

O EFEITO PROTETOR DO RESVERATROL NA DOENÇA DE ALZHEIMER

ROSA, Moisés de Oliveira - Farmacêutico e Biomédico graduado pelo Centro Universitário Metodista – IPA, Porto Alegre-RS

MACHADO, Fernanda de Souza. - Biomédica e Mestre em Biociências e Reabilitação pelo Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre- RS

FRUSCIANTE, Marina Rocha. - Biomédica e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre- RS

GUTIERREZ, Lucila Ludmila Paula. - Farmacêutica Bioquímica graduada pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Fisiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Professora do Curso de Farmácia do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre- RS

FUNCHAL, Cláudia. - Farmacêutica Bioquímica graduada pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Mestre e Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Professora do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre- RS

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada por alterações comportamentais e cognitivas, apresenta como principais características neuropatológicas a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares. A presença de placas senis está relacionada com o metabolismo anormal da proteína precursora de amiloide (APP) e os emaranhados neurofibrilares são formados a partir da hiperfosforilação da proteína tau. O resveratrol, um potente antioxidante pertencente à família dos estilbenos, parece atuar como fator protetor na neurodegeneração da DA. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o efeito protetor do resveratrol na DA, uma vez que não existe um tratamento efetivo para esta doença, portanto se necessita de uma busca de substâncias que poderiam ser adjuvantes terapêuticos nesta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Resveratrol; Doença de Alzheimer; Antioxidantes.

PROTECTIVE EFFECT OF RESVERATROL IN ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative and progressive disease characterized by behavioral and cognitive changes and presents as major neuropathological features the presence of senile plaques and neurofibrillary tangles. The presence of senile plaques is related to the abnormal metabolism of amyloid precursor protein (APP) and neurofibrillary tangles are formed from hyperphosphorylation of tau protein. Resveratrol, a potent antioxidant belonging to the family of stilbenes, seems to act as a protective factor in the neurodegeneration of AD. The present study aims to conduct a literature review on the protective effect of resveratrol in AD, since there is no effective treatment for this disease, so there is a necessity to search for substances that could be therapeutic adjuvants in this pathology.

KEYWORDS: Resveratrol; Alzheimer's disease; Antioxidants

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é reconhecida atualmente como uma das formas mais comuns de demência em todo o mundo. Nos países desenvolvidos aproximadamente uma em cada dez pessoas acima dos 65 anos sofre de uma forma de demência, números que aumentam para mais de um terço naqueles acima dos 85 anos (POVOVA et al., 2012). Embora as causas da DA ainda sejam debatidas, duas características patológicas são cruciais no diagnóstico da doença, são elas: a presença de placas senis e os emaranhados neurofibrilares, sendo que estes últimos são formados pela hiperfosforilação da proteína tau (CRESPO et al., 2014). Agentes infecciosos, metais como alumínio e zinco, espécies reativas de oxigênio e proteínas associados também apresentam relação com o surgimento da DA (BOLOGNIN et al., 2013; FROZZA et al., 2013). A procura de abordagens terapêuticas da doença focou-se em compostos que têm como alvo as vias das proteínas β -amiloide e da proteína tau, a neuroinflamação e o dano oxidativo (HONG-QI et al., 2012). Entretanto, até o momento só existem tratamentos paliativos para a doença, logo, a busca por novas terapias e adjuvantes terapêuticos tem sido alvo de diversas pesquisas.

Está bem estabelecido na literatura que o consumo regular de frutas, vegetais e bebidas como o chá verde e o vinho tinto reduzem o risco de desenvolver doenças neurológicas, tais como a DA. O consumo regular destes alimentos ricos em polifenóis está correlacionado inversamente com o risco de demência e declínio cognitivo dos pacientes (PARK et al., 2012). Dentre os polifenóis encontrados na uva destaca-se o resveratrol, que atua como antioxidante e exerce ações neuroprotetoras por desestabilizar neurofibrilas e reduzir os níveis das placas de β -amiloide e desta maneira auxilia na prevenção da DA (FENG et al., 2009). Sendo assim, a incidência da DA poderia diminuir devido ao consumo de alimentos fontes de resveratrol, onde esta substância atuaria como

O efeito protetor do Resveratrol na doença...

um potente eliminador de radicais livres e espécies reativas (VACCARI et al., 2009).

Decorrente destes fatores, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o efeito protetor do resveratrol na DA, uma vez que os tratamentos utilizados na atualidade são paliativos e visam somente aliviar os sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos.

METODOLOGIA

No presente estudo foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados de artigos científicos como *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Scielo* e *Google Scholar*, buscando informações que relacionavam o efeito protetor do resveratrol com o sistema nervoso central e especificamente com a DA. A busca de artigos nestas bases de dados foi limitada a publicações com indexadores como: resveratrol, Doença de Alzheimer e antioxidantes, na língua inglesa e portuguesa, desde o ano de 2000 até o ano de 2014. Foram selecionados apenas os artigos que disponibilizam o trabalho na íntegra. Também foram utilizados livros que eram pertinentes ao tema.

Tecido nervoso e doenças neurodegenerativas

O tecido nervoso é constituído por dois tipos de células: os neurônios e as células da glia. Estas últimas excedem em número os neurônios, mas devido ao seu reduzido tamanho, elas ocupam a metade do volume do tecido nervoso. As células da glia podem ser divididas em duas categorias: células da macroglia e da microglia. A macroglia é formada por astrócitos, oligodendrócitos, células de Schwann, células ependimais e células radiais. Já a macroglia é responsável por preencher os espaços entre os neurônios, regular os neurotransmissores, realizar o isolamento elétrico dos axônios, facilitar a movimentação do líquido cefalorraquidiano, entre outras funções. A microglia age como macrófagos na remoção de fragmentos celulares gerados pela morte ou degeneração de neurônios e células gliais e geralmente aparece após um processo inflamatório ou uma enfermidade (BEAR et al.,

2008; GUYTON, HALL, 2011; JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013). Dentre as células gliais, podemos destacar os astrócitos como elementos essenciais para o funcionamento do SNC. Eles estão diretamente envolvidos na regulação do microambiente celular, apresentando como funções a liberação de neurotransmissores, homeostase iônica, detoxificação de radicais livres, quelação de metais, entre outras. Além disso, podem também atuar na neuroinflamação, presente em várias patologias do SNC, como a Doença de Alzheimer, através da liberação de citocinas mediadoras da dor (JACQUES-SILVA et al., 2007).

As doenças neurodegenerativas apresentam comumente agregados proteicos e são caracterizadas pela perda de células neuronais específicas (APPOLINÁRIO et al., 2011). Assim, há estudos sobre as proteínas potencialmente envolvidas nestas doenças, mas seus mecanismos ainda não estão elucidados por completo. A Doença de Parkinson, por exemplo, é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível associada a um déficit da função motora. Formas esporádicas desta doença afetam aproximadamente 2% da população mundial acima dos 65 anos de idade, havendo uma maior incidência em indivíduos do sexo masculino. Esta doença caracteriza-se pela perda de neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra* e pela presença de corpos de Lewy, mas o processo patológico é muito mais extenso podendo envolver outras regiões, desde tronco encefálico até córtex cerebral. A proteína alfa-sinucleína na forma fibrilar é o principal componente dos corpos de Lewy, inclusões proteicas, intracitoplasmáticas, presentes tanto nas formas esporádicas como familiares desta doença. A alfa-sinucleína apresenta três mutações que causam a Doença de Parkinson na forma autossômica dominante. Além disso, a duplicação e a triplicação do gene desta proteína estão igualmente associadas às formas familiares da doença (BONIFATI, 2005; PERFEITO & REGO, 2012).

Por sua vez, a esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença dita multifatorial, pois

está envolvida com diversos fatores, tais como: estresse oxidativo, excitotoxicidade, agregação de proteínas e morte dos neurônios motores (YU et al., 2014). Na maioria dos casos a doença está na sua forma esporádica, mas 10% dos casos apresentam a forma familiar (ELAf) onde são causados por mutações no gene que codifica a enzima antioxidante citosólica (OSKARSSON et al., 2014), enquanto que a doença de Huntington é um distúrbio neurológico hereditário causada por uma mutação no cromossomo 4. Trata-se de uma doença autossômica dominante. Apresenta como características movimentos anormais e falta de coordenação, também afeta algumas habilidades mentais e alguns aspectos de personalidade (RIKANI et al., 2014).

