Escala de Atividades de Vida Diária (ADCS-ADL), Classificação Clínica de Demência (CDR-SOB), e Inventário Neuropsiquiátrico, genótipo de APOE e metabolismo da insulina e da glicose (incluindo testes orais de tolerância à glicose). Os resultados mostraram diferença significativa nos níveis de CSF A β 40 ao final de um ano de tratamento. Observou-se que o volume cerebral (excluindo líquido céfalo-raquidiano, tronco cerebral e cerebelo) diminuiu mais no grupo de tratamento ($p = 0,025$) com um aumento no volume ventricular ($p = 0,05$) na semana 52. Este aumento do volume cerebral com o RSV persistiu quando os participantes com perda de peso foram excluídos. A etiologia e a interpretação da perda de volume cerebral observada aqui e em outros estudos não são claras, mas não estão associadas ao declínio cognitivo ou funcional. Não foram encontrados efeitos significativos no CDR-SOB, ADAS-cog, e MMSE.

O estudo piloto executado por Lee et al. (LEE et al., 2017) investigou o impacto da ingestão de uva na função cognitiva e no metabolismo cerebral em pacientes com leve declínio na cognição mostrou resultados positivos. O grupo placebo mostrou declínios em regiões do cérebro que são significativamente afetadas nos estágios iniciais da DA, enquanto o grupo tratado com a uva foi poupado de tal declínio. Isso pode sugerir um efeito protetor das uvas contra o declínio metabólico patológico precoce inerente ao início da DA. No entanto, os autores incluíram uma amostra pequena, sugerindo que um estudo com maior número de pacientes pode melhor avaliar os efeitos deste tratamento.

O estudo retrospectivo de Moussa et al. (MOUSSA et al., 2017) utilizou os mesmos pacientes com DA incluídos no estudo de Turner et al. (2015). Foi avaliado o fluido cérebrospinal e o plasma de um subconjunto de participantes $A\beta_{42} < 600$ ng/mL (AD confirmado por biomarcador) no início do estudo ($n = 19$ tratados com RSV e $n = 19$ tratados com placebo). Foram analisados marcadores de doenças neurodegenerativas e níveis de metaloproteinases (MMPs) em paralelo em amostras de líquido céfalo-raquidiano. Os autores mostraram que após um ano de tratamento, houve redução significativa nos níveis de MMP9 e aumento nos níveis de quimiocina derivada de macrófagos, IL-4 e fator de crescimento de fibroblastos (FGF)-2 no grupo tratado com RSV. Houve também aumento de MMP10 e redução de IL-12P40, IL12P70 e RANTES. Também observaram que o uso do RSV atenuou os declínios nas pontuações do mini exame do estado mental (MMSE), nas pontuações das ADL (ADCS-ADL) e nos níveis de $A\beta_{42}$ no líquido céfalo-raquidiano após um ano de tratamento, mas não alterou os níveis de tau. Os autores pontuam que o RSV é detectável no líquido cefalorraquidiano, sugerindo penetração no SNC como um alvo molecular de alta afinidade. Pontuam também que o RSV é capaz de modular a neuroinflamação e estimula a imunidade adaptativa. A estimulação SIRT1 pode ser um alvo viável para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurodegenerativos. No entanto, os autores não apresentaram a idade e o sexo dos pacientes incluídos no estudo.

O estudo de Köbe et al (KÖBE et al., 2017) investigou os efeitos do RSV em indivíduos com alto risco para demência, ou seja, pacientes com CCL. Os resultados mostraram que a ingestão de RSV não traz diferença significativa no desempenho da memória entre os grupos, mas pode reduzir a HbA1c, preserva o volume do hipocampo e melhora a conectividade funcional em estado de repouso do hipocampo em pacientes em risco de demência. O pequeno número de pacientes considerados no estudo pode interferir na interpretação dos dados, portanto, mais estudos são necessários para descobrir se esses benefícios podem ser validados e estendidos às funções cognitivas.

