



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**EFEITO NEUROPROTETOR DO RESVERATROL SOBRE A MEMÓRIA E A
SOCIABILIDADE: UMA REVISÃO**

ANA JÚLIA RODRIGUES PORTO

UBERLÂNDIA, MG

2023

ANA JÚLIA RODRIGUES PORTO

**EFEITO NEUROPROTETOR DO RESVERATROL SOBRE A MEMÓRIA E A
SOCIABILIDADE: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para a obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Dra. Erika Renata Barbosa Neiro.

UBERLÂNDIA, MG

2023

ANA JÚLIA RODRIGUES PORTO

**EFEITO NEUROPROTETOR DO RESVERATROL SOBRE A MEMÓRIA E A
SOCIABILIDADE: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina da
Universidade Federal de Uberlândia como
requisito para a obtenção do Título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Dr.(a) Erika Renata Barbosa Neiro
Universidade Federal de Uberlândia

Prof.(a) Dr.(a) Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Alexandre Antônio Vieira
Universidade Federal de Uberlândia

RESUMO

Os distúrbios psiquiátricos são uma preocupação de saúde global. Uma parcela significativa da população apresenta distúrbios que impactam na memória e sociabilidade, como Doença de Alzheimer e Transtorno do Espectro Autista. Mais de 44 milhões de pessoas sofrem com a Doença do Alzheimer no mundo, sendo essa doença caracterizada pela progressão da perda da memória e outras funções cognitivas. O Transtorno do Espectro Autista engloba o déficit de comunicação social, bem como atrasos de linguagem, movimentos repetitivos, restritivos e sensorial-motor incomuns. De modo geral, o resveratrol, um produto natural, é estudado devido aos efeitos benéficos sobre o sistema nervoso central como redução dos danos neuronais e redução da neurodegeneração do córtex cerebral. Assim, devido aos efeitos positivos do Resveratrol, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de estudos sobre a eficácia dessa substância sobre a memória e a sociabilidade. Os sites utilizados para esta revisão de literatura foram PubMed, SciELO e Google Acadêmico, sendo selecionados artigos em inglês e português. Os artigos que não apresentavam foco em distúrbios psiquiátricos de memória e sociabilidade foram descartados. O Resveratrol é um polifenol que possui efeito antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor. Em pacientes com DA tratados por 52 semanas com Resveratrol observou-se diminuição da perda de memória, diminuição do agrupamento de peptídeos Beta-amiloides e dos mediadores pró-inflamatórios TNF- α e Interleucinas em comparação com o grupo placebo. Outros estudos demonstraram que o Resveratrol reduziu os níveis de Espécies Reativas de Oxigênio e melhorou a função cognitiva. A administração do composto pela via intravenosa mostrou resultados melhores em atingir as regiões do cérebro, enquanto que pela via oral resultou em um metabolismo mais acelerado. Assim, mais estudos precisam ser realizados para estabelecer as doses específicas, bem como a via de administração da substância nessas doenças. De maneira geral, o uso do Resveratrol se mostra promissor na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chaves: Memória. Sociabilidade. Distúrbios psiquiátricos. Resveratrol. Neuroproteção.

ABSTRACT

Psychiatric disorders are a global health concern. A significant portion of the population has disorders related to memory and sociability, such as Alzheimer's Disease and Autistic Spectrum Disorder. More than 44 million people suffer from Alzheimer's disease in the world, and this disease is characterized by the progression of loss of memory and other cognitive functions. Autistic Spectrum Disorder encompasses social communication deficits as well as language delays, repetitive, restricted, and unusual sensory-motor movements. In general, Resveratrol, a natural product, is studied due to the benefits presented as reduction of neuronal damage and reduction of neurodegeneration of the cerebral cortex. Thus, due to the positive effects of Resveratrol, the objective of this work is to review studies on the effectiveness of this substance on memory and sociability. The sites used for this literature review were PubMed, SciELO and Google Scholar, with selected articles in English and Portuguese. Articles that did not focus on psychiatric disorders of memory and sociability were discarded. Resveratrol is a polyphenol that has an antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effect. In patients with AD treated for 52 weeks with Resveratrol, there was a decrease in memory loss, a decrease in the clustering of Beta-amyloid peptides and the pro-inflammatory mediators TNF- α and Interleukins compared to the placebo group. Other studies have shown that Resveratrol reduced levels of Reactive Oxygen Species and improved cognitive function. Intravenous administration of the compound showed better results in targeting brain regions, while oral administration resulted in a more accelerated metabolism. Thus, more studies need to be carried out to establish the specific doses, as well as the route of administration of the substance in these diseases. In general, the use of Resveratrol shows promise for neurodegenerative diseases.

Keywords: Memory. Sociability. Psychiatric disorders. Resveratrol. Neuroprotection.

LISTA DE FIGURAS E ESQUEMAS

Figura 1 - Estrutura do trans resveratrol; estrutura do cis resveratrol.....	18
Figura 2 - Principais fontes de consumo do Resveratrol.....	20
Esquema 1 - Relação da inflamação com o Transtorno do Espectro Autista.....	16
Esquema 2 - Atividades do Resveratrol no organismo.....	19
Esquema 3 - Relação entre as alterações moleculares causadas por estresse oxidativo e doenças neurodegenerativas.....	20
Esquema 4 - Consequências da ativação da microglia.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β	Peptídeos Beta-amiloides
DA	Doença de Alzheimer
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
GDS	Escala de Deterioração Clínica Global
IL-5	Interleucina-5
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-17	Interleucina-17
NADPH ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase
NINCDS-ADRA	Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Acidente Vascular Encefálico e Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
Poly I:C	Ácido poliinosínico policitidílico
PPA	Proteína Precursora de amiloide
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SNC	Sistema Nervoso Central
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TLRs	Receptores Toll- like
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVOS	13
3.1	OBJETIVO GERAL	13
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4	METODOLOGIA	14
5	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
5.1	MEMÓRIA E SOCIABILIDADE	15
5.2	INFECÇÕES E DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA E SOCIABILIDADE	17
5.3	RESVERATROL	19
5.4	EFEITOS DO RESVERATROL	21
6	DISCUSSÃO	25
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a Doença do Alzheimer (DA) como uma prioridade global de saúde pública. Estima-se que mais de 44 milhões de pessoas apresentam sintomas de demência no mundo, número que pode triplicar até o ano de 2050. Cerca de 50% a 75% dos casos de progressão da perda de memória é devido a DA (LANE, HARDY, SCHOTT; 2017). Dados mostraram que em pessoas com mais de 65 anos, a prevalência da DA era de 1,6% na África, 3,6% no Leste Europeu, 4 % na China, 5,4% no Oeste Europeu e 6,4% na América do Norte (BITENCOURT *et al*; 2019). No Brasil, apesar de cerca de 2 milhões de pessoas possuírem alguma forma de demência, mais de 70% dos indivíduos não foram diagnosticados com a DA (FEBRAZ; 2022).

