

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

EFEITOS NEUROPROTETORES DO RESVERATROL: UMA REVISÃO DA  
LITERATURA

BIANCA DOLNE MARQUES

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Bianca Dolne Marques

EFEITOS NEUROPROTETORES DO RESVERATROL: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. André Quincozes dos Santos

Porto Alegre, 2022

*Dedico este trabalho a todos que me acompanharam ao longo desta jornada.*

## **APRESENTAÇÃO**

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista Clinical and Biomedical Research (CBR), apresentadas em anexo.

# **Efeitos neuroprotetores do resveratrol: uma revisão da literatura**

**Bianca Dolne Marques & André Quincozes dos Santos**

**Autor correspondente: Bianca Dolne Marques**

**Faculdade de Farmácia**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

**Avenida Ipiranga, 2752 – Azenha**

**CEP: 90610-000**

**E-mail: [biancadolne@gmail.com](mailto:biancadolne@gmail.com)**

## RESUMO

O resveratrol é um polifenol presente em algumas plantas e possui uma variedade de efeitos biológicos. Em particular, o resveratrol apresenta efeitos antitumorais, cardioprotetores e neuroprotetores em diversos modelos experimentais, sendo algumas de suas ações devidas às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e pela modulação de inúmeras vias de sinalização. Nos últimos anos, vários estudos demonstraram a ação do resveratrol sobre diferentes doenças neurológicas, no entanto, não há um consenso sobre a dose de administração de resveratrol, nem sobre seu exato mecanismo de ação. Neste sentido, nesta revisão, discutimos o potencial neuroprotetor do resveratrol em doenças neurológicas, com foco nas suas ações sobre diferentes células neurais e as possíveis vias de sinalização envolvidas nestes efeitos, bem como as diferentes doses deste polifenol utilizados em estudos *in vitro*, *in vivo*, pré-clínicos e clínicos. Assim, pretendemos reforçar o potencial preventivo/terapêutico do resveratrol sobre doenças neurológicas que impactam fortemente a população.

Palavras-chave: Resveratrol; Neuroproteção; Células neurais

## **ABSTRACT**

Resveratrol is a polyphenol present in plants and has a variety of biological effects. In particular, resveratrol presents antitumor, cardioprotective and neuroprotective effects in several experimental models, mainly due to its anti-inflammatory and antioxidant properties and the modulation of many signaling pathways. Recently, several studies have demonstrated the action of resveratrol on different neurological diseases, however, there is no consensus on the dose of resveratrol administration, neither on its exact mechanism of action. In this sense, in this review, we discuss the neuroprotective potential of resveratrol in neurological diseases, focusing on its actions on different neural cells and the possible signaling pathways involved in these effects, as well as the different doses of this polyphenol used in *in vitro*, *in vivo*, preclinical and clinical studies. Thus, we intend to reinforce the preventive/therapeutic potential of resveratrol on neurological diseases that strongly impact the population.

Keywords: Resveratrol; Neuroprotection; Neural cells

## **1. INTRODUÇÃO**

O resveratrol (RES), (3,5, 4'- trihidroxi-estilbeno), é um composto natural encontrado principalmente em cascas de uvas, bem como em vinhos (1). Após aproximadamente 60 anos de sua descoberta, importantes efeitos biológicos foram atribuídos ao RES, que passou a ser objeto de extensas pesquisas a fim de melhor caracterizar suas propriedades biológicas e, conseqüentemente, seu potencial preventivo/terapêutico em diversas doenças (2).

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o RES apresenta uma diversidade de efeitos benéficos em uma variedade de doenças, incluindo: doenças cardiovasculares, câncer, obesidade, osteoporose, doença de Alzheimer e diabetes (3) devido ao seu potencial efeito de prevenção a danos oxidativos e inflamatórios, bem como encurtamento dos telômeros e envelhecimento celular (4). Ele também desempenha efeito neuroprotetor, pois apresenta funções benéficas ao sistema nervoso central (SNC), preservando e mantendo a funcionalidade cerebral, promovendo diferenciação neuronal e diminuindo a resposta inflamatória no SNC via a modulação de inúmeras vias de sinalização, como a da sirtuína 1 (SIRT1) (1,5,6).

A partir do exposto acima, esta revisão irá discutir os efeitos do RES em relação a algumas doenças neurológicas que acometem a população, focando na ação neuroprotetora do RES na fisiopatologia destas doenças, particularmente em relação aos componentes inflamatórios, oxidativos, vias de sinalização e as doses de RES utilizadas, tanto em experimentos *in vitro*, quanto *in vivo* em tecido neural.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta pesquisa classifica-se em uma revisão integrativa que conforme Souza, Silva e Carvalho (2010) representa uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico. Foi desenvolvida entre os meses de janeiro a abril de 2022, por meio das seguintes bases de dados: Pubmed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Lilacs. Assim

realizou-se a busca na literatura delimitando o período de dez anos e combinando os termos "resveratrol" and "neuroprotection" and "neural cells".

**Figura 1.** Fluxograma da busca e seleção dos artigos científicos durante o processo de revisão.



**Fonte:** Dados da pesquisa realizados em 2022.

Foram selecionados 18 artigos que atenderam aos critérios de inclusão com base na análise do título, resumo e/ou texto completo. Artigos onde não havia uma abordagem específica para o assunto foram excluídos. Após a seleção dos artigos, o texto completo foi lido e os itens relevantes para o estudo foram selecionados. Foram encontrados 35 artigos através da busca por combinação de palavras-chave (no período de análise), dentre estes foram excluídos 7 artigos de revisão e 10 artigos considerados incoerentes para o estudo. Vale ressaltar que outros artigos foram utilizados para a escrita desta revisão, particularmente em relação a parte introdutória das respectivas seções do manuscrito.

### 3. SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O SNC é responsável pelo recebimento e processamento de informações e é composto pelo cérebro e pela medula espinhal, protegidos pelo crânio e pela coluna vertebral, respectivamente (7). Ambas as estruturas são reforçadas pelas meninges: dura-máter, aracnóide e pia-máter. Entre as duas

últimas, existe um fluido, o líquido cefalorraquidiano, responsável por entre outras funções, dar aporte nutricional ao SNC, minimizando assim possíveis traumas por choques mecânicos (8).