Doença de Alzheimer

A DA foi descrita e caracterizada pela primeira vez em 1907, pelo médico alemão Alois Alzheimer (CIPRIANI et al., 2011) como uma enfermidade neurodegenerativa e progressiva, que apresenta alterações comportamentais e cognitivas, incluindo o comprometimento da memória, do pensamento e do raciocínio (ALVES et al., 2012).

A alta prevalência da DA está relacionada ao envelhecimento, mas existem alguns fatores demográficos que contribuem para aumentar o risco de desenvolver a DA, tais como: alelo apoE4, histórico familiar, doença arterial coronariana, traumatismo craniano, hipertensão arterial, níveis de homocisteína elevados e dieta rica em gorduras (MAYEUX, STERN, 2012; POVOVA et al., 2012). Por outro lado, Daroff (2012) afirma que o uso de antioxidantes, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES's), antilipêmicos e de terapia de substituição hormonal parecem reduzir o risco de DA.

Macroscopicamente, a patologia da DA é caracterizada por uma atrofia do córtex cerebral (sendo mais evidente nos lobos temporal e parietal) (MAVROUDIS et al, 2013), e do hipocampo, enquanto microscopicamente há deposição de placas senis e degenerações (emaranhados)

neurofibrilares, inicialmente no córtex entorrinal, no hipocampo, no lobo frontal e no cerebelo em estágios avançados, além de perda substancial de espinhos dendríticos. Também se notam perda de neurônios e degeneração das sinapses (HOLTZMAN et al., 2011). As placas senis são formadas pelo depósito de uma proteína (dita proteína beta-amiloide), no espaço existente entre os neurônios. Enquanto, os emaranhados neurofibrilares são formados por outra proteína (dita tau) que se deposita no interior dos neurônios. Normalmente, as alterações patológicas precedem as manifestações clínicas por 20 a 40 anos (MAVROUDIS et al, 2013). Assim, a Doença de Alzheimer é caracterizada pela deposição de placas amiloides no encéfalo e emaranhados neurofibrilares da proteína tau, que precedem o declínio cognitivo e aumentam em número e distribuição com a evolução do processo. Embora o mecanismo pelo qual ocorra esta patogênese não seja claro, evidências sugerem que a disfunção e perda de sinapses pode ser um evento precoce na progressão da doença subjacente. Além disto, degeneração sináptica intensa é observada na Doença de Alzheimer e o grau desta perda se correlaciona fortemente com a capacidade cognitiva. As investigações iniciais sobre as alterações sinápticas relacionadas com a Doença de Alzheimer se concentraram nos efeitos tóxicos da deposição da proteína beta-amiloide. É sabido que a presença de placas senis está relacionada com o metabolismo anormal da proteína precursora de amiloide (PPA). Esta última é uma proteína integral de membrana expressa em diversos tecidos e concentrada nas sinapses dos neurônios. Desconhece-se a sua principal função, embora esteja implicada na regulação da formação das sinapses e neuroplasticidade (PRILLER et al, 2006). A proteína precursora amiloide (APP) sofre uma clivagem após sua síntese, dando origem ao fragmento denominado proteína β -amiloide, composto de 42 aminoácidos. Esse fragmento é mais amiloigênico do que a proteína original, pois tem a propriedade de agregação proteica na parte

extracelular dos neurônios. Portanto, uma vez que se encontre em quantidade maior que a normal, seu acúmulo resultará na formação de fibras amiloides gerando as placas senis (LUCATELLI et al, 2009). Em condições normais, a proteína β -amiloide é degradada por enzimas e retirada do encéfalo. Na DA isto não acontece, pois ocorre um desequilíbrio entre a produção e a depuração desta proteína, conduzindo à formação de agregados do peptídeo no espaço extracelular (ALLARD et al., 2012).

Chabrier e colaboradores (2014) demonstraram que ratos que super expressam a proteína tau, também apresentam degeneração sináptica significativa, sugerindo que esta proteína seja danosa para as sinapses. A tau faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos (*microtubule-associated proteins* – MAP). A principal função das MAPs é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina. Em células nervosas saudáveis, a proteína tau é normalmente encontrada nos axônios, na forma solúvel ou insolúvel; esta última é identificada nos filamentos helicoidais pareados (FHP), que é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares. Os FHPs apresentam de seis a oito grupos fosfato por molécula de proteína tau, o que, em comparação com o grau de fosforilação usual da proteína tau em cérebros saudáveis (em torno de dois grupos fosfato por molécula), permite afirmar que a proteína tau identificada nos FHPs encontra-se em estado hiperfosforilado. A proteína tau controla a dinâmica dos microtúbulos durante a maturação e o crescimento dos neuritos. Sendo a maior proteína do citoesqueleto, a hiperfosforilação da tau afeta funções biológicas e morfológicas nos neurônios (DE PAULA et al, 2009; ALLARD et al., 2012). Assim, proteína tau é capaz de influenciar a atividade sináptica de várias maneiras: interagindo diretamente com os complexos de sinalização pós-sinápticos, que regula o conteúdo dos receptores de glutamato de espinhos dendríticos e influenciando a segmentação e função das mitocôndrias nas terminações sinápticas. De fato, a localização da tau nas sinapses nos encéfalos saudáveis e na DA indica

que a tau pode desempenhar um papel na função sináptica normal, o que pode ser interrompido na doença (CHABRIER et al, 2014).

Já o estresse oxidativo na DA se manifesta através da presença de proteínas oxidadas, de produtos de glicosilação avançada, da peroxidação lipídica e da formação de espécies tóxicas. O aumento de espécies reativas de oxigênio está relacionado com a oxidação de cadeias laterais de proteínas. Os grupos carbonílicos são introduzidos nas proteínas pela oxidação da hidroxila dos aminoácidos de cadeia lateral dentro de derivados de aldeídos e cetonas, levando a carbonilação destas proteínas (GEMELLI et al., 2013).

O tratamento da DA é paliativo e apresenta como objetivos aliviar os sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos da demência. Pode ser útil na abordagem de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, ansiedade, psicose, agitação, irritabilidade, agressão e distúrbios do sono. Este tratamento inclui: exercício diário, fototerapia, atividades físicas e sociais e terapia com presença simulada (ALVES et al., 2012). Por outro lado, existem tratamentos farmacológicos cuja estratégia mais utilizada tem sido bloquear a maquinaria proteolítica, a qual produz a substância amiloide. Esta estratégia atua reduzindo a formação de PPA ou inibindo a proteólise da PPA para a formação da proteína β -amiloide (PARIHAR, HEMNANI, 2004).

Uma vez que não há um tratamento efetivo que possa levar à cura da DA, busca-se uma abordagem terapêutica que interfira diretamente no processo neurodegenerativo da doença, em especial no acúmulo de proteínas β -amiloide. Este alvo é bastante promissor para alterar a progressão da enfermidade, ao invés de apenas tratarem-se os sintomas (GOLDE, 2006). Vários estudos sugerem que os polifenóis, principalmente o resveratrol, poderiam impedir o desenvolvimento da DA ou retardar o seu aparecimento através da desestabilização dos emaranhados neurofibrilares (RIVIÈRE et al., 2009; RIVIÈRE et al., 2010).

Da mesma forma, o resveratrol possui potencial modulador da neuropatologia da DA por meio de alguns mecanismos, incluindo a modulação da oxidação, catabolismo e oligomerização ou diretamente influenciando nas atividades cerebrais (HO et al., 2013).

Polifenóis

Os produtos naturais são ricos em compostos fenólicos, os quais apresentam-se amplamente distribuídos no reino vegetal e atraem a atenção pelo seu potente efeito benéfico à saúde, como por exemplo as suas propriedades antioxidantes, que podem impedir ou retardar o dano oxidativo das células (BURIN et al., 2010). Os compostos fenólicos são definidos como substâncias que possuem um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos, incluindo seus grupos funcionais (RIBÉREAU-GAYON et al., 2003). São subdivididos em classes, de acordo com a estrutura química de cada substância, sendo que os principais grupos são os ácidos fenólicos, tais como: o ácido clorogênico, as cumarinas, as ligninas e os flavonoides (ARTS, HOLLMAN, 2005). Estes compostos têm sido cada vez mais importantes no tratamento de doenças neurodegenerativas, visto que apresentam propriedades anti-inflamatórias e antitumorais. Estudos sugerem que estas substâncias são capazes de melhorar a função cognitiva e reduzir a neuropatologia em modelos animais com a DA (THOMAS et al., 2009; WANG et al., 2009).

