

Influência do resveratrol no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão da literatura

Influence of resveratrol in the treatment of Alzheimer's disease: a literature review

Influencia del resveratrol en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: revisión de la literatura

Recebido: 02/08/2022 | Revisado: 16/08/2022 | Aceito: 17/08/2022 | Publicado: 25/08/2022

Jaqueline dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-592X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: jaqueline.jss@ufpe.br

Jefferson Renan Pinheiro Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4455-6230>
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Brasil
E-mail: renan.jefferson2012@gmail.com

Maria Betânia Melo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: maria.bmoliveira@ufpe.br

Sivoneide Maria da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6507-2609>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: sivoneide.maria@ufpe.br

Karolayne Silva Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-7385>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: karolayne.silvasouza@ufpe.br

Milena Roberta Freire da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-4506>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: milena.freire@ufpe.br

Livia Caroline Alexandre de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-6641>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: livia-caroline@hotmail.com

Elisa Santiago Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4482-301X>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: elisasantiaGOPereira1@gmail.com

Antonia Ângela Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6351-1444>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: angela16bio@gmail.com

Gabriel da Silva Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8408-7590>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: gabrielferreirabio@outlook.com

Amanda Vieira de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4648-0359>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: amandavieirabarros@live.com

Resumo

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de desordem crônica, progressiva, irreversível com etiologia desconhecida, provocada pela destruição de neurônios colinérgicos. O resveratrol é um fitoquímico bem estudado, existente em duas formas isoméricas cis e trans; corresponde a um polifenol estilbenoide natural de origem vegetal, presente em alta concentração na casca das uvas vermelhas, vinho tinto, e em mirtilos. Este estudo teve como objetivo identificar a extração, aplicação e consumo do resveratrol no tratamento da DA. **Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi realizada com a seleção de artigos, nos seguintes bancos de dados: Periódico Capes, Pubmed, Scientific Eletronic Library On-line (SCIELO) e Scholar Google (Google Acadêmico).

Resultado: A DA é uma patologia que causa declínio cognitivo e representa mais da metade dos casos de demência, principalmente em idosos, causando a perda de memória e cognição. Esta enfermidade, atinge aproximadamente 10% dos idosos com idade superior a 65 anos e 40% dos idosos a partir dos 80 anos de idade. O resveratrol vem sendo estudado por apresentar efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, anticarcinogênicos e neuroprotetor. Conclusão: De acordo com os trabalhos analisados, percebe-se que o resveratrol corresponde a uma alternativa para o retardo e a progressão da DA, de acordo com as atividades ou ações apresentadas.

Palavras-chave: Fitoquímica; Antioxidante; Doença degenerativa.

Abstract

Introduction: Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disease of chronic, progressive, irreversible disorder with unknown etiology, caused by the destruction of cholinergic neurons. Resveratrol is a well-studied phytochemical, existing in two isomeric forms, cis and trans; corresponds to a natural stilbenoid polyphenol of plant origin, present in high concentration in the skin of red grapes, red wine, and blueberries. This study aimed to identify the extraction, application and consumption of resveratrol in the treatment of AD. Methodology: The bibliographic research was carried out with the selection of articles, in the following databases: Periodical Capes, Pubmed, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) and Scholar Google (Google Scholar). Result: AD is a pathology that causes cognitive decline and represents more than half of dementia cases, especially in the elderly, causing memory and cognition loss. This disease affects approximately 10% of the elderly over 65 years of age and 40% of the elderly over 80 years of age. Resveratrol has been studied because of its antioxidant, anti-inflammatory, anticarcinogenic and neuroprotective effects. Conclusion: According to the studies analyzed, it is clear that resveratrol corresponds to an alternative for the delay and progression of AD, according to the activities or actions presented.

Keywords: Phytochemical; Antioxidant; Degenerative disease.

