

ESTUDO DE REVISÃO DO IMPACTO DO CONSUMO DE RESVERATROL NA MEMÓRIA E COGNIÇÃO DE IDOSOS

REVIEW STUDY OF THE IMPACT OF RESVERATROL CONSUMPTION ON MEMORY AND COGNITION OF THE ELDERLY

Ana Paula Dallalibera¹, Andressa Rodrigues Pagno¹.

¹ Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus de Santo Ângelo, Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil.

RESUMO

Com o processo natural de envelhecimento, uma das principais consequências identificadas são o déficit da capacidade cognitiva e da memória, que se configura principalmente por alterações fisiológicas, sendo assim, o objetivo principal desse estudo foi identificar e descrever estudos que abordassem sobre o consumo de Resveratrol, um importante polifenol, que pode ser um fator auxiliar na capacidade cognitiva de idosos. Sendo assim, esse estudo trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, em português e em inglês, iniciado em março de 2023 e concluído em junho de 2023, sendo fundamentada pela base de dados contidas na plataforma Web of Science, utilizando como descritores “Resveratrol, suco de uva, cognição, memória e pessoa idosa”. A partir desse contexto, 11 artigos foram selecionados para análise, sendo 6 artigos de revisão da literatura, 4 estudos randomizados com ratos, camundongos e um randomizado em humanos. Através dos estudos analisados, constatou-se que o Resveratrol pode atuar de diversas maneiras na melhoria do aprendizado, na prevenção do declínio cognitivo, do estresse oxidativo e de outras questões que estão vinculadas a perda da capacidade cognitiva e da memória, sendo as concentrações de Resveratrol recomendadas, em torno de 150 e 200 mg por dia. Sendo assim, constatou-se, que o Resveratrol que está presente por exemplo em sucos de uva integrais (tintos), possui grande importância terapêutica, auxiliando no tratamento precoce, juntamente com outras ações não farmacológicas, para amenização da perda da capacidade cognitiva e da memória em indivíduos idosos.

Descritores: Resveratrol; Cognição; Memória; Pessoa idosa.

ABSTRACT

With the natural aging process, one of the main consequences identified is the deficit of cognitive capacity and memory, which is mainly due to physiological changes, therefore, the main objective of this study was to identify and describe studies that addressed the consumption of Resveratrol, an important polyphenol, which may be an auxiliary factor in the cognitive capacity of the elderly. Therefore, this study is a narrative review of the literature, in Portuguese and English, started in March 2023 and concluded in June 2023, being based on the database contained in the Web of Science platform, using as descriptors “Resveratrol, grape juice, cognition,



memory and elderly person”. From this context, 11 articles were selected for analysis, 6 literature review articles, 4 randomized studies with rats and one randomized study with humans. Through the studies analyzed, it was found that Resveratrol can act in different ways in improving learning, preventing cognitive decline, oxidative stress and other issues that are linked to the loss of cognitive capacity and memory, with concentrations of Recommended resveratrol, around 150 and 200 mg per day. Therefore, it is reported that Resveratrol, which is present, for example, in whole (red) grape juices, has great therapeutic importance, helping in early treatment, along with other non- pharmacological actions, to alleviate the loss of cognitive capacity and memory in elderly individuals.

Descriptors: Resveratrol; Cognition; Memory; Elderly.

INTRODUÇÃO

O Brasil, assim como outros países em desenvolvimento, apresenta acentuado envelhecimento populacional, apontando para uma transição demográfica. Tal fenômeno tem fatores como redução da taxa de fecundidade e, principalmente, desenvolvimento e melhorias em exames e medicamentos envolvidos no cuidado humano, que melhoram a qualidade de vida e postergam a morte ¹.

O Governo do Estado do Rio Grande do Sul (2023), aponta um crescimento de 74% da população idosa, no período de 2010 e 2021. Ainda, segundo a estimativa, em 2021 para cada cem pessoas com até 15 anos de vida, viviam no estado 43 habitantes com 65 anos ou mais. Já, para o ano de 2060 há uma estimativa de que para cada 100 moradores do estado com menos de 15 anos haja 207 idosos com 65 anos ou mais ².

Embora envelhecimento e doença não sejam sinônimos, a idade é um fator que pré dispõe o ser humano ao desenvolvimento de patologias, devido alterações nas funções fisiológicas. Dentre estas, modificações de cunho cognitivo, como a memória e a atenção³.

Há, no envelhecimento, processos como dilatação de sulcos e ventrículos, atrofia cerebral e a perda de neurônios, que expressam componentes relevantes para a manutenção da capacidade cognitiva ⁴. Estas alterações estruturais e neuroquímicas também remetem à diminuição da capacidade de plasticidade neuronal do encéfalo, o que acomete na diminuição de grande parte das atividades cognitivas, visto que todo esse acontecimento está diretamente ligado a redução da capacidade dos neurônios de formar novas conexões ³. Essas e outras alterações podem acarretar em dificuldade de raciocínio, alterar a atenção, a perda da capacidade de reconhecer imagens e pessoas, bem como, de conservar memórias ³. A pessoa idosa, deve ser vista de forma ímpar acerca do desenvolvimento de metodologias, que contribuam para a melhora da qualidade de vida, visto que, muitas patologias acompanham esse processo de envelhecimento,

impactando diretamente no contexto social ¹. Estudos de compostos naturais, que enfatizem a amenização desses processos mencionados, mostram-se de grande valia, como é o caso do consumo do suco de uva integral (tinto), contendo Resveratrol. O resveratrol é um importante polifenol não flavonoide, com capacidade neuroprotetora, atividade antioxidante, anti-inflamatória, capaz de reduzir a neuroinflamação e a inibição de tauopatias, que são justamente doenças neurodegenerativas representadas pela agregação patológica da proteína tau, bem como, a inibição da formação da placa beta amiloide (A β), inibindo a morte neuronal e melhorando a memória ⁵.