Os compostos fenólicos são originados do metabolismo secundário das plantas, sendo essenciais para o seu crescimento e reprodução. Estes compostos são formados em condições de estresse como, infecções, ferimentos, radiações UV, dentre outros fatores (SIMÕES et al., 2010). As principais fontes de compostos fenólicos são os frutos (uva, maçã, cereja, frutas cítricas, entre outros) e hortaliças (tomate, cebola, espinafre, brócolis, dentre outras folhosas), mas também podem ser encontrados em sementes, cascas, raízes, folhas e flores (DORNAS et al., 2009).

Os compostos não-flavonoides são classificados em três classes: ácidos benzoicos, ácidos cinâmicos e estilbenos. Os ácidos benzoicos e cinâmicos são encontrados em baixas concentrações na sua forma livre. Já o principal membro do grupo dos estilbenos é o resveratrol (Figura 1), sendo este encontrado em uvas e amendoins (CASSIDY et al., 2000).

A atividade antioxidante dos flavonoides ocorre porque são doadores de elétrons e apresentam propriedades de oxidação-redução. Esta característica desempenha uma função primordial na absorção e neutralização de radicais livres. Além disso, suas estruturas químicas apresentam grupamentos hidroxilas que têm potenciais ações antioxidantes por reagirem e inativarem ânions superóxidos e radicais peróxidos (MACHADO et al., 2010).

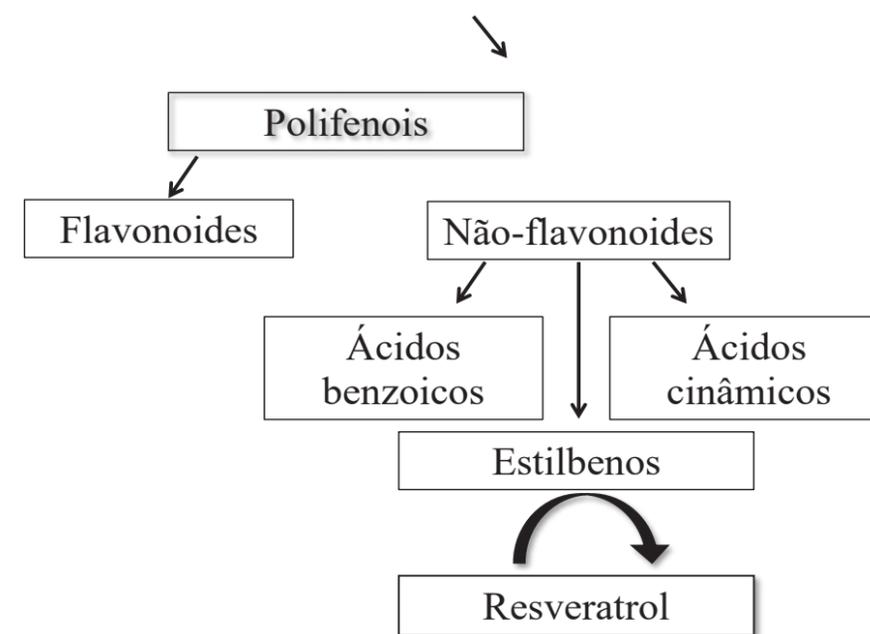
Resveratrol

O grande interesse pelo resveratrol se deve ao

De forma geral, os compostos fenólicos podem ser classificados em flavonoides e não-flavonoides (Figura 1). Eles englobam desde moléculas simples até moléculas com alto grau de polimerização. Atribui-se a estes compostos diversas propriedades tais como: capacidade de quelar metais, inibir a atuação do radical ânion superóxido e oxigênio *siglet*, atividade antitrombótica, antiviral, antialérgica, anticancerígena, neuroprotetora e hepatoprotetora (CASTILLA et al., 2006; SCALBERT et al., 2005).

Os flavonoides são componentes comuns na dieta humana. Eles estão presentes em alimentos geralmente como o-glicosídeos com açúcares ligados na posição C3. Os polifenóis mais abundantes encontrados nas plantas são os ácidos fenólicos, flavonoides, estilbenos e lignanos, sendo que os flavonoides e ácidos fenólicos representam 60% e 30%, respectivamente, de polifenóis (CHAHAR et al., 2011).

Figura 1 - Divisão esquemática da classificação dos compostos fenólicos encontrados em plantas. Os compostos fenólicos podem ser classificados em flavonoides e não-flavonoides. Os compostos não-flavonoides são classificados em três classes: ácidos benzoicos, ácidos cinâmicos e estilbenos.



Fonte: Dados da pesquisa.

fato deste composto ser um fator chave no “paradoxo francês”, no qual observou-se uma baixa incidência de doenças cardiovasculares na população francesa, apesar desta consumir uma dieta rica em gordura saturada (TIMMERS et al., 2012). Sabe-se que o resveratrol pertence à família dos estilbenos e é encontrado em altas concentrações nas raízes do ruibarbo, amoras, amendoins e em particular na pele das uvas vermelhas e seus derivados, como suco de uva e vinho tinto (BAUR et al., 2006). É uma fitoalexina sintetizada quando determinada planta sofre um ataque fúngico, trauma mecânico ou por irradiação de luz ultravioleta (SIMÕES et al., 2010).

Na natureza existem dois isômeros geométricos, o cis e o trans-resveratrol. O trans-resveratrol é o isômero biologicamente ativo, entretanto quando exposto a luz ultravioleta sofre uma conversão para a sua forma inativa, o cis-resveratrol. O isômero ativo do resveratrol apresenta propriedade antioxidante eficaz na qual elimina os radicais livres (MIKULSKI et al., 2010).

Ao longo dos anos, esta molécula tem recebido considerável atenção por suas atividades antiinflamatórias (ZHU et al., 2011), antivirais (DYSON et al., 2012) e por apresentar propriedades antioxidantes (ZHANG et al., 2013; YU et al., 2013). As atividades antiinflamatórias do resveratrol estão relacionadas com a função dos neutrófilos prejudicada, ausência de regulação do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e redução da expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) (FASANO et al., 2014). Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o resveratrol é um potente inibidor do crescimento apoptótico induzindo efeitos em diversas células tumorais, incluindo as do cólon, da próstata, da mama, do colo do útero e do pâncreas (QIN et al., 2014; KISKOVÁ et al., 2014; LIU et al., 2013). O composto tem sido identificado como um agente antienvhecimento e em níveis cronicamente elevados pode ser utilizado na prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas (SUN et al., 2010).

Os principais órgãos alvo do resveratrol são

o fígado e os rins. As doses terapêuticas desta molécula não são tóxicas e são bem toleradas pelos indivíduos, embora apresente alguns efeitos adversos gastrointestinais tais como diarreia, náusea, dor abdominal que foram relatados por indivíduos onde se administrou mais que uma grama do composto (DOLINSKY, DYCK, 2014). A absorção do resveratrol é rápida após administração por via oral, mas apresenta uma biodisponibilidade baixa pois sofre metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Apesar desta eliminação rápida, estudos em animais e em seres humanos têm demonstrado que a administração oral de resveratrol protege contra o desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas (WONG et al., 2013; JAYASENA et al., 2013), enquanto a administração sistêmica deste composto demonstra inibir a iniciação e o crescimento de tumores (GARVIN et al., 2006). Evidências também indicam que o resveratrol possui a capacidade de exercer efeitos de sensibilização quando é utilizado em associação com fármacos citotóxicos em células tumorais resistentes a drogas (REZK et al., 2006).

Segundo Xu e colaboradores (2010) esta molécula exerce efeitos antidepressivos. Estes efeitos podem estar relacionados com um aumento em certos neurotransmissores (especificamente na serotonina) em diferentes áreas do cérebro, inclusive no hipocampo. Além disso, sabe-se que o sistema serotoninérgico está associado a comportamentos de ansiedade (BELZUNG, GRIEBEL, 2001). Zhang e colaboradores (2012) afirmam que certos flavonoides naturais exercem efeitos ansiolíticos em ratos submetidos a um estresse pós-traumático. Por sua vez, Schmatz (2009) sugere que o resveratrol pode melhorar o aprendizado e a memória. Na última década, alguns estudos utilizando modelos animais mostraram que o resveratrol fornece uma neuroproteção e através deste composto foi possível reduzir distúrbios motores e a degeneração do SNC (KIM et al., 2007; BUSANELLO et al., 2012).

