



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Donisete Marlene Borba Fetzner
Marina Itati Gonzalez

**Efeito da suplementação de resveratrol na doença de Alzheimer: uma revisão
sistemática da literatura científica**

Florianópolis
2025

Donisete Marlene Borba Fetzner
Marina Itati Gonzalez

**Efeito da suplementação de resveratrol na doença de Alzheimer: uma revisão
sistemática da literatura científica**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Nutrição.

Orientador(a): Profa. Dra. Francieli Cembranel

Florianópolis

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Fetzner , Donisete Marlene Borba
Efeito da Suplementação de Resveratrol na Doença de
Alzheimer: Uma Revisão Sistemática da Literatura
Científica / Donisete Marlene Borba Fetzner , Marina Itati
Gonzalez ; orientadora, Francieli Cembranel , 2025.
51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Resveratrol . 3. Doença de Alzheimer.
4. Idosos. 5. Estudo de Revisão. I. Gonzalez , Marina
Itati . II. Cembranel , Francieli . III. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. IV.
Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DA ORIENTADORA

Eu, Francieli Cembranel, Docente do Curso de Graduação em Nutrição, lotada no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) das alunas Donisete Marlene Borba Fetzner e Marina Itati Gonzalez, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 26 de novembro de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANCIELI CEMBRANEL
Data: 29/11/2025 15:17:47-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Francieli Cembranel
Orientadora do TCC

Dedicamos este trabalho às pessoas que buscam compreender a Doença de Alzheimer e aos familiares que convivem com a doença, cuja determinação e esperança nos inspiraram ao longo desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este Trabalho de Conclusão de Curso, não poderíamos deixar de expressar nossa profunda gratidão.

Primeiramente, agradecemos a Deus, por nos conceder força, serenidade e orientação ao longo de toda esta jornada.

Agradecemos aos nossos familiares, que estiveram sempre presentes e solidários, oferecendo apoio incondicional, paciência e compreensão. Sua presença foi essencial para que pudéssemos superar os desafios e chegar a este momento.

Manifestamos nossa sincera gratidão à nossa orientadora, Francieli Cembranel, cuja generosidade, paciência e dedicação foram decisivas em todas as etapas do TCC. Desde o esclarecimento das dúvidas mais simples até o auxílio em processos mais complexos, seu apoio constante nos proporcionou um crescimento acadêmico e pessoal significativo. Admiramos profundamente sua competência e profissionalismo, e esperamos ter a oportunidade de colaborar novamente no futuro.

Agradecemos a todos que, direta ou indiretamente, nos motivaram e apoiaram durante esta jornada, tornando possível a conclusão deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer (DA) é considerada um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizada por declínio significativo da função cognitiva. Dentre as principais causas estão o acúmulo da proteína β -amiloide nos espaços extracelulares, originando as chamadas placas senis, e os emaranhados neurofibrilares resultantes do acúmulo da proteína tau hiperfosforilada. Além desses fatores, também estão associados ao desenvolvimento da DA, fatores genéticos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, hipercolesterolemia, depressão, doenças inflamatórias, hábitos de vida que incluem ingestão de álcool e tabaco, sedentarismo e alimentação não saudável. De acordo com uma revisão conduzida por Ma et al., (2014), o resveratrol, um composto antioxidante e anti-inflamatório apresenta a propriedade de estimular a depuração da β -amiloide por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMPK, e também pode diminuir a hiperfosforilação da proteína Tau, apresentando assim potencial terapêutico coadjuvante ao tratamento medicamentoso na DA. **Objetivo:** O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos. **Metodologia:** Para responder ao objetivo principal do presente TCC, foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, conduzida nas bases de dados *PubMed*®, *Web of Science*®, *CINAHL*®, *Cochrane Library*®, *Embase*®, *LILACS*®, *ProQuest*®, *Google Scholar*® e *Scopus*®, utilizando os descritores “resveratrol”, “Doença de Alzheimer” e “idosos” em português, com seus respectivos sinônimos em inglês e espanhol. Na seleção dos estudos foram incluídos apenas estudos de intervenção que abordaram diretamente o efeito do resveratrol (suplementação) na DA em idosos, sem limite de tempo da publicação. O checklist PRISMA® foi adotado para a elaboração deste trabalho. **Resultados:** Foram selecionados quatro estudos que avaliaram o efeito do resveratrol na DA, os quais em conjunto demonstraram que a suplementação de resveratrol pode estar associada à modulação positiva das vias inflamatórias e à redução da agregação da β -amiloide, contribuindo assim para menor progressão dos déficits cognitivos observados na DA. Todavia, devido à variabilidade significativa observada nos quatro estudos revisados quanto às doses, formas de administração do suplemento e população estudada, não foi possível chegar a um consenso quanto a melhor prescrição da suplementação de resveratrol para a prática clínica. **Conclusão:** Considerando os quatro estudos revisados, conclui-se que a suplementação de resveratrol apresenta potencial terapêutico promissor na DA, porém ainda são necessários novos ensaios clínicos de maior duração e com amostras maiores para identificar a melhor dose e sua forma de administração na prática clínica.

Palavras-chave: Resveratrol; Doença de Alzheimer; Idosos; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is considered a progressive neurodegenerative disorder characterized by significant cognitive decline. Among the main causes are the accumulation of β -amyloid protein in extracellular spaces, giving rise to so-called senile plaques, and neurofibrillary tangles resulting from the accumulation of hyperphosphorylated tau protein. In addition to these factors, genetic factors, systemic arterial hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, depression, inflammatory diseases, lifestyle habits that include alcohol and tobacco use, physical inactivity, and unhealthy eating are also associated with the development of AD. According to a review conducted by Ma et al. (2014), resveratrol, an antioxidant and anti-inflammatory compound, has the property of stimulating β -amyloid clearance through the activation of AMPK-activated protein kinase, and may also decrease Tau protein hyperphosphorylation, thus presenting therapeutic potential as an adjunct to drug treatment in AD. **Objective:** The present study aimed to evaluate the effect of resveratrol supplementation on AD in the older adults. **Methods:** To address the main objective of this final project, a systematic review of the scientific literature was conducted in the PubMed®, Web of Science®, CINAHL®, Cochrane Library®, Embase®, LILACS®, ProQuest®, Google Scholar®, and Scopus®, using the descriptors “resveratrol”, “Alzheimer's disease,” and “older adults” in Portuguese, with their respective synonyms in English and Spanish. Only intervention studies that directly addressed the effect of resveratrol (supplementation) on AD in the older adults were included in the selection of studies, with no time limit on publication. The PRISMA® checklist was adopted for the preparation of this manuscript. **Results:** Four studies evaluating the effect of resveratrol on AD were selected, which together demonstrated that resveratrol supplementation may be associated with positive modulation of inflammatory pathways and reduced β -amyloid aggregation, thus contributing to slower progression of cognitive deficits observed in AD. However, due to the significant variability observed in the four studies reviewed in terms of doses, forms of supplement administration, and study population, it was not possible to reach a consensus on the best prescription of resveratrol supplementation for clinical practice. **Conclusion:** Considering the four studies reviewed, it is concluded that resveratrol supplementation has promising therapeutic potential in AD, but further clinical trials of longer duration and with larger samples are needed to identify the best dose and form of administration for clinical practice.