Esse metabólito secundário é produzido pela videira, em resposta a algum estresse, como ataques a planta, por meio de fungos, parasitas, ataques mecânicos ou até mesmo por meio dos raios ultravioleta ⁶. Salienta-se ainda, que a quantidade total de resveratrol produzido pela uva, pode variar conforme as condições climáticas do meio, a safra, a cultivar, bem como, o método utilizado para obter o suco⁶, expressando ser um importante aliado nutricional para a melhora na qualidade de vida dos idosos.

Desta forma, justifica-se ser fundamental o estudo de compostos com potencial de minimizar e retardar desfechos negativos de cunho cognitivo, como a análise da identificação dos efeitos positivos do consumo do suco de uva integral (tinto) contendo resveratrol, o mesmo, podendo ser utilizado com o intuito de proteção contra o estresse oxidativo, bem como, na ação anti-inflamatória, prevenindo o processo de apoptose dos neurônios, assim como, apresentar ação neuroprotetora em doenças degenerativas ⁷.

Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo através de uma revisão narrativa da literatura, identificar e descrever estudos que abordem o uso do Resveratrol, como fator auxiliar na capacidade cognitiva de idosos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura, em português e em inglês, iniciado em março de 2023 e concluído em junho de 2023. O estudo foi fundamentado por meio da base de dados contidas na plataforma Web of Science e Google acadêmico.

Para a busca foram utilizados os descritores: Resveratrol, cognição, memória e pessoa idosa. Sendo considerado elegíveis para o estudo aqueles que se encaixavam quanto a temática norteadora e incluídos aqueles que apresentaram adesão ao tema estudado.

Não foram aplicadas restrições quanto a data de publicação, visto que se objetivou analisar assuntos relevantes ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da busca pelo conhecimento, foram selecionados 18 artigos inicialmente e na sequência excluíram-se 7 artigos que não se encaixavam totalmente na temática, ficando 11 artigos para análise posterior. Destes, 6 artigos de revisão da literatura, 4 estudos randomizados com ratos e um randomizado em humanos.

Em relação às características dos artigos analisados evidenciou-se a modificação fisiológica que o envelhecimento acarreta e a importância de práticas complementares, como o uso do composto resveratrol, como auxiliar no manejo da minimização de problemas relacionados a cognição nessa população. Os resultados apontam para a importância do composto na melhora da memória e cognição de idosos. Segue os artigos apresentados na tabela a seguir:

Tabela 1- Artigos selecionados referentes ao consumo de resveratrol no auxílio da capacidade cognitiva e memória de idosos.

| TÍTULO | AUTOR/ ANO | OBJETIVO | METODOLOGIA |
|--|-------------------------|---|---|
| Melhorando o efeito do tratamento crônico com resveratrol na síntese central de monoaminas e cognição em ratos idosos. | Sarubbo et al., (2015). | Examinar os efeitos da administração crônica de resveratrol em ratos velhos na síntese <i>in vivo</i> e no metabolismo de monoaminas, como Serotonina (5HT), Noradrenalina (NA) e Dopamina (DA) em regiões cerebrais cruciais para a regulação do processamento da memória. | Ratos Wistar machos, jovens (3 meses) e velhos (20 meses), foram alojados individualmente com livre acesso a comida padrão e água da torneira, sob condições ambientais controladas, em câmara com isolamento acústico, e mantidos em fotoperíodo claro/escuro de 12 horas. Foram tratados cronicamente com resveratrol (20 mg/kg/dia por 30 dias), ou veículo (óleo de milho, 1 ml/kg/dia por 30 dias). |
| O resveratrol melhora o aprendizado e a memória em camundongos com idade normal por meio da via microRNACREB. | Zhoa et al., (2013). | Investigar o efeito do Resveratrol no aprendizado e na memória por meio da injeção intracerebroventricular de Resveratrol em 8-9 ratos de um mês. | Cânulas duplas foram implantadas 7 dias antes dos experimentos, sob anestesia em camundongos. Para injeção de Resveratrol, as cânulas foram colocadas nos ventrículos cerebrais laterais, AP-0,5 mm, lateral 1 mm, profundidade 2 mm. Resveratrol (5 µg/µl, Sigma) ou veículo foi injetado bilateralmente por uma semana usando um micro injetor durante um período de 1 minuto, de modo que um volume de 0,5 µl foi injetado em cada lado. O resveratrol (25% DMSO/ líquido cefalorraquidiano artificial) foi preparado imediatamente antes de cada injeção. |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>Avaliação Clínica dos Efeitos da Suplementação Crônica de Resveratrol na Função Cerebrovascular, Cognição, Humor, Função Física e Bem- Estar Geral em Mulheres Pós Menopáusicas - Justificativa e Desenho do Estudo.</p> | <p>Evans, Howe, Wong, (2016).</p> | <p>O principal objetivo deste estudo é verificar se a suplementação diária com resveratrol por 14 semanas pode melhorar a cognição em mulheres na pós- menopausa nas quais a disfunção endotelial relacionada à idade é exacerbada pela privação de estrogênio. O objetivo secundário é verificar se há melhorias na cognição, humor, função física e aspectos de bem-estar.</p> | <p>Mulheres pós-menopáusicas saudáveis foram recrutadas para participar de um estudo de intervenção dietética randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (comparação paralela) para avaliar os efeitos da suplementação de resveratrol (75 mg duas vezes ao dia) na cognição, resposta cerebrovascular a tarefas cognitivas e bem-estar. A função cerebrovascular foi avaliada simultaneamente monitorando a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais médias usando ultrassom Doppler transcraniano.</p> |
| <p>Estresse Metabólico Induz Distúrbios Cognitivos e Inflamação em Camundongos Idosos: Papel Protetor do Resveratrol.</p> | <p>Palomera Ávalos et al., (2017).</p> | <p>Identificar a importância do estresse metabólico em animais fisiologicamente envelhecidos em relação à cognição e determinação da molécula de alterações subjacentes à perda de capacidades cognitivas, renunciando a alterações não cruciais processos em animais velhos e com foco em novas possibilidades do benéfico efeito do resveratrol no mais antigo.</p> | <p>Camundongos machos C57BL/6J com 22 meses de idade foram randomizados em quatro grupos experimentais e após 8 semanas de tratamento foram sacrificados sob anestesia. Grupo Resveratrol (RV; n = 9) teve acesso à dieta padrão enriquecida com o polifenol (1g/kg, p/p).</p> |
| <p>O tratamento com pó de uva previne o comportamento do tipo ansiedade em um modelo de envelhecimento em ratos.</p> | <p>Patki et al., (2015).</p> | <p>Este estudo utilizando o modelo de envelhecimento F344 de roedores recomendados pelo Instituto Nacional de Envelhecimento testará a hipótese de que o comportamento e o cognitivo associados à idade, déficits como ansiedade e comprometimento da memória são melhorados com o tratamento com pó de uva.</p> | <p>Ratos Fischer 344 machos foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos: ratos jovens (3 meses de idade) alimentados com água da torneira ou com 15 g/L de pó de uva dissolvido em água da torneira por 3 semanas, ratos idosos (21 meses de idade) fornecidos com água da torneira ou com água da torneira tratada com pó de uva durante 3 semanas (AG-GP).</p> |
| <p>A suplementação de fitoestrogênio melhora a cognição em humanos? Uma revisão sistemática.</p> | <p>Zaw, Howe, Wong, (2017).</p> | <p>Esta revisão sistemática examinará os efeitos da suplementação de fitoestrógenos na função cognitiva humana e comparará os efeitos do resveratrol com outros fitoestrógenos. Os efeitos específicos de gênero dos fitoestrógenos também serão examinados.</p> | <p>Uma busca sistemática da literatura de quatro bancos de dados para estudos randomizados controlados humanos de suplementação de fitoestrogênio com função cognitiva como resultado primário ou secundário foi realizada e incluiu todos os artigos completos publicados em inglês até janeiro de 2017. Outros critérios de inclusão foram os seguintes: (1) estudos em humanos adultos que incluem ambos os sexos, (2) estudos com função cognitiva como medida de resultado e (3) resultados cognitivos avaliados objetivamente por baterias de testes neuropsicológicos.</p> |