A DA foi clinicamente caracterizada como a progressão da perda de memória e de outras funções cognitivas, na década de 80, pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Acidente Vascular Encefálico e Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (NINCDS-ADRDA). A partir da observação clínica de pacientes, criou-se a Escala de Deterioração Clínica Global (GDS), composta por sete estágios: nenhum declínio cognitivo; comprometimento cognitivo subjetivo; comprometimento cognitivo leve; comprometimento cognitivo moderado; demência moderada; demência severa e o estágio final (perda completa das habilidades verbais e outras habilidades) (WORLD ALZHEIMER REPORT; 2022).

Na década de 40 ocorreu a primeira descrição clássica de crianças que possuíam limitações sociais e emocionais. Apesar de a causa ainda não ser definida, considera-se que o distúrbio ocorra devido a fatores genéticos e ambientais (MANUAL PRÁTICO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO-TEA; 2018). O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido pelo déficit de comunicação social e pela presença de comportamentos repetitivos e restritos. Nos Estados Unidos cerca de 2,3% das crianças com 8 anos e 2,2% dos adultos apresentam esse distúrbio (HIROTA; 2023). No ano de 2013, a Associação Americana de Psiquiatria desenvolveu o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) para melhor diagnóstico dos transtornos mentais, sendo o diagnóstico do TEA baseado em dois domínios: comunicação social e comportamentos restritos, repetitivos ou sensorial-motor incomuns. Assim, para o diagnóstico, o indivíduo precisa apresentar dificuldade na

comunicação social e também apresentar algum comportamento restritivo ou repetitivo (LORD *et al*; 2018).

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado que as interações neurológicas são de extrema importância para a homeostase e proteção do organismo. Há muito se observa a influência de doenças envolvendo o sistema imunológico no desenvolvimento de distúrbios psíquicos (HUH, VEIGA-FERNANDES; 2019). Tanto que, criou-se a área da neuroimunomodulação, que visa a observação dos modos como o sistema imunológico troca informações com o Sistema Nervoso Central (SNC) (ALVES *et al*; 2007), contribuindo para a modulação das respostas neurocomportamentais, sendo destacados tanto no âmbito fisiológico quanto farmacológico (RAY *et al*; 2017).

Tem sido relatado que fatores estressantes na fase pré-natal podem acabar ocasionando consequências severas durante o desenvolvimento neuronal da prole (BERGDOLT, DUNAEVSKY; 2019). Infecções na fase gestacional mobilizam o sistema imunológico podendo resultar em modificações da neurogênese da mãe-prole e está associada ao aparecimento de transtornos de desenvolvimento neurológico na prole como o TEA, ansiedade e depressão (PLOEGER *et al*; 2010). Para complementar esses estudos, modelos animais estão sendo utilizados para demonstrar a relação entre a infecção materna e o risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em humanos e comportamentais na prole de roedores em idade adulta (ZHOU, ZHANG *et al*; 2021).

Fatores estressores podem resultar em distúrbios mentais e comportamentais que compreendem a principal causa de incapacidade, reduzindo a perspectiva de vida dos indivíduos acometidos com graves doenças, e gerando sofrimento ao ser humano. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, quase um bilhão de pessoas tiveram algum transtorno mental em 2019 e esses transtornos foram potencializados após o primeiro ano de pandemia, aumentando em mais de 25% os casos de depressão e ansiedade pelo mundo (OMS; 2020).

Coadjuvante ao uso de fármacos clássicos, alguns produtos naturais tem sido utilizados para o tratamento de diversas doenças psiquiátricas. Entre esses está o Resveratrol, um polifenol natural encontrado na uva, entre outras espécies de plantas, que desempenha importantes funções biológicas (MALAGUARNERA *et al*; 2019). Em suma, o Resveratrol em sua formulação química, possui duas formas isoméricas: cis e trans resveratrol, sendo a forma trans a mais utilizada em pesquisas por ser a forma

mais estável do composto e a identificada no extrato de uvas (SHAITO, POSADINO *et al*; 2020).

As principais fontes de Resveratrol na dieta incluem uvas, vinho, maçãs, amendoins e soja. O chá também é uma importante fonte em países como Japão e China. Um estudo realizado nas regiões sudeste e nordeste da Espanha relatou que a maior fonte da substância na dieta diária é pelo consumo de vinhos. Esse maior consumo de vinhos explica o denominado “paradoxo francês”, dado estatístico que aponta que na França a população leva uma vida mais sedentária, além de fazer uso do cigarro e consumir mais alimentos gordurosos do que em outros países europeus, porém apresentam menos distúrbios cardiovasculares do que os outros países devido o consumo de vinho em grandes quantidades (WEISKIRCHEN; 2016).

Observou-se também que a dieta do Mediterrâneo e da Ásia está relacionada com o envelhecimento mais saudável e redução de doenças associadas com a idade, como a progressão do declínio cognitivo. Essas dietas incluem um número maior de vegetais, frutas, legumes, amendoins, nozes e vinho tinto que são alimentos ricos em polifenóis como o Resveratrol e por isso apresentam uma redução bastante significativa na incidência de doenças relacionadas com a idade (LERI *et al*; 2020).

Os benefícios do Resveratrol consistem na redução dos danos neuronais e também na melhora da atividade do sistema nervoso central. A neurodegeneração do córtex cerebral foi reduzida quando utilizada essa substância, além de ter sido demonstrado a melhora da demência vascular em ratos, da cognição, aprendizagem e memória (GALINIAK, AEBISCHER, BARTUSIAK- AEBISCHER; 2019). Modelos animais em estudos de DA obtiveram resultados de neuroproteção e melhora da cognição (SHARMA *et al*; 2018). Outros estudos demonstraram que o Resveratrol protege as células epiteliais contra o dano oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio e, também, promove a manifestação e fosforilação de ocludinas (proteínas que compõe a junção oclusiva, controlando o fluxo de moléculas entre as células do epitélio), e outras proteínas (LIGUORI *et al*; 2018). Além disso, pesquisas sustentam uma ação anti-inflamatória da substância devido a supressão da síntese de Interleucina-6 (IL-6), que promove a redução dessa citocina pelos macrófagos, além de diminuir os mediadores inflamatórios Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e Interleucina-8 (IL-8), evitando a citotoxicidade (PINHEIRO *et al*; 2019).