Em termos celulares, o SNC é extremamente refinado e compreende dois grandes grupos de células: os neurônios e as células gliais. Os neurônios são as células de estrutura do sistema nervoso, que processam e transmitem informações por meio de sinais eletroquímicos, gerando impulsos nervosos por meio de diferentes estímulos (9). Devido ao seu importante papel na funcionalidade cerebral, são bastante afetados por inúmeras doenças, podendo assim representar um importante alvo de ação para o RES (5). Já, as células gliais não geram impulsos nervosos, não formam sinapses, embora participem da sinapse tripartite e, ao contrário dos neurônios, são capazes de se diferenciar pelo processo de mitose, podendo ser divididas em dois grandes grupos: microglia e macroglia (10).

As células microgliais são o principal componente de defesa imune intrínseca do SNC, sendo considerados os macrófagos residentes no encéfalo. Essas células de origem mesodérmica/mesenquimal migram para todas as regiões do SNC, disseminando-se pelo parênquima cerebral e adquirem um fenótipo morfológico ramificado específico denominado “microglia vigilante” (11).

A macroglia compreende: 1) oligodendrócitos, responsáveis pela mielinização dos axônios; 2) endotélio, células que revestem os ventrículos encefálicos e o canal central da medula; e os 3) astrócitos, principal classe de células gliais, extremamente versáteis, responsáveis pelo: (a) metabolismo de neurotransmissores; (b) manutenção da concentração de íons (especialmente  $K^+$ ); (c) suporte metabólico através do ciclo glutamato-glutamina e do metabolismo da glicose, glicogênio e glutamato; (d) síntese e liberação de fatores tróficos; (e) defesa antioxidante; e (f) resposta inflamatória (10,12–16). Dessa forma, os astrócitos participam ativamente da manutenção da homeostasia cerebral, tanto em condições fisiológicas, como patológicas (10). Assim, elucidar aspectos bioquímicos, celulares e moleculares destas células pode contribuir para o melhor entendimento do SNC e, conseqüentemente, da fisiopatogenia de doenças cerebrais. Sendo assim, a ação do RES sobre as células gliais está diretamente relacionada aos seus efeitos neuroprotetores.

#### 4. RESVERATROL

O RES é um polifenol pertencente à família dos estilbenos (17), abundante em cascas e sementes de uva, desta forma, presente em sucos e vinhos, embora também seja encontrado em outros alimentos como frutas vermelhas e amendoim (1). É sintetizado por mais de 70 espécies de plantas em resposta a infecção, estresse, lesão, bactérias ou infecções fúngicas e irradiação UV (18). Foi relatado e isolado pela primeira vez em raízes de *Veratrum grandiflorum* pelo pesquisador Takaoka em 1939 (19).

Representa um composto natural e tem sido extensivamente estudado devido a sua ampla variedade de efeitos biológicos benéficos, atuando na prevenção e recuperação de diversas doenças (20), principalmente pela sua atividade antioxidante, pois atua como eliminador de radicais livres; participa ativamente na inibição da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO); reduz a geração de superóxido mitocondrial, estimulando a biogênese mitocondrial e aumentando a expressão de várias enzimas antioxidantes (21). Também apresenta importante ação anti-inflamatória, pois inibe a produção de interleucinas (IL), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (22), inibe também de forma não seletiva a ciclooxigenase-1 e 2 (COX-1 e COX-2) (23).

Devido a estas características, desempenha funções: I) cardioprotetora, documentado pelo efeito epidemiológico denominado “paradoxo francês”, que correlaciona a baixa incidência de doenças cardíacas ao consumo moderado de vinho tinto. Este efeito pode ser associado a atividade do RES contra inibição da agregação plaquetária, além da redução dos danos isquêmicos através do pré-condicionamento do músculo cardíaco auxiliando na regeneração do tecido na área infartada devido a ativação da proteína cinase ativada por AMP (AMPK) e/ou SIRT1 (24); II) antienvhecimento, pela ativação da SIRT1, que pode estar envolvida no reparo do DNA e desacetilação do peptídeo p53, protegendo as células da morte apoptótica (23); III) anti-hiperglicêmico, fortemente associada ao aumento da expressão de AMPK e SIRT1 em vários tecidos como músculo esquelético, fígado e ilhotas pancreáticas ocasionando melhora nos níveis de glicose

e na secreção de insulina (4); IV) neuroprotetora, devido a sua capacidade de reduzir a liberação de fatores pró-inflamatórios neurotóxicos, através da inibição das vias de sinalização da cascata celular envolvendo o fator nuclear kappa B (NFκB) e proteína ativadora-1 (AP-1) (25), bem como por sua ação antioxidante.

#### **4.1. EFEITOS ANTIOXIDANTES DO RESVERATROL**

O estresse oxidativo é uma condição patológica que ocorre devido a um desequilíbrio entre oxidantes e os sistemas de defesa antioxidante no organismo (26). O RES pode exibir um importante mecanismo neuroprotetor contra o estresse oxidativo, bem como efeitos inibitórios em canais iônicos, pois diminui a produção de ERO intracelulares, provavelmente por mecanismos envolvendo receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), kainato (KA), cálcio ( $Ca^{2+}$ ) intracelular e a via da heme oxigenase 1 (HO1) (27).

Neste sentido, um estudo realizado com ratos *Sprague Dawley* tratados com KA (8 mg/kg) diariamente por 5 dias e outro grupo tratado de forma semelhante com KA mais RES (30 mg/kg/dia) avaliou a funcionalidade de neurônios, astrócitos e microglia. O tratamento com RES atenuou significativamente o dano neuronal, inibiu a ativação de astrócitos e microglia, aumentou significativamente a viabilidade das células neurais e retardou a apoptose celular (28). O RES também apresentou atividade contra a toxicidade em neurônios dopaminérgicos e foi capaz de atenuar a produção de ERO induzida por algumas drogas de abuso (29).

Ele também é um composto promissor para a proteção de células-tronco neurais embrionárias devido à sua capacidade de reduzir a produção de óxido nítrico induzindo a atividade de enzimas antioxidantes, atenuando os danos ao DNA nuclear e mitocondrial (30). Desta forma, os efeitos do RES estão implicados em benefícios para a saúde através de uma regulação positiva de enzimas antioxidantes (21).