Resumen

Introducción: La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa de carácter crónico, progresivo, irreversible y de etiología desconocida, causada por la destrucción de las neuronas colinérgicas. El resveratrol es un fitoquímico bien estudiado, que existe en dos formas isoméricas, cis y trans; corresponde a un polifenol estilbenoide natural de origen vegetal, presente en alta concentración en la piel de la uva roja, el vino tinto y los arándanos. Este estudio tuvo como objetivo identificar la extracción, aplicación y consumo de resveratrol en el tratamiento de la EA. Metodología: La investigación bibliográfica se realizó con la selección de artículos, en las siguientes bases de datos: Periódico Capes, Pubmed, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) y Scholar Google (Google Scholar). Resultado: la EA es una patología que provoca deterioro cognitivo y representa más de la mitad de los casos de demencia, especialmente en los ancianos, provocando pérdida de memoria y cognición. Esta enfermedad afecta aproximadamente al 10% de los ancianos mayores de 65 años y al 40% de los mayores de 80 años. El resveratrol ha sido estudiado por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anticarcinógenos y neuroprotectores. Conclusión: De acuerdo con los estudios analizados, es claro que el resveratrol corresponde a una alternativa para el retraso y progresión de la DA, según las actividades o acciones presentadas.

Palabras clave: Fitoquímicos; Antioxidante; Enfermedad degenerativa.

1. Introdução

O consumo regular e adequado de frutas e hortaliças tem se mostrado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como sendo um fator de proteção contra os riscos de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (Opas; Oms, 2003). Esse tipo de alimento pode ser consumido tanto *in natura* quanto minimamente processado. E, em ambos os casos, os nutrientes estão presentes e são mantidos desde a etapa da produção até chegar ao consumidor final (Rodgers, 2016). Nesse contexto, o consumo diário de frutas é um dos requisitos considerados quando o assunto é a elaboração de uma dieta saudável, principalmente devido à presença de fitoquímicos (Chang et al., 2015). O resveratrol, mais especificamente (3,4,5 trihydroxystilbene), é um fitoquímico bastante estudado, existente em duas formas isoméricas (cis e trans), porém a forma trans é a predominante (Amaral et al., 2018). Trata-se de um polifenol estilbenoide natural de origem vegetal isolado, pela primeira vez, em 1939 por Takaoka (Takaoka, 1939). Atualmente, sabe-se que este fitoquímico pode ser encontrado na composição de mais de 70 espécies de plantas e conseqüentemente em seus frutos, como as frutas vermelhas (alta concentração na casca das uvas vermelhas), vinho tinto, romãs, amendoim, nozes, e em mirtilos (Leal et al., 2017).

Sua extração é realizada, em sua grande maioria, a partir de subprodutos do processamento de alimentos que são ricos deste composto, através de processos químicos que podem ser por desidratação (realizada de dois modos, natural ou artificial,

através de desidratadores por meio de calor e velocidade de ar controlada) ou liofilização (procedimento misto onde se associam congelamento e desidratação), (Botti, 2015). Estudos demonstram que o resveratrol tem menor impedimento estérico de suas cadeias laterais quando comparado a outros polifenóis, o que possibilita benefícios terapêuticos mais potentes, incluindo propriedades antiinflamatória, anticarcinogênica, antimicrobiana, antioxidante e termogênica (Vestergaard et al., 2019). Em razão desses benefícios, este fitoquímico vem alcançando aplicações em produtos alimentícios como ingrediente ou suplemento alimentar (Huang et al., 2019).

A DA é uma patologia que causa declínio cognitivo e representa mais da metade dos casos de demência, principalmente em idosos. Atinge aproximadamente 10% dos idosos com idade superior a 65 anos e 40% dos idosos a partir dos 80 anos de idade (Santos; Pardi; Aguiar, 2019). Nos últimos anos, esta doença causadora de demência, afetou milhões de pessoas e estima-se que até 2050, a doença terá acometido cerca de 80 milhões de pessoas (Pardi et al., 2017). O resveratrol ganhou notoriedade na comunidade científica, junto ao tratamento de pessoas com a doença de Alzheimer, devido à sua propensão biológica que parece exercer efeitos benéficos *in vitro* e *in vivo* (Canto e Sousa; Santana; Magalhães, 2020). Sendo assim, este trabalho tem como objetivo mostrar a influência do consumo de alimentos ricos em resveratrol no tratamento da DA.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo narrativa em português e inglês nas bases eletrônicas Periódicos CAPES, Pubmed, Científico Eletrônico Biblioteca Conectados (SCIELO) e Scholar Google (Google Acadêmico). Na busca dos artigos foi realizado cruzamento entre os principais descritores: resveratrol, antioxidante, doença de Alzheimer. Sendo considerados elegíveis os trabalhos que se encaixavam no período de 2002 a 2022. Ficando como critério de exclusão as publicações que não apresentaram adesão ao tema de estudo.