Keywords: Resveratrol; Alzheimer's disease; Older adults; Systematic review.

LISTA DE FIGURAS DO TCC

Figura 1 - Mecanismos de ação do resveratrol na patogênese da Doença de Alzheimer.	16
Figura 2 - Efeitos neuroprotetores do resveratrol mediados pela ativação da SIRT1 em neurônios.....	17
Figura 3 - Alvos terapêuticos do resveratrol na patogênese da Doença de Alzheimer.	18

LISTA DE QUADROS DO TCC

Quadro 1 - Critérios de elegibilidade e de exclusão conforme o modelo PICOS.23

LISTA DE QUADROS DO ARTIGO CIENTÍFICO

Quadro 2 - Critérios de elegibilidade e de exclusão conforme modelo o PICOS.	29
Quadro 3 - Características gerais dos estudos selecionados para a revisão sistemática que avaliaram o efeito da suplementação de resveratrol na Doença de Alzheimer (DA) em idosos.	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β	Peptídeo beta-amiloide
A β 40	Peptídeo β -amiloide 40
A β 42	Peptídeo β -amiloide 42
ADAS-cog	Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Alzheimer
ADCS-ADL	Escala de Atividades de Vida Diária
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
APP	Proteína precursora amiloide
Bax	Proteína associada ao Bcl-2 tipo X (pró-apoptótica)
Bcl-XL	Proteína antiapoptótica da família Bcl-2
COX-2	Ciclooxigenase-2
Cu	Cobre
DA	Doença de Alzheimer
Fe	Ferro
GPx1	Glutathiona peroxidase 1
HO-1	Heme oxigenase-1
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
INOS	Óxido nítrico sintase induzível
JNK	Quinase N-terminal de c-Jun
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MMSE	Mini Exame do Estado Mental
MMP-9	Metaloproteinase 9
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico
PKC- δ	Proteína quinase C delta
SOD1	Superóxido dismutase 1
STAT1	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 1
STAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	14
2.	OBJETIVOS.....	20
2.1	Objetivo Geral.....	20
2.2	Objetivo Específico.....	20
3.	HIPÓTESES.....	21
3.1	Hipótese Nula (H0).....	21
3.2	Hipótese Alternativa (H1).....	21
4.	METODOLOGIA.....	22
5.	RESULTADOS.....	25
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
7.	REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

Com o avanço do envelhecimento populacional, as doenças associadas à idade vêm ganhando cada vez mais relevância, tanto no campo da saúde individual quanto da saúde pública. Entre essas condições, se destacam os distúrbios cognitivos, sobretudo a Doença de Alzheimer (DA), a forma mais frequente de demência relacionada ao processo de envelhecimento (Kelley; Petersen, 2007), respondendo sozinha por cerca de 60 a 70% de todos os diagnósticos de demência (World Health Organization *et al.*, 2017).

Segundo um estudo do grupo *Global Burden of Disease* publicado em 2019, as taxas populacionais mundiais de indivíduos diagnosticados com a DA aumentaram de 20,3 milhões em 1990 para 43,8 milhões em 2016. Segundo dados da *Alzheimer's Disease International* (2024), estima-se que mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo vivam atualmente com demência. Além disso, projeções indicam que esse número continuará crescendo de forma expressiva, podendo atingir aproximadamente 78 milhões até 2030 e ultrapassar 139 milhões em 2050. Esse avanço será mais acentuado nos países em desenvolvimento, os quais já concentram cerca de 60% dos casos, com uma proporção que pode chegar a 71% até o referido ano. Entre esses países, destacam-se aqueles com envelhecimento populacional mais acelerado, como China, Índia e demais nações do sul da Ásia e do Pacífico Ocidental. No que se refere ao Brasil, em 2016, o país apresentou a segunda maior taxa global de prevalência de demência padronizada por idade, estimada em 1.037 casos por 100 mil habitantes, conforme dados do *Global Burden of Disease* (Global Burden of Disease Collaborators, 2018). Nas capitais brasileiras, em 2019, a prevalência da doença foi estimada em 313 casos por 100.000 habitantes, sendo maior entre os homens (340 casos por 100.000) do que entre as mulheres (240 casos por 100.000) (Bastos *et al.*, 2023).

Em termos de definição, a DA é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada por declínio da função cognitiva, sendo esta a principal manifestação clínica da patologia. Esse comprometimento costuma acontecer anos antes das manifestações perceptíveis da demência nos indivíduos afetados, como esquecimentos, não reconhecimento de lugares e de pessoas, entre outras manifestações (Wilson *et al.*, 2012).