#### **4.2. RESVERATROL E NEUROINFLAMAÇÃO**

As doenças neurodegenerativas, em sua maioria, possuem um componente inflamatório, denominado neuroinflamação, por isso, moléculas com propriedades anti-inflamatórias são tão relevantes no tratamento dessas doenças (31). A neuroinflamação, por exemplo, é um fator chave associado ao transtorno depressivo maior devido à depleção da serotonina cerebral, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações na produção contínua de neurônios gerados no giro dentado do hipocampo (32).

Um estudo *in vitro* com microglia de rato testou a atividade dos moduladores de SIRT1 e SIRT2 na inflamação induzida por lipopolissacarídeo (LPS). As células foram pré-tratadas com RES, e a atividade do antidepressivo de referência fluoxetina e o anti-inflamatório não esteroideal (AINE) ibuprofeno também foram testados nas mesmas condições. Observou-se que o RES inibiu a produção de TNF- $\alpha$  mais do que a fluoxetina ou o ibuprofeno e reduziu significativamente a produção de prostaglandina E2 na microglia em até 100%, reforçando o conceito da combinação de moduladores da SIRT e medicamentos antidepressivos como opção de tratamento (33).

O NF $\kappa$ B é um fator de transcrição conhecido por seu papel na resposta imune inata, sendo um modulador transcricional de mediadores inflamatórios, como citocinas (34). Recentemente, foi demonstrado que o álcool e outras drogas de abuso induzem a atividade do NF $\kappa$ B e a expressão de citocinas pró-inflamatórias no cérebro (35). O etanol interage com vias inflamatórias presentes nas células da glia, especialmente astrócitos e microglia, e com vias de sinalização imune inata que desempenham um papel fundamental na patogênese de doenças neurodegenerativas e neuroinfecções, por este motivo, tem um efeito prejudicial no SNC. Assim, o alcoolismo está associado à liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e HMGB1 (36). O pré-tratamento com RES foi capaz de prevenir déficits de neurogênese induzidos por etanol em camundongos pós-natais e, portanto, pode desempenhar um papel crítico na prevenção de toxicidade mediada pelo etanol no hipocampo em desenvolvimento. Neste trabalho, hipocampus de camundongos pré-tratados com RES e posteriormente expostos ao etanol foram analisados para determinar potenciais efeitos

neuroprotetores, e o RES atenuou os efeitos do etanol na depleção das células precursoras neurais do hipocampo, bem como diminuiu a proliferação celular e ativação da apoptose (37).

Um estudo realizado em culturas primárias de astrócitos determinou que o RES tem potencial efeito na resposta inflamatória estimulada por LPS, pois ativou as vias clássicas de sinalização protetora em astrócitos e impediu a ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias como a do NFκB e p38 MAPK (proteína cinase ativada por mitógenos) (5). O RES também inibiu a ativação microglial via NFκB em cultura de células microgliais estimuladas com LPS. Ele também protegeu neurônios hipocampais em cultivo submetidos a exposição de LPS-CM, restaurando a proliferação e desenvolvimento de dendritos (38). Devido à sua complexa regulação da neuroinflamação, o RES pode ocasionar melhora dos sintomas de muitas doenças neurológicas.

### **4.3. RESVERATROL E DOENÇAS NEUROLÓGICAS**

Tendo em vista o potencial neuroprotetor do RES em diferentes modelos experimentais, bem como estudos pré-clínicos e clínicos, esta próxima seção abordará as seguintes condições: isquemia, doenças neurometabólicas, bem como as doenças de Alzheimer e Parkinson. A tabela 1 mostra importantes efeitos neuroprotetores do resveratrol nas condições abordadas nesta revisão.

#### **4.3.1. ISQUEMIA**

A isquemia cerebral é um distúrbio neurológico causado pela diminuição do fluxo sanguíneo cerebral após oclusão arterial (39) e induz alterações celulares fisiológicas e bioquímicas que acabam por levar ao comprometimento estrutural e funcional dos neurônios (40). Esta lesão também induz uma cascata inflamatória incluindo estresse oxidativo, excitotoxicidade, infiltração de células inflamatórias e liberação de mediadores inflamatórios tóxicos, levando a danos no tecido neural e morte celular devido a privação de glicose e oxigênio nas células neurais (41).

Apesar de extensa pesquisa, os agentes neuroprotetores administrados após isquemia cerebral até agora não mostraram melhora significativa nesta condição, portanto, muitos esforços têm se

voltado para abordagens preventivas, como o pré-condicionamento com RES (PC) como estratégia terapêutica alternativa para prevenção da lesão subsequente por meio da ativação de mecanismos protetores isquêmicos endógenos (42,43).

Através do modelo *in vitro* de privação de oxigênio-glicose seguido de reoxigenação (OGD/R) foram realizados estudos para avaliar o efeito do PC no tratamento da hipóxia-isquemia cerebral, observando-se uma melhora na expressão de AMPK em células neuronais SH-SY5Y expostas a OGD/R (44); restauração de lesão cerebral isquêmica; aumento da proliferação de células-tronco neurais (45); redução dos níveis de apoptose e malondialdeído (MDA) – indicativo de dano de membrana; aumento da atividade da superóxido dismutase (SOD) e dos níveis de glutatona (GSH) de maneira dependente da concentração (46).

Usando um modelo de co-cultura astrócitos-neurônios, pesquisadores avaliaram o PC medindo as taxas de respiração celular e observaram um aumento na eficiência da glicólise e da respiração mitocondrial. Também houve aumento da expressão de genes envolvidos na captação de piruvato, no ciclo do ácido tricarboxílico e na fosforilação oxidativa; todos os quais indicaram um aumento nas vias de produção de energia e, finalmente, aumentaram os níveis basais de ATP. Esse aumento de ATP pode permitir que células neurais resistam à prolongada privação de energia observada durante a isquemia cerebral (43).

O efeito do RES na transmissão sináptica excitatória foi investigado na região CA1 de fatias de hipocampo de ratos, obtendo como resultado a inibição de correntes induzidas por glutamato em neurônios piramidais CA1 pós-sinápticos. Este estudo sugere que o RES inibe os receptores pós-sinápticos de glutamato, o que pode melhorar a lesão cerebral isquêmica em conjunto com seus efeitos antioxidantes (47).