3. Resultados e Discussão

3.1 Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa de desordem crônica, progressiva, irreversível com etiologia desconhecida, e surgimento abrupto. É causada pela destruição de neurônios colinérgicos, trazendo prejuízos ao comportamento social, provocando perda de memória e cognição. Conforme a doença avança, o indivíduo apresenta perda gradual da autonomia, tornando-se dependente de cuidados e auxílio para realização de tarefas diárias (Silva et al., 2020). As pessoas com DA podem apresentar sintomas com mais frequência após os 65 anos de idade, e DA precoce com sintomas perceptíveis aos 40 anos (Moreira & Vianna Moreira, 2020).

Acredita-se que há cerca de 50 milhões de casos de DA no mundo, e um valor aproximado de 10 milhões de novos casos por ano. No Brasil, há em torno de 1,2 milhão de indivíduos diagnosticados, sem deixar de considerar a grande quantidade que ainda não recebeu diagnóstico (Tobbin et al., 2021). A respeito da procedência da DA são considerados alguns fatores de risco o fator hereditário, radicais livres de oxigênio, mutação somática de tecidos e aminoácidos neurotóxicos. O fator genético é o que mais chama atenção, pois cerca de 33% dos casos confirmados de DA são hereditários, entrando no padrão de herança monogênica autossômica dominante (Tobbin et al., 2021). A evolução da doença varia entre 5 a 10 anos (Moreira & Vianna Moreira, 2020). O tratamento é mais realizado através de cuidados paliativos, objetivando uma melhor qualidade de vida e atenuando o avanço da doença. Já os tratamentos farmacológicos trabalham na inibição de colinesterases e aumentam a biodisponibilidade da acetilcolina para desviar da toxicidade do glutamato ao neurônio (Urbano et al., 2020).

3.2 Extração, consumo, aplicação e ação antioxidante do resveratrol

Partindo do ponto de vista alimentar e nutricional, o resveratrol é um composto fenólico encontrado em alguns alimentos *in natura* como é o caso das uvas, principalmente na casca, amendoim, mirtilos, framboesas, hibisco, cacau em pó e chocolate amargo que possui maior concentração de cacau (Tsai et al., 2017). Nas plantas, é produzido como uma resposta de defesa contra predadores. Esse composto fenólico de alta atividade bioquímica e características muito ricas, tem despertado o interesse e sido alvo de estudos devido sua elevada aplicabilidade nas indústrias de alimentos, farmacêuticas e biomédicas (Prado & Baldasso, 2016).

Existem alguns métodos de conservação e processamento de alimentos utilizados na indústria de alimentos. Na desidratação ocorre a secagem natural ou artificial com calor e velocidade de ar controlada e na liofilização, com vácuo, temperatura e pressão controladas o processo dá-se a partir do produto congelado seguido da sublimação e da desidratação (Evangelista, 2005). Casas et al (2010), em seu trabalho sobre a extração do resveratrol de bagaço de uvas, realizaram a extração em um liofilizador em um processo de, em média, 15 horas com pressão e temperatura controladas e concluíram que a liofilização foi o método mais eficiente com uma quantidade maior de resveratrol no final da extração.

Na desidratação a secagem pelo calor é produzida artificialmente com temperatura e correntes de ar controladas. O ar é o meio mais utilizado de secagem devido à conveniência e abundância conduzindo calor ao alimento e provocando a evaporação da água (Evangelista, 2005). Boti (2016), em seu trabalho sobre a extração e caracterização do resveratrol do bagaço da uva, realizou a desidratação de 3,0 kg deste bagaço em temperatura de 50° C por 5 horas e obteve um percentual de rendimento de 40,57%, enquanto que no processo de liofilização seu percentual foi de 40,6%, sendo, por tanto um resultado significativo.