2 JUSTIFICATIVA

Dada as informações de que os distúrbios de memória e sociabilidade como a DA e o TEA são prioridade de saúde pública global e que afetam uma parte significativa da população, é de extrema importância entender e tentar prevenir a progressão desses transtornos. Assim, levando em conta os efeitos positivos do polifenol natural Resveratrol quanto a sua ação anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora, torna-se de grande relevância documentar seu efeito no desenvolvimento de doenças psiquiátricas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão de literatura sobre os efeitos neuroprotetores do Resveratrol, sobre a memória e sociabilidade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reunir pesquisas sobre doenças que afetam a memória e a sociabilidade.
- Relacionar os efeitos neuroprotetores do Resveratrol em distúrbios de memória e sociabilidade.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa com agrupamento dos dados coletados, visando integrar os conhecimentos sobre neurodesenvolvimento, transtornos que comprometem memória e sociabilidade e o tratamento com Resveratrol. Para esta revisão, os sites utilizados foram PubMed, SciELO e Google Acadêmico, sites que possuem acervos científicos. As palavras chaves utilizadas incluíram “Doenças Neurodegenerativas”, “Resveratrol” e “Efeito Neuroprotetor do Resveratrol”. Foram aceitos artigos em inglês e português. Ao todo, 59 artigos foram incluídos nessa revisão. O critério de exclusão foram artigos anteriores ao ano de 2003, priorizando os artigos mais recentes. Os artigos que não apresentavam foco nos distúrbios psiquiátricos de memória e sociabilidade também foram descartados dessa revisão.

5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 MEMÓRIA E SOCIABILIDADE

A memória pode ser definida como a habilidade de adquirir e armazenar informações. Sabe-se que existem diferentes tipos de memória, que podem ser divididas quanto a sua duração ou quanto ao seu tipo. Em relação a duração a memória pode ser dividida entre memória de longo prazo que se caracteriza pela extensão do conhecimento e a recordação dos principais eventos e memória de curto prazo que está relacionada com informações armazenadas de maneira temporária. A memória de trabalho é um exemplo de memória de curto prazo, pois trata-se de informações associadas com o planejamento do comportamento e a memória episódica é um exemplo de longo prazo sendo caracterizada pela lembrança de eventos passados (COWAN; 2021), muitas vezes definida como uma viagem no tempo e de experimentar novamente um evento passado (EASTON, EACOTT; 2010).

A memória episódica pode depender de diversos processos de memória separados que são ligados por uma rede de regiões cerebrais que são influenciadas pelo estresse. Dessa forma, o hipocampo (estrutura localizada no lobo temporal) é essencial para fazer a associação dos diversos componentes de um evento, codificando a memória. Além disso, a amígdala representa um suporte para a memória episódica em eventos emocionais, relacionando objetos e emoções ou para ajudar na modulação do hipocampo (SHIELDS *et al*; 2017).

A acetilcolina é um neurotransmissor e neuromodulador do sistema nervoso que está relacionada com as funções cognitivas. Os neurotransmissores colinérgicos que estão na área do septo medial regulam os circuitos do hipocampo. A acetilcolina ativa receptores muscarínicos, inibindo as vias intrínsecas que são parte importante para a consolidação da memória e ativando as vias extrínsecas que transportam informações que estão relacionadas com a codificação (HAAM, YAKEL; 2017).

Dentre as doenças relacionadas à perda de memória está a DA que começou a ser clinicamente diagnosticada na década de 80, baseada nos estágios da demência, que se caracteriza como prejuízo do progresso cognitivo e faz com que o

indivíduo com a doença perca a capacidade de ser independente em diversas funções. A fisiopatologia da doença inclui alterações neuronais, na microglia, neuroinflamação e acúmulo de peptídeos Beta amiloides ($A\beta$) no córtex cerebral, levando a neurodegeneração (SCHELTENS *et al*; 2021).

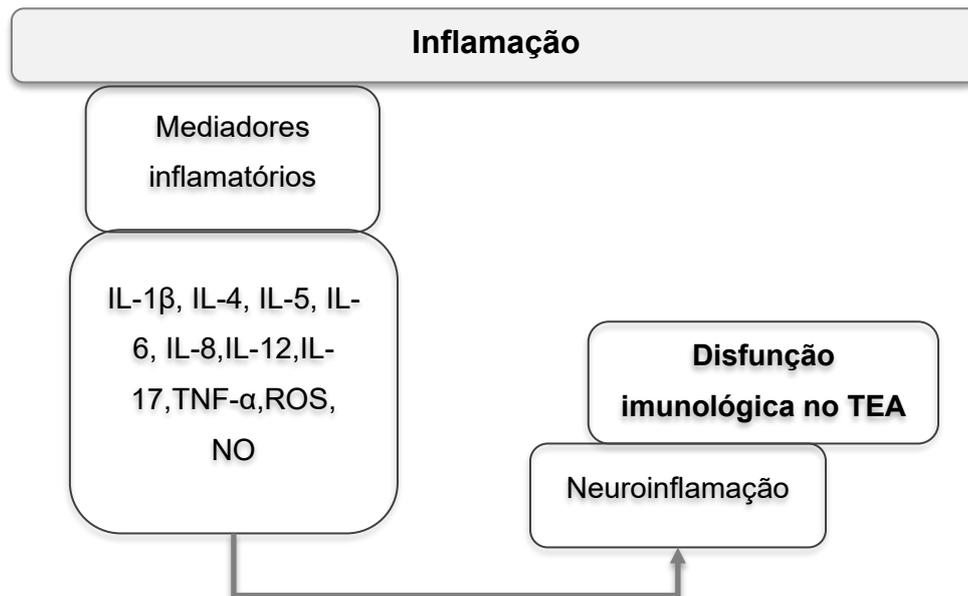
De modo geral, muitos estudos apontam o papel da neuroinflamação na fisiopatologia da DA, pois a microglia e os astrócitos (células da glia que constituem o SNC) são os responsáveis pela liberação de citocinas que contribuem para a inflamação. Em condições normais, a microglia possui um papel neuroprotetor, sendo necessária para manter a homeostase cerebral, atuando na resposta imunológica encefálica. Porém, na doença, observou-se que a microglia é ativada, liberando citocinas como IL- 1 α , IL- 1 β , TNF- α e Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), gerando uma resposta pró-inflamatória e consequente morte neuronal (OZBEN; 2019).

O TEA é definido como um distúrbio do neurodesenvolvimento cerebral que configura em dificuldade na comunicação e interação social, comportamentos repetitivos, entre outros. A causa do TEA ainda permanece desconhecida, mas estudos demonstram que a genética e fatores ambientais podem estar envolvidos para o desenvolvimento da patologia (KODAK, BERGMANN; 2020).

O TEA também está relacionado com diversas condições físicas, mentais, funcionais e de neurodesenvolvimento. As características do transtorno podem incluir outros distúrbios neurodegenerativos, dificuldades de aprendizado, incapacidade intelectual, atraso na fala e comunicação. Na neurofisiologia, o TEA é o resultado de uma reorganização cerebral geralmente nas regiões frontal e occipital que ocorre muito cedo no desenvolvimento neural, levando ao aumento do volume cerebral no início da vida, o que resulta em uma conectividade neural alterada em relação aos indivíduos com comportamentos típicos (LORD *et al*; 2018).

Observou-se também que o aumento de citocinas pró-inflamatórias é um importante marcador para o TEA. O aumento de citocinas como IL-5, IL-8, IL-17 e TNF- α em pacientes que apresentam o transtorno está associado com o prejuízo na memória e no aprendizado, enquanto que IL-6 está relacionado com comportamentos repetitivos e na formação de sinapses, afetando no processo cognitivo e emocional do indivíduo. Além disso, essas citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica e ativar a microglia, aumentando a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Esquema 1). A diminuição das células de Purkinje (classe de neurônios)

no cerebelo também está associado com a neurodegeneração e o surgimento da demência (GEVEZOVA, SARAFIAN, ANDERSON, MAES; 2020).