A hemorragia subaracnóidea, um tipo de acidente vascular cerebral hemorrágico (48) com alto risco de declínio neurológico e morte, é definida como extravasamento de sangue para o espaço subaracnóideo, mais comumente devido a lesão cerebral traumática (49). O RES também foi capaz de atenuar a lesão cerebral precoce após hemorragia subaracnóidea, reduzindo a ativação microglial,

a liberação de citocinas inflamatórias (50), os níveis de ERO, o estresse de retículo endoplasmático, resultando no alívio do comprometimento neurológico, edema cerebral e apoptose neural (51). Em função dos achados acima o RES pode ser considerado uma importante estratégia preventivo/terapêutica frente ao dano isquêmico.

#### **4.3.2. DOENÇA DE ALZHEIMER, DOENÇAS NEUROMETABÓLICAS E ENVELHECIMENTO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença que causa neurodegeneração no neocórtex e hipocampo devido ao acúmulo de peptídeos beta-amilóide ( $A\beta$ ) que participam ativamente da patogênese desta doença, pois promovem inflamação e estresse oxidativo (52). O RES foi capaz de proteger as células tronco neurais humanas (hNSCs) de danos mediados por  $A\beta$  por meio de uma via dependente de AMPK (53), cinase associada à regulação da sinalização do fator 2 relacionado ao fator nuclear E2 (Nrf2), que por sua vez, é o regulador chave da enzima heme oxigenase 1 (HO-1) e de enzimas antioxidantes que protegem contra o estresse oxidativo, bem como de enzimas e mediadores relacionados ao processo inflamatório (26). Por apresentar um possível efeito de regulação da sinalização de Nrf2, o RES apresenta um potencial efeito preventivo na DA(54). Um modelo experimental de Diabetes Melitus (DM) e DA concomitante foi induzido em ratos por injeção intraperitoneal de estreptozotocina e injeção hipocampal de  $A\beta$ 1-40 para avaliar os potenciais efeitos neuroprotetores do RES, resultando em aumento da expressão de SIRT1, inibição do comprometimento da memória; redução dos níveis de acetilcolinesterase; MDA; interleucina-1 $\beta$  e interleucina 6, colina acetiltransferase (ChAT), SOD e GSH (55).

Uma das razões para a memória reduzida em idosos é o comprometimento acentuado do circuito neuronal hipocampal. Em uma análise realizada do hipocampo de ratos Wistar jovens e velhos tratados com e sem RES, foi possível observar que o RES evitou eventos patológicos nos circuitos neuronais do hipocampo durante o envelhecimento, demonstrando ser um tratamento potencial para a neurodegeneração relacionada à idade e perda de memória (56).

De acordo com um estudo avaliativo da função neuroprotetora do RES em um modelo de neuropatia periférica induzida por exposição crônica ao ácido 3-nitropropiónico (3-NPA), foi observado que o RES pode ser um agente terapêutico para danos metabólicos associados a condições neurodegenerativas. Neste sentido, ratos expostos ao 3-NPA desenvolveram paralisia dos membros posteriores, diminuição da velocidade de condução do nervo motor da cauda (MCV) e degeneração axonal do nervo ciático. O tratamento com RES preveniu os danos funcionais da exposição ao 3-NPA(57).

Em conjunto, pode-se dizer que o RES é um tratamento viável para DA e outras doenças do envelhecimento, embora sejam necessárias mais pesquisas para examinar a segurança e eficácia de doses em cada condição, bem como os mecanismos envolvidos nos efeitos neuroprotetores do RES (58).

#### **4.3.3. DOENÇA DE PARKINSON**

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por redução significativa de neurônios dopaminérgicos e neuroinflamação crônica (59). A patogênese da doença envolve uma série de biomarcadores, sendo um dos principais, o acúmulo de agregados da proteína  $\alpha$ -sinucleína nos terminais pré-sinápticos que pode estar diretamente relacionados à regulação dos níveis de dopamina nas sinapses (60). O RES pode apresentar benefícios em relação a esta doença neurodegenerativa, pois atenua a apoptose neuronal induzida por lesão da via nigroestriatal e a inflamação via ativação da sinalização proteína cinase JNK, responsável em parte pela regulação do processo de degeneração celular (61).

Um estudo realizado por Singh e colaboradores, avaliou o efeito anti-parkinsoniano do RES empregando o modelo experimental da DP induzida por (6-OHDA). O RES foi capaz de atenuar os marcadores patológicos relacionados à DP, como nível de tirosina hidroxilase, dopamina e proteínas apoptóticas (Bax e caspase-3), além de restaurar a comunicação neuronal. Também foram observadas

citocinas pró-inflamatórias e astrócitos ativados, os quais foram inibidos pelo tratamento com RES (62).

Curiosamente, o RES pode ter efeitos sinérgicos quando combinado com o precursor da dopamina levodopa, que continua sendo o principal tratamento disponível para a DP. Isso é importante porque a administração de RES pode permitir o uso de doses menores de levodopa, reduzindo seus efeitos adversos, que é um dos maiores problemas em seu uso clínico (63). Portanto, o RES pode ser um composto promissor para a prevenção e tratamento de déficits associados à idade e doenças neurodegenerativas, como a DP.

## **5. DOSES DE RESVERATROL**

O RES é encontrado comercialmente na forma farmacêutica de cápsulas, nas doses de 40 mg até 1000 mg. As evidências de ensaios clínicos são insuficientes para fornecer diretrizes de dosagem. Alguns estudos de dose única, sugerem que uma dose diária segura de RES pode ser de 450 mg/dia para uma pessoa pesando 70 kg. Doses acima de 1 g/dia pareceram ser bem toleradas em um estudo de curto prazo (2 semanas), mas efeitos adversos foram relatados em outro estudo (64). Estudos de toxicidade com altas doses de RES (2 a 4 g/kg em roedores) demonstraram nefrotoxicidade, porém a dose mais baixa (20 mg/kg) não foi tóxica. Um estudo de toxicidade de longo prazo (100 mg/kg em roedores por 28 dias) não mostrou efeitos adversos na análise histopatológica, nenhum efeito hematológico após administração oral em roedores (65,66), e apesar da evidência de acúmulo no fígado, nenhuma hepatotoxicidade foi observada (64,67).