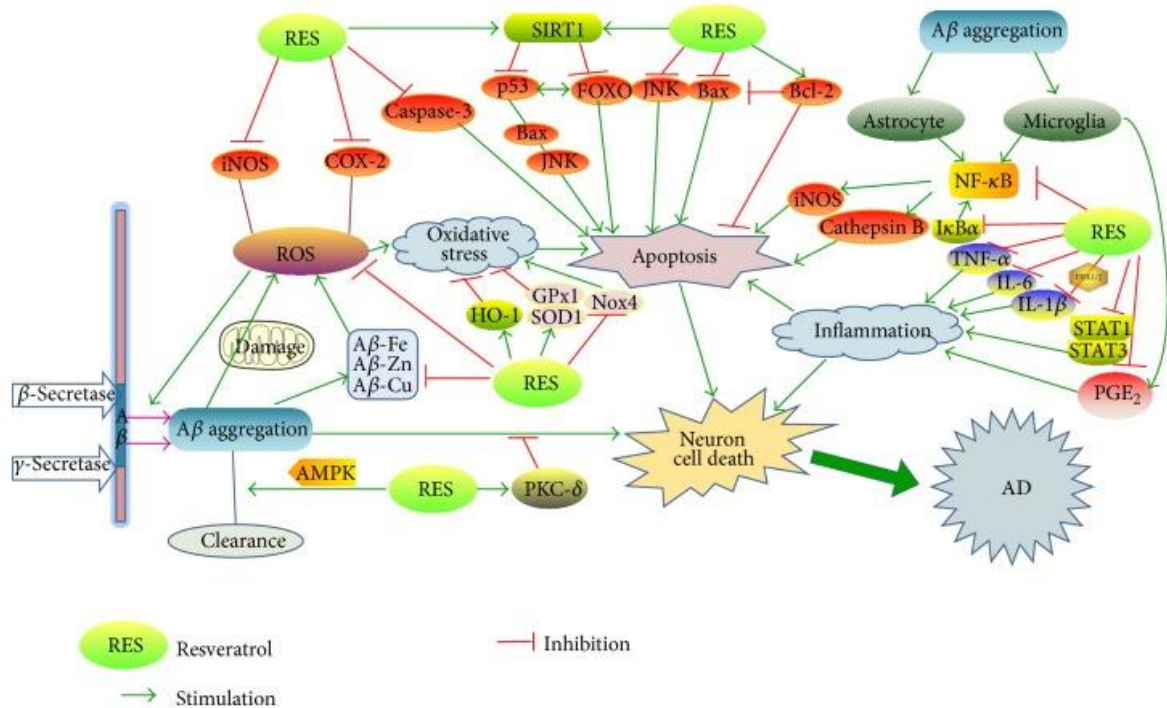
Independente desses achados, registra-se que a fisiopatologia da doença ainda não está totalmente elucidada. As principais alterações histopatológicas a nível cerebral já descritas até o momento envolvem o acúmulo de peptídeos insolúveis β -amiloide nos espaços extracelulares, dando origem às chamadas placas senis, e os emaranhados neurofibrilares formados por proteína tau hiperfosforilada (Banerjee *et al.*, 2015). De acordo com Ballard *et al.* (2011) acredita-se que o principal gatilho a disparar tais alterações seja a genética somada a outros fatores de risco, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, distúrbios do sono, inflamação, *leaky gut*, perda auditiva, depressão, além de fatores de estilo de vida, como sedentarismo, hábito tabagista, consumo regular de álcool e alimentação de má qualidade nutricional (De la Rosa *et al.*, 2020).

Nesse cenário, estudos publicados nos últimos anos vem se dedicando a elucidar o papel de fatores capazes de atuar sobre as placas senis e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau envolvidos na etiologia da DA (Ma *et al.*, 2014; Ahmed *et al.*, 2017; Rahman *et al.*, 2020). Um desses fatores trata-se do resveratrol (Ma *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2020).

De acordo com uma revisão conduzida por Ma *et al.*, (2014), o resveratrol possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que atenuam o estresse oxidativo, o gatilho central do processo de neurodegeneração associado à DA. Os autores do estudo ainda reportaram que o resveratrol também estimula a depuração da β -amiloide por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMPK, contribuindo assim para a redução da formação de novas placas senis e/ou das já existentes. Além disso, o resveratrol também pode diminuir a hiperfosforilação da proteína Tau, um componente que forma os "emaranhados" patológicos observados na DA.

O resveratrol enquanto composto natural está presente principalmente na casca das frutas arroxeadas, como uvas, açaí, mirtilos, amoras, entre outros alimentos de origem vegetal incluindo o vinho tinto. Conforme supracitado, entre os seus principais benefícios, destacam-se suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (Rahman *et al.*, 2020) sobretudo na fisiopatologia da DA (diminuição do acúmulo de $A\beta$ e da hiperfosforilação da proteína TAU, do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da apoptose neuronal) (Ma *et al.*, 2014). A Figura 1 ilustra os principais mecanismos de ação do resveratrol na DA.

Figura 1- Mecanismos de ação do resveratrol na patogênese da Doença de Alzheimer.



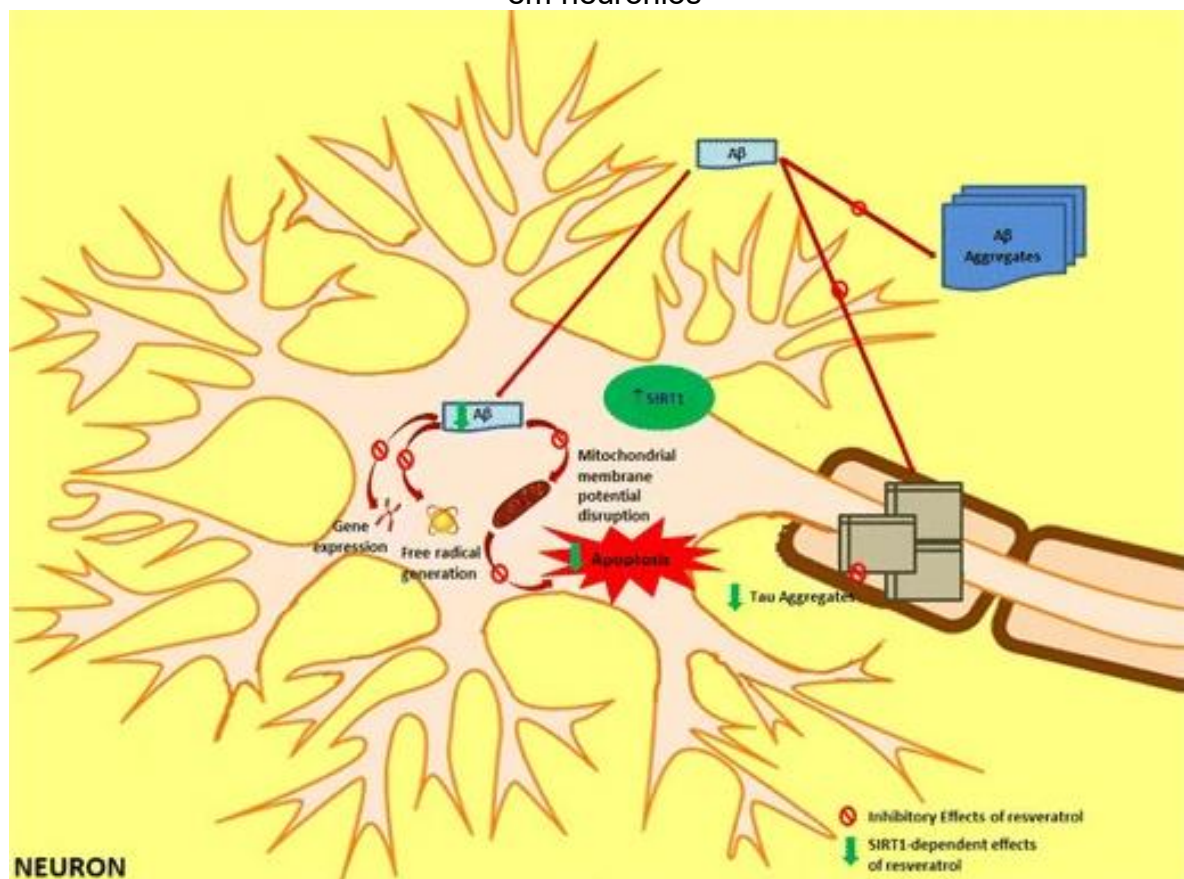
Fonte: Ma *et al.*, (2014)