Resveratrol na DA

O resveratrol tem demonstrado exercer efeitos protetores em várias doenças neurodegenerativas, tais como: DA, Doença de Parkinson, Doença de Huntington e na ELA (SHARMA, GUPTA, 2002). Na DA este composto parece inibir a formação e extensão das fibrilas de β -amiloide. Além disso, o mesmo pode reduzir a secreção destas proteínas (ONO et al., 2006). Em um estudo com modelo animal da DA e a patologia de tau, o resveratrol mostrou reduzir a morte neuronal no hipocampo, impedir o déficit de aprendizagem e diminuir a acetilação da proteína co-ativadora reguladora da transcrição (PGC-1 α). No mesmo trabalho foi possível notar que este composto evita o prejuízo cognitivo e o estresse oxidativo (KIM et al., 2007).

O tratamento com resveratrol imediatamente após uma lesão cerebral traumática pode contribuir para a redução dos danos oxidativos e o volume da lesão (ATES et al., 2007). Segundo Sonmez e colaboradores (2007), o tratamento com este composto parece ter um papel fundamental na neuroproteção contra a perda neuronal no hipocampo induzida por trauma e comprometimento cognitivo associado.

Muitos estudos demonstraram os efeitos benéficos do resveratrol através de suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e de quelantes metálicos (SUN et al., 2008; NDIAYE et al., 2005). No entanto, estudos recentes começaram a revelar a capacidade que o resveratrol tem para exercer efeitos através da ativação de neuroprotetores e sirtuínas, mais especificamente a SIRT1 (IZMIRLI et al., 2014).

As sirtuínas são um conjunto de enzimas arroladas com a ligação ou silenciamento de genes relacionadas a longevidade das células, e por conseguinte envolvidas na preservação dos tecidos do corpo. Estas proteínas participam de um mecanismo de retroalimentação mantendo as células vivas mais tempo quando submetidas a situações de estresse. Estudos recentes mostram que o resveratrol é muito eficaz na estimulação desta família de enzimas (TAMAKI et al., 2014). Além disso, um estudo *in vitro* e *in vivo*

também indicou que este composto reduz a toxicidade amiloide por diminuição da produção de proteínas β -amiloide através da ativação de sirtuínas (DONMEZ et al., 2010). A liberação destas enzimas também aumenta a depuração e o metabolismo através da ativação da proteína quinase e pode induzir a autofagia e degradação lisossomal β -amiloide (VINGTDEUX et al., 2010).

O resveratrol pode realmente interferir na cascata amiloide através de suas propriedades antiinflamatórias e antioxidantes reduzindo assim a produção de espécies reativas de oxigênio, bem como diminuindo a neuroinflamação (LIU, BITAN, 2012). Embora os efeitos sobre a hiperfosforilação de tau serem pouco investigados, a ativação da sirtuína (SIRT1) pelo resveratrol pode conduzir a uma desacetilação direta de tau, promovendo assim a sua degradação proteolítica (MIN et al., 2010). Além disso, o composto pode reduzir a toxicidade da proteína tau favorecendo a desacetilação do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomacoativador 1-alfa (PGC-1 α) (KIM et al., 2007).

Indivíduos com a DA apresentam no cérebro regiões com inflamações e microglia comprometida. Manipulações farmacológicas e genéticas que visam reduzir estas lesões parecem ser eficazes em retardar ou modificar a progressão da doença em modelos animais de DA (HENEKA et al., 2013; GIULIANI et al., 2014). O resveratrol é um composto eficaz na redução da neuroinflamação (ZHU et al., 2013). Por outro lado, os mecanismos pelos quais este composto diminui a neuroinflamação ainda não estão completamente esclarecidos. A principal maneira parece envolver as sirtuínas, onde através da ativação de uma cascata de sinalização resulta em um bloqueio da ativação da microglia (CAPIRALLA et al., 2012; YE et al., 2013).

Existem vários mecanismos propostos para produzir efeitos neuroprotetores do resveratrol na DA, tais como: ação inibitória sobre algumas proteínas quinases (HAN et al., 2004), ação potencializadora da sinalização da insulina

neuronal pela ativação de 5'-adenosina-monofosfato ativada da proteína quinase (PATEL et al., 2011; VINGTDEUX et al., 2010), uma ação antiamiloidogênica (MARAMBAUD et al., 2005) e uma ação antioxidante pela ativação de um potencial redox membrana plasmática dos eritrócitos (RIZVI, PANDEY, 2010).

A suplementação dietética com resveratrol parece ser eficaz na redução do desenvolvimento de alfa e beta amiloide em modelos transgênicos de ratos com DA. Este composto pode modular o metabolismo através da proteína quinase ativada (VINGTDEUX et al., 2010). Karuppagounder e colaboradores (2009) afirmam que a suplementação com suco de uva melhora a memória em idosos com comprometimento cognitivo leve. Por sua vez, uma dieta de restrição calórica baixa parece aumentar a atividade da SIRT1 e conseqüentemente atenua a patogênese da DA em modelos animais (SAIKO et al., 2008). Além disso, esta limitação calórica reduz a deposição de placas senis em modelos animais (WANG et al., 2005; PATEL et al., 2005).

Um dos alvos do resveratrol é sem dúvida as placas senis. Este composto apresenta atividade antiamiloidogênica, sendo que o tratamento com este estilbeno resultou na inibição da polimerização de peptídeos β -amiloide, embora o mecanismo antiamiloidogênico ainda seja desconhecido (RIVIÈRE et al., 2007). Além disso, existe o fator nuclear kappa B (NF- κ B) que quando ativado desempenha um papel importante na neurodegeneração. Por sua vez, o resveratrol apresenta a capacidade de reduzir a expressão dos genes modulados por NF- κ B, tal como prostaglandina E2 (PGE2), catepsina e óxido nítrico (KIM et al., 2006).

Estudos em culturas mostram que o resveratrol não só tem um papel de proteção contra espécies reativas de oxigênio, mas também modula funções gliais importantes como a captação do glutamato, conteúdo da glutatona (GSH) e secreção de S100B (KUTUK et al., 2004; DE ALMEIDA et al., 2007). O tratamento crônico com resveratrol

melhora significativamente a deterioração cognitiva induzida por colchicina, diminui o malondialdeído elevado (MDA) e os níveis de nitrito e restaura a GSH (KUMAR et al., 2007). Outra característica relevante é que o resveratrol atravessa a barreira hematoencefálica (BAUR et al., 2006).

Os efeitos do resveratrol em modelos animais com DA sugerem que este estilbeno pode ser um modulador bastante eficaz na progressão e desenvolvimento da doença (ANEKONDA, 2006). Segundo Della-morte e colaboradores (2009), o resveratrol pode induzir a morte celular neuronal e conter os danos cerebrais após isquemia ou hipóxia, trauma e excitotoxicidade. Estudos mostram que este composto aumenta a longevidade e atrasa o aparecimento do envelhecimento de uma forma semelhante à restrição calórica (BAUR et al., 2006). Em modelos de animais com DA e tautopatias, a introdução de resveratrol diretamente nos ventrículos cerebrais diminuiu a neurodegeneração no hipocampo, impossibilitando dificuldades de aprendizagem e reduzindo a acetilação dos substratos SIRT1 e PGC-1 α (KIM et al., 2007).

Na DA, o tratamento com resveratrol inibiu acentuadamente a polimerização do peptídeo β -amiloide e não teve nenhum efeito sobre a atividade das secretases, logo este composto estimulou a degradação dos peptídeos proteossomal β -amiloide. Recentemente, foi relatado também que o resveratrol ativa sensores metabólicos como a proteína quinase e desta maneira promove caminhos antienvhecimento (WU et al., 2013). Este por sua vez também previne doenças cardiovasculares de duas formas: inibindo ou alterando a agregação plaquetária e a coagulação ou modulando o metabolismo das lipoproteínas (MEYDANI, HASAN, 2010).