| | | | |
|--|----------------------------------|---|--|
| <p>O efeito dos polifenóis na memória de trabalho e episódica no envelhecimento não patológico e patológico: uma revisão sistemática e meta-análise.</p> | <p>Vries K, et al., (2022).</p> | <p>Realizar uma revisão sistemática se os polifenóis são eficazes em preservar ou melhorar a memória no envelhecimento humano (não) patológico.</p> <p>Decidimos considerar apenas os resultados de ensaios randomizados controlados, pois este desenho de estudo é o mais ideal para demonstrar uma relação casual entre uma intervenção e um efeito e é um passo importante em direção a terapias baseadas em evidências.</p> | <p>Uma pesquisa bibliográfica foi realizada no PubMed em agosto de 2021. Todos os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão:</p> <p>(1) projeto de estudo RCT; (2) administração de polifenóis ou extratos ou suplementos ricos em polifenóis, (3) uma medida incluída de trabalho ou memória episódica, (4) um tamanho de amostra de pelo menos 20 participantes por grupo com dados de acompanhamento disponíveis (ou seja, completadores) e (5) os participantes incluídos na amostra deveriam ter pelo menos 40 anos de idade.</p> |
| <p>Efeitos dos polifenóis da baga na função cognitiva em humanos.</p> | <p>Lamport et al., (2014).</p> | <p>Na revisão atual, fornecemos uma visão geral dos dados existentes sobre os potenciais efeitos protetores dos polifenóis na saúde cognitiva, especialmente no contexto de populações com alto risco de demência, como idosos e pessoas com comprometimento cognitivo leve. Também discutimos a limitação</p> | <p>Nesta revisão, examinamos estudos sobre o efeito dos polifenóis dietéticos (incluindo flavonoides, curcumina e resveratrol) na função cognitiva. Na revisão atual, fornecemos uma visão geral dos dados existentes sobre os potenciais efeitos protetores dos polifenóis na saúde cognitiva, especialmente no contexto de populações com alto risco de demência, como idosos e</p> |
| <p>Uma ideia instigante: o papel potencial dos polifenóis vegetais no tratamento de distúrbios cognitivos relacionados à idade.</p> | <p>Cherniack, (2012).</p> | <p>Foi observada uma relação entre certos fatores dietéticos, como os constituintes da “dieta mediterrânea”, e a síndrome metabólica; associações semelhantes foram observadas entre esses fatores dietéticos e a demência. Sucos e extratos de frutas estão sendo investigados como</p> | <p>Ensaio publicado sobre os benefícios do suco de uva e mirtilo no tratamento de um pequeno número de pessoas com deficiência cognitiva apareceram recentemente. Acredita-se que os benefícios dos produtos de frutas sejam resultado de seu conteúdo de polifenóis. tratamentos para comprometimento cognitivo.</p> |
| <p>CCL-11 ou Eotaxina-1: um marcador imunológico para envelhecimento acelerado em distúrbios neuropsiquiátricos.</p> | <p>Ivanovska et al., (2020).</p> | <p>Este artigo tem como objetivo revisar as associações entre CCL-11 e transtornos psiquiátricos e seu possível papel como um biomarcador imunológico nesses transtornos.</p> | <p>Bases de dados eletrônicas foram pesquisadas para artigos originais examinando CCL-11 em transtornos neuropsiquiátricos.</p> |
| <p>Efeito dos Polifenóis na Função Cognitiva: Evidências de Estudos Populacionais e Ensaio Clínicos</p> | <p>Yang et al., (2021).</p> | <p>Nesta revisão, examinamos estudos sobre o efeito dos polifenóis dietéticos (incluindo flavonoides, curcumina e resveratrol) na função cognitiva.</p> | <p>Resumimos 28 estudos epidemiológicos (8 transversais e 20 estudos de coorte) e 55 estudos nesta revisão.</p> |