Como já é de conhecimento geral, o processo de oxidação ocorre também em alimentos e alguns estudos demonstram que o resveratrol possui ação antioxidante em produtos alimentícios. Baseado nesta informação, é sugerido que se faça a utilização do resveratrol como aditivo natural, substituindo os aditivos sintéticos (Tuffi; Garcia, 2020). Ao considerarmos a importância da sua propriedade antioxidante aplicada aos alimentos, estamos consideramos melhorias para seus processos de produção, como nos produtos oriundos da panificação, produtos cárneos, lácteos e também bebidas como uma rica fonte de antioxidante e de fibras (Zhu et al., 2015). O consumo deste polifenol pode acontecer através de outras fontes além dos sucos de uva, um exemplo disso são balas gelatinosas contendo 2mg de resveratrol, que visam alcançar também o público infantil (Zidiotti et al., 2020).

A adição da farinha do resíduo de uvas Merlot (vermelha) e Zelen (branca) em pães fez resultar em melhorias nas condições de firmeza, cor, textura e nas propriedades antioxidantes da massa do pão (Sporin et al., 2018). Os resíduos oriundos da produção de vinhos e sucos de uva, bem como a própria fruta e seus derivados são uma ótima fonte de resveratrol e outros antioxidantes (Zhu et al., 2015). A indústria de alimentos tem se interessado por estes resíduos com o intuito de aplicá-lo em alimentos funcionais, alimentos enriquecidos com nutrientes que produzem efeitos metabólicos e/ou fisiológicos e/ou efeitos benéficos à saúde, devendo ser seguro para consumo sem supervisão médica (Silva et al, 2022). Tendo em vista sua importância como fonte de antioxidantes como o resveratrol, o resíduo de uva e a própria fruta tem sido aplicado em alimentos e seu comportamento avaliado para caracterizar os efeitos sobre a vida de prateleira e as propriedades funcionais do produto beneficiando também o fator de redução de emissão de resíduos via reaproveitamento (Demirkol et al., 2018).

O resveratrol é um polifenol não flavonoide. Faz parte do grupo dos estilbenos (Vion et al., 2018), encontrado em amoras, amendoins, na casca e sementes da uva e seus derivados (Loureiro et al., 2017). O vinho tinto tem mostrado ser uma fonte considerável de resveratrol, ao qual foram atribuídos os potenciais efeitos benéficos à saúde oriundos dessa bebida (Y. Feng et al., 2009). A atividade biológica referente ao resveratrol vem sendo largamente estudada em diferentes organismos e discutido na literatura, como seus efeitos antioxidantes, antiinflamatórios, anticarcinogênicos, em diferentes organismos e o

mais atual neuroprotetor (Canto & Sousa et al., 2020). Além disso, foi observado uma baixa incidência de doenças cardiovasculares na população francesa, mesmo estes consumindo uma dieta rica em gordura saturada, mostrando um dos motivos pelo grande interesse por esse composto (Timmers et al., 2012).

Estudos clínicos realizados por (Turner et al., 2015) mostram que a ingestão de 500 mg/dia de resveratrol pela via oral revelou-se bem tolerado e seguro, além de proporcionar uma leve redução da resposta neuroinflamatória. Segundo (Ramírez-Garza et al., 2018) seu consumo é seguro em doses de até 5 gramas/dia. Entretanto, apresenta uma baixa biodisponibilidade, por possuir baixa solubilidade em água, efeito de primeira passagem pelo fígado e metabolismo de fase II (Intagliata et al., 2019). O fígado e os rins são os principais órgãos alvo do resveratrol. As doses terapêuticas não são tóxicas, embora alguns indivíduos que consumiram mais de uma grama do composto tenham relatado efeitos contrários como diarreia, náusea e dor abdominal (Dolinsky & Dyck, 2014).

3.3 Ação do resveratrol na doença de Alzheimer

Segundo (Errante, 2021) o resveratrol possui uma forte ação neuroprotetora, devido a sua atividade antioxidante e anti-inflamatória. Além de retardar o início e a progressão da DA, devido sua ação antioxidante, ele proporciona a redução da neuroinflamação, inibição da tauopatia e formação da placa beta amiloide ($A\beta$), inibindo a morte neuronal e melhorando a memória (Ahmed et al., 2017; Andrade et al., 2019). *In vitro*, o resveratrol protege contra danos oxidativos provocados pela formação da placa $A\beta$ (Wang et al., 2018), já *in vivo* (Kong et al., 2019) provoca aumento dos níveis de antioxidantes intracelulares como glutatona (kwon et al., 2010) e de algumas enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase protegendo as células dos danos oxidativos (kong et al., 2019).