O estudo de Zhou et al. (ZHU et al., 2018) investigou os efeitos do uso do RSV (em uma dose de 5mg duas vezes ao dia, o que é muito inferior às doses utilizadas nos estudos de Turner et al. (2015), Moussa et al. (2017), Lee et al. (2017) e Zhu et al. (2018)) na progressão da DA. Para tal, foram avaliadas mudanças na parte cognitiva da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - subescala cognitiva. Os desfechos secundários incluíram Impressão Global de Mudança do Clínico, *Mini-Mental State Examination*, Escala de Estudo Cooperativo da Doença de Alzheimer - Atividades da Vida Diária e Inventário Neuropsiquiátrico. Todas essas avaliações mostraram-se melhores no grupo tratado com RSV em comparação com o placebo após um ano de tratamento, porém, as diferenças não foram significativas. Contudo, os autores explicam que mais pacientes seriam necessários para o estudo de acordo com o cálculo amostral. Portanto, um estudo maior é necessário para determinar se o RSV em baixas doses pode ser benéfico para a prevenção da progressão da DA.

Outros autores investigaram os efeitos do RSV nas funções cerebrais. Um ensaio australiano randomizado, duplo-cego e controlado por placebo envolveu 26 homens e dez mulheres adultos e com DM2 sem demência e não insulino-dependentes (49-78 anos). Os participantes consumiram trans-resveratrol sintético (0, 75, 150 e 300mg) e ultrassonografia transcraniana foi usada para avaliar a responsividade cerebrovascular a um estímulo hipercápnico antes e 45 minutos após o tratamento. Este estudo forneceu a primeira evidência clínica de aumento da responsividade vasodilatadora nas artérias cerebrais médias e artérias cerebrais posteriores após o consumo de resveratrol (melhora máxima foi observada com a menor dose usada) em uma população que é conhecida por ter disfunção endotelial e comprometimento cognitivo subclínico. Além disso, o RSV foi bem tolerado nas doses estudadas. No entanto, os pesquisadores tiveram dificuldade em realizar a análise devido às limitações técnicas do uso do ultrassom Doppler transcraniano para avaliação dos vasos. Assim, os dados da artéria cerebral posterior foram obtidos em menos da metade da coorte devido à dificuldade de avaliação de vasos posteriores profundos. Além disso, os resultados da análise estatística ficaram comprometidos devido ao número da amostra. (WONG et al., 2016).

O primeiro estudo de longo prazo dos efeitos da suplementação de RSV em mulheres na pós-menopausa foi desenvolvido por Thaug Zaw et al. (THAUNG ZAW et al., 2020b) em outro ensaio australiano randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 129 mulheres a mais que 12 meses após a menopausa (45 a 85 anos). Os pacientes foram randomizados para tomar placebo ou 75 mg de trans-resveratrol duas vezes ao dia durante 12 meses. Após esta fase, eles passaram para o tratamento alternativo por mais 12 meses. Comparado ao placebo, o RSV melhorou o desempenho cognitivo geral e atenuou o declínio na responsividade cérebro

vascular para estímulos cognitivos. Os efeitos adversos foram coceira (n = 1), exacerbação do refluxo gástrico (n = 1) e constipação (n = 1). A duração de 12 meses aumenta a confiança na sustentabilidade de quaisquer benefícios e elimina quaisquer influências da sazonalidade nos resultados.

Como o estudo de Thaug Zaw et al. (2020) é um estudo simples (sem *washout* e reavaliação da linha de base) pode ser insuficiente para avaliar quaisquer efeitos colaterais com precisão. Apesar desses desafios, existem vários pontos fortes neste estudo. Este é o primeiro ensaio clínico a examinar os efeitos da suplementação de RSV a longo prazo em vários resultados de saúde em mulheres pós-menopausadas e subgrupos definidos por idade. A suplementação de RSV em baixa dose duas vezes ao dia é bem tolerada, e a suplementação resultou em 33% de melhora no desempenho cognitivo geral. De fato, o RSV melhorou os desfechos secundários, incluindo responsividade cérebro vascular para estímulos cognitivos, insulina em jejum e índice de resistência à insulina. Além disso, 88% das mulheres relataram que provavelmente continuariam com a suplementação com o resveratrol após a conclusão do estudo. Isso pode ser em parte devido às melhorias positivas que os participantes perceberam durante o período de suplementação (THAUNG ZAW et al., 2020a).

De um modo geral pode-se dizer que o RSV melhora alguns distúrbios metabólicos (obesidade, resistência à ação da insulina, diabetes, hipertensão e depressão) que interferem e aceleram os eventos degenerativos relacionados à DA e pode, portanto, fornecer benefícios semelhantes centralmente no cérebro. Este polifenol está relacionado à redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, melhora a função mitocondrial e melhora o metabolismo da proteína A β ao ativar SIRT-1 e AMP-activated protein kinase (AMPK). Estudos também mostram que o RSV relaciona-se à melhora da função cognitiva por meio de mecanismos ainda não completamente compreendidos. De outro lado, há evidências que mostram que a ativação crônica de AMPK conduzida por RSV pode ser prejudicial para a função sináptica e o crescimento, o que impactaria diretamente a cognição (YANG et al., 2021).