As principais atividades benéficas do resveratrol estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 - Efeitos benéficos do resveratrol. Sirtuína 1 (SIRT1); Célula do adenocarcinoma mamário (MDA-MB-231); Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); Acetilcolinesterase (AChE).

Referência	Composto utilizado	Forma de administração	Amostra utilizada	Resultados
Busanello et al. 2012	Resveratrol	Três semanas de tratamento com enantato de flufenazina (25 mg/kg, única administração) e/ou resveratrol (1 mg/kg, 3x / semana).	Ratos no modelo de discinesia orofacial	Redução de distúrbios motores e de degeneração do SNC.
Garvin et al. 2006	Resveratrol	Adicionado ao meio de cultura 100 uM de resveratrol preparado a partir de soluções-mãe (35 mM) dissolvido em etanol.	Células de adenocarcinoma RpERctE	Aumento significativo na apoptose nos tratados com resveratrol MDA-MB-231 e uma redução significativa dos níveis extracelulares de VEGF.
Renz et al. 2006	SIRT1 e resveratrol	Injeção de resveratrol (5mg / mL) nos ventrículos laterais do cérebro 3x/semana.	Ratos no modelo da DA e neurônios primários	Redução da morte neuronal no hipocampo, impedindo dificuldades de aprendizagem, e diminuição da acetilação dos substratos conhecidos SIRT1 PGC-1alpha e p53.
Schmatz et al. 2009	Resveratrol	Injeção intraperitoneal 1x/dia durante 30 dias, a um volume não superior a 0,1 mL/100 g de peso do rato.	Ratos diabéticos	Resveratrol preveniu o aumento da atividade da AChE e perda de memória, demonstrando que este composto pode modular a neurotransmissão colinérgica e melhorar a cognição.
Wong et al. 2013	Trans-resveratrol	Única cápsula de 75 mg de trans-resveratrol (Resvida) ou placebo diariamente durante 6 semanas.	Adultos obesos	O consumo diário de resveratrol foi bem tolerado e tem o potencial de manter a função circulatória saudável em adultos obesos.
Xu et al. 2010	Trans-resveratrol	Administração oral de trans-resveratrol (20, 40 e 80 mg/kg).	Camundongos ICR	Trans-resveratrol demonstrou efeito antidepressivo, podendo esta ação estar relacionada com a ativação da serotonina e noradrenalina.
Yu et al. 2013	Resveratrol	Administração de resveratrol (3 mg/kg) por meio da veia do antebraço.	Gatos chineses	Resveratrol como tratamento pós-remissão de leucemia promielocítica aguda e como terapia adjuvante em pacientes com nefrotoxicidade causada por arsênio.
Zhang et al. 2013	Resveratrol	8 mg/kg de resveratrol através da veia caudal por 8 dias.	Ratos machos	Suplemento com resveratrol pode aliviar a lesão pulmonar em indivíduos com exposição crônica ao arsênio.

Fonte: Dados da pesquisa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários compostos naturais têm sido propostos até o momento para reduzir o estresse oxidativo em cérebro de indivíduos com DA (MANCZAK et al., 2010; DARVESH et al., 2010). Entre estes compostos, o resveratrol é o que se destaca porque apresenta propriedades antioxidantes que têm sido bem demonstradas (FREMONT, 2000), com uma ampla variedade de efeitos biológicos (KARUPPAGOUNDER et al., 2009), apresentando poucos efeitos adversos (BOOCOOCK et al., 2007).

O resveratrol é uma fitoalexina sintetizada em muitas espécies de plantas medicinais e comestíveis em resposta a condições de estresse. Até o presente momento esta substância tem se mostrado útil em diversas doenças. No entanto, o referido composto apresenta propriedades que estão sendo investigadas contra as doenças neurodegenerativas e como um fator antienvhecimento. No campo da neurodegeneração o tratamento com resveratrol provou ser benéfico em modelos animais com DA, tanto *in vivo* quanto *in vitro*. Através de inúmeros estudos foi comprovado que esta molécula consegue bloquear a maquinaria proteolítica e desta forma reduzir o dano neuronal. Por outro lado, o trabalho de pesquisa neste campo ainda é incompleto e necessita de mais estudos, uma vez que se conhece pouco sobre os efeitos farmacológicos do resveratrol, especialmente sua biodisponibilidade, biotransformação e sinergismo com outros fatores dietéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLARD, S.; LEON, W.C.; PAKAVATHKUMAR, P.; BRUNO, M.A.; RIBEIRO-DA-SILVA, A.; CUELLO, A.C. Impact of the NGF maturation and degradation pathway on the cortical cholinergic system phenotype. **Journal of Neuroscience**, v.6, p. 2002-2012, 2012.

ALVES, L.; CORREIA, A.S.; MIGUEL, R.;

ALEGRIA, P.; BUGALHO P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. **Frontiers in Neurology**, v.3, n.63, p. 14-24, Apr. 2012.

ANEKONDA, T.S. Resveratrol - a boon for treating Alzheimer's disease? **BrainResearchReviews**, v.52, n.2, p. 316-326, Sep. 2006.

APPOLINÁRIO, P.P.; DEROGIS, P.B.M.C.; YAMAGUTI, T.H.; MIYAMOTO, S. Metabolismo, oxidação e implicações biológicas do ácido docosaheptaenoico em doenças neurodegenerativas. **Química Nova**, v.34, n.8, p. 1409-1416, Jul. 2011.

ARTS, I.C.W.; HOLLMAN, P.C.H. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, 5, v.81, p. 317S-325S, Jan. 2005.

ATES, O.; CAYLI, S.; ALTINOZ, E.; GURSES, I.; YUCEL, N.; SENER, M.; KOCAK, A.; YOLOGLU, S. Neuroprotection by resveratrol against traumatic brain injury in rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.294, n.1-2, p. 137-144, Jan. 2007.

BAUR, J.A.; PEARSON, K.J.; PRICE, N.L.; JAMIESON, H.A.; LERIN, C.; KALRA, A.; SINCLAIR, D.A. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v.444, n.7117, p. 337-342, Nov. 2006.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso**. 3.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2008. 896 páginas.

BELZUNG, C.; GRIEBEL, G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. **Behavioural Brain Research**, v.125,

n.1, p. 141-149, Nov. 2001.

BOLOGNIN, S.; ZATTA, P.; LORENZETTO, E.; VALENTI, M.T.; BUFFELLI, M. β -Amyloid-aluminum complex alters cytoskeletal stability and increases ROS production in cortical neurons. **Neurochemistry International**, v.62, n.5, p. 566-574, Apr. 2013.

BOOCOOCK, D.J.; FAUST, G.E.; PATEL, K.R.; SCHINAS, A.M.; BROWN, V.A. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a Resveratrol Role against Ab and Ab-Metal Complexes potential cancer chemopreventive agent. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, v.16, n.8, p. 1246-1252, May 2007.

BONIFATI, V. et al. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. **Neurology**. v. 12;65, n.1, p.87-95, jul. 2005.

BURIN, V.M.; FALCÃO, L.D.; GONZAGA, L.V.; FETT, R.; ROSIER, J.P.; BORDIGNON-LUIZ, M.T. Colour, phenolic content and antioxidant activity of grape juice. **Food Science and Technology**, v.30, n.4, p. 1027-1032, Dez. 2010.

BUSANELLO, A.; PEROZA, L.R.; WAGNER, C.; SUDATI, J.H.; PEREIRA, R.P.; PRESTES, A.D.; ROCHA, J.B.; FACHINETTO, R.; BARBOSA, N.B. Resveratrol reduces vacuous chewing movements induced by acute treatment with fluphenazine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.101, n.2, p. 307-310, Apr. 2012.

CAGNAN, H.; LITTLE, S.; FOLTYNIE, T.; LIMOUSIN, P.; ZRINZO, L.; HARIZ, M.; CHEERAN, B.; FITZGERALD, J.; GREEN, A.L.; AZIZ, T.; BROWN, P. The nature of tremor circuits in parkinsonian and essential

tremor. **A Journal of Neurology Brain**, Oxford, v.250, p. 2130-160, Sep. 2014.

CAPIRALLA, H.; VINGTDEUX, V.; ZHAO, H.; SANKOWSKI, R.; AL-ABED, Y.; DAVIES, P.; MARAMBAUD, P. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide and Abeta-mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF-kappaB/STAT signaling cascade. **Journal of Neurochemistry**, v.120, n.3, p. 461-472, Dec. 2012.