Levando em consideração, as alterações fisiológicas visualizadas por meio do envelhecimento humano, quanto ao sexo mais acometido por processos demenciais, pode-se considerar através de um estudo *in vivo*, que a demência afeta em maior proporção mulheres mais velhas em relação aos homens, estando relacionado a perda de estrogênio que ocorre ao longo da vida principalmente após a menopausa, o que auxilia na diminuição das funções cerebrais, que leva por consequência a perda da capacidade cognitiva e em casos mais graves, pode induzir a doença de Alzheimer⁸. Dessa forma, após um estudo duplo-cego de intervenção dietético randomizado, controlada por placebo, constatou-se que o Resveratrol nas concentrações de 75 mg, administrado duas vezes ao dia por 14 semanas, foi capaz de aumentar a perfusão vascular cerebral e assim auxiliou no desempenho cognitivo e no humor das mulheres pós-menopausa⁸.

Esses resultados foram obtidos, graças aos testes neuropsicológicos: The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Cambridge Semantic Memory Battery, Double Span e Trail Making Task (TMT), que avaliaram a memória de trabalho semântica, visual espacial e verbal, além disso, esses testes também auxiliam na identificação da capacidade de realizar tarefas do dia a dia⁸.

Ademais, no estudo de Sarubbo e colaboradores (2015), realizado com ratos velhos, objetivou-se a análise comportamental da memória, a partir da administração de 20 mg/kg/dia por 30 dias de Resveratrol⁹. Evidenciando que a administração crônica de Resveratrol, é capaz de trazer grandes benefícios na redução da queda da capacidade cognitiva em idosos. Além disso, esse estudo *in vivo* mostrou-se capaz de induzir um aumento de memória, retardar ou prevenir déficits de monoaminas (que estão associadas à memória e ao aprendizado, vinculadas ao processo cognitivo)⁹.

Vale destacar também, que dentre as alterações fisiológicas, visualizadas com o envelhecimento, há acentuada atrofia cerebral e perda de neurônios, o que consequentemente acarreta em redução da produção de monoaminas⁴. Estas alterações estruturais e neuroquímicas também remetem à diminuição da capacidade de plasticidade neuronal do encéfalo, o que acomete na diminuição da grande parte das atividades cognitivas, visto que, todo esse acontecimento está diretamente ligado a redução da capacidade dos neurônios de formar novas conexões³.

Perante a esta perspectiva, o estudo de Sarubbo et al., (2015) ainda complementa, demonstrando que nos seus estudos foi capaz de identificar o aumento dos níveis cerebrais do receptor de serotonina(5-HT) no estriado, glândula pineal e hipocampo, e os níveis de catecolaminas em ratos velhos no hipocampo e estriado, ou seja, o resveratrol é capaz de prevenir a queda na neurotransmissão de 5-HT, que está vinculada ao envelhecimento⁹.

Zhoa et al., (2013) também realizou testes em roedores, utilizando como metodologia a implementação de cânulas duplas nos ventrículos cerebrais laterais, 7 dias antes dos experimentos, sendo injetado resveratrol bilateralmente nas concentrações de 5

µg/µl, por uma semana em cada lado ¹⁰. Através dessa sistematização, foi possível observar que o resveratrol foi capaz de melhorar a formação de memória em camundongos, bem como a plasticidade sináptica, além disso, constatou-se também a via de atuação do Resveratrol, sendo ela a via miR-CREB-BDNF, estando está relacionada com a SIRT1 ¹⁰.

A SIRT1 representa um gene da longevidade *Silent Information Regulator T1*, que é capaz de regular a memória e o aprendizado por meio do miR 134, sendo assim, quando se tem disfunções do SIRT1, conseqüentemente observa-se um comprometimento também da via microRNA-CREB-BDNF, que ocasiona o déficit da memória e do aprendizado, entretanto, como o Resveratrol, apresenta atividade agonista da SIRT1, esse por sua vez, é capaz de ativar essa via miR-CREB-BDNF e assim, melhorar o aprendizado e a memória¹⁰.

Dessa forma, sugere-se que o mecanismo fisiológico mais aceito para a eficácia do Resveratrol é justamente a ativação direta ou indireta da SIRT1 ¹¹. Essas sirtuínas, que são um conjunto de enzimas ligadas a ativação ou silenciamento de genes, estando desta forma, relacionadas a longevidade das células, e, por consequência envolvidas na preservação dos tecidos do corpo ¹². Sendo desta forma, um importante regulador de diversos processos celulares, como respostas ao estresse, biogênese mitocondrial, sobrevivência da célula, entre outros ¹³.

Ainda, essa ativação poderá atuar na degradação dos agregados protéicos, como as placas senis, formadas por meio dos depósitos extracelulares do peptídeo β-amilóide ¹¹.