Por fim, é importante se estabelecer as doses eficazes de RSV que podem ser benéficas na abordagem terapêutica da CCL e DA uma vez que há possibilidade de toxicidade em altas dosagens (3g/kg de peso em ratos) induzindo efeitos pró-oxidativos como apoptose, danos ao DNA e nefrotoxicidade (para esta última condição, calcula-se que a dose em humanos seria de aproximadamente 32g/d em um homem de 70 kg). Estes eventos tornam-se particularmente relevantes quando se considera a eficácia deste polifenol em atingir o cérebro. O RSV tem baixa biodisponibilidade e baixa solubilidade o que afeta muito a quantidade circulante que não sofreu metabolização (dose oral de 25 mg = <5,0 ng / mL no plasma). No entanto, o RSV

cruza a barreira hemato-encefálica, e portanto pode interferir em muitos processos fisiológicos e bioquímicos relacionados às doenças neurodegenerativas (CROWELL et al., 2004; SHU et al., 2015; NAIR et al., 2016; YANG et al., 2021).



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

Como as doenças neurodegenerativas têm uma carga financeira e impacto social significativos, é crucial encontrar novas terapias que possam reduzir a frequência e a piora no prognóstico. Esta revisão mostrou que o resveratrol é um coadjuvante na abordagem terapêutica dos pacientes com CCL e DA, podendo ser utilizado na prevenção ou tratamento, uma vez que está relacionado a inúmeros fatores relacionados à gênese e a progressão destas patologias, como por exemplo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Além disso, o RSV está relacionado à redução de biomarcadores e escores destas doenças em doses maiores de pelo menos 200mg ao dia. Efeitos significativos não foram observados em doses diárias baixas deste polifenol.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-LATIF, R. et al. Natural antioxidants in the management of Parkinson's disease: Review of evidence from cell line and animal models. **J Integr Med**, Mar 27 2021. ISSN 2095-4964 (Print).

AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; KETTLE, C.; MORTON, D. W. A molecular approach in drug development for Alzheimer's disease. **Biomed Pharmacother**, v. 106, p. 553-565, Oct 2018. ISSN 1950-6007 (Electronic)

0753-3322 (Linking).

AKTER, R.; CHOWDHURY, M. A. R.; HABIB UR RAHMAN, M. Antioxidant as Talented Drug Applicants for the Treatment of Alzheimer's Disease and their Molecular Mechanism Insights. **Curr Pharm Des**, Nov 1 2020. ISSN 1381-6128.

ATKINSON, S. P. Alzheimer's Disease: A Special Collection. **Stem Cells Transl Med**, v. 6, n. 11, p. 1951-1955, Nov 2017. ISSN 2157-6564 (Print)

2157-6580 (Electronic)

2157-6564 (Linking).

BARBALHO, S. M. et al. Grape juice or wine: which is the best option? **Crit Rev Food Sci Nutr**, p. 1-14, Jan 10 2020. ISSN 1040-8398.

BRODERICK, T. L. et al. Neuroprotective Effects of Chronic Resveratrol Treatment and Exercise Training in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 19, Oct 4 2020. ISSN 1422-0067.

BURILLO, J. et al. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. **Cells**, v. 10, n. 5, May 18 2021. ISSN 2073-4409.

CANTER, R. G.; PENNEY, J.; TSAI, L. H. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. **Nature**, v. 539, n. 7628, p. 187-196, Nov 10 2016. ISSN 1476-4687 (Electronic)

0028-0836 (Linking).

CHANG, C. C. et al. Administration of low-dose resveratrol attenuated hepatic inflammation and lipid accumulation in high cholesterol-fructose diet-induced rat model of nonalcoholic fatty liver disease. **Chin J Physiol**, v. 63, n. 4, p. 149-155, Jul-Aug 2020. ISSN 0304-4920 (Print) 0304-4920.

CHOW, G. et al. Effectiveness of psychosocial interventions among older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **Aging Ment Health**, p. 1-12, Nov 17 2020. ISSN 1360-7863.