CASSIDY, A.; HANLEY, B.; LAMUELA-RAVENTOS, R.M. Isoflavones, lignans and stilbenes—origins, metabolism and potential importance to human health. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.80, n.7, p. 1044-1062, May 2000.

CASTILLA, P.; ECHARRI, R.; DAVALOS, A.; CERRATO, F.; ORTEGA, H.; TERUEL, J.L.; LUCAS, M.F.; GOMEZ-CORONADO, D.; ORTUNO, J.; LASUNCION, M.A. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.84, n.1, p. 252-262, Jul. 2006.

CHABRIER, M.A.; CHENG, D.; CASTELLO, N.A.; GREEN, K.N.; LAFERLA, F.M. Synergistic effects of amyloid-beta and wild-type human tau on dendritic spine loss in a floxed double transgenic model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v.64, p. 107-117, Apr. 2014.

CHAHAR, M.K.; SHARMA, N.; DOBHAR, M.P.; JOSHI, Y.C. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. **Pharmacognosy Review**, v.5, n.9, p. 1-12, Jun. 2011.

CIPRIANI, G.; DOLCIOTTI, C.; PICCHI, L.;

BONUCCELLI, U. Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurological Sciences**, v.32, n.2, p. 275-279, Apr. 2011.

CRESPO, A.C.; SILVA, B.; MARQUES, L.; MARCELINO, E.; MARUTA, C.; COSTA, S. Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation. **Neurobiology of Aging**, v.35, n.4, p. 777-785, Apr. 2014.

DAROFF, R.B.; FENICHEL, G.M.; JANKOVIC, J.; MAZZIOTTA, J.C. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. 6. ed. New Jersey: Elsevier, 2012. 2544 p.

DARVESH, A.S.; CARROLL, R.T.; BISHAYEE, A.; GELDENHUYS, W.J.; VAN DER SCHYF, C.J. Oxidative stress and Alzheimer's disease: dietary polyphenols as potential therapeutic agents. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v.10, n.5, p. 729-745, Jan. 2010.

DE ALMEIDA, L.M.V.; PIÑEIRO, C.C.; LEITE, M.C.; BROLESE, G.; TRAMONTINA, F.; FEOLI, A.M.; GONÇALVES, C.A. Resveratrol increases glutamate uptake, glutathione content and S100B secretion in cortical astrocyte cultures. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v.27, n.5, p. 661-668, Jul. 2007.

DELLA-MORTE, D.; DAVE, K.R.; DEFAZIO, R.A.; BAO, Y.C.; RAVAL, A.P.; PEREZ-PINZON, M.A. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1 – uncoupling protein 2 pathway. **Neuroscience**, v.159, n.3, p. 993-1002, Mar. 2009.

DOLINSKY, V.W.; DYCK, J.R. Experimental Studies of the Molecular Pathways Regulated by Exercise and Resveratrol in Heart, Skeletal

Muscle and the Vasculature. **Molecules**, v.19, n.9, p. 14919-14947, Sep.2014.

DONMEZ, G.; WANG, D.; COHEN, D.E.; GUARENTE, L. SIRT1 suppresses β -amyloid production by activating the α -secretase gene ADAM10. **Cell**, v.142, n.2, p. 320-332, Jul. 2010.

DORNAS, W.C.; OLIVEIRA, T.T.D.; RODRIGUES-DAS-DORES, R.G.; SANTOS, A.F.D.; NAGEM, T.J. Flavonoides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.28, n.3, p. 241-249, Jun. 2009.

DYSON, O.F.; WALKER, L.R.; WHITEHOUSE, A.; COOK, P.P.; AKULA, S.M. Resveratrol inhibits KSHV reactivation by lowering the levels of cellular Egr-1. **PloS one**, v.7, n.3, p. e33364, Mar. 2012.

FASANO, E.; SERINI, S.; MONDELLA, N.; TROMBINO, S.; CELLENO, L.; LANZA, P.; CALVIELLO, G. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Selected Natural Compounds Contained in a Dietary Supplement on Two Human Immortalized Keratinocyte Lines. **BioMed Research International**, v.2014, n.8, p. 25-36, May 2014.

FENG, Y.; WANG, X.P.; YANG, S.G.; WANG, Y.J.; ZHANG, X.; DU, X.T.; LIU, R.T. Resveratrol inhibits beta-amyloid oligomeric cytotoxicity but does not prevent oligomer formation. **Neurotoxicology**, v.30, n.6, p. 986-995, Nov. 2009.

FREMONT, L. Biological effects of resveratrol. **Life Sciences**, v.66, n.8, p. 663-673, Jan. 2000.

FROZZA, R.L.; BERNARDI, A.; HOPPE, J.B.; MENEGHETTI, A.B.; BATTASTINI, A.M.; POHLMANN, A.R. Lipid-core nanocapsules

improve the effects of resveratrol against Abeta-induced neuroinflammation. **Journal Biomedical Nanotechnology**, v.9, p. 2086-2104, Sep. 2013.

GARVIN, S.; ÖLLINGER, K.; DABROSIN, C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. **Cancer Letters**, v.231, n.1, p. 113-122, Jan. 2006.

GEMELLI, T.; ANDRADE, R.; CASTRO, A.; GARCIA, L.; FUNCHAL, C. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, v.5, n.8, p. 142-147, Mai. 2013.

GIULIANI, D.; BITTO, A.; GALANTUCCI, M.; ZAFFE, D.; OTTANI, A.; IRRERA, N.; GUARINI, S. Melanocortins protect against progression of Alzheimer's disease in triple-transgenic mice by targeting multiple pathophysiological pathways. **Neurobiology of Aging**, v.35, n.3, p. 537-547, Mar. 2014.

GOLDE, T.E. Disease modifying therapy for AD?. **Journal of Neurochemistry**, New Orleans, v.99, n.3, p. 689-707, Ago. 2006.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1216 páginas.

HALL, H.; REYES, S.; LANDECK, N.; BYE, C.; LEANZA, G.; DOUBLE, K.; THOMPSON, L.; HALLIDAY, G.; KIRIK, D. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. **A Journal of Neurology Brain**, v.137, n.9, p. 2493-508, Jul. 2014.

HAN, Y.S.; ZHENG, W.H.; BASTIANETTO, S.; CHABOT, J.G.; QUIRION, R. Neuroprotective effects of resveratrol against b-amyloid induced

neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. **British Journal of Pharmacology**, v.141, n.6, p. 997-1005, Mar. 2004.

HENEKA, M.T.; KUMMER, M.P.; STUTZ, A.; DELEKATE, A.; SCHWARTZ, S.; VIEIRA-SAECKER, A.; GOLENBOCK, D.T. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. **Nature**, v.493, n.7434, p. 674-678, Jan. 2013.

HO, L.; FERRUZZI, M.G.; JANLE, E.M.; WANG, J.; GONG, B.; CHEN, T.Y.; PASINETTI, G.M. Identification of brain targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. **The FASEB Journal**, v.27, n.2, p. 769-781, Fev. 2013.

HOLTZMAN, D.M.; MORRIS, J.C.; GOATE, A.M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. **Science Translational Medicine**, v.3, n.77, p. 77-79, Apr. 2011.

HONG-QI, Y.; ZHI-KUN, S.; SHENG-DI, C. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A β and tau. **Translational Neurodegeneration**, v.1, n.1, p. 1-12, Oct. 2012.

IZMIRLI, M.; GÖKTEKIN, Ö.; BACAŞIZ, A.; UYSAL, Ö.; KILIÇ, Ü. The effect of the SIRT1 2827 A>G polymorphism, resveratrol, exercise, age and occupation in Turkish population with cardiovascular disease. **AnadoluKardiyol**, v.14, n.1, p. 1-4, Dez. 2014.

JACQUES-SILVA, M.C.; GEMELLI, T.; CARVALHO, C.S.; FUNCHAL, C. Papel dos Astrócitos no Sistema Nervoso Central. **CiênciaemMovimento**, v.6, n.8, p. 125-132,

Mai. 2007.

JAYASENA, T.; POLJAK, A.; SMYTHE, G.; BRAIDY, N.; MÜNCH, G.; SACHDEV, P. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease. **AgeingResearchReviews**, v.12, n.4, p. 867-883, Sep. 2013.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 556 páginas.