Todos os indivíduos possuem a produção de peptídeo β-amilóide, que é um peptídeo formado por proteína precursora amiloide (APP) pela β-secretase e γ-secretase, porém, em pessoas saudáveis esse peptídeo β-amilóide é rapidamente degradado ou removido, entretanto, quando referimos a indivíduos idosos, ou a pacientes com condições patológicas já estabelecidas, se obtém redução da degradação de peptídeo β-amilóide, fazendo com que haja acumulação desse ¹⁴.

Sendo assim, o aumento no nível de βA42, ou um aumento na proporção de βA42, induz a formação de fibrilação amiloide, esse βA42, que é justamente responsável por favorecer a glicogênese e é produzido principalmente sob condições patológicas, sendo assim, este acumulado de peptídeo β-amilóide, desenvolve a formação de placas senis, que gera neurotoxicidade e indução da patologia tau, levando por consequência à morte de células neuronais e neurodegeneração¹⁴.

Ainda, a hiperfosforilação da proteína TAU leva à desestruturação dos microtúbulos, gerando emaranhados neurofibrilares intracelulares. Acrescido a isso, se tem acumulados de peptídeo beta amiloide, que são depositados em placas senis, compondo desta forma, a hipótese da cascata amiloidal, uma das questões mais aceitas frente ao estado inflamatório crônico, que leva a perda massiva de neurônios, produzindo disfunções cognitivas¹⁵.

Outro ponto importante, é o estresse oxidativo, que afeta de maneira direta o cérebro e suas funções, justamente por representar redução da capacidade de eliminar radicais livres, que são naturalmente produzidos pelas células do organismo, durante processos metabólicos oxidativos¹⁶.

Basicamente, este processo configura-se na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, no qual a sua produção excede a sua degradação, gerando estresse oxidativo e fazendo com que um radical livre instável, na tentativa de obter estabilidade, ligam-se a outras moléculas saudáveis, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos¹⁷, esse processo se transforma então em uma reação em cadeia, que afeta células saudáveis e traz consequências ao organismo.

Sendo assim, o estresse oxidativo será um indicador do envelhecimento e de alterações na fisiologia normal do organismo, pois com o passar da idade, tem-se a redução de defesas antioxidantes, que expressam total importância na manutenção do balanço oxidativo, e como o cérebro humano é vulnerável ao estresse oxidativo, tem-se a predisposição a redução da cognição e patologias como o Alzheimer¹⁶.

Palomera-Ávalos et al., (2017), ainda complementa a análise anterior, visto que no seu estudo randomizado com ratos velhos, referente a ação do Resveratrol, com quatro grupos de camundongos machos com idade de 22 meses, por 8 semanas, identificou de forma clara, uma paisagem inflamatória no hipocampo, o que evidencia que com o envelhecimento, tem-se uma maior produção de espécies oxidativas reativas que estão diretamente relacionadas à inflamação, visto que, roedores idosos apresentaram uma exagerada neuroinflamação e déficits de memória em resposta ao estresse oxidativo¹⁸.

Entretanto, com a administração de resveratrol nas concentrações de aproximadamente 160 mg/kg nesses roedores, foi possível identificar que esse composto é capaz de prevenir o comprometimento da cognição, através dos resultados do Teste do Labirinto Aquático de Morris (MWM)¹⁸. Essa ação pode ser explicada, pelo fato do Resveratrol se mostrar um ótimo antioxidante, eliminando a produção de espécies reativas de oxigênio intracelular e sendo capaz de prevenir possíveis aumentos de marcadores de inflamação, além de agir no processo inflamatório por meio da redução no gene de expressão de várias citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , Cxcl-10, IL-1, IL 6 e em Ccl3) e ativar a SIRT1, que faz com que se tenha uma modificação de resposta celular e a ativação da Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK), o que induz a uma significativa redução nos processos inflamatórios nesses camundongos metabolicamente estressados e idosos¹⁸.

Outro estudo de Ivanovska et al., (2020), também se constata que o resveratrol é capaz de realizar modulações na expressão de CCL-11, esse CCL-11, que significa proteína quimiotática de eosinófilos, e tem sua ação em reações alérgicas, através dos eosinófilos que agem em locais inflamatórios, se encontrando em níveis aumentados no

organismo principalmente por meio do avançar da idade e de doenças cognitivas¹⁹. Esse aumento de CCL11, está vinculada à redução da neurogênese e ao envelhecimento, já sendo detectado na doença de Alzheimer e demais disfunções neurológicas, entretanto, com a administração de Resveratrol consegue-se observar ações anti-inflamatórias a nível cerebral, o que representa grande importância para a prevenção de patologias oriundas de déficits da capacidade cognitiva e memória, como o Alzheimer¹⁹.

Ainda, levando em consideração que o resveratrol é encontrado na uva, se buscou evidências do efeito protetor das uvas no déficit da memória e ansiedade, realizando um estudo em roedores F344, divididos em quatro grupos e tratados por 3 semanas com 15 g/L de pó de uva dissolvido em água, constatando como resultado, que com o envelhecimento desses roedores, conseqüentemente se observa um aumento de corticosterona, porém através da administração de uva em pó se identifica um impedimento no “aumento induzido pela idade nos níveis de corticosteróides e nos níveis plasmáticos de 8-isoprostano em ratos idosos”²⁰, além do tratamento com pó de uva impedir a elevação do estresse oxidativo que é induzido pelo envelhecimento, sendo observado esses resultados, através da avaliação dos níveis plasmáticos de 8-isoprostano em soro, e a avaliação do estresse oxidativo no cérebro usando a carbonilação de proteínas²⁰.

Ademais, perante os artigos de revisão analisados, os autores Zaw, Howe e Wong (2017), destacam que o resveratrol demonstrou grandiosos benefícios cognitivos, graças a melhoria da perfusão cerebral, sendo suas doses terapêuticas recomendadas entre 75 e 500 mg, porém, em adultos mais velhos pode ser recomendado o consumo de Resveratrol de 150 e 200 mg por dia²¹.