COSTA, M.; PÁEZ, A. Emerging insights into the role of albumin with plasma exchange in Alzheimer's disease management. **Transfus Apher Sci**, p. 103164, May 21 2021. ISSN 1473-0502 (Print) 1473-0502.

CROWELL, J. A. et al. Resveratrol-associated renal toxicity. v. 82, n. 2, p. 614-619, 2004. ISSN 1096-0929.

DUNNE, R. A. et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. **Age Ageing**, Nov 17 2020. ISSN 0002-0729.

DUSZKA, K.; WAHLI, W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as Molecular Links between Caloric Restriction and Circadian Rhythm. **Nutrients**, v. 12, n. 11, Nov 12 2020. ISSN 2072-6643.

ESQUERDA-CANALS, G. et al. Mouse Models of Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, v. 57, n. 4, p. 1171-1183, 2017. ISSN 1875-8908 (Electronic) 1387-2877 (Linking).

EVANS, H. M.; HOWE, P. R.; WONG, R. H. Clinical Evaluation of Effects of Chronic Resveratrol Supplementation on Cerebrovascular Function, Cognition, Mood, Physical Function and General Well-Being in Postmenopausal Women-Rationale and Study Design. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 150, Mar 9 2016. ISSN 2072-6643 (Electronic) 2072-6643 (Linking).

FESSEL, J. Alzheimer's disease combination treatment. **Neurobiol Aging**, v. 63, p. 165, Mar 2018. ISSN 1558-1497 (Electronic) 0197-4580 (Linking).

FESSEL, W. J. Concordance of Several Subcellular Interactions Initiates Alzheimer's Dementia: Their Reversal Requires Combination Treatment. **Am J Alzheimers Dis Other Demen**, v. 32, n. 3, p. 166-181, May 2017. ISSN 1938-2731 (Electronic)

1533-3175 (Linking).

GAGLIESE, L. et al. Pain, aging and dementia: Towards a biopsychosocial model. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 87, n. Pt B, p. 207-215, Dec 20 2018. ISSN 1878-4216 (Electronic)

0278-5846 (Linking).

GAL, R. et al. Resveratrol Improves Heart Function by Moderating Inflammatory Processes in Patients with Systolic Heart Failure. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 11, Nov 11 2020. ISSN 2076-3921 (Print)

2076-3921.

GALE, S. A.; ACAR, D.; DAFFNER, K. R. Dementia. **Am J Med**, v. 131, n. 10, p. 1161-1169, Oct 2018. ISSN 1555-7162 (Electronic)

0002-9343 (Linking).

GALLARDO, G.; HOLTZMAN, D. M. J. T. B. Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. p. 187-203, 2019.

GIOVANNINI, M. G. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer Disease. From Dysbiosis to Neurodegeneration: Focus on the Central Nervous System Glial Cells. **J Clin Med**, v. 10, n. 11, May 27 2021. ISSN 2077-0383 (Print)

2077-0383.

GÓMEZ-ZORITA, S. et al. Comparative Effects of Pterostilbene and Its Parent Compound Resveratrol on Oxidative Stress and Inflammation in Steatohepatitis Induced by High-Fat High-Fructose Feeding. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 11, Oct 24 2020. ISSN 2076-3921 (Print)

2076-3921.

GOUDRIAAN, I. et al. Dementia Enlightened?! A Systematic Literature Review of the Influence of Indoor Environmental Light on the Health of Older Persons with Dementia in Long-Term Care Facilities. **Clin Interv Aging**, v. 16, p. 909-937, 2021. ISSN 1176-9092.

GRINÁN-FERRÉ, C. et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. **Ageing Res Rev**, v. 67, p. 101271, May 2021. ISSN 1568-1637.

GU, Y. et al. Assessment of Leisure Time Physical Activity and Brain Health in a Multiethnic Cohort of Older Adults. **JAMA Netw Open**, v. 3, n. 11, p. e2026506, Nov 2 2020. ISSN 2574-3805.

GUO, J. et al. Chemical compounds with a neuroprotective effect from the seeds of *Celosia argentea* L. **Food Funct**, Nov 16 2020. ISSN 2042-6496.

HANSSON, O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. **Nat Med**, Jun 3 2021. ISSN 1078-8956.

HE, W. et al. Acupuncture for Mild Cognitive Impairment and Dementia: An Overview of Systematic Reviews. **Front Aging Neurosci**, v. 13, p. 647629, 2021. ISSN 1663-4365 (Print) 1663-4365.