O resveratrol apresenta capacidade de aumentar a atividade de sirtuína 1 deacetilase (Errante, 2021). A diminuição dos níveis intracelulares de SIRT-1 nos neurônios é causada, muitas vezes, pelo acúmulo da placa $A\beta$ (Xu et al., 2018), e a expressão e atividade da SIRT-1 em neurônios é aumentada pela utilização do resveratrol (X. Feng et al., 2013). Além disso, garante diminuição da toxicidade da placa $A\beta$ e da produção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia (Quadros Gomes et al., 2018). Esse composto inibe a agregação da proteína tau, reduzindo a perda de sinapses no cérebro de animais transgênicos tau (Sun et al., 2019) também interfere com a produção, eliminação e agregação da proteína $A\beta$ ligada a neuroinflamação e até morte neuronal na doença de Alzheimer (Jia et al., 2017) e regula o metabolismo do colesterol e/ou a expressão da APOE4 em animais testados (Thomas et al., 2014).

4. Considerações Finais

Os meios de extração, às formas de aplicação e a relação com o tratamento da DA, são perspectivas que vem sendo bem exploradas tendo em vista o viés de que esta é uma área promissora para indústrias alimentícia e a área de estudo nutracêutica. Uma vez que facilitam a obtenção de novos produtos de características funcionais e como aumento da durabilidade e perpetuação dos produtos que já estão no mercado, além do desenvolvimento de produtos ricos em fitoquímicos. Existe um crescimento em escala mundial, no qual o ramo industrial brasileiro está inserido, sobre as exigências dos consumidores a respeito de produtos seguros, duráveis e de bons aspectos nutricionais e de atuação auxiliar no tratamento de doenças. Dessa forma, o contínuo investimento no composto resveratrol como uma substância inovadora, trará benefícios à sociedade consumidora e ao ramo industrial produtor. Por apresentar alta relevância, sugere-se que haja pesquisas futuras voltadas ao resveratrol e seus efeitos na DA.