Os efeitos protetores do RES contra certas doenças e sequelas são controversos, diversos ensaios clínicos foram realizados em humanos com resultados variados. Isso pode ser devido a fatores como diferentes doses administradas (de 5 a 5.000 mg/dia) e diferentes configurações experimentais como duração da suplementação (19). Embora a dose ideal que maximiza seus benefícios à saúde sem causar problemas de toxicidade continua sendo uma área de pesquisa a ser explorada, (68) a eficácia, segurança e farmacocinética do RES foram demonstradas em alguns ensaios clínicos, e o

polifenol foi relatado como seguro em doses de até 5 g/dia quando usado sozinho ou como terapia combinada (69). Neste sentido, devido aos relevantes efeitos biológicos do RES, pela modulação de diversas vias de sinalização, bem como por suas ações celulares direta e/ou indiretamente, são necessários mais estudos visando o esclarecimento do seu potencial terapêutico/farmacológico, particularmente em relação aos seus efeitos sobre as células neurais no que diz respeito a dosagem segura de administração. Dessa forma, ressaltamos que uma das maiores limitações no uso de RES é exatamente devido a dosagem correta/adequada para cada condição neurológica citada nesta revisão, tendo em vista que os estudos foram realizados em cultura de células neurais em diferentes concentrações molares, podemos realizar uma conversão de unidades, afim de estabelecer uma dose (miligramas) para administração via oral em humanos. É importante destacar, que devido a temática desta revisão, foram abordadas na tabela 1, os principais efeitos biológicos do resveratrol em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*.

## **6. CONCLUSÃO**

O RES exibe importantes atividades neuroprotetoras, e esse efeito benéfico demonstrou ser mediado por múltiplas vias de sinalização que controlam inflamação, estresse oxidativo, função mitocondrial e apoptose, apoiando-o como um composto favorável a ser utilizado para desenvolver terapias para doenças neurodegenerativas ou participar como adjuvante em combinação com outras terapias já utilizadas para estas condições clínicas. No entanto, as doses de RES ainda não são padronizadas, tornando o tratamento com esse composto desafiador. Por outro lado, os dados *in vitro* e *in vivo* são promissores e ressaltam a necessidade de ensaios clínicos específicos. Dessa forma, embora esta revisão reforce o potencial preventivo/terapêutico do resveratrol como uma importante estratégia neuroprotetora, é importante estabelecer doses adequadas de resveratrol para utilização em doenças neurológicas que afetam significativamente a população.

## **7. REFERÊNCIAS**

1. Fan R, Zhang Y, Botchway BOA, Liu X. Resveratrol Can Attenuate Astrocyte Activation to Treat Spinal Cord Injury by Inhibiting Inflammatory Responses. *Mol Neurobiol*. novembro de 2021;58(11):5799–813.
2. Breuss J, Atanasov A, Uhrin P. Resveratrol and Its Effects on the Vascular System. *Int J Mol Sci*. 27 de março de 2019;20(7):1523.
3. Abdelgawad I, Grant M, Zordoky B. Leveraging the Cardio-Protective and Anticancer Properties of Resveratrol in Cardio-Oncology. *Nutrients*. 14 de março de 2019;11(3):627.
4. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity: Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors*. janeiro de 2018;44(1):69–82.
5. Bobermin LD, Roppa RHA, Quincozes-Santos A. Adenosine receptors as a new target for resveratrol-mediated glioprotection. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. março de 2019;1865(3):634–47.
6. Wang X, Ma S, Meng N, Yao N, Zhang K, Li Q, et al. Resveratrol Exerts Dosage-Dependent Effects on the Self-Renewal and Neural Differentiation of hUC-MSCs. *Mol Cells*. 31 de maio de 2016;39(5):418–25.
7. BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: Desvendando o sistema nervoso*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
8. Hoehn ENM | K. *Anatomia e Fisiologia*. Artmed Editora; 2009. 1068 p.
9. Ferrari EA de M, Toyoda MSS, Faleiros L, Cerutti SM. Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. *Psicol Teor E Pesqui*. agosto de 2001;17:187–94.
10. Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SHR, Schousboe A, Haydon PG, et al. Glial cells in (patho)physiology. *J Neurochem*. abril de 2012;121(1):4–27.
11. Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of Microglia. *Physiol Rev*. 1º de abril de 2011;91(2):461–553.
12. Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*. 7 de dezembro de 2011;14(6):724–38.
13. Gomes FCA. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. *Estud Av*. 2013;24.
14. Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol*. dezembro de 2006;2(12):679–89.
15. Ransom BR, Ransom CB. Astrocytes: Multitalented stars of the central nervous system. *Astrocytes Methods Protoc*. 2012;3–7.
16. Wang XJ. Decision making in recurrent neuronal circuits. *Neuron*. 23 de outubro de 2008;60(2):215–34.
17. Malaguarnera L. Influence of Resveratrol on the Immune Response. *Nutrients*. 26 de abril de 2019;11(5):E946.
18. Inoue H, Nakata R. Resveratrol Targets in Inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(3):186–95.

19. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty Years of Growth, Development and Controversy. *Biomol Ther.* 1º de janeiro de 2019;27(1):1–14.
20. Liu C, Shi Z, Fan L, Zhang C, Wang K, Wang B. Resveratrol improves neuron protection and functional recovery in rat model of spinal cord injury. *Brain Res.* 16 de fevereiro de 2011;1374:100–9.
21. Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* junho de 2017;174(12):1633–46.
22. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. *Molecules.* 5 de janeiro de 2021;26(1):229.
23. Ratz-Lyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther.* 17 de fevereiro de 2019;21(2):84–90.
24. Wu JM, Hsieh T chen. Resveratrol: a cardioprotective substance: Cardioprotection by resveratrol. *Ann N Y Acad Sci.* janeiro de 2011;1215(1):16–21.
25. Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* junho de 2015;1852(6):1195–201.
26. Calabrese EJ, Kozumbo WJ. The phytoprotective agent sulforaphane prevents inflammatory degenerative diseases and age-related pathologies via Nrf2-mediated hormesis. *Pharmacol Res.* janeiro de 2021;163:105283.
27. Quincozes-Santos A, Bobermin LD, Tramontina AC, Wartchow KM, Tagliari B, Souza DO, et al. Oxidative stress mediated by NMDA, AMPA/KA channels in acute hippocampal slices: Neuroprotective effect of resveratrol. *Toxicol In Vitro.* junho de 2014;28(4):544–51.
28. Wang Q, Yu S, Simonyi A, Rottinghaus G, Sun GY, Sun AY. Resveratrol Protects Against Neurotoxicity Induced by Kainic Acid. *Neurochem Res.* novembro de 2004;29(11):2105–12.
29. Sun D, Yue Q, Guo W, Li T, Zhang J, Li G, et al. Neuroprotection of resveratrol against neurotoxicity induced by methamphetamine in mouse mesencephalic dopaminergic neurons. *BioFactors Oxf Engl.* agosto de 2015;41(4):252–60.
30. Konyalioglu S, Armagan G, Yalcin A, Atalayin C, Dagci T. Effects of resveratrol on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in embryonic neural stem cells. *Neural Regen Res.* 25 de fevereiro de 2013;8(6):485–95.
31. Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol.* 28 de fevereiro de 2019;66(1):13–21.
32. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci.* janeiro de 2021;53(1):151–71.
33. Zhang Y, Anoopkumar-Dukie S, Mallik SB, Davey AK. SIRT1 and SIRT2 modulators reduce LPS-induced inflammation in HAPI microglial cells and protect SH-SY5Y neuronal cells in vitro. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* maio de 2021;128(5):631–44.
34. Moraes DS, Moreira DC, Andrade JMO, Santos SHS. Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects. *IBRO Rep.* dezembro de 2020;9:46–51.
35. Nennig SE, Schank JR. The Role of NFkB in Drug Addiction: Beyond Inflammation. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 9 de março de 2017;52(2):172–9.