HØGH, P. [Alzheimer's disease]. **Ugeskr Laeger**, v. 179, n. 12, Mar 20 2017. ISSN 1603-6824 (Electronic) 0041-5782 (Linking).

KIM, Y. J. et al. Catechol-Type Flavonoids from the Branches of *Elaeagnus glabra* f. *oxyphylla* Exert Antioxidant Activity and an Inhibitory Effect on Amyloid- β Aggregation. **Molecules**, v. 25, n. 21, Oct 23 2020. ISSN 1420-3049.

KIRIS, I. et al. Evaluation of the Therapeutic Effect of Lycoramine on Alzheimer's Disease in Mouse Model. **Curr Med Chem**, Nov 16 2020. ISSN 0929-8673.

KIVIPELTO, M.; MANGIALASCHE, F.; NGANDU, T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, v. 14, n. 11, p. 653-666, Nov 2018. ISSN 1759-4766 (Electronic) 1759-4758 (Linking).

KÖBE, T. et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. **Front Neurosci**, v. 11, p. 105, 2017. ISSN 1662-4548 (Print)

1662-453x.

KOLBEINSSON, A. et al. Accelerated MRI-predicted brain ageing and its associations with cardiometabolic and brain disorders. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 19940, Nov 17 2020. ISSN 2045-2322.

KUMAR, S. et al. Resveratrol, a Molecule with Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Activities: Natural Product to Chemical Synthesis. **Curr Med Chem**, Sep 17 2020. ISSN 0929-8673.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **Eur J Neurol**, v. 25, n. 1, p. 59-70, Jan 2018. ISSN 1468-1331 (Electronic)

1351-5101 (Linking).

LEE, J.; TOROSYAN, N.; SILVERMAN, D. H. 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**, v. 87, n. Pt A, p. 121-128, Jan 2017. ISSN 0531-5565.

LITWINIUK, A. et al. Inflammasome NLRP3 Potentially Links Obesity-Associated Low-Grade Systemic Inflammation and Insulin Resistance with Alzheimer's Disease. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 11, May 25 2021. ISSN 1422-0067.

MATTSON, M. P.; MAUDSLEY, S.; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends Neurosci**, v. 27, n. 10, p. 589-94, Oct 2004. ISSN 0166-2236 (Print)

0166-2236 (Linking).

MIELECH, A. et al. Vitamins in Alzheimer's Disease-Review of the Latest Reports. **Nutrients**, v. 12, n. 11, Nov 11 2020. ISSN 2072-6643.

MIZIAK, B.; BŁASZCZYK, B.; CZUCZWAR, S. J. Some Candidate Drugs for Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. **Pharmaceuticals (Basel)**, v. 14, n. 5, May 13 2021. ISSN 1424-8247 (Print)

1424-8247.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. 264-9, w64, Aug 18 2009. ISSN 0003-4819.

MONTAL, V. et al. Biphasic cortical macro- and microstructural changes in autosomal dominant Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, Nov 16 2020. ISSN 1552-5260.

MORGAN, L. D. et al. Decreased 14-3-3 expression correlates with age-related regional reductions in CNS dopamine and motor function in the pond snail, *Lymnaea*. **Eur J Neurosci**, Nov 1 2020. ISSN 0953-816x.

MOUSSA, C. et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. **J Neuroinflammation**, v. 14, n. 1, p. 1, Jan 3 2017. ISSN 1742-2094.

MUKHERJEE, J. et al. Brain imaging of 18F-fallypride in normal volunteers: blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors. **Synapse**, v. 46, n. 3, p. 170-88, Dec 1 2002. ISSN 0887-4476 (Print)

0887-4476 (Linking).

NAIR, A. B.; JACOB, S. J. J. O. B.; PHARMACY, C. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. v. 7, n. 2, p. 27, 2016.

NAVARRETE-YAÑEZ, V. et al. Effects of (-)-epicatechin on neuroinflammation and hyperphosphorylation of tau in the hippocampus of aged mice. **Food Funct**, Nov 17 2020. ISSN 2042-6496.

NGUYEN, K. et al. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. **Neurodegener Dis Manag**, Nov 17 2020. ISSN 1758-2024.

NORTON, S. et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **Lancet Neurol**, v. 13, n. 8, p. 788-94, Aug 2014. ISSN 1474-4465 (Electronic)

1474-4422 (Linking).