Esquema 1. Relação da inflamação com o Transtorno do Espectro Autista. Aumento de citocinas pró-inflamatórias resulta em neuroinflamação e está relacionado com o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista. IL-1 (Interleucina 1); IL-4,5,6,8,12,17 (Interleucinas); TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa); ROS (Espécies Reativas de Oxigênio); NO (Óxido nítrico). Adaptado de: GEVEZOVA, SARAFIAN, ANDERSON, MAES; 2020.

Evidências demonstraram que uma parte significativa dos indivíduos com TEA apresentam aumento nas respostas inflamatórias e disfunção mitocondrial. Além disso, os mediadores inflamatórios que são produzidos quando a microglia é ativada resulta em alteração do crescimento neuronal, alteração da atividade mitocondrial e das células inflamatórias (ROSSIGNOL, FRYE; 2011).

5.2 INFECÇÕES E DISTÚRBIOS DE MEMÓRIA E SOCIABILIDADE

Fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas como transtorno bipolar, esquizofrenia e TEA. Dados epidemiológicos associaram o aumento de infecções maternas com o aumento dos distúrbios neurais, como no caso da pandemia do vírus Influenza com o aumento do

risco de esquizofrenia, por exemplo, e também na época da pandemia de rubéola o número de crianças que apresentaram o TEA e esquizofrenia depois da rubéola congênita elevou de maneira significativa. Um estudo recente relacionou os efeitos sazonais com o TEA em mais de 8 milhões de crianças que nasceram entre 1990 e 2002, demonstrando um aumento do risco de TEA em crianças que foram concebidas nos meses de dezembro a março quando comparadas com aquelas concebidas em julho, devido a maior taxa de infecção nos meses mais frios (KWON, CHOI, HUH; 2022).

Seguindo essa linha, alguns dados sugerem que a infecção por rubéola durante a gravidez pode estar ligada ao desenvolvimento do TEA nas crianças, devido a resposta imune exacerbada por causa da infecção congênita. Um estudo em crianças de uma escola de Nova York identificou o TEA em 10 de 243 crianças, depois de casos de rubéola congênita, o que foi um valor muito maior do que as taxas que eram apresentadas na época, representando um aumento de duzentas vezes (MAWSON, CROFT; 2019).

Por outro lado, em um estudo com modelos murinos onde a fêmea foi inoculada com ácido poliinosínico policitidílico (poly I:C) (RNA de fita dupla sintetizado nas infecções virais), para simular a infecção do vírus e também inoculada com lipopolissacarídeo (uma endotoxina das bactérias gram-negativas) resultou no aumento das concentrações de IL-6 e também de outras citocinas pró-inflamatórias, o que levou a danos no desenvolvimento cerebral da prole, semelhante aos observados no TEA e na esquizofrenia (HOFFMAN *et al*; 2021).

Ainda em estudos com modelos animais inoculados com poly I:C, a prole apresentou sintomas comportamentais bastante semelhantes ao TEA, como a comunicação anormal, comportamento social diferente e um aumento em comportamentos repetitivos. Ademais, foi observado também dificuldade de memória de trabalho, da flexibilidade cognitiva e maior taxa de comportamentos do tipo ansiosos. Algumas alterações estruturais também foram observadas, como a redução da espessura do córtex e do volume do hipocampo (associado a esquizofrenia), aumento do tamanho do ventrículo e alterações nas células de Purkinje (associado ao TEA) (ESTES, MCALLISTER; 2016).

Evidências demonstraram que em indivíduos com TEA a microglia é ativada, pois pesquisas em cérebros post-mortem de pacientes com o transtorno revelaram aumento da ativação da microglia no cerebelo e na substância branca em relação aos

controles. Porém, existe uma dificuldade em aprofundar as descobertas em modelos animais, pois alguns estudiosos relataram aumento da densidade da microglia e alterações na morfologia ou motilidade, enquanto outros estudos não obtiveram resultados conclusivos (ZAWADZKA, CIESLIK, ADAMCZYK; 2021).

5.3 RESVERATROL

Até o ano de 1976, o Resveratrol (3,5,4- trans- tri-hidroxiestilbeno) era considerado apenas fitoalexina, ou seja, um composto polifenólico que é produzido por plantas quando ocorre algum estímulo estressor. Porém, com o avanço dos estudos sobre o composto, observou-se que o Resveratrol possui diversas atividades biológicas: antioxidantes, anti-inflamatórias, protetor cardiovascular e atuante na prevenção do envelhecimento (Esquema 2). Esse composto é encontrado em 72 espécies de plantas, incluindo amoras, uvas, nozes, chá, frutas vermelhas, etc. É classificado como um polifenol não flavonoide com dois isômeros geométricos, trans-resveratrol e cis-resveratrol (Figura 1) (MENG *et al*; 2021).