36. Pimentel NMN. Avaliação da resposta imuno-inflamatória no tecido cerebral de camundongos deficientes em CRAMP submetidos a modelo de etilismo agudo [Internet] [Mestrado em Processos Imunes e Infeciosos]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2018 [citado 3 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5164/tde-28092018-092046/>
37. Xu L, Yang Y, Gao L, Zhao J, Cai Y, Huang J, et al. Protective effects of resveratrol on the inhibition of hippocampal neurogenesis induced by ethanol during early postnatal life. *Biochim Biophys Acta*. julho de 2015;1852(7):1298–310.
38. Wang F, Cui N, Yang L, Shi L, Li Q, Zhang G, et al. Resveratrol Rescues the Impairments of Hippocampal Neurons Stimulated by Microglial Over-Activation In Vitro. *Cell Mol Neurobiol*. outubro de 2015;35(7):1003–15.
39. Pineda-Ramírez N, Gutiérrez Aguilar GF, Espinoza-Rojo M, Aguilera P. Current evidence for AMPK activation involvement on resveratrol-induced neuroprotection in cerebral ischemia. *Nutr Neurosci*. 21 de abril de 2018;21(4):229–47.
40. Seydyousefi M, Moghanlou AE, Metz GAS, Gursoy R, Faghfoori MH, Mirghani SJ, et al. Exogenous adenosine facilitates neuroprotection and functional recovery following cerebral ischemia in rats. *Brain Res Bull*. novembro de 2019;153:250–6.
41. Mo Y, Sun YY, Liu KY. Autophagy and inflammation in ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 28 de janeiro de 2020;15(8):1388–96.
42. Raval AP, Lin HW, Dave KR, Defazio RA, Della Morte D, Kim EJ, et al. Resveratrol and ischemic preconditioning in the brain. *Curr Med Chem*. 2008;15(15):1545–51.
43. Khoury N, Xu J, Stegelmann SD, Jackson CW, Koronowski KB, Dave KR, et al. Resveratrol Preconditioning Induces Genomic and Metabolic Adaptations within the Long-Term Window of Cerebral Ischemic Tolerance Leading to Bioenergetic Efficiency. *Mol Neurobiol*. junho de 2019;56(6):4549–65.
44. Lin CH, Nicol CJB, Cheng YC, Yen C, Wang YS, Chiang MC. Neuroprotective effects of resveratrol against oxygen glucose deprivation induced mitochondrial dysfunction by activation of AMPK in SH-SY5Y cells with 3D gelatin scaffold. *Brain Res*. 1º de janeiro de 2020;1726:146492.
45. Yu P, Wang L, Tang F, Guo S, Liao H, Fan C, et al. Resveratrol-mediated neurorestoration after cerebral ischemic injury - Sonic Hedgehog signaling pathway. *Life Sci*. 1º de setembro de 2021;280:119715.
46. Shen C, Cheng W, Yu P, Wang L, Zhou L, Zeng L, et al. Resveratrol pretreatment attenuates injury and promotes proliferation of neural stem cells following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation by upregulating the expression of Nrf2, HO-1 and NQO1 in vitro. *Mol Med Rep*. outubro de 2016;14(4):3646–54.
47. Gao ZB, Chen XQ, Hu GY. Inhibition of excitatory synaptic transmission by trans-resveratrol in rat hippocampus. *Brain Res*. 21 de setembro de 2006;1111(1):41–7.
48. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Contin Minneap Minn*. dezembro de 2018;24(6):1623–57.
49. Abraham MK, Chang WTW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am*. novembro de 2016;34(4):901–16.