NOVELLE, M. G. et al. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? **Ageing Res Rev**, v. 21, p. 1-15, May 2015. ISSN 1872-9649 (Electronic)

1568-1637 (Print)

1568-1637 (Linking).

ONYANGO, I. G. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 9, n. 5, May 7 2021. ISSN 2227-9059 (Print)

2227-9059.

PAIVA, A. F. et al. Screening of Cognitive Changes in Adults with Intellectual Disabilities: A Systematic Review. **Brain Sci**, v. 10, n. 11, Nov 12 2020. ISSN 2076-3425 (Print)

2076-3425.

PALTA, P. et al. Metabolic syndrome and its components in relation to in vivo brain amyloid and neurodegeneration in late middle age. **Neurobiol Aging**, v. 97, p. 89-96, Oct 14 2020. ISSN 0197-4580.

PASTOR, R. F. et al. Supplementation with Resveratrol, Piperine and Alpha-Tocopherol Decreases Chronic Inflammation in a Cluster of Older Adults with Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 12, n. 10, Oct 15 2020. ISSN 2072-6643.

PETERS, R. Ageing and the brain. **Postgrad Med J**, v. 82, n. 964, p. 84-8, Feb 2006. ISSN 1469-0756 (Electronic)

0032-5473 (Print)

0032-5473 (Linking).

PETERSEN, R. C. Mild Cognitive Impairment. **Continuum (Minneapolis, Minn)**, v. 22, n. 2 Dementia, p. 404-18, Apr 2016. ISSN 1538-6899 (Electronic)

1080-2371 (Print)

1080-2371 (Linking).

PIGNATIELLO, G. A. et al. Sleep Interventions for Informal Caregivers of Persons with Dementia: A Systematic Review. **West J Nurs Res**, p. 1939459211019033, Jun 4 2021. ISSN 0193-9459.

PYO, I. S. et al. Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. **Molecules**, v. 25, n. 20, Oct 12 2020. ISSN 1420-3049.

QIAO, O. et al. New insights in drug development for Alzheimer's disease based on microglia function. **Biomed Pharmacother**, p. 111703, May 31 2021. ISSN 0753-3322.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. **N Engl J Med**, v. 362, n. 4, p. 329-44, Jan 28 2010. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking).

RAMLI, N. Z. et al. A Mechanistic Evaluation of Antioxidant Nutraceuticals on Their Potential against Age-Associated Neurodegenerative Diseases. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 10, Oct 20 2020. ISSN 2076-3921 (Print)

2076-3921.

RISSMAN, R. A.; MOBLEY, W. C. Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. **J Neurochem**, v. 117, n. 4, p. 613-22, May 2011. ISSN 1471-4159 (Electronic)

0022-3042 (Print)

0022-3042 (Linking).

RUGGIANO, N. et al. Chatbots to Support People With Dementia and Their Caregivers: Systematic Review of Functions and Quality. **J Med Internet Res**, v. 23, n. 6, p. e25006, Jun 3 2021. ISSN 1438-8871.

SANFORD, A. M. Mild Cognitive Impairment. **Clin Geriatr Med**, v. 33, n. 3, p. 325-337, Aug 2017. ISSN 0749-0690.

SANTOS, M. A. et al. Antioxidant effect of Resveratrol: Change in MAPK cell signaling pathway during the aging process. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 92, p. 104266, Sep 25 2020. ISSN 0167-4943.

SCHNEIDER, J. A. et al. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. **Ann Neurol**, v. 66, n. 2, p. 200-8, Aug 2009. ISSN 1531-8249 (Electronic)

0364-5134 (Print)

0364-5134 (Linking).

SERRANO-POZO, A. et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 1, n. 1, p. a006189, Sep 2011. ISSN 2157-1422 (Electronic)

2157-1422 (Linking).

SHIN, S. et al. Effect of sex on aging-related decline of dopamine transporter in healthy subjects. **Ann Nucl Med**, Oct 14 2020. ISSN 0914-7187.

SHU, X.-H. et al. Diffusion efficiency and bioavailability of resveratrol administered to rat brain by different routes: therapeutic implications. v. 12, n. 2, p. 491-501, 2015. ISSN 1878-7479.

SOLOMON, A. et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. **J Intern Med**, v. 275, n. 3, p. 229-50, Mar 2014. ISSN 1365-2796 (Electronic)

0954-6820 (Print)

0954-6820 (Linking).