Sendo assim, esse polifenol, expressa grande benefício no tratamento preventivo a demência, justamente por apresentar ação anti-inflamatória sistêmica, sendo capaz de reduzir a produção através dos adipócitos de citocinas inflamatórias²³. Além disso, no organismo o Resveratrol tem a capacidade de interagir com o gene Sirtuin 1 (SIRT1) a nível celular, como já expresso anteriormente, e essa ativação, gera por consequência um grande aumento na sensibilização e liberação da insulina, promovendo muitas diferenciações celulares e impedindo o desenvolvimento de adipócitos²³.

Essa afirmação, complementa o estudo de Vries, et al., (2022) que destaca estudos que correlacionam o Resveratrol com a redução da hemoglobina glicada A1c, que representa um marcador de glicose capaz de demonstrar a glicemia do paciente de três meses atrás, e sua elevação pode também estar ligada ao comprometimento da memória, visto que está associada a ligação funcional aprimorada do hipocampo com o córtex pré-frontal medial, o que gera por consequência uma retenção da memória²⁴. Entretanto com a administração de resveratrol e sua ação na SIRT1, identifica-se uma redução na glicemia do paciente e conseqüentemente uma menor predisposição ao comprometimento da memória²⁴.

Ainda, outro estudo de pesquisa por meio de uma intervenção duplo-cego controlado por placebo, evidenciou que o uso de Resveratrol por 26 semanas (6 meses), nas concentrações de aproximadamente 200 mg por dia, é capaz de melhorar em idosos saudáveis com excesso de peso, o desempenho da memória e a conectividade funcional do hipocampo, trazendo resultados positivos a função neuronal e ao desempenho cognitivo²⁵.

Sendo que, após estratificação dos resultados obtidos por parâmetros sanguíneos, nesse estudo, também se observou que o uso do Resveratrol, é capaz de atuar como mimético de restrição calórica fácil, levando a diminuição significativa da Hemoglobina glicada (HbA1c) periférica (marcador da glicose sanguínea à longo prazo), expressando desta forma, a relevância do seu uso, justamente porque quando se apresenta níveis de glicose cronicamente elevados, obtém-se diminuição do volume e microestrutura do hipocampo e menor desempenho cognitivo²⁵. Além de já existirem estudos evidenciando a relação do Diabetes Mellitus e obesidade ao desenvolvimento de patologias cognitivas, como a doença de Alzheimer, por meio da alteração no volume e na integridade da substância branca encefálica, entre outras complicações²⁶.

Cherniack (2012), ainda destaca na sua revisão, mais estudos pós consumo de Resveratrol em camundongos, no qual pode-se observar: a proteção *in vitro* dos neurônios quando expostos a toxinas; um melhoramento na memória e aprendizado em ratos com demência, sendo essa demência induzida pela aplicação de injeções de estreptozocina; a identificação da ação neuroprotetora do resveratrol graças a sua ação em induzir alterações epigenéticas e a ação antioxidante e inibição da formação de placas amiloides no cérebro²³.

Além do mais, estando o Resveratrol presente na uva e conseqüentemente no suco de uva integral, outros autores relatam que a administração crônica, ou o consumo por um período mais prolongado de suco de uva, em torno de 12-16 semanas, é capaz de trazer efeitos benéficos a função cognitiva, estando vinculado ao aumento da ativação cerebral, mais precisamente nas regiões anterior e córtex posterior, bem como, trazendo efeitos cognitivos a longo prazo com alterações duradouras ou agindo em mecanismos agudos como o aumento do fluxo sanguíneo²².

Essas afirmativas fomentam ainda mais a base da excelência desse polifenol (Resveratrol), que é encontrado na uva e pode ser processado para a produção de sucos integrais, já existindo estudos em humanos que abordam a administração de derivados da uva, no beneficiamento da cognição, como os expostos por Cherniack (2012), no qual “doze indivíduos com comprometimento cognitivo leve beberam 6–9 ml/kg de suco de uva Concord ou um placebo por 3 meses”, a partir disso, conseguiu-se identificar que os indivíduos que consumiram o suco de uva obtiveram “uma melhora de 20% em sua pontuação (38 *contra* 33 itens) em um Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia de 44 itens ($P = 0,04$) desde o início²³.

Outros estudos também complementam a análise anterior, apresentando amplos resultados na melhora da cognição, com a administração de sucos de uva, na concentração de 230 ml em um período de absorção de 20 min ²⁷, e a administração de suco de uva Concord em roedores nas concentrações de 0, 10 e 50% de suco, por oito semanas ¹².

Todas essas afirmações, ainda podem ser justificadas pela capacidade do Resveratrol (presente em sucos integrais), em atravessar a barreira hematoencefálica, exercendo efeitos glicoprotetores por meio da inibição das vias pró-inflamatórias e estimulando um perfil fagocitário nestas células, justamente por ter a capacidade de modular o transcriptoma, que representa o conjunto de transcritos como os RNAs mensageiros, ribossômicos e transportadores, além disso, ele também modula a morfologia das células microgliais, auxiliando desta forma, na prevenção e/ou tratamento de doenças neurodegenerativas ²⁸.

Sendo assim, o tratamento com Resveratrol pode indicar importante atuação frente ao dano neural, proporcionando um aumento considerável na viabilidade das células neurais e retardando a apoptose celular, manifestando ser um importante aliado ao envelhecimento e amenização da perda da capacidade cognitiva e memória, principalmente por estar presente na uva, e seus derivados serem amplamente consumidos pela população nas formas de sucos integrais²⁹.