KARUPPAGOUNDER, S.S.; PINTO, J.T.; XU, H.; CHEN, H.L.; BEAL, M.F.; GIBSON, G.E. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, v.54, n.2, p. 111-118, Feb. 2009.

KIM, Y.A.; LIM, S.Y.; RHEE, S.H.; PARK, K.Y.; KIM, C.H.; CHOI, B.T.; CHOI, Y.H. Resveratrol inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in b-amyloid treated C6 glioma cells. **International Journal of Molecular Medicine**, Busan, 1, Jun. v.17, n.6, p. 1069-1076. 2006.

KIM, D.; NGUYEN, M.D.; DOBBIN, M.M.; FISCHER, A.; SANANBENESI, F.; RODGERS, J.T.; DELALLE, I.; BAUR, J.A.; SUI, G.; ARMOUR, S.M.; PUIGSERVER, P.; SINCLAIR, D.A.; TSAI, L.H. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. **The EMBO Journal**, Seoul, 22, v.26, n.13, p. 3169-3179, .May 2007.

KISKOVÁ, T.; JENDŽELOVSKÝ, R.; RENTSEN, E.; MAIER-SALAMON, A.; KOKOŠOVÁ, N.; PAPCOVÁ, Z.; THALHAMMER, T. Resveratrol enhances

the chemopreventive effect of celecoxib in chemically induced breast cancer in rats. **European Journal of Cancer Prevention**, Cracóvia, 15, v.23, n.6, p. 506-513, Apr. 2014.

KUMAR, A.; NAIDU, P.S.; SEGHAL, N.; PADI, S.S.V. Neuroprotective effects of resveratrol against intracerebroventricular colchicine induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. **Pharmacology**, v.79, n.1, p. 17-26, May, 2007.

KUTUK, O.; ADLI, M.; POLI, G.; BASAGA, H. Resveratrol protects against 4-HNE induced oxidative stress and apoptosis in Swiss 3T3 fibroblasts. **Biofactors**, v.20, n.1, p. 1-10, Apr. 2004.

LIU, T.; BITAN, G. Modulating Self-Assembly of Amyloidogenic Proteins as a Therapeutic Approach for Neurodegenerative Diseases: Strategies and Mechanisms. **ChemMedChem**, v.7, n.3, p. 359-374, Feb. 2012.

LIU, P.; LIANG, H.; XIA, Q.; LI, P.; KONG, H.; LEI, P.; TU, Z. Resveratrol induces apoptosis of pancreatic cancers cells by inhibiting miR-21 regulation of BCL-2 expression. **Clinical and Translational Oncology**, v.15, n.9, p. 741-746, Jan. 2013.

LUCATELLI, J.F.; BARROS, A.C.; MALUF, S.W.; ANDRADE, F.N. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n.1, p.25-30, 2009.

MACHADO, H.; NAGEM, T.J.; PETERS, V.M.; FONSECA, C.S.; OLIVEIRA, T.T.D. Flavonoides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, v.27, n.1/2, p. 33-39, Mai. 2010.

MACHADO, A.; HAERTEL, L.M. **Neuroanatomia Funcional**. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2013. 360p.

MANCZAK, M.; MAO, P.; CALKINS, M.J.; CORNEA, A.; REDDY, A.P.; MURPHY, M.P.; REDDY, P.H. Mitochondria targeted antioxidants protect against amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease neurons. **Journal of Alzheimer's Disease**, Bearveton, 10,. v.20, n.2, p. 609-631, May 2010.

MARAMBAUD, P.; ZHAO, H.; DAVIES, P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. **Journal of Biological Chemistry**, New York, 11, v.280, n.45, p. 37377-3738, Nov. 2005.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v.2, n.8, p. a006239, Apr. 2012.

MEYDANI, M.; HASAN, S.T. Dietary polyphenols and obesity. **Nutrients**, v.2, n.7, p. 737-751, Jul. 2010.

MAVROUDIS, I.A.; MANANI, M.G.; PETRIDES F.; PETSOGLOU, K.; NJAU, S.D.; COSTA, V.G.; BALOYANNIS, S.J. Dendritic and spinal pathology of the Purkinje cells from the human cerebellar vermis in Alzheimer's disease. **Psychiatria Danubina**, v.25, p.221-226, 2013.

MIKULSKI, D.; GORNIK, R.; MOLSKI, M. A theoretical study of the structure-radical scavenging activity of trans-resveratrol analogues and cis-resveratrol in gas phase and water environment. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Chicago, 18,. v.45, n.3, p. 1015-1027, Mar. 2010.

MIN, S.W.; CHO, S.H.; ZHOU, Y.; SCHROEDER, S.; HAROUTUNIAN, V.; SEELEY, W.W.; GAN, L. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. **Neuron**, v.67, n.6, p. 953-966, Sep. 2010.

NDIAYE, M.; CHATAIGNEAU, M.; LOBYSHEVA, I.; CHATAIGNEAU, T.; SCHINI-KERTH, V.B. Red wine polyphenol-induced, endothelium-dependent NO-mediated relaxation is due to the redox-sensitive PI3-kinase/ Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO-synthase in the isolated porcine coronary artery. **The FASEB Journal**, Strasbourg, 28, Dec. v.19, n.3, p. 455-457. 2005.

ONO, K.; NAIKI, H.; YAMADA, M. The development of preventives and therapeutics for Alzheimer's disease that inhibit the formation of beta-amyloid fibrils (fA β), as well as destabilize preformed fA β . **Current Pharmaceutical**, v.8, n.12, p. 4357-4375, Jan. 2006.

OSKARSSON, B.; WHELOCK, V.; BENATAR, M.; TAYLOR, J.P.; JOYCE, N.; CHESAK, D.; JIN, L.W. A case of familial ALS due to multi-system proteinopathy 1 and Huntington disease. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v.1, p. 1-3, Sep. 2014.

PARIHAR, M.S.; HEMNANI, T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. **Journal of Clinical Neuroscience**, New Jersey, 4, Jun. v.11, n.5, p. 456-467, Jun. 2004.

PARK, S.J.; AHMAD, F.; PHILP, A.; BAAR, K.; WILLIAMS, T.; LUO, H. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. **Cell**, v.

148, n.3, p. 421-433, Feb. 2012.

PATEL, N.V.; GORDON, M.N.; CONNOR, K.E.; GOOD, R.A.; ENGELMAN, R.W.; MASON, J.; FINCH, C.E. Caloric restriction attenuates A β -deposition in Alzheimer transgenic models. **Neurobiology of Aging**, v.26, n.7, p. 995-1000, Jul. 2005.

PATEL, M.I.; GUPTA, A.; DEY, C.S. Potentiation of neuronal insulin signaling and glucose uptake by resveratrol: the involvement of AMPK. **Pharmacological Reports**, v.63, n.5, p. 1162-1168, Sep.2011.

POVOVA, J.; AMBROZ, P.; BAR, M.; PAVUKOVA, V.; SEREY, O.; TOMASKOVA, H. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. **Biomedical Papers**, v.2, n.156, p. 108-14, FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub, Jun.2012.

PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F.M.; FORLENZA, O.V. The role of TAU protein in the pathophysiology of frontotemporal dementia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.36, n.5, p. 197-202, Mar. 2009.

PERFEITO, R; REGO, A.C. Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. **Revista Neurociências**, v. 20, p. 273-284, 2012.

PRILLER, C.; BAUER, T.; MITTEREGGER, G.; KREBS, B.; KRETZSCHMAR HA, H. J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, p.7212-7221, Jul,2006.

QIN, Y.; MA, Z.; DANG, X.; LI, W.; MA, Q. Effect of resveratrol on proliferation and apoptosis of human pancreatic cancer MIA PaCa-

2 cells may involve inhibition of the Hedgehog signaling pathway. **Molecular Medicine Reports**, v.10, n.5, p. 2563-2567, Aug. 2014.

REZK, Y.A.; BALULAD, S.S.; KELLER, R.S.; BENNETT, J.A. Use of resveratrol to improve the effectiveness of cisplatin and doxorubicin: study in human gynecologic cancer cell lines and in rodent heart. **The American Journal of Obstetrics and Gynecology**, San Diego, 7, v.194, n.5, p. e23-e26, May 2006.