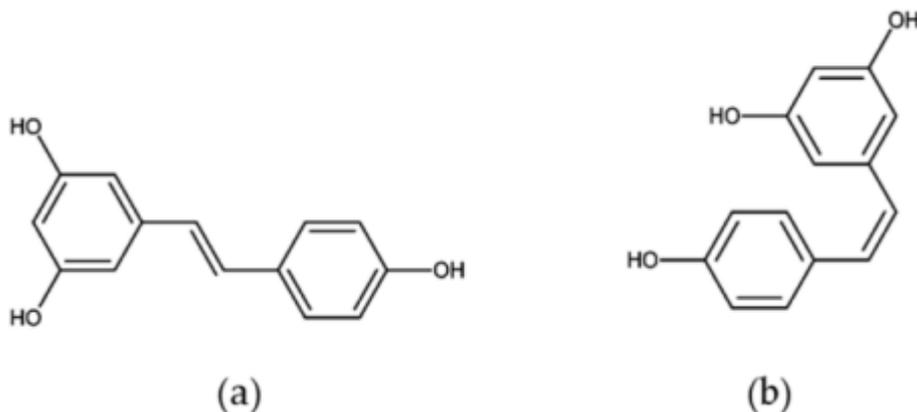


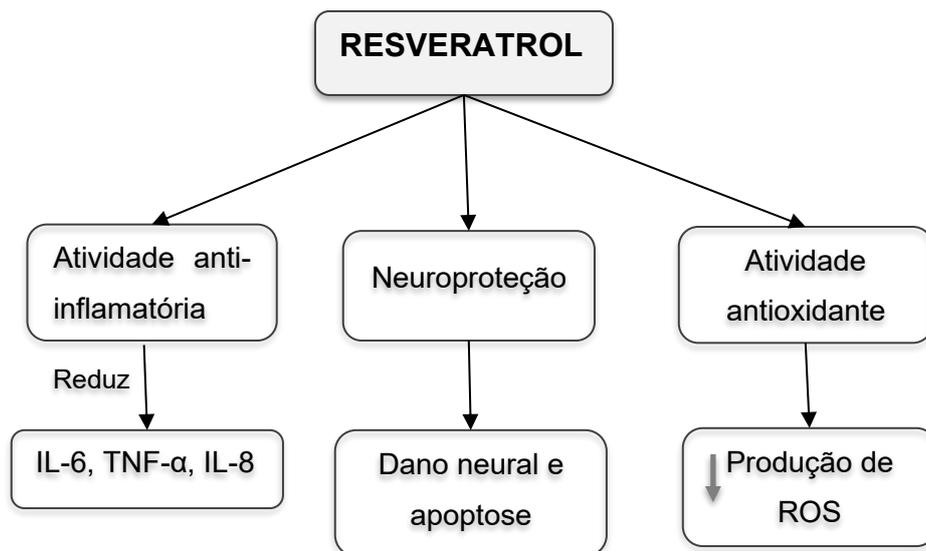
Figura 1. (a) Estrutura do trans resveratrol; (b) estrutura do cis resveratrol. Fonte: MENG *et al*; 2021.



Figura 2. Principais fontes de consumo do Resveratrol. Fonte: MEND REGENERATE 2021.

O Resveratrol é absorvido em grandes quantidades pelos enterócitos quando administrado pela via oral, porém, pouco do composto ingerido chega à corrente sanguínea e tecidos. Devido ao seu alto peso molecular e complexa estrutura, o trans resveratrol apresenta uma biodisponibilidade no fígado e intestino de apenas 12%. É absorvido por difusão passiva ou por meio de um carreador na membrana apical dos enterócitos, sendo rapidamente metabolizado em sulfatos, porém, grande quantidade chega ao cólon de forma intacta e depois passa pela fermentação do intestino. Assim, devido a sua baixa biodisponibilidade e solubilidade, além da rápida absorção, representa limitações para estudos *in vivo* (CHIMENTO *et al*; 2019).

O Resveratrol age como um pré-biótico, ou seja, favorece a proliferação de bactérias benéficas como bifidobactérias e lactobacilos e inibindo o crescimento de diversas espécies como Clostridia e *Enterococcus faecalis*. O metabólito dihidroresveratrol é obtido por meio da fermentação do Resveratrol pela microbiota no ceco, cólon e reto, agindo como uma droga no intestino humano (INCHINGOLO *et al*; 2022).



Esquema 2. Atividades do Resveratrol no organismo. IL-6, IL-8 (Interleucinas 6,8) TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa), ROS (Espécies Reativas de Oxigênio). Adaptado de: GALINIÁK, AEBISHER, BARTUSIK-AEBISHER; 2019.

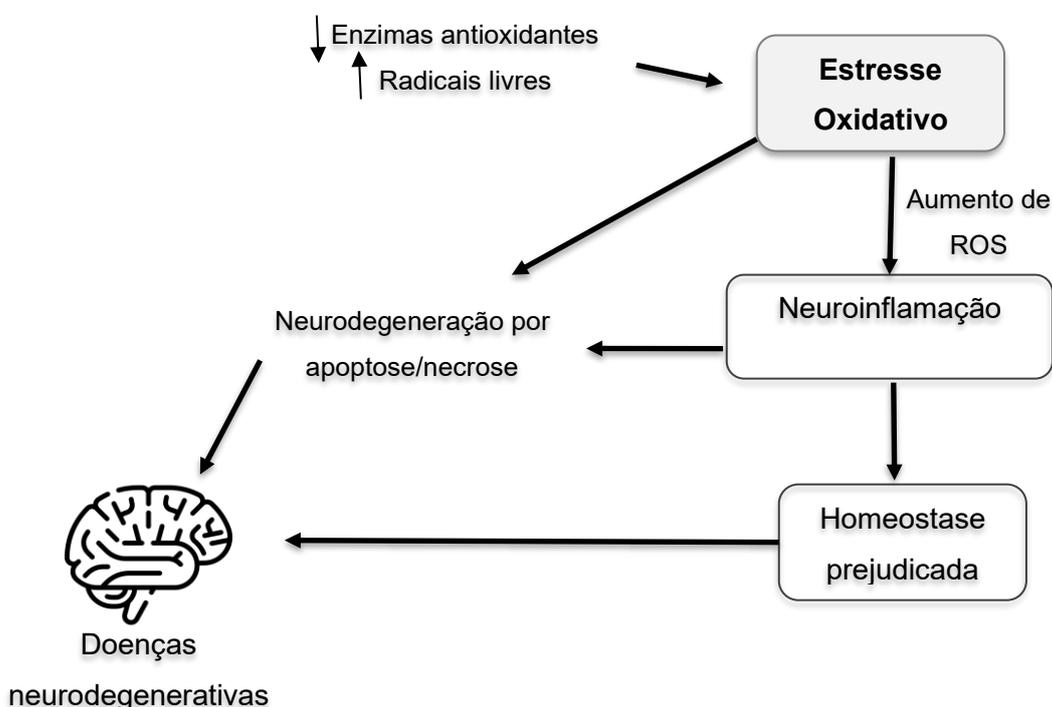
5.4 EFEITOS DO RESVERATROL

Quanto a sua ação antioxidante, o Resveratrol mostrou-se promissor. O estresse oxidativo define-se como uma desproporção entre as ROS e a ação dos sistemas de defesa antioxidante. Assim, quando o estresse oxidativo aumenta, as macromoléculas (superóxidos, hidroxilas, peróxidos de hidrogênio) são desarranjadas, o que resulta no déficit de suas funções impactando no surgimento de doenças relacionadas a senescência, como câncer, diabetes, doença renal crônica e neurodegenerativas. A produção exacerbada de ROS gera inflamação, desregulação das mitocôndrias e pode levar à morte celular. Estudos mostraram que o Resveratrol tem importante ação antioxidante devido aos 3 grupos hidroxila em sua estrutura, que inibe a produção em excesso de ROS, a distribuição mitocondrial anormal e a peroxidação lipídica (GALINIÁK, AEBISHER, BARTUSIK-AEBISHER; 2019).

Em sua atividade anti-inflamatória, o Resveratrol atua diminuindo a transcrição e tradução da IL- 6, o que leva a redução de sua secreção por macrófagos (OHTSU *et al*; 2017). Além disso, reduz a expressão dos mediadores TNF- α e IL-8 sem gerar citotoxicidade, além de inibir receptores Toll- like (TLRS) que induzem citocinas inflamatórias, estimulando a atividade da imunidade inata. Na neuroproteção, o

Resveratrol diminui o dano neuronal e a apoptose, melhorando a função do SNC. Em ratos com demência vascular, o uso dessa substância reduziu a neurodegeneração no córtex cerebral, levou a uma rápida recuperação da memória, melhora da cognição e aprendizagem (GALINIAK, AEBISHER, BARTUSIK-AEBISHER; 2019).