O resveratrol pode ser encontrado em alguns alimentos, dentre eles na uva estando presente em maiores concentrações na pele ou casca da uva ¹². Ademais, após consumido pelo ser humano, seja na forma de suco integral ou vinho tinto, é rapidamente absorvido e metabolizado por via oral e seus metabólitos excretados na urina ⁷. Ainda, estudos têm demonstrado que sua absorção por via oral é de 70% a 75% e com a administração de 25 mg, sua concentração plasmática pode chegar de 1 a 5 mg/mL (SANTOS; PARDI; AGUIAR, 2019 apud REGE et al., 2014, p.84) ⁷.

Ou seja, podemos afirmar a partir do somatório de estudos e pesquisas, que uma dieta nutricional, composta por resveratrol, pode sim ser um aliado ao beneficiamento da saúde e da qualidade de vida da população idosa, auxiliando na amenização da perda da capacidade cognitiva e da memória.

CONCLUSÕES

Através da análise de todos os diversos estudos randomizados realizados em ratos e humanos, bem como revisões da literatura, que de maneira prática, abordaram a importância do resveratrol para a saúde humana, principalmente para idosos, que com o avançar da idade apresentam um maior comprometimento da memória e da capacidade cognitiva. Constatou-se, que o consumo de produtos que apresentem grandes concentrações de resveratrol se mostram extremamente importantes, como é o caso do suco de uva integral (tinto), que faz parte da mesa de diversos brasileiros.

O resveratrol é um polifenol não flavonoide capaz de exercer ações de prevenção ao stress oxidativo, retardar ou prevenir déficits de monoaminas, aumentar os níveis cerebrais de 5-HT, realizar a degradação dos agregados protéicos, como as placas senis, formadas por meio dos depósitos extracelulares do peptídeo β -amiloide, aumentar a perfusão vascular cerebral, atuar como antioxidante, reduzir a Hemoglobina glicada (HbA1c) e atuar na via miR- CREBBDNF que está relacionada com a SIRT1, entre outras ações, sendo desta forma, um importante aliado ao envelhecimento através do seu uso prolongado, na quantidade adequada e também com a junção de outras ações não farmacológicas, como a prática de atividade física e a alimentação saudável, auxiliar na saúde de muitos indivíduos, frente ao beneficiamento da memória e da capacidade cognitiva.

REFERÊNCIAS

1. Marangon AMG. **Envelhecimento e (in)capacidade cognitiva de pessoas idosas na atenção primária à saúde: estudo de método misto** (Dissertação para Doutorado). Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora. Curso de Enfermagem, 2019. Acesso em: 21 set. 2022. Disponível em: <https://www2.uff.br/pgenfermagem/files/2019/07/Amanda-Maisa-GavaMarangon.pdf>.
2. Índice que mede envelhecimento da população do Rio Grande do Sul tem alta de 74% em 11 anos [Internet]. Portal do Estado do Rio Grande do Sul. 2023. Acesso em 12 jun. 2023. Disponível em: <https://estado.rs.gov.br/indice-que-mede-envelhecimento-da-populacao-dorio-grande-do-sul-tem-alta-de-74-em-11-anos#:~:text=Em%202021%2C%20a%20popula%C3%A7%C3%A3o%20com>
3. Bernardi, J. **Saúde da memória de idosos: projeto de intervenção** (Tese para Doutorado). Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Especialização Multiprofissional na Atenção Básica, 2016. Disponível em: https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/12697/1/Jaqueline_Bernardi.pdf. Acesso em: 05 mar. 2023.
4. Gomes ECC, Souza SL de, Marques AP de O, Leal MCC. Treino de estimulação de memória e a funcionalidade do idoso sem comprometimento cognitivo: uma revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, [Internet]. 2020 Jun. 3;25:2193–202. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/bZsMWdLRfFxbwQbnvabc88z/?format=pdf&lang=pt>.
5. Silva J dos S, Rodrigues JRP, Oliveira MBM de, Silva SM da, Souza KS, Silva MRF da, et al. **Influência do resveratrol no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão da literatura. RSD** [Internet]. 2022 ago. 25;11(11): e373111133679. Acesso em: 08 mai. 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33679>.
6. Andrade de Freitas A, Detoni, A, Clemente E, Celestino de Oliveira C. **Determinação de resveratrol e características químicas em sucos de uvas produzidas em sistemas orgânico e convencional.** *Revista Ceres*. 2010 fev; v. 57, n. 1, p. 1-5. Acesso em: 01 abr. 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rceres/a/5tVXQDnLPfFYXSKpbtZTwMc/?format=pdf&lang=pt>.
7. Santos GAA dos, Pardi PC, Aguiar EEG. **O uso de curcumina e do resveratrol no tratamento da Doença de Alzheimer: evidências científicas. BJHP** [Internet]. 2019 abril;