THAUNG ZAW, J. J.; HOWE, P. R.; WONG, R. H. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. **Clin Nutr**, Aug 27 2020a. ISSN 1532-1983 (Electronic)

0261-5614 (Linking).

THAUNG ZAW, J. J.; HOWE, P. R. C.; WONG, R. H. X. Sustained Cerebrovascular and Cognitive Benefits of Resveratrol in Postmenopausal Women. **Nutrients**, v. 12, n. 3, Mar 20 2020b. ISSN 2072-6643 (Electronic)

2072-6643 (Linking).

TOESCU, E. C.; VERKHRATSKY, A.; LANDFIELD, P. W. Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging. **Trends Neurosci**, v. 27, n. 10, p. 614-20, Oct 2004. ISSN 0166-2236 (Print)

0166-2236 (Linking).

TURNER, R. S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. **Neurology**, v. 85, n. 16, p. 1383-91, Oct 20 2015. ISSN 0028-3878 (Print)

0028-3878.

VOLCHEGORSKII, I. A. et al. The age dynamics of monoamine oxidase activity and levels of lipid peroxidation products in the human brain. **Neurosci Behav Physiol**, v. 34, n. 4, p. 303-5, May 2004. ISSN 0097-0549 (Print)

0097-0549 (Linking).

WAHL, D. et al. Future directions of resveratrol research. **Nutr Healthy Aging**, v. 4, n. 4, p. 287-290, Jun 15 2018. ISSN 2451-9480 (Print)

2451-9502 (Electronic)

2451-9480 (Linking).

WAHL, D. et al. Aging, lifestyle and dementia. **Neurobiol Dis**, v. 130, p. 104481, Oct 2019. ISSN 1095-953X (Electronic)

0969-9961 (Linking).

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. **F1000Res**, v. 7, 2018. ISSN 2046-1402 (Electronic)

2046-1402 (Linking).

WONG, R. H. et al. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 26, n. 5, p. 393-9, May 2016. ISSN 1590-3729 (Electronic)

0939-4753 (Linking).

WU, Q. et al. Treatment with Bifidobacteria can suppress A β accumulation and neuroinflammation in APP/PS1 mice. **PeerJ**, v. 8, p. e10262, 2020. ISSN 2167-8359 (Print)

2167-8359.

XU, Z. et al. A pilot feasibility randomized controlled trial on combining mind-body physical exercise, cognitive training, and nurse-led risk factor modification to reduce cognitive decline among older adults with mild cognitive impairment in primary care. **PeerJ**, v. 8, p. e9845, 2020. ISSN 2167-8359 (Print)

2167-8359.

YAMMINE, A. et al. Prevention by Dietary Polyphenols (Resveratrol, Quercetin, Apigenin) Against 7-Ketocholesterol-Induced Oxidative Stress in Neuronal N2a Cells: Potential Interest for the Treatment of Neurodegenerative and Age-Related Diseases. **Cells**, v. 9, n. 11, Oct 23 2020. ISSN 2073-4409.

YANG, A. J. T.; BAGIT, A.; MACPHERSON, R. E. K. Resveratrol, Metabolic Dysregulation, and Alzheimer's Disease: Considerations for Neurodegenerative Disease. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 9, Apr 28 2021. ISSN 1422-0067.

ZHANG, H. et al. Protective effects of pterostilbene against hepatic damage, redox imbalance, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress in weanling piglets. **J Anim Sci**, v. 98, n. 10, Oct 1 2020. ISSN 0021-8812 (Print)

0021-8812.

ZHAO, S. et al. The Role of the Effects of Autophagy on NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Nervous System Diseases. **Front Cell Dev Biol**, v. 9, p. 657478, 2021. ISSN 2296-634X (Print)

2296-634x.

ZHOU, Y. et al. Resveratrol alleviates oxidative stress caused by Streptococcus uberis infection via activating the Nrf2 signaling pathway. **Int Immunopharmacol**, v. 89, n. Pt A, p. 107076, Oct 9 2020. ISSN 1567-5769.

ZHOU, Y. et al. Advances in the Biosynthetic Pathways and Application Potential of Plasmalogens in Medicine. **Front Cell Dev Biol**, v. 8, p. 765, 2020. ISSN 2296-634X (Print)

2296-634x.

ZHU, C. W. et al. 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 Dement (N Y)**, v. 4, p. 609-616, 2018. ISSN 2352-8737.