A inflamação no encéfalo aumenta quando ocorre o acúmulo de radicais livres. Juntamente com o estresse, pode levar ao desequilíbrio de citocinas anti-inflamatórias e pro-inflamatórias resultando na neurodegeneração. O estresse oxidativo possui importante papel nas doenças neurodegenerativas, como a DA, pois está associado ao acúmulo de proteínas anormais como a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH⁺) e mieloperoxidase, levando ao excesso de ROS na resposta inflamatória (Esquema 3). Dessa forma, a redução do dano oxidativo com compostos naturais como o Resveratrol, é extremamente importante no combate da neurodegeneração (GRINAN-FERRÉ *et al*; 2021).



Esquema 3. Relação entre as alterações moleculares causadas por estresse oxidativo e doenças neurodegenerativas. ROS- Espécies Reativas de Oxigênio. Adaptado de: GRINAN-FERRÉ *et al*; 2021.

Por consumir grande quantidade de oxigênio e ter a capacidade de regeneração inferior, o tecido cerebral é mais suscetível aos danos do estresse

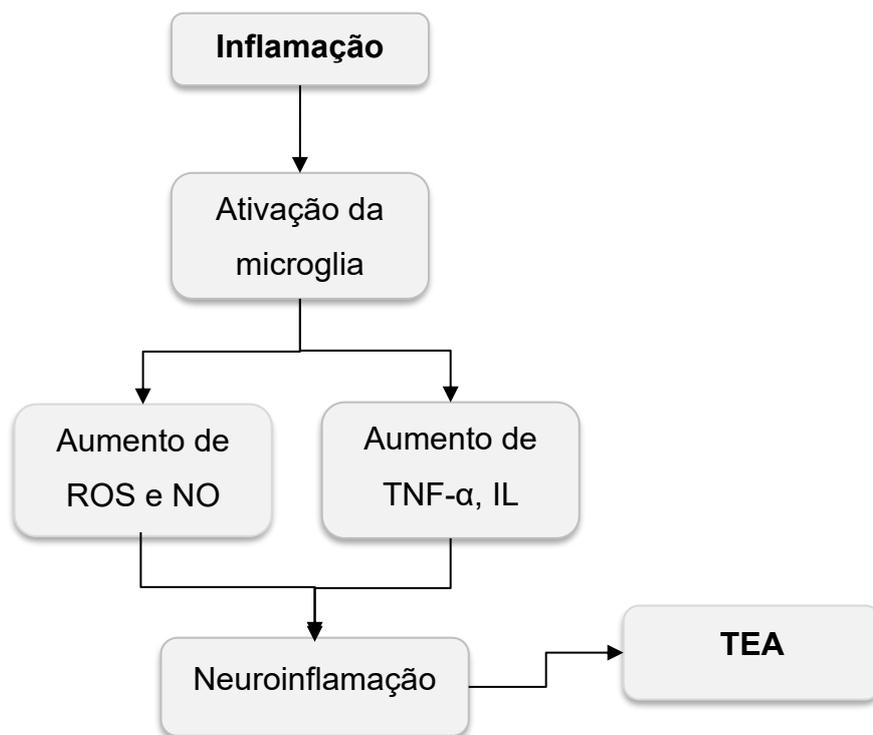
oxidativo. Os compostos neurotóxicos do ROS são superóxidos (O_2^-), hidroxilas (OH) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), compostos extremamente reativos e que em grandes quantidades podem acarretar em peroxidação lipídica, fragmentação do DNA, oxidação proteica e levar ao mal funcionamento celular e possível morte da célula (LIU, HONG; 2003).

O aumento de ROS no organismo leva a perda da integridade da membrana, aumenta a permeabilidade ao cálcio (Ca^{2+}), eleva a síntese de peptídeos $A\beta$ sintetizados pela Proteína Precursora Amiloide (PPA) e constituinte das plaquetas, e o acúmulo dessas substâncias acelera o processo da DA. Nessa doença, os peptídeos $A\beta$ se acumulam e se agregam no cérebro, resultando em diversas disfunções neuronais (CITRON; 2010).

Estudos recentes demonstraram que a diminuição dos níveis de sirtuínas (SIRT1) (proteínas que possuem a nicotinamida como substrato para realizar desacetilação de diversas substâncias e possui importante papel na regulação da homeostase celular) estão ligadas a produção de $A\beta$ e sua deposição no cérebro, pois SIRT1 está inversamente relacionada com o metabolismo de $A\beta$, ou seja, quando o nível de SIRT1 cai aumenta a expressão de $A\beta$. De modo geral, SIRT1 é responsável pela conservação do sistema neural, da plasticidade sináptica e do processo de memória (JULIEN et al; 2009; KOO et al; 2017).

Além disso, quando SIRT1 não é expressada nos neurônios do hipocampo, resulta em prejuízos nas habilidades cognitivas como na memória imediata, condicionamento e na aprendizagem espacial. Por isso, estudos focados na ativação da SIRT1 são necessários para evitar a deposição de $A\beta$ e a neurodegeneração na DA (GOMES et al; 2018).

Sabe-se que quando ocorre inflamação, a microglia libera mediadores como o $TNF-\alpha$, Interleucinas, óxido nítrico (NO) e ROS como uma resposta para o dano nas células. Assim, em doenças como TEA, células microglicais se acumulam ao redor do local de lesão, o que resulta na degeneração dos neurônios (Esquema 4). A microglia possui dois fenótipos diferentes, pró- inflamatório M1 e anti-inflamatório M2, e observou-se que o Resveratrol age reduzindo a polarização do M1 e ativando a polarização do M2 tanto em modelos in vitro quanto em modelos in vivo (RAO et al; 2020).



Esquema 4. Conseqüências da ativação da microglia. Ativação da microglia resulta no aumento de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), Óxido Nítrico (NO), Fator de Necrose Tumoral- alfa (TNF- α) e Interleucinas (IL), o que gera neuroinflamação. Fonte: o autor.

6 DISCUSSÃO

O estudo de Turner *et al* (2015) confirmaram que Resveratrol passa a barreira hematoencefálica, sendo detectado no plasma e no líquido cérebro-espinhal, o que mostra resultados no SNC. Além disso, Oliveira e colaboradores (2017) relataram que a principal dificuldade para o uso do Resveratrol em tratamentos é sua baixa biodisponibilidade, pois um tratamento de 500 mg/dia resulta em uma concentração plasmática baixa. Além disso, quantificar as concentrações do composto no cérebro ainda é um desafio. Frozza e colaboradores (2010) afirmaram que a administração do Resveratrol via intravenosa alcançou bem as regiões cerebrais, enquanto que a administração por via oral não foi bem absorvida, o que resultou em baixa estabilidade, aumentou a foto sensibilidade e acelerou o metabolismo, dificultando o alcance no cérebro.