50. Guo D, Xie J, Zhao J, Huang T, Guo X, Song J. Resveratrol protects early brain injury after subarachnoid hemorrhage by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the Akt/mTOR pathway. *Neuroreport*. 21 de março de 2018;29(5):368–79.
51. Xie YK, Zhou X, Yuan HT, Qiu J, Xin DQ, Chu XL, et al. Resveratrol reduces brain injury after subarachnoid hemorrhage by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Neural Regen Res*. outubro de 2019;14(10):1734–42.
52. Quatroni FD, Zucolotto V, Sampaio I, Lins PMP. Avaliação do mecanismo de ação do ácido ascórbico na agregação da beta-amilóide para tratamento da doença de Alzheimer. Em: XXVII CIC e XII CIDTI [Internet]. 2021 [citado 4 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <http://www.copicevento.ufscar.br/index.php/ictufscar2020/ict2020/paper/view/9430>
53. Chiang MC, Nicol CJ, Cheng YC. Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced inflammation and oxidative stress. *Neurochem Int*. maio de 2018;115:1–10.
54. Santos GA dos. Modulação do metabolismo hepático da glicose pela ativação de vias inflamatórias: a participação das proteínas AMPK e toll like receptor (TLR4) hipotalâmicas [Internet] [Text]. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas; 2018 [citado 4 de fevereiro de 2022]. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/en/publicacao/136525/modulation-of-hepatic-metabolism-of-glucose-by-activation-of/>
55. Ma X, Sun Z, Han X, Li S, Jiang X, Chen S, et al. Neuroprotective Effect of Resveratrol via Activation of Sirt1 Signaling in a Rat Model of Combined Diabetes and Alzheimer’s Disease. *Front Neurosci*. 2019;13:1400.
56. Moorthi P, Premkumar P, Priyanka R, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. Pathological changes in hippocampal neuronal circuits underlie age-associated neurodegeneration and memory loss: positive clue toward SAD. *Neuroscience*. 20 de agosto de 2015;301:90–105.
57. Binienda ZK, Beaudoin MA, Gough B, Ali SF, Virmani A. Assessment of 3-nitropropionic acid-evoked peripheral neuropathy in rats: neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine and resveratrol. *Neurosci Lett*. 16 de agosto de 2010;480(2):117–21.
58. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer’s disease: Alzheimer’s disease. *Ann N Y Acad Sci*. setembro de 2017;1403(1):142–9.
59. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson’s Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull*. outubro de 2017;33(5):585–97.
60. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis*. janeiro de 2018;109:249–57.
61. Li D, Liu N, Zhao L, Tong L, Kawano H, Yan HJ, et al. Protective effect of resveratrol against nigrostriatal pathway injury in striatum via JNK pathway. *Brain Res*. 1º de janeiro de 2017;1654(Pt A):1–8.
62. Singh A, Yadawa AK, Chaturvedi S, Wahajuddin M, Mishra A, Singh S. Mechanism for antiParkinsonian effect of resveratrol: Involvement of transporters, synaptic proteins, dendrite arborization, biochemical alterations, ER stress and apoptosis. *Food Chem Toxicol*. setembro de 2021;155:112433.
63. Arbo BD, André-Miral C, Nasre-Nasser RG, Schimith LE, Santos MG, Costa-Silva D, et al. Resveratrol Derivatives as Potential Treatments for Alzheimer’s and Parkinson’s Disease. *Front Aging Neurosci*. 17 de abril de 2020;12:103.

64. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudoux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res.* janeiro de 2014;58(1):7–21.
65. Gescher A, Steward WP, Brown K. Resveratrol in the management of human cancer: how strong is the clinical evidence? *Ann N Y Acad Sci.* julho de 2013;1290:12–20.
66. Sangeetha MK, Vallabi DE, Sali VK, Thanka J, Vasanthi HR. Sub-acute toxicity profile of a modified resveratrol supplement. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* setembro de 2013;59:492–500.
67. Neves AR, Lucio M, Lima JLC, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem.* 2012;19(11):1663–81.
68. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 18 de março de 2020;21(6):E2084.
69. Singh AP, Singh R, Verma SS, Rai V, Kaschula CH, Maiti P, et al. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev.* setembro de 2019;39(5):1851–91.
70. Zhang H, Schools GP, Lei T, Wang W, Kimelberg HK, Zhou M. Resveratrol attenuates early pyramidal neuron excitability impairment and death in acute rat hippocampal slices caused by oxygen-glucose deprivation. *Exp Neurol.* julho de 2008;212(1):44–52.

**Tabela 1:** Principais estudos realizados sobre o efeito neuroprotetor do resveratrol em tecido

neural.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Modelo experimental</b>	<b>Tratamentos</b>	<b>Resultado</b>
<b>Gao et al. (47)</b>	2006	Modelo de isquemia cerebral em neurônios de hipocampo de ratos	RES (10 – 100 $\mu$ M)	Dose de 30 $\mu$ M suprimiu significativamente as correntes induzidas por glutamato em neurônios piramidais CA1 pós-sinápticos
<b>Zhang et al. (70)</b>	2008	Modelo de isquemia cerebral em neurônios piramidais do hipocampo de ratos	RES (100 $\mu$ M)	Atenuou o comprometimento neuronal Aumentou a ativação dos canais de potássio e reduziu as correntes pós-sinápticas excitatórias espontâneas neuronais mediadas por receptores AMPA/NMDA
<b>Shen et al. (46)</b>	2016	Modelo de acidente vascular cerebral em cultura de células neuronais de ratos	RES (1, 5, 10, 20, 50 e 100 $\mu$ M)	A dose de 5 $\mu$ M diminuiu lesões e promoveu proliferação de NSCs Atenuou o dano oxidativo e aumentou os níveis de expressão de proteínas de Nrf-2, e HO-1
<b>Xie et al. (51)</b>	2019	Modelo de hemorragia subaracnóidea em ratos	RES (60 mg/kg)	Reduziu apoptose neuronal no córtex pré-frontal, os níveis de ERO, MDA e TNF- $\alpha$
<b>Lin et al. (44)</b>	2020	Modelo de AVC isquêmico em cultura de células de neuroblastoma humano SH-SY5Y	RES (10 $\mu$ M)	Aumentou a sobrevivência das células, os níveis de expressão dos genes AMPK, Bcl-2, CREB e os níveis de massa mitocondrial Modulou a expressão dos genes PGC1, NRF-1 e Tfam

<b>Yu et al. (45)</b>	2021	Modelo de lesão cerebral isquêmica em cultura de células neuronais	RES (5 $\mu$ M)	Promoveu proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência de células precursoras neurais, e crescimento de neuritos  Inibiu a ativação de astrócitos e microglia
<b>Chiang et al. (53)</b>	2018	Modelo de doença de Alzheimer em cultura de hNSCs	A $\beta$ (5 $\mu$ M) RES (10 $\mu$ M)	Modulou o estresse oxidativo e os genes de defesa oxidativa  Melhorou a viabilidade celular  Reduziu os níveis de TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$
<b>Ma et al. (55)</b>	2019	Modelo de Diabetes Mellitus e Doença de Alzheimer concomitante em ratos	Estreptozotocina (55mg/kg) A $\beta$ 1-40 (10 $\mu$ g/ $\mu$ l) RES (25 mg/kg)	Aumentou a expressão de Sirt1  Inibiu o comprometimento da memória, o aumento dos níveis de acetilcolinesterase, MDA, IL-1 $\beta$ e IL-6, e a diminuição dos níveis de colina acetiltransferase (ChAT), superóxido dismutase (SOD) e GSH
<b>Binienda et al. (57)</b>	2010	Modelo de degeneração neuronal em ratos	Ácido 3-nitropropiónico (10 mg/kg) RES (100 mg/kg)	Evitou danos na velocidade de condução nervosa motora (VCM) nos nervos da cauda e degeneração axonal dos nervos ciáticos
<b>Li et al. (61)</b>	2017	Modelo de lesão da via nigroestriatal em camundongos	RES (10 $\mu$ M)	Diminuiu os níveis de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IL-6  Regulou positivamente a expressão proteica de JNK e Bcl-2  Atenuou a apoptose neuronal  Diminuiu a expressão de ERK Aumentou a expressão de JNK