Referências

- Ahmed, T., Javed, S., Javed, S., Tariq, A., Šamec, D., Tejada, S., Nabavi, S. F., Braidly, N., & Nabavi, S. M. (2017). Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Molecular Neurobiology*, 54(4), 2622–2635. <https://doi.org/10.1007/S12035-016-9839-9>
- Andrade, S., Ramalho, M. J., Loureiro, J. A., & Do Carmo Pereira, M. (2019). Natural Compounds for Alzheimer's Disease Therapy: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9). <https://doi.org/10.3390/IJMS20092313>
- Botti, S. C. C. F. (2016). Extração e caracterização do resveratrol do bagaço da uva, análise comparativa entre métodos de secagem e comprovação da atividade biológica in vitro. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão e Tecnologia em Sistemas Produtivos). Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, São Paulo.
- Casas, L.; Mantell, C.; Rodríguez, M.; Martínez De La Ossa, E. J Roldán, A.; De Ory, I; Caro, I; & Blandino, A. (2010). Extraction of resveratrol from the pomace of Palomino fino grapes by supercritical carbon dioxide. *Journal of food engineering*, 96, 304 – 308.
- Canto e Sousa, J., Santana, A. C. F., & Magalhães, G. J. P. (2020). Resveratrol in Alzheimer's disease: A review of pathophysiology and therapeutic potential. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(8), 501–511. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200010>
- Chang, H. P.; Sheen, L. Y.; & Lei Y. P. (2015). The protective role of carotenoids and polyphenols in patients with head and neck cancer. *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(1), 89-95.
- Dolinsky, V. W., & Dyck, J. R. B. (2014). Experimental Studies of the Molecular Pathways Regulated by Exercise and Resveratrol in Heart, Skeletal Muscle and the Vasculature. *Molecules*, 19(9), 14919. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES190914919>
- Errante, P. R. (2021). *Resveratrol e seus derivados no tratamento de doenças neurodegenerativas*. 55(13), 36–45.
- Feng, X., Liang, N., Zhu, D., Gao, Q., Peng, L., Dong, H., Yue, Q., Liu, H., Bao, L., Zhang, J., Hao, J., Gao, Y., Yu, X., & Sun, J. (2013). Resveratrol Inhibits β -Amyloid-Induced Neuronal Apoptosis through Regulation of SIRT1-ROCK1 Signaling Pathway. *PLOS ONE*, 8(3), e59888. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0059888>
- Feng, Y., Wang, X. ping, Yang, S. gao, Wang, Y. jiong, Zhang, X., Du, X. ting, Sun, X. xia, Zhao, M., Huang, L., & Liu, R. tian. (2009). Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. *NeuroToxicology*, 30(6), 986–995. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2009.08.013>
- Intagliata, S., Modica, M. N., Santagati, L. M., & Montenegro, L. (2019). Strategies to Improve Resveratrol Systemic and Topical Bioavailability: An Update. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX8080244>
- Jia, Y., Wang, N., & Liu, X. (2017). Resveratrol and Amyloid-Beta: Mechanistic Insights. *Nutrients*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/NU9101122>
- Kong, D., Yan, Y., He, X. Y., Yang, H., Liang, B. Y., Wang, J., He, Y., Ding, Y., & Yu, H. (2019). Effects of Resveratrol on the Mechanisms of Antioxidants and Estrogen in Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8983752>
- Leal, J. B. et al. (2017). Resveratrol: composição química e seus benefícios à saúde. *RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, ISSN-e 1981-9919, Vol. 11, Nº. 67, 2017 (Ejemplar dedicado a: Suplementar 1), págs. 620-629, v. 11, n. 67, p. 620–629.
- Loureiro, J. A., Andrade, S., Duarte, A., Neves, A. R., Queiroz, J. F., Nunes, C., Sevin, E., Fenart, L., Gosselet, F., Coelho, M. A. N., Pereira, M. C., & Latruffe, N. (2017). Resveratrol and Grape Extract-loaded Solid Lipid Nanoparticles for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 22(2), 277. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22020277>
- Moreira, M., & Vianna Moreira, S. (2020). O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer. *Revista Psicologia Em Pesquisa*, 14(3), 83–110. <https://doi.org/10.34019/1982-1247.2020.v14.30649>
- Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS). *Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde* Brasília: OPAS, OMS; 2003.
- Pardi, P.C.; Santos, G.A.A.; Silva, G.J.C.; Braz, R.G.; Olave, E. (2017). Biomarcadores y marcadores de imagen de la enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Morphol.* 35(3):864-869.
- Prado, M. M.; & Baldasso, C. (2005). Resveratrol: Influencia dos processos de vinificação tradicional e termovinificação no vinho merlot. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO FSG, IV, 2016, Caxias do Sul.Sautter, Cláudia K. et al.Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil.Ciênc.Tecnol.Aliment.Conjunto. 25(3), 437-442.
- Pesquisa Do Centro Paula Souza, 10, 6-8 out. de 2015, São Paulo. Anais eletrônico. <http://www.pos.cps.sp.gov.br/files/artigo/file/437/ed26385a84b82fe6534d4ac5820cdd84/>>.
- Quadros Gomes, B. A., Bastos Silva, J. P., Rodrigues Romeiro, C. F., dos Santos, S. M., Rodrigues, C. A., Gonçalves, P. R., Sakai, J. T., Santos Mendes, P. F., Pompeu Varela, E. L., & Monteiro, M. C. (2018). Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: Role of SIRT1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8152373>
- Ramírez-Garza, S. L., Laveriano-Santos, E. P., Marhuenda-Muñoz, M., Storniolo, C. E., Tresserra-Rimbau, A., Vallverdú-Queralt, A., & Lamuela-Raventós, R. M. (2018). Health Effects of Resveratrol: Results from Human Intervention Trials. *Nutrients*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/NU10121892>
- Rodgers, S. (2016). Alimentos Funcionais Minimamente Processados: Percursos Tecnológicos e Operacionais. *Journal of Food Science*, 81(10), R2309–R2319, 1 out.