Entre os principais mecanismos observados, destaca-se que: (1) a proteína precursora amiloide (APP) é clivada pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, resultando na formação de peptídeos β -amiloides (A β), que se acumulam no cérebro, caracterizando uma das principais marcas patológicas da DA. (2) O resveratrol favorece a depuração intracelular do A β , sem interferir diretamente na sua produção, por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), independentemente da atuação da SIRT1. (3) Esse composto promove a fosforilação da proteína quinase C (PKC), em PKC- δ contribuindo para a proteção neuronal frente à toxicidade induzida pelo A β . (4) O resveratrol atua na redução da formação de complexos de A β com metais como ferro (Fe), cobre (Cu) e zinco (Zn), diminuindo a toxicidade associada a essas interações. (5) o resveratrol reduz a expressão de enzimas pró-oxidantes, como a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e a ciclooxigenase-2 (COX-2), enquanto estimula a produção da heme oxigenase-1 (HO-1), enzima antioxidante importante na neutralização de espécies reativas de oxigênio (ROS). (6) Adicionalmente, o resveratrol diminui a expressão da NADPH oxidase 4 (Nox4), enzima geradora de ROS, ao mesmo tempo em que aumenta os níveis de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase 1 (SOD1) e a glutatona peroxidase 1 (GPx1). Quanto à modulação da apoptose neuronal, (7) o resveratrol atua inibindo a expressão de proteínas pró-apoptóticas, como Bax e JNK, restaurando os níveis de proteínas antiapoptóticas como Bcl-XL, e suprimindo a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), implicado na transcrição de genes inflamatórios e na indução de morte celular programada. (8) No sistema imune do sistema nervoso central, o resveratrol reduz a produção de prostaglandina E2 (PGE2) por células da microglia ativada. (9) Por fim, a agregação de A β leva à ativação de astrócitos e micróglias, resultando na liberação de citocinas inflamatórias como interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), todas reguladas

pelo NF- κ B. O resveratrol modula negativamente essa resposta inflamatória ao inibir a fosforilação de o STAT1, STAT3 e da proteína inibidora de NF- κ B alfa reduzindo assim a ativação da via de sinalização NF- κ B (Ma *et al.*, 2014).

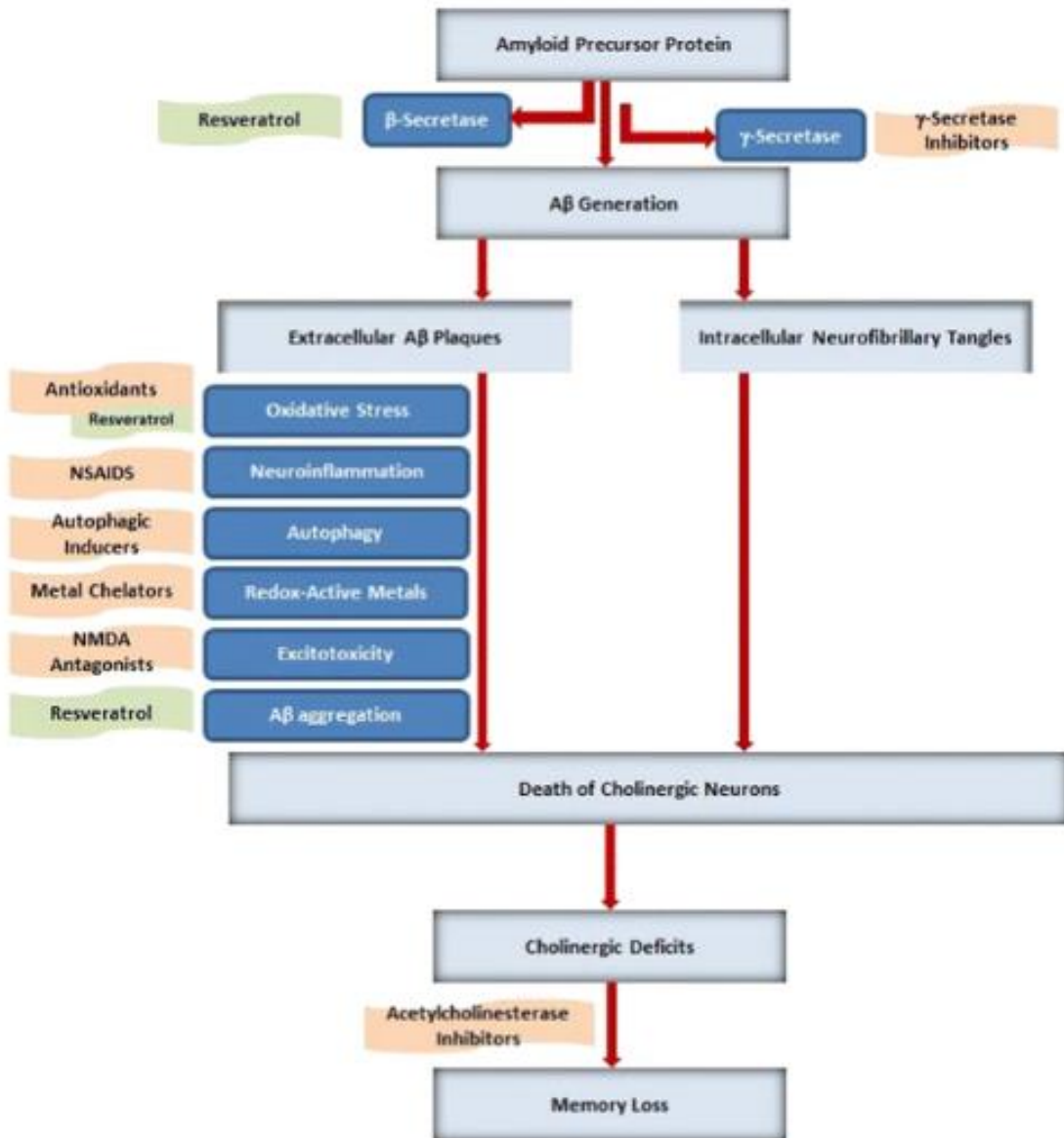
Ahmed *et al.*, (2017), por sua vez, demonstram adicionalmente que o resveratrol também exerce ações neuroprotetoras relevantes por meio da ativação da enzima sirtuína 1 (SIRT1), conforme representado nas Figuras 2 e 3. A Figura 2 apresenta um neurônio e os efeitos neuroprotetores do resveratrol. No núcleo celular, observa-se a ativação de SIRT1 representada por um círculo verde, evidenciando um dos principais alvos moleculares do resveratrol. Essa ativação está associada a uma série de efeitos benéficos indicados pelas setas também de cor verde. Já na Figura 3, observam-se os principais alvos terapêuticos do resveratrol no cérebro com DA, evidenciando sua atuação em diferentes vias moleculares relacionadas à neurodegeneração.