O Resveratrol, polifenol natural, tem sido observado devido ao seu efeito neuroprotetor em doenças neurodegenerativas. Moussa e colaboradores (2017), realizaram um estudo onde pacientes com DA leve a moderada foram tratados por 52 semanas com ingestão oral de 1 g de Resveratrol. Nesse estudo, observou-se em um teste de exame mental, que nos pacientes que fizeram o uso da substância, preveniu a perda de memória em relação ao grupo controle. Ainda nesse estudo, o uso do Resveratrol resultou em diminuição significativa nos níveis de A β quando comparado com o grupo placebo, além de reduzir os níveis de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 e TNF- α .

O acúmulo de A β aumenta com a senescência e também caracteriza a progressão da patologia da DA. Em um estudo com camundongos transgênicos com o distúrbio, que foram suplementados com 4 g/kg/dia durante 5 meses, Broderick e colaboradores (2020) relataram diminuição do acúmulo de A β no cérebro desses camundongos. Outro estudo de Ma *et al* (2020) em ratos Wistar que ingeriram 25 mg/kg/dia de Resveratrol durante 5 semanas demonstrou redução de citocinas como IL-1 β e IL-6 no córtex pré-frontal e hipocampo, o que resultou na melhora da função cognitiva.

Outro fator importante para o aumento dos marcadores pró-inflamatórios é a produção exagerada de ROS. Esses radicais altamente voláteis são necessários para a sinalização celular, mas em produções exacerbadas resultam em dano para as células e liberação de citocinas inflamatórias. Na DA, o aumento de ROS está

relacionado com o acúmulo e agregação de peptídeos A β , pois com a ativação da microglia e liberação de citocinas pró-inflamatórias, as espécies de oxigênio também aumentam. Um estudo com a suplementação de Resveratrol evidenciou sua ação anti-inflamatória, reduzindo os níveis de ROS (YANG, BAGIT, MACPHERSON; 2021).

A SIRT1, proteína da família das sirtuínas, é extremamente importante para a homeostase neural. O tratamento com Resveratrol demonstrou, em estudos de modelos animais, elevação na sobrevivência celular e desacetilação da SIRT1, além de aumentar o tempo de vida por meio da elevada expressão da família de sirtuínas. A ativação da SIRT1, é uma das vias pelas quais o Resveratrol apresenta efeito neuroprotetor contra as doenças neurodegenerativas (MANJULA, ANUJA, ALCAIN; 2021).

O mecanismo envolvido no desenvolvimento do TEA ainda não está completamente esclarecido. Porém, em estudo com modelos animais, onde as fêmeas grávidas foram suplementadas com 3,6 mg/kg de Resveratrol (via subcutânea) durante 13 dias, resultou na diminuição dos déficits sociais do transtorno e dos comportamentos repetitivos (FONTES-DUTRA *et al*; 2019). Uma outra pesquisa, com administração oral de Resveratrol de 5,10,15 mg/kg demonstrou melhora nos principais sintomas observados no TEA, como interação social e estereotípias, hiperatividade locomotora, memória, ansiedade e comportamentos do tipo depressivos (MALAGUARNERA, KHAN, CAULI; 2020).

Fontes-Dutra e colaboradores (2018) realizaram testes em modelos animais com distúrbios semelhantes ao TEA tratados por via subcutânea com 3,6 mg/kg de Resveratrol, resultando em melhora dos aspectos sensoriais dos tratados em relação ao grupo controle. Outra pesquisa demonstrou que o tratamento com Resveratrol consegue melhorar a desregulação neuroimune, por meio da supressão das vias da inflamação. Essa substância foi capaz de reduzir os níveis de IL-6 e TNF- α em células do baço de camundongos com a síndrome em relação ao grupo controle (SHAYGANFARD; 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho apresentou uma revisão sobre os recentes estudos envolvendo distúrbios psiquiátricos de memória e sociabilidade e os efeitos do tratamento com o Resveratrol. As doenças neuropsiquiátricas necessitam de compostos que melhorem a inflamação cerebral e tenham efeitos neuroprotetores. Dessa forma, o Resveratrol se mostrou um excelente candidato para o tratamento de doenças psíquicas devido ao seu efeito neuroprotetor. Esse composto, conseguiu reduzir o progresso de alterações de memória e sociabilidade como a Doença do Alzheimer e o Transtorno do Espectro Autista. Porém, mais estudos precisam ser realizados para estabelecer as doses específicas, bem como a via de administração da substância nos pacientes. O uso do Resveratrol se mostra promissor para doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 29, p. 363-369, 2007.
- BERGDOLT, L.; DUNAEVSKY, A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Progress in Neurobiology*, v. 175, p. 1–19, abr. 2019.
- BITENCOURT, Eduarda Machado; KUERTEN, Claudia Marlaine Xavier; BUDNY, Josiane; TUON, Talita. Doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Inova Saúde*, v. 8, n. 2, p. 138, 8 maio 2019.
- BRODERICK, T. L.; RASOOL S.; LI R.; ZHANG Y.; ANDERSON M.; AL-NAKKASH L.; PLOCHOCKI JH; GEETHA T.; BABU JR. Neuroprotective Effects of Chronic Resveratrol Treatment and Exercise Training in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 19, p. 7337, 4 out. 2020.
- CITRON M, "Alzheimer's disease: strategies for disease modification," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, no. 5, pp. 387– 398, 2010.
- CHIMENTO, A. et al. Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 6, p. 1381, 19 mar. 2019.
- COWAN, E. T. et al. Memory consolidation as an adaptive process. *Psychonomic Bulletin & Review*, v. 28, n. 6, p. 1796–1810, 29 jul. 2021.
- Demência: fatos e dados -. Disponível em: <<https://febraz.org.br/demencia-fatos-e-dados/>>. Acesso em: 9 jun. 2023.
- EASTON, A.; EACOTT, M. J. Recollection of episodic memory within the medial temporal lobe: Behavioural dissociations from other types of memory. *Behavioural Brain Research*, v. 215, n. 2, p. 310–317, dez. 2010.
- ESTES, M. L.; MCALLISTER, A. K. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*, v. 353, n. 6301, p. 772–777, 18 ago. 2016.
- FONTES-DUTRA, M. et al. Abnormal empathy-like pro-social behaviour in the valproic acid model of autism spectrum disorder. v. 364, p. 11–18, 17 maio 2019.
- FONTES-DUTRA, M. et al. Resveratrol Prevents Cellular and Behavioral Sensory Alterations in the Animal Model of Autism Induced by Valproic Acid. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, v. 10, 22 maio 2018.

FROZZA, R.L.; BERNARDI, A.; PAESE, K. et al., "Characterization of trans-resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules and tissue distribution studies in rats," *Journal of Biomedical Nanotechnology*, vol. 6, no. 6, pp. 694–703, 2010.

GALINIAK, S.; AEBISHER, D.; BARTUSIK-AEBISHER, D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochimica Polonica*, v. 66, n. 1, p. 13–21, 28 fev. 2019.

GAUTHIER S, WEBSTER C, SERVAES S, MORAIS JA, ROSA-NETO P. 2022. *World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support*. London, England: Alzheimer's Disease International.