- Santos, G. A. A. Dos; Pardi, P. C.; & Aguiar, E. E. G. (2019). O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 1(2), 80–87.
- Botti, S. C. C. F.; Degasperi, F. T.; Cezário, M. A. T.; Costa, P.; & Irazusta, S. P. (2015). Processo de secagem e extração de resveratrol proveniente do bagaço da uva para reaproveitamento do resíduo da vinicultura. In: X Workshop de Pós-Graduação e Pesquisa do Centro Paula Souza. ISSN: 2175-1897.
- Silva, C. N. Da.; Silva, D. N. Da.; Quadros, C. P. De.; & Silva, C. De S. (2021). Potential use of grape residue in the development of functional products: a review. *Research, Society and Development*, 10(17), e249101724906. [10.33448/rsd-v10i17.24906](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i17.24906). <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24906>.
- Silva, S. P. Z., Bernardo, A. V., Lô, C. L. N., Campeiro, G. V. T., & Santos, L. R. dos. (2020). Assistência de enfermagem aos pacientes portadores de alzheimer: uma revisão integrativa. *Nursing (São Paulo)*, 23(271), 4991–4998. <https://doi.org/10.36489/nursing.2020v23i271p4991-4998>
- Sun, X.-Y., Dong, Q.-X., Zhu, J., Sun, X., Zhang, L.-F., Qiu, M., Yu, X.-L., & Liu, R.-T. (2019). Resveratrol Rescues Tau-Induced Cognitive Deficits and Neuropathology in a Mouse Model of Tauopathy. *Current Alzheimer Research*, 16(8), 710–722. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190801153751>
- Thomas, J., Garg, M. L., & Smith, D. W. (2014). Dietary resveratrol supplementation normalizes gene expression in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic C57Bl/6 mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(3), 313–318. <https://doi.org/10.1016/J.JNUTBIO.2013.11.005>
- Timmers, S., Auwerx, J., & Schrauwen, P. (2012). The journey of resveratrol from yeast to human. *Ageing*, 4(3), 146–158. <https://doi.org/10.18632/AGING.100445>
- Tobbin, I. A., Gonçalves, G. H. do P., Costa, K. M., Kucmanski, D., Costa, J. P. G., Nunes, P. L. P., & Ceranto, D. de C. F. B. (2021). Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura/ Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 14232–14244. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-355>
- Turner, R. S., Thomas, R. G., Craft, S., Van Dyck, C. H., Mintzer, J., Reynolds, B. A., Brewer, J. B., Rissman, R. A., Raman, R., & Aisen, P. S. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, 85(16), 1383. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002035>
- Tuffi, L. C.; Garcia, C. E. R. (2020). Propriedades do resveratrol em pesquisas clínicas e na indústria alimentícia / Resveratrol properties in clinical research and food industry. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 6, p. 35067–35076, 7 jun.
- Urbano, A. C. de M., Gomes, A. C. M. dos S., Nascimento, W. S. do, Trigueiro, D. R. S. G., Matos, S. D. de O., & Lucena, A. L. R. de. (2020). Cuidados ao idoso com doença de Alzheimer: estudo descritivo - exploratório. *Online Braz. j. Nurs. (Online)*. <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/6452/html-pt>
- Vestergaard, M.; Ingmer, H. (2019). Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 53, n. 6, p. 716–723.
- Vion, E., Page, G., Bourdeaud, E., Paccalin, M., Guillard, J., & Rioux Bilan, A. (2018). Trans ϵ -viniferin is an amyloid- β disaggregating and anti-inflammatory drug in a mouse primary cellular model of Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 88, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.MCN.2017.12.003>
- Wang, H., Dong, X., Liu, Z., Zhu, S., Liu, H., Fan, W., Hu, Y., Hu, T., Yu, Y., Li, Y., Liu, T., Xie, C., Gao, Q., Li, G., Zhang, J., Ding, Z., & Sun, J. (2018). Resveratrol Suppresses Rotenone-induced Neurotoxicity Through Activation of SIRT1/Akt1 Signaling Pathway. *Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007)*, 301(6), 1115–1125. <https://doi.org/10.1002/AR.23781>
- Xu, J., Jackson, C. W., Khoury, N., Escobar, I., & Perez-Pinzon, M. A. (2018). Brain SIRT1 Mediates Metabolic Homeostasis and Neuroprotection. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 702. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00702>
- Huang, X. tao, Li, X., Xie, M. ling, Huang, Z., Huang, Y. xiu, Wu, G. xian, Peng, Z. rong, Sun, Y. ni, Ming, Q. liang, Liu, Y. xia, Chen, J. ping, & Xu, S. nian. (2019). Resveratrol: Review on its discovery, anti-leukemia effects and pharmacokinetics. *Chemico-Biological Interactions*, 306, 29–38. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2019.04.001>