Figura 2 - Efeitos neuroprotetores do resveratrol mediados pela ativação da SIRT1 em neurônios



Fonte: Ahmed *et al.*, (2017).

Figura 3 - Alvos terapêuticos do resveratrol na patogênese da Doença de Alzheimer.



Fonte: Ahmed *et al.*, (2017).

Dentre os mecanismos presentes na Figura 3, destaca-se a inibição das enzimas β -secretase e γ -secretase, o que reduz a geração de peptídeos β -amiloides ($A\beta$) a partir da proteína precursora amiloide (APP). Além disso, o resveratrol contribui para a atenuação do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da agregação de $A\beta$, ao mesmo tempo em que regula positivamente processos como a autofagia. Esses efeitos, em conjunto, favorecem a preservação dos neurônios colinérgicos, cuja degeneração está diretamente relacionada aos déficits cognitivos e à perda de memória observados na DA (Ahmed *et al.*, 2017).

Descritos os mecanismos por trás da relação de benefício do resveratrol na DA, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido

por Zaw *et al.* (2020), avaliou os efeitos da suplementação de resveratrol ao longo de dois anos em mulheres pós-menopausa (75 mg duas vezes ao dia). O estudo investigou desfechos cognitivos e a função cerebrovascular. Os autores concluíram que a suplementação de resveratrol na dose testada a longo prazo mostrou-se segura e contribuiu para a melhora do desempenho cognitivo geral, além de ter atenuado a responsividade cerebrovascular a estímulos cognitivos, confirmando os benefícios da utilização do nutriente na função cognitiva.

Outro estudo com resultados promissores foi uma revisão conduzida por Wang *et al.*, (2016), que demonstrou efeitos positivos da suplementação de resveratrol na prevenção e no tratamento da DA. Foram feitas administrações de curto prazo, com doses de resveratrol variando de 25 mg a 5g.

“A intervenção foi eficaz na redução do estresse oxidativo, com menor produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e íons superóxido, além de prevenir a toxicidade neuronal induzida por A β , reduzindo a formação de placas nas regiões cortical, estriatal e hipotalâmica. Esses benefícios foram associados à modulação de vias antioxidantes e anti-inflamatórias, como NF- κ B, SIRT1 e MAPK, resultando na diminuição da liberação de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e óxido nítrico) por células da microglia. (Wang *et al.*, 2016).

Diante do cenário atual, em que ainda não existe uma terapia farmacológica capaz de reverter ou interromper o curso da DA, a busca por terapias adjuvantes, como a suplementação de resveratrol, torna-se essencial. Soma-se a isso, que independente do crescente número de estudos acerca do tema, os achados ainda são divergentes entre si, com diferentes modelos experimentais, tamanhos de amostra, doses, formas de administração e desfechos avaliados, o que dificulta um consenso para sua prescrição segura na prática clínica.

A partir dessa perspectiva, vemos como fundamental, reunir e analisar as melhores evidências disponíveis na literatura científica, por meio de uma revisão sistemática, no intuito de identificar os principais efeitos positivos e melhor dosagem da suplementação de resveratrol para a DA. Acreditamos que os achados advindos deste tipo de estudo poderão contribuir enormemente para subsidiar o desenvolvimento de protocolos terapêuticos eficazes e seguros para o manejo da doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar por meio de uma revisão sistemática da literatura científica o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos.

2.2 Objetivo Específico

Revisar a literatura científica de forma sistemática, a fim de identificar estudos de intervenção já publicados, que tenham avaliado o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos.

3. HIPÓTESES

3.1 Hipótese Nula (H0)

Espera-se que não exista diferença no risco e nas manifestações clínicas da DA entre idosos que suplementam e não suplementam resveratrol.

3.2 Hipótese Alternativa (H1)

Espera-se que o risco e as manifestações clínicas da DA sejam menos pronunciadas em idosos que suplementam resveratrol (menor estresse oxidativo, menor acúmulo de placas extracelulares de proteína beta amilóide, menor número de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, melhor desempenho cognitivo em geral) quando comparados àqueles que não suplementam.

4. METODOLOGIA

O estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura científica com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas atualizadas sobre o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos. Esta investigação buscou compreender o potencial neuroprotetor do composto e sua aplicação como coadjuvante no tratamento da DA.

A pesquisa foi desenvolvida no âmbito da Universidade Federal de Santa Catarina, situada em Florianópolis-SC, seguindo o Protocolo PRISMA® para estudos de revisão (Page *et al.*, 2021).

A seleção dos estudos foi realizada por meio de buscas nas seguintes bases de dados *Medline*® (*PubMed*®), *Web of Science*®, *CINAHL*®, *Cochrane Library*®, *Embase*®, *LILACS*®, *ProQuest*® e *Google Scholar*®. A literatura cinzenta foi pesquisada no banco de dados da *SCOPUS*®.

O levantamento bibliográfico teve início em maio de 2024 e se estendeu até junho de 2024. Os descritores utilizados nas bases foram obtidos da plataforma *Medical Subject Headings* (MeSH), em português, inglês e espanhol, e organizados em chaves de busca, conforme o APÊNDICE A.

Foram adotados os seguintes pressupostos como critérios de inclusão: apenas estudos de intervenção que abordaram diretamente o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos, sem limite de tempo da publicação. Dessa forma, foram excluídos da presente revisão os estudos que investigavam outros compostos que não o resveratrol ou que abordavam temas diferentes do objetivo central deste trabalho, como outras doenças ou faixas etárias distintas. Artigos de revisão, estudos observacionais, resumos de eventos científicos, editoriais, cartas ao editor e estudos de caso também foram excluídos. Foram excluídos também artigos publicados em outras línguas que não o português, inglês e espanhol. No Quadro 1, são descritos os critérios de elegibilidade e de exclusão adotados para a seleção dos estudos, seguindo o modelo PICOS que orientou a delimitação desta pesquisa.