GEVEZOVA, M.; SARAFIAN, V.; ANDERSON, G.; MAES, M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, v. 19, 28 jun. 2020.

GOMES, B. A. Q. et al. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, p. e8152373, 30 out. 2018.

GRIÑÁN-FERRÉ C, BELLVER-SANCHIS A, IZQUIERDO V, CORPAS R, ROIG-SORIANO J, CHILLÓN M, ANDRES-LACUEVA C, SOMOGYVÁRI M et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Research Reviews*, v. 67, p. 101271, 1 maio 2021.

HAAM, J.; YAKEL, J. L. Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of Neurochemistry*, v. 142, p. 111–121, ago. 2017.

HIROTA, T.; KING, B. H. Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA*, v. 329, n. 2, p. 157–168, 10 jan. 2023.

HOFFMAN, M. C. et al. Maternal nutrients and effects of gestational COVID-19 infection on fetal brain development. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 43, p. 1–8, jun. 2021.

HUH, J. R.; VEIGA-FERNANDES, H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 4, p. 217–228, 17 dez. 2019.

INCHINGOLO, A. D. et al. Benefits and Implications of Resveratrol Supplementation on Microbiota Modulations: A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 7, p. 4027, 5 abr. 2022.

JULIEN, C. et al. Sirtuin 1 Reduction Parallels the Accumulation of Tau in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 68, n. 1, p. 48–58, jan. 2009.

KODAK, T.; BERGMANN, S. Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Clinics of North America*, v. 67, n. 3, p. 525–535, jun. 2020.

KOO, J.-H. et al. Treadmill exercise decreases amyloid- β burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, v. 288, p. 142–152, fev. 2017.

KWON, H.-K.; CHOI, G. B.; HUH, J. R. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends in Immunology*, v. 43, n. 3, p. 230–244, mar. 2022.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 1, p. 59–70, 19 out. 2017.

LERI, M. et al. Healthy Effects of Plant Polyphenols: Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 4, p. 1250, 13 fev. 2020.

LIU, B.; HONG, J.-S. Role of Microglia in Inflammation-Mediated Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Strategies for Therapeutic Intervention. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 304, n. 1, p. 1–7, 1 jan. 2003.

LIGUORI, I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, v. Volume 13, n. 13, p. 757–772, abr. 2018.

LORD, C. et al. Autism Spectrum Disorder. *The Lancet*, v. 392, n. 10146, p. 508–520, ago. 2018.

MA, X. et al. Neuroprotective Effect of Resveratrol via Activation of Sirt1 Signaling in a Rat Model of Combined Diabetes and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, 21 jan. 2020.

MALAGUARNERA. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*, v. 11, n. 5, p. 946, 26 abr. 2019.

MALAGUARNERA, M.; KHAN, H.; CAULI, O. Resveratrol in Autism Spectrum Disorders: Behavioral and Molecular Effects. *Antioxidants*, v. 9, n. 3, p. 188, 25 fev. 2020.

MANJULA, R.; ANUJA, K.; ALCAIN, F. J. SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, 12 jan. 2021.

MAWSON, A. R.; CROFT, A. M. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 19, 1 out. 2019.

MENG, T. et al. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules*, v. 26, n. 1, p. 229, 5 jan. 2021.

MEND REGENERATE. Resveratrol: The Benefits e Sources (2021). Disponível em: <https://mend.me/resveratrol-the-benefits-sources/>. Acesso em: 23 de junho de 2023.

MONTENEGRO, Maria Austa; CELERI, Eloisa Helena R V; CASELLA, Erasmo Barbante. Transtorno do Espectro Autista-TEA: Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento. Thieme Revinter Publicações LTDA, 3 de set. 2018- p.144.

MOUSSA, C. et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 14, n. 1, 3 jan. 2017.

OHTSU, A. et al. Advanced glycation end products and lipopolysaccharides stimulate interleukin-6 secretion via the RAGE/TLR4-NF- κ B-ROS pathways and resveratrol attenuates these inflammatory responses in mouse macrophages. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 28 ago. 2017.

OLIVEIRA, A. et al. Resveratrol Role in Autoimmune Disease—A Mini-Review. *Nutrients*, v. 9, n. 12, p. 1306, 1 dez. 2017.

OZBEN, T.; OZBEN, S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, v. 72, p. 87–89, out. 2019.

PINHEIRO, D. M. L. et al. Resveratrol decreases the expression of genes involved in inflammation through transcriptional regulation. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 130, p. 8–22, jan. 2019.

PLOEGER, A. et al. The Association Between Autism and Errors in Early Embryogenesis: What Is the Causal Mechanism? *Biological Psychiatry*, v. 67, n. 7, p. 602–607, abr. 2010.

RAO, Y. L. Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioscience*, v. 12, n. 1, p. 139–149, 2020.

RAY, A.; GULATI, K.; RAI, N. Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis. *Vitamins and Hormones*, v. 103, p. 1–25, 2017.

ROSSIGNOL, D. A.; FRYE, R. E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular Psychiatry*, v. 17, n. 4, p. 389–401, 6 dez. 2011.

SCHELTENS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 24 abr. 2021.

SHAITO, A. et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 6, 18 mar. 2020.

SHARMA, C.; POOJA SUHALKA; BHATNAGAR, M. Curcumin and resveratrol rescue cortical–hippocampal system from chronic fluoride-induced neurodegeneration and enhance memory retrieval. v. 128, n. 11, p. 1007–1021, 13 abr. 2018.

SHAYGANFARD, M. Molecular and biological functions of resveratrol in psychiatric disorders: a review of recent evidence. *Cell & Bioscience*, v. 10, n. 1, 7 nov. 2020.

SHIELDS, G. S. et al. The effects of acute stress on episodic memory: A meta-analysis and integrative review. *Psychological Bulletin*, v. 143, n. 6, p. 636–675, jun. 2017.

TURNER, R. S.; THOMAS, R. G.; CRAFT, S. et al., “A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease,” *Neurology*, vol. 85, no. 16, pp. 1383–1391, 2015.

WEISKIRCHEN, S.; WEISKIRCHEN, R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, v. 7, n. 4, p. 706–718, jul. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World mental health report: Transforming mental health for all. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>>. Acesso em 05, janeiro, 2023

YANG, A. J. T.; BAGIT, A.; MACPHERSON, R. E. K. Resveratrol, Metabolic Dysregulation, and Alzheimer’s Disease: Considerations for Neurogenerative Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 9, p. 4628, 28 abr. 2021.

ZAWADZKA, A.; CIEŚLIK, M.; ADAMCZYK, A. The Role of Maternal Immune Activation in the Pathogenesis of Autism: A Review of the Evidence, Proposed Mechanisms and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 21, p. 11516, 26 out. 2021.

ZHOU YY, ZHANG WW, CHEN F, HU SS, JIANG HY. Maternal infection exposure and the risk of psychosis in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, v. 135, p. 28–36, 1 mar. 2021.