- 1(2):80-7. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/81>.
8. Evans H, Howe P, Wong R. **Clinical Evaluation of Effects of Chronic Resveratrol Supplementation on Cerebrovascular Function, Cognition, Mood, Physical Function and General Well-Being in Postmenopausal Women—Rationale and Study Design.** *Nutrients*. 2016 mar; 9;8(3):150. Acesso em: 05 mai 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27005658/>.
 9. Sarubbo F, Ramis M, Aparicio S, Ruiz L, Esteban S, Miralles A et al. **Improving effect of chronic resveratrol treatment on central monoamine synthesis and cognition in aged rats.** *Age*, [Internet]. 2015 abr; 22;37(3). Acesso em: 05 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895558/>.
 10. Zhao YN, Li WF, Li F, Zhang Z, Dai YD, Xu AL, et al. **Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway.** *Biochemical And Biophysical Research Communications* [Internet]. 2013 jun; 435(4):597–602. Acesso em: 05 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23685142/>.
 11. Viola AMC. **Resveratrol: do laboratório à clínica** (Monografia). Coimbra: Universidade de Coimbra. Curso de Farmácia, 2016, 34f. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/42061?locale=pt>.
 12. Oliveira Rosa M de, Souza Machado F de, Frusciante MR, Gutierrez LLP, Funchal C. **Efeito protetor do resveratrol na doença de alzheimer.** *Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM* [Internet]. 2017 jan; 20(1), 174-193. Acesso em: 05 mai. 2023. Disponível em: <https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/477>.
 13. Zortéa K. **Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado** (Tese). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/143059/000992891.pdf>.
 14. Souza GS de. **A escala centiloide na avaliação e classificação β -amiloide em diferentes trajetórias cognitivas do envelhecimento** (Dissertação). Porto Alegre: Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Curso de Gerontologia Biomédica, 2021. Disponível em: https://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/9923/2/SOUZA_GIORDANA_SALVI_DE_DIS%20.pdf.
 15. Machado APR, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM da. **Neuroinflamação na doença de Alzheimer.** *Revista Brasileira Militar de Ciências* [Internet]. 2020 fev; 3;6(14). Acesso em: 07 abr. 2023. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/33/27>.
 16. Mello AP de. **Doença de Alzheimer: Estudo da produção de estresse oxidativo e citocinas pró e anti-inflamatórias induzidos por hidrocortisona, resveratrol e noradrenalina em leucócitos humanos** (Monografia). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. Curso de Especialista em Neurociências, 2015. Acesso em: 04 mai. 2023. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A64KWP>.
 17. Wolpe Simas LA, Granzoti RO, Porsch L. **Estresse oxidativo e o seu impacto no envelhecimento: uma revisão bibliográfica.** *Braz. J. Nat. Sci* [Internet]. 2019 mai; 30;2(2):80. Acesso em: 08 mai. 2023. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/53>.

18. Palomera-Ávalos V, Griñán-Ferré C, Izquierdo V, Camins A, Sanfeliu C, Pllaàs M. **Metabolic Stress Induces Cognitive Disturbances and Inflammation in Aged Mice: protective role of resveratrol.** *Rejuvenation Research* [Internet]. 2017 jun; v. 20, n. 3, p. 202-217. Acesso em: 05 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998210/>.
19. Ivanovska M, Abdi Z, Murdjeva M, Macedo D, Maes A, Maes M. **CCL-11 or Eotaxin-1: an immune marker for ageing and accelerated ageing in neuro-psychiatric disorders.** *Pharmaceuticals* [Internet]. 2020 set; 2;13(9):230. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887304/>.
20. Patki G, Ali Q, Pokkunuri I, Asghar M, Salim S. **Grape powder treatment prevents anxietylike behavior in a rat model of aging.** *Nutrition Research* [Internet]. 2015 jun; v. 35, n. 6, p. 504-511. Acesso em: 05 mai. 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0271531715001001?via%3Dihub>.
21. ZAW JR, Howe PRC; Wong RHX. **Does phytoestrogen supplementation improve cognition in humans? A systematic review.** *Annals Of The New York Academy Of Sciences* [Internet]. 2017 set; 1;1403(1):150–63. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945939/>.
22. Lamport DJ, Dye L, Wightman JD, Lawton CL. **Effects of berry polyphenols on cognitive function in humans.** *Acta Horticulturae* [Internet]. 2014 jan; n. 1017, p. 287-297. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: https://www.ishs.org/ishsarticle/1017_36.
23. Cherniack, EP. **A berry thought-provoking idea: the potential role of plant polyphenols in the treatment of age-related cognitive disorders.** *British Journal Of Nutrition*. 2012 Apr 5; 108 (5): 794-800. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475317/>.
24. Vries K de, Medawar E, Korasi A, Witte AV. **The Effect of Polyphenols on Working and Episodic Memory in Non-pathological and Pathological Aging: a systematic review and metaanalysis.** *Frontiers In Nutrition*. 2022 jan; 26;8. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155509/>.
25. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. **Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults.** *Journal of Neurosci*. 2014 jun; 4;34(23):7862–70. Acesso em: 10 mai. 2023. Disponível em: https://www.jneurosci.org/content/34/23/7862?crsi=6624966138&cicada_org_src=healthw eb magazine.com&cicada_org_mdm=direct.
26. Guimarães L, Lazzaretti C. **Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: relações metabólicas e neurodegenerativas.** *Revista Perspectiva: Ciência e Saúde* [Internet]. 2017 jun 23 [cited 2023 jun 7]; 2 (1). Acesso em: 05 mar. 2023. Disponível em: <http://sys.facos.edu.br/ojs/index.php/perspectiva/article/view/16/85>.
27. Yang W, Cui K, Li X, Zhao J, Zeng Z, Song R, et al. **Effect of Polyphenols on Cognitive Function: evidence from population-based studies and clinical trials.** *The Journal Of Nutrition, Health & Aging* [Internet]. 2021 nov; 4;25(10):1190–204. Acesso em: 06 mai. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34866146/>.
28. Oliveira GT de. **Efeitos glioprotetores do resveratrol em células microgliais** (Trabalho de conclusão de curso). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Biomedicina, 2021. Acesso em: 08 mai. 2023. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/249742/001150633.pdf?sequence=1&isAllo wed =y>.

29. Marques BD. **Efeitos neuroprotetores do resveratrol: uma revisão da literatura** (Trabalho de conclusão de curso). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Farmácia, 2022. Acesso em: 04 mai. 2023. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/249362>.

Autor Correspondente: Ana Paula Dallalibera

E-mail: dallaliberaanapaula@gmail.com

Recebido em: 2023-12-19

Aprovado em: 2024-03-19