Quadro 1 - Critérios de elegibilidade e de exclusão conforme o modelo PICOS.

PICOS		INCLUSÃO	EXCLUSÃO
P	População	Idosos (≥ 60 anos) diagnosticados com DA	Estudos envolvendo outras populações que não de idosos; inclusive estudos com animais ou in vitro
I	Intervenção	Suplementação com resveratrol (qualquer dose)	Uso (suplementação) de outros compostos ou combinações onde o efeito isolado do resveratrol não pôde ser mensurado
C	Comparação	A própria amostra antes e depois, ou um grupo de pacientes + grupo placebo ou controle (sem a intervenção do grupo de pacientes)	Não se aplica
O	Desfecho	Diminuição do risco de desenvolvimento, estabilização, atenuação ou diminuição da evolução do quadro demencial mensurada por: menor estresse oxidativo, menor acúmulo de placas extracelulares de proteína beta amilóide, menor número de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, melhor desempenho cognitivo em geral	Estudos cujo desfecho foi demência não especificada ou envolveu outras doenças que não a DA
S	Estudo	Estudos de intervenção, randomizados ou não, controlados ou não, cegos ou não	Todos os tipos de revisões, metanálises, resumos, editoriais e estudos de caso, estudos observacionais, estudos in vitro e com modelos animais

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

A seleção dos artigos foi realizada por duas revisoras de forma independente, visando assegurar a confiabilidade na escolha dos estudos. A primeira etapa da seleção consistiu da leitura dos títulos e resumos, respectivamente, com a exclusão daqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os artigos selecionados foram examinados na íntegra, e somente os que cumpriram todos os requisitos foram incluídos. Na terceira etapa, uma nova revisora leu os artigos selecionados nas duas etapas anteriores, e tomou a decisão final de quais estudos permaneceriam para a composição da revisão sistemática.

Ressalta-se que a revisão sistemática realizada não apresenta qualquer conflito de interesse, sobretudo pelo fato da exposição se tratar de suplementação de um composto bioativo. Adicionalmente, registramos que o estudo também não teve a necessidade de apreciação e aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, visto que em uma revisão sistemática não existe qualquer envolvimento de seus autores com as amostras investigadas pelos estudos primários já publicados.

5. RESULTADOS

Os resultados deste TCC estão apresentados nesta sessão no formato de um artigo científico original, o qual, pretende-se divulgar também no formato de resumo em evento científico ou na sua forma atual em periódico científico indexado.

ARTIGO ORIGINAL

Título: Efeito da suplementação de resveratrol na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica.

Autores:

¹ Donisete Marlene Borba Fetzner,

¹ Marina Itati Gonzalez,

² Francieli Cembranel.

¹ Discentes do Curso de Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

² Docente do Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é considerada um transtorno neurodegenerativo progressivo, caracterizada por declínio significativo da função cognitiva. Dentre as principais causas estão o acúmulo da proteína β -amiloide, que origina as placas senis, e os emaranhados neurofibrilares resultantes da proteína tau hiperfosforilada. De acordo com Ma et al. (2014), o resveratrol, um composto antioxidante e anti-inflamatório, apresenta a propriedade de estimular a depuração da β -amiloide e também pode diminuir a hiperfosforilação da proteína Tau. O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos. Metodologia: Revisão sistemática da literatura científica, conduzida nas bases PubMed®, Web of Science®, CINAHL®, Cochrane Library®, Embase®, LILACS®, ProQuest®, Google Scholar® e Scopus®, utilizando os descritores “resveratrol”, “Doença de Alzheimer” e “idosos”, em português, com seus respectivos sinônimos em inglês e espanhol. Foram incluídos apenas estudos de intervenção que abordaram diretamente o efeito do resveratrol (suplementação) na DA em idosos, sem limite de tempo da publicação. O checklist PRISMA® foi adotado para a elaboração deste artigo. Como resultado, foram selecionados quatro estudos que em conjunto demonstraram que a suplementação de resveratrol pode estar associada à modulação positiva das vias inflamatórias e à redução da agregação da β -amiloide, contribuindo

assim para a menor progressão dos déficits cognitivos observados na DA. Em conclusão, a suplementação de resveratrol apresenta potencial terapêutico promissor na DA, porém ainda são necessários novos ensaios clínicos de maior duração e com amostras maiores para identificar a melhor dose e sua forma de administração para a prática clínica.

Palavras-chave: Resveratrol; Doença de Alzheimer; Idosos; Revisão Sistemática.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa crônica, considerada a principal causa de demência em nível global (Bukhari, 2022). De acordo com dados da *Alzheimer's Disease International* (2024), mais de 55 milhões de pessoas convivem atualmente com algum tipo de demência, sendo projetado que esse número possa atingir aproximadamente 78 milhões até 2030, e ultrapassar 139 milhões até 2050.

Do ponto de vista neuropatológico, a DA caracteriza-se pelo acúmulo extracelular de placas beta-amiloides e pela formação intracelular de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, principalmente no lobo temporal medial e em áreas neocorticais do cérebro, alterações que desencadeiam respostas bioquímicas complexas, incluindo inflamação local, liberação de citocinas, estresse oxidativo, excitotoxicidade e desequilíbrios nos neurotransmissores, como acetilcolina e dopamina, culminando na morte neuronal e no comprometimento progressivo das funções cognitivas e funcionais dos pacientes (Bukhari, 2022; Ricciarelli; Fedele, 2017).

Nesse contexto, Ahmed *et al.* (2017) descrevem o resveratrol (trans-3,4',5-trihidroxiestilbeno) - um polifenol naturalmente presente em frutas vermelhas arroxeadas e vinho tinto – como uma molécula bioativa, que apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, cardioprotetoras e moduladoras da biogênese mitocondrial (capacidade de estimular a respiração mitocondrial e a gliconeogênese), capaz de conferir proteção contra as doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (Ahmed *et al.*, 2017).

Especificamente na DA, o resveratrol possui propriedades capazes de reduzir a deposição de β -amiloide e de modular as vias de sinalização associadas à sobrevivência neuronal, conforme evidenciado por Ma *et al.* (2014) e Sawda *et al.* (2017). No entanto, essas pesquisas são mais antigas e incluem resultados de ensaios mistos (modelos animais e ensaios clínicos com humanos), o que limita a extrapolação direta dos achados para seres humanos. Dessa perspectiva, e tendo em vista o envelhecimento populacional e o aumento dos casos de demência previstos para os próximos anos, torna-se relevante realizar uma revisão sistemática da literatura científica atual, com o objetivo de reunir em uma nova publicação os principais efeitos benéficos da suplementação de resveratrol na DA, dado o seu potencial promissor como coadjuvante no manejo clínico da doença.

MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura científica com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas atualizadas sobre o efeito da suplementação de resveratrol na DA em idosos. O desenvolvimento do estudo seguiu o *checklist* PRISMA®.

A seleção dos estudos foi realizada por meio de buscas nas seguintes bases de dados: Medline® (PubMed®), Web of Science®, CINAHL®, Cochrane Library®, Embase®, LILACS®, ProQuest® e Google Scholar®. A literatura cinzenta foi pesquisada no banco de dados da SCOPUS®. O levantamento bibliográfico iniciou em maio de 2024 e se estendeu até junho de 2024. Os descritores utilizados nas bases de dados (idosos, Doença de Alzheimer e resveratrol) foram obtidos no *Medical Subject Headings* (MeSH) em português, inglês e espanhol.

Na seleção dos estudos foram incluídos apenas aqueles de intervenção que abordaram diretamente o uso do resveratrol (suplementação) na DA em idosos, sem limite de tempo da publicação. Foram excluídos estudos observacionais e aqueles que investigaram outros compostos que não o resveratrol, ou que abordavam temas diferentes do objetivo central deste trabalho, como outras doenças ou faixas etárias distintas. Artigos de revisão, resumos de eventos científicos, editoriais, cartas ao editor e estudos de caso também foram excluídos. No Quadro 1, são descritos os critérios de elegibilidade e de exclusão adotados para a seleção dos estudos, seguindo o modelo PICOS.

Quadro 2 - Critérios de elegibilidade e de exclusão conforme o modelo PICOS.

PICOS		INCLUSÃO	EXCLUSÃO
P	População	Idosos (≥ 60 anos) diagnosticados com DA	Estudos envolvendo outras populações que não de idosos; inclusive estudos com animais ou in vitro
I	Intervenção	Suplementação com resveratrol (qualquer dose)	Uso (suplementação) de outros compostos ou combinações onde o efeito isolado do resveratrol não pôde ser mensurado
C	Comparação	A própria amostra antes e depois, ou um grupo de pacientes + grupo controle (sem a intervenção do grupo de pacientes) ou com placebo	Não se aplica
O	Desfecho	Atenuação, estabilização ou diminuição da evolução do quadro demencial mensurada por: menor estresse oxidativo, menor acúmulo de placas extracelulares de proteína beta amilóide, menor número de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, melhor desempenho cognitivo em geral	Estudos cujo desfecho foi demência não especificada ou envolveu outras doenças que não a DA
S	Estudo	Estudos de intervenção, randomizados ou não, controlados ou não, cegos ou não	Todos os tipos de revisões, metanálises, resumos, editoriais e estudos de caso, estudos in vitro e com modelos animais

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura dos títulos e resumos, respectivamente, com a exclusão daqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, procedeu-se a leitura dos artigos na íntegra, selecionando-

se somente aqueles que cumpriram todos os critérios pré-determinados. Todo esse processo foi realizado por duas revisoras de forma independente, visando assegurar a imparcialidade e a confiabilidade na seleção dos estudos. Na terceira etapa, uma nova revisora leu os artigos selecionados nas duas etapas anteriores, e tomou a decisão final de quais estudos permaneceriam para a composição da revisão sistemática.

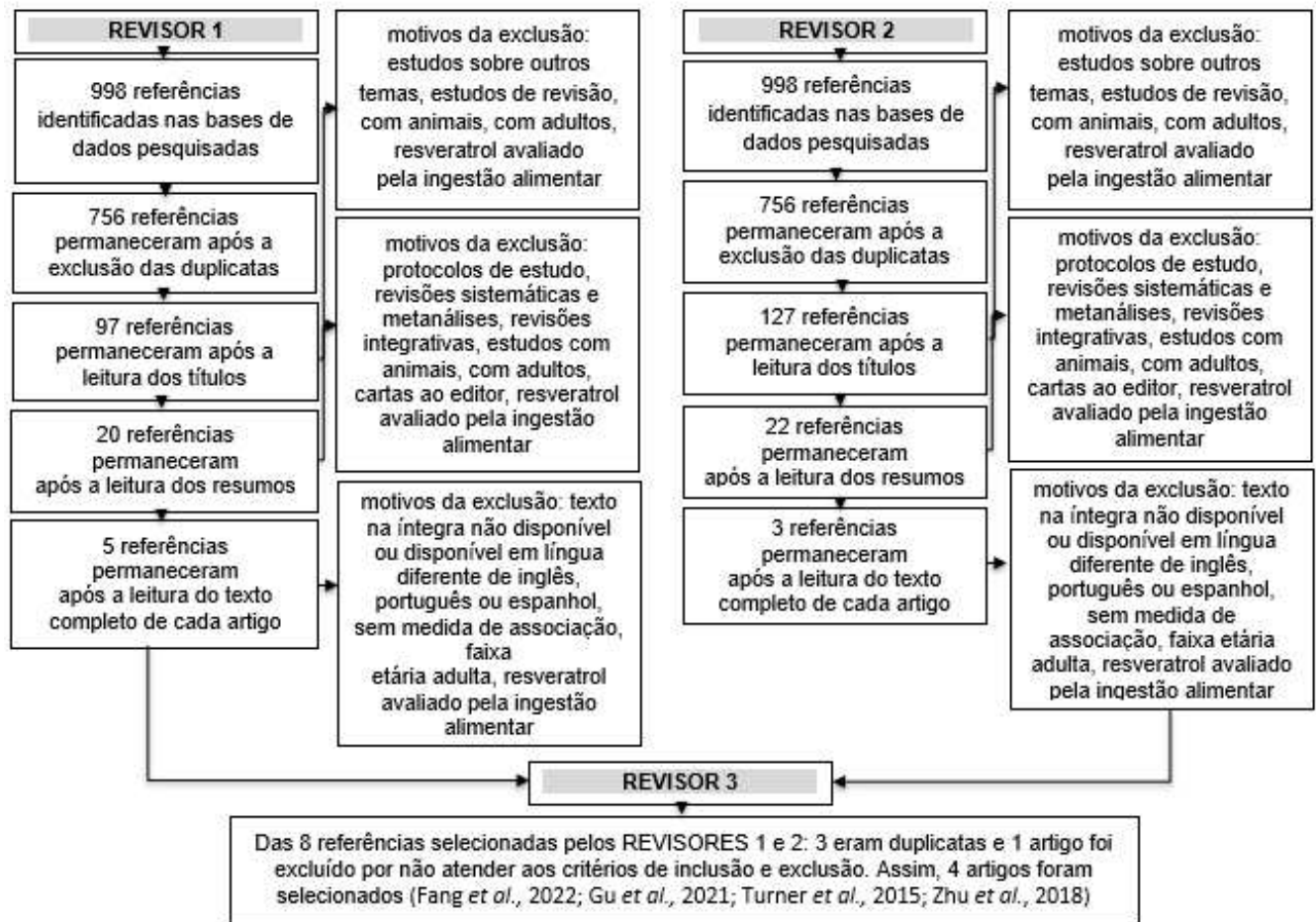
Ressalta-se que este estudo não apresenta qualquer conflito de interesse, e que tampouco necessitou de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, uma vez que se trata de uma revisão sistemática da literatura científica, baseada exclusivamente em dados de estudos primários já publicados.