<b>Singh A (62)</b>	2021	Modelo experimental da DP induzida por 6-OHDA	RES 40 mg/kg	Reduziu peroxidação lipídica, nível de nitrito e níveis de cálcio, citocinas pró-inflamatórias e astrócitos ativados
<b>Wang et al. (28)</b>	2004	Modelo de neurotoxicidade induzida em ratos machos Sprague Dawley adultos	KA (8 mg/kg) RES (30 mg/kg)	Suprimiu a ativação de astrócitos e células microgliais Atenuou o dano neuronal hipocampal
<b>Liu et al. (20)</b>	2011	Modelo de lesão medular em ratos	RES (200 mg/kg)	Restaurou parcialmente a função neuronal Melhorou a atividade da SOD Diminuiu o nível de MDA Suprimiu expressão de IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF- $\alpha$ e mieloperoxidase
<b>Konyalioglu et al. (30)</b>	2013	Modelo de estresse oxidativo em cultura de neurônios de ratos	Peróxido de hidrogênio (100 $\mu$ M) RES em doses crescentes (5 – 250 $\mu$ M)	100 $\mu$ M apresentou maior viabilidade celular Inibição do estresse oxidativo Aumento da atividade das enzimas antioxidantes Diminuição da produção de óxido nítrico e atividade da óxido nítrico sintase Aliviou danos no DNA nuclear e mitocondrial
<b>Sun et al.(29)</b>	2015	Modelo de neurotoxicidade induzida em neurônios dopaminérgicos mesencefálicos de camundongos	Metanfetamina (50, 100, 200, 400 e 800 $\mu$ M) RES (10 e 20 $\mu$ M)	Diminuiu o nível de ERO e a atividade SOD (10 e 20 $\mu$ M) Inibiu a apoptose neuronal (20 $\mu$ M) Diminuiu a concentração de cálcio livre intracelular (20 $\mu$ M)

<b>Xu et al. (37)</b>	2015	Modelo de neurotoxicidade em cultura de células neuronais de camundongos	Etanol (700 mg/dl) RES (5 µM)	Atenuou o prejuízo na neurogênese hipocampal, Diminuiu células precursoras neurais hipocampais  Reduziu a proliferação celular e apoptose
<b>Wang et al. (38)</b>	2015	Modelo de neuroinflamação pela super ativação microglial em cultura de células	LPS (100 ng/ml) RES (1, 10 e 20 µM)	1 µM reduziu níveis de TNF-α e IL-1β, iNOS e COX2  10 e 20 µM induziu morte de células microgliais primárias
<b>Zhang et al.(33)</b>	2021	Modelo de neuroinflamação e neurodegeneração em cultura de células microgliais de rato	LPS (50 µL) RES (0,1 – 20 µM)	Alta citotoxicidade nas concentrações de 100 e 50 µM e leve citotoxicidade na dose de 25 µM  Reduziu a produção de TNF-α e ERO  Aumentou a viabilidade das células  Diminuiu a atividade da caspase 3/7 na dose de 20 µM

Principais efeitos biológicos do resveratrol em células neurais evidenciando as doses de resveratrol e o modelo experimental utilizado. Constan nesta tabela os artigos analisados integralmente para a realização deste estudo. 6-OHDA 6-hidroxidopamina. AMPA – Receptor de glutamato permeável ao cálcio. AVC – Acidente vascular cerebral. Bcl-2 - Família de genes e proteínas Bcl-2. ChAT – Acetiltransferase. COX2 – Cicloxigenase 2. CREB – Proteína de ligação de elemento de resposta cAMP. ERK – cinase regulada por sinal extracelular. ERO – Espécies reativas de oxigênio. GSH – Glutathiona. IL-1β – Interleucina 1 β. IL-6 – Interleucina 6. iNOS – Óxido Nítrico Sintase. JNK – cinase c-Jun n-terminal. LPS – Lipopolissacarídeo. MDA – Malondialdeído. NMDA - Receptor de N-metil-D-aspartato. NRF-1 - Fator nuclear respiratório. NSCs - Células tronco neurais. PGC1 - Coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma. RES – Resveratrol. SOD - Superóxido dismutase. SH-SY5Y – células neuronais SH-SY5Y. Tfam - Fator de transcrição

mitochondrial A. TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$ . VCM - Velocidade de condução nervosa motora

## Normas da revista Clinical and Biomedical Research

### Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) [[http://www.icmje.org/clin\\_trial.pdf](http://www.icmje.org/clin_trial.pdf)]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores. O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

**SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO**

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

#### Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

#### Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

#### Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

#### Relatos de Caso

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

#### Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de cinco referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

#### Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

## Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

## Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

## PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso

de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

## EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 466/2012 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se aplicável.

## PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

*Identificação:* devem constar: a) Título do artigo, claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

**OS NOMES DE TODOS OS AUTORES DO MANUSCRITO DEVEM SER INDICADOS NO SISTEMA COM OS RESPECTIVOS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS.**

*Resumo e Palavras-chave:* os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que

representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine*, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

*Manuscrito:* deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos.

As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto<sup>1</sup>. texto<sup>1-3</sup>, texto<sup>4,6,9</sup>.

*Tabelas:* devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

*Figuras e gráficos:* as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário).

Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

*Abreviações:* as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

*Nome de medicamentos:* deve-se usar o nome genérico.

*Havendo citação de aparelhos/equipamentos:* todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

*Agradecimentos:* devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

*Conflitos de interesse:* Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

*Referências:* devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “*Vancouver Style*”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores) Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors.

Hypertension:

pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO):

Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar

[cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from:

URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References

[http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Requisitos técnicos

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.

*06 abr 2018*