RIBÉREAU-GAYON, J.; PEYNAUD, E.; SUDRAUD, P.; RIBÉREAU-GAYON, P. Traité d'oenologie. **Science et Techniques du Vin. Dunod**, v.6, n.7, p.671-675, Feb, 2003.

RIKANI, A.A.; CHOUDHRY, Z.; CHOUDHRY, A.M.; RIZVI, N.; IKRAM, H.; MOBASSARAH, N.J.; TULLI, S. The mechanism of degeneration of striatal neuronal subtypes in Huntington disease. **Annals of Neurosciences**, v.21, n.3, p. 112-114, Jun. 2014.

RIVIÈRE, C.; RICHARD, T.; QUENTIN, L.; KRISA, S.; MÉRILLON, J.M.; MONTI, J.P. Inhibitory activity of stilbenes on Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.15, n.2, p. 1160-1167, Jan.2007.

RIVIÈRE, C.; DELAUNAY, J.C.; IMMEL, F.; CULLIN, C.; MONTI, J.P. The polyphenol piceid destabilizes preformed amyloid fibrils and oligomers in vitro: hypothesis on possible molecular mechanisms. **Neurochemical Research**, v.34, n.6, p. 1120-1128, Jun.2009.

RIVIÈRE, C.; PAPASTAMOULIS, Y.; FORTIN, P. Y.; DELCHIER, N.; ANDRIAMANARIVO, S.; WAFFO-TEGUO, P.; MONTI, J.P. New stilbene dimers against amyloid fibril formation.

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v.20, n.11, p. 3441-3443, Jun. 2010.

RIZVI, S.I.; PANDEY, K.B. Activation of the erythrocyte plasma membrane redox system by resveratrol: a possible mechanism for antioxidant properties. **Pharmacological Reports**, v.62, n.4, p. 726-732, Aug. 2010.

SAIKO, P.; SZAKMARY, A.; JAEGER, W.; SZEKERES, T. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad?. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v.658, n.1, p. 68-94, Jan. 2008.

CALBERT, A.; JOHNSON, I.T.; SALTMARSH, M. Polyphenols: antioxidants and beyond. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Boston, 27, Jan. v.81, n.1, p. 215S-217S, Jan. 2005.

SCHMATZ, R.; MAZZANTI, C.M.; SPANEVELLO, R.; STEFANELLO, N.; GUTIERRES, J.; CORRÊA, M.; MORSCH, V.M. Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, Santa Maria, 21, v.610, n.1, p. 42-48, May 2009.

SHARMA, M.; GUPTA, Y.K. Chronic treatment with trans-resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. **Life Sciences**, v.71, n.21, p. 2489-2498, Oct, 2002.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E.P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da Planta ao Medicamento**. 6.ed. Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2010. 1102 p.

SÖNMEZ, Ü.; SÖNMEZ, A.; ERBIL, G.; TEKMEZ, I.; BAYKARA, B. Neuroprotective effects of resveratrol against traumatic brain injury in immature rats. **Neuroscience Letters**, v.420, n.2, p. 133-137, Jun. 2007.

SUN, A.Y.; WANG, Q.; SIMONYI, A.; SUN, G.Y. Botanical phenolics and brain health. **Neuromolecular Medicine**, v.10, n.4, p. 259-274, Dec. 2008.

SUN, A.Y.; WANG, Q.; SIMONYI, A.; SUN, G.Y. Resveratrol as a therapeutic agent for neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology**, v.41, n.2-3, p. 375-383, Mar. 2010.

TAMAKI, N.; ORIHUELA-CAMPOS, R.C.; INAGAKI, Y.; FUKUI, M.; NAGATA, T.; ITO, H.O. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. **Free Radical Biology and Medicine**, v.5, n.75, p. 222-229, Oct. 2014.

THOMAS, P.; WANG, Y.J.; ZHONG, J.H.; KOSARAJU, S.; O'CALLAGHAN, N.J.; ZHOU, X.F.; FENECH, M. Grape seed polyphenols and curcumin reduce genomic instability events in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease. **Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v.661, n.1, p. 25-34, Feb. 2009.

TIMMERS, S.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P. The journey of resveratrol from yeast to human. **Aging**, v.4, n.3, p. 146-158, Mar. 2012.

VACCARI, N.F.S.; SOCCOL, M.C.H.; IDE, G.M. Compostos Fenólicos em vinhos e seus efeitos antioxidantes na prevenção de doenças. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.8, n.1,

p. 71-83, Mai. 2009.

VINGTDEUX, V.; GILIBERTO, L.; ZHAO, H.; CHANDAKKAR, P.; WU, Q.; SIMON, J.E.; MARAMBAUD, P. Activated protein kinases signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism. **Journal of Biological Chemistry**, New York, 26, v.285, n.12, p. 9100-9113, Aug. 2010.

WANG, J.; HO, L.; QIN, W.; ROCHER, A.B.; SEROR, I.; HUMALA, N.; PASINETTI, G.M. Caloric restriction attenuates β -amyloid neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. **The FASEB Journal**, New York, 13, v.19, n.6, p. 659-661, Jan. 2005.

WANG, Y.J.; THOMAS, P.; ZHONG, J.H.; BI, F.F.; KOSARAJU, S.; POLLARD, A.; ZHOU, X.F. Consumption of grape seed extract prevents amyloid- β deposition and attenuates inflammation in brain of an Alzheimer's disease mouse. **Neurotoxicity Research**, v.15, n.1, p. 3-14, Jan. 2009.

WONG, R.H.; BERRY, N.M.; COATES, A.M.; BUCKLEY, J.D.; BRYAN, J.; KUNZ, I.; HOWE, P.R. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. **Journal of Hypertension**, Seattle, 7, v.31, n.9, p. 1819-1827, Sep. 2013.

WU, C.F.; YANG, J.Y.; WANG, F.; WANG, X.X. Resveratrol: botanical origin, pharmacological activity and applications. **Chinese Journal of Natural Medicines**, Beijing, 20, v.11, n.1, p. 1-15, Jan. 2013.

XU, Y.; WANG, Z.; YOU, W.; ZHANG, X.; LI, S.; BARISH, P.A.; VERNON, M.M.; DU, X.; PAN, J.; OGLE, W.O. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of serotonin and noradrenaline system. **European**

Neuropsychopharmacology, v.20, n.6, p. 405-413, Jun. 2010.

YE, J.; LIU, Z.; WEI, J.; LU, L.; HUANG, Y.; LUO, L.; XIE, H. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial derived factors induced by LPS to PC12 cells at the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. **Neuroscience Letters**, v.553, n.9, p. 72-77, Oct. 2013.

YU, M.; XUE, J.; LI, Y.; ZHANG, W.; MA, D.; LIU, L.; ZHANG, Z. Resveratrol protects against arsenic trioxide-induced nephrotoxicity by facilitating arsenic metabolism and decreasing oxidative stress. **Archives of Toxicology**, v.87, n.6, p. 1025-1035, Jun. 2013.

YU, Y.; SU, F.C.; CALLAGHAN, B.C.; GOUTMAN, S.A.; BATTERMAN, S.A.; FELDMAN, E.L. Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a case-control study of ALS in Michigan. **PloS one**, v.9, n.6, p. 101-186, Jun. 2014.

ZHANG, L.M.; YAO, J.Z.; LI, Y.; LI, K.; CHEN, H.X.; ZHANG, Y.Z.; LI, Y.F. Anxiolytic effects of flavonoids in animal models of posttraumatic stress disorder. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2012, p. 62-72, May 2012.

ZHANG, W.; YAO, C.; GE, M.; XUE, J.; MA, D.; LIU, Y.; ZHANG, Z. Attenuation of arsenic retention by resveratrol in lung of arsenic trioxide-exposed rats. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.36, n.1, p. 35-39, Jul. 2013.

ZHU, X.; LIU, Q.; WANG, M.; LIANG, M.; YANG, X.; XU, X.; QIU, J. Activation of SIRT1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts. **PloS one**, v.6, n.11, p. e27081, Nov. 2011.

ZHU, J.D.; ZHANG, Q.Y.; MI, M.T. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway. **Autophagy**, v.9, n.12, p. 2033-2045, Dec. 2013.

Recebido em: 22/05/2016

Aprovação final em: 10/07/2016