RESULTADOS

ARTIGOS SELECIONADOS

A estratégia de busca nas bases de dados resultou em 998 artigos científicos. Desse total, 242 eram duplicatas que foram excluídas. Após a leitura dos títulos, resumos e texto na íntegra, o Revisor 1 selecionou cinco artigos, e o Revisor 2 selecionou três. Após leitura e revisão desses 8 artigos selecionados, o Revisor 3 selecionou os quatro artigos científicos que foram considerados elegíveis para a revisão sistemática. Os principais motivos de exclusão foram temática diferente, estudos com animais, estudos com amostra de adultos, avaliação do resveratrol na dieta (alimentos), protocolos de estudo, revisões sistemáticas ou metanálises, revisões integrativas, textos completos indisponíveis ou publicados em língua diferente do inglês, português ou espanhol, e estudos sem medida de associação. A Figura 4 mostra o fluxograma de seleção dos estudos para a presente revisão sistemática.

Figura 4 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2025.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos quatro estudos incluídos nesta revisão, dois foram conduzidos na China (Fang et al., 2022; Gu et al., 2021) e dois nos Estados Unidos (Turner et al., 2015; Zhu et al., 2018).

O estudo de Fang et al. (2022), conduzido no *Qingdao Mental Health Center*, afiliado à *Qingdao University*, com uma amostra de 90 pacientes com DA, com idade média de 64 a 74 anos, teve uma duração de 8 semanas (equivalente a 2 meses). A amostra do estudo foi mista, composta majoritariamente por indivíduos do sexo masculino (59%). A intervenção consistiu de suplementação oral diária de resveratrol, na dose de 1 a 2 g/dia, em associação com cloridrato de donepezila (5 a 10 mg/dia), aplicada ao grupo experimental (GE). O grupo controle (GC) recebeu apenas donepezila na mesma dosagem. Após o tratamento, o GE apresentou uma

pontuação média no Mini Exame do Estado Mental (MMSE) de $22,00 \pm 1,60$ pontos, enquanto o GC apresentou $17,07 \pm 1,47$ pontos, indicando superioridade de 4,93 pontos no grupo experimental em comparação ao grupo controle. Além de maior pontuação no MMSE, os resultados indicaram melhora significativa da função cognitiva no grupo experimental, evidenciada pelo aumento nas pontuações do MIF (Memória Imediata Facial), redução na Escala de Avaliação Cognitiva da Doença de Alzheimer (ADAS-cog), e diminuição nos marcadores inflamatórios, sem aumento na incidência de eventos adversos. Os autores destacam que, embora os resultados tenham sido positivos, para a extrapolação desses achados é necessário um novo estudo com delineamento experimental mais refinado, com intervenções realizadas em amostras de diferentes etnias e com maior tempo de acompanhamento.

O estudo de Gu et al. (2021) foi realizado no Hospital *Sir Run Run Shaw*, vinculado à *Zhejiang University School of Medicine*. A amostra foi mista, sendo a maioria do sexo masculino (53%), formada por 30 pacientes com diagnóstico clínico de DA leve a moderada, e amplitude de idade entre 65 a 78 anos. O estudo teve duração de 52 semanas e foi conduzido como ensaio clínico randomizado. O GE recebeu suplementação diária oral de 500 mg de trans-resveratrol, enquanto o GC foi submetido ao uso de placebo diário. Foram avaliados os níveis de A β 40 no plasma e no LCR, além de metaloproteinase 9 (MMP-9) no LCR, e outros parâmetros relacionados à doença. Os resultados mostraram que, no grupo tratado com resveratrol, não ocorreram alterações estatisticamente significativas nos níveis de A β 40 no plasma ou no líquido cefalorraquidiano, ao passo que no grupo placebo houve diminuição significativa desses níveis em ambos os compartimentos. A avaliação por ressonância magnética revelou que os pacientes do grupo experimental apresentaram redução significativa no volume cerebral após 52 semanas, sugerindo efeitos neuroprotetores do nutriente. Além disso, os níveis da MMP-9 no LCR foram significativamente reduzidos no grupo resveratrol, indicando uma possível modulação do processo inflamatório associado à neurodegeneração. Esses achados evidenciam resultados mistos, já que, embora o resveratrol tenha mostrado efeitos positivos sobre MMP-9 e o volume cerebral, os níveis de A β 40 não apresentaram redução, reforçando a necessidade de estudos adicionais com amostras maiores para esclarecer o real impacto do nutriente na fisiopatologia da DA.

O estudo de Turner *et al.* (2015) foi conduzido em clínicas acadêmicas vinculadas ao *Alzheimer's Disease Cooperative Study* e contou com uma amostra

maior em comparação aos dois estudos supracitados (104 indivíduos, com média de idade entre 70 a 73 anos, e diagnóstico de DA leve a moderado). A intervenção durou 52 semanas. A amostra foi mista, sendo a maioria do sexo feminino (57%). O estudo foi do tipo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, classificado como nível II de evidência. O objetivo foi verificar a segurança, a tolerabilidade e os efeitos do trans-resveratrol sobre biomarcadores da DA, a saber, A β 40 e A β 42 no plasma, e A β 40, A β 42, tau e fosfo-tau 181 no LCR, além de resultados de ressonância magnética e desfechos clínicos. O GC e o GE receberam, respectivamente, placebo e resveratrol na dose de 500 mg por via oral uma vez ao dia, com escalonamento da dose em incrementos de 500 mg a cada 13 semanas, até atingir 1.000 mg duas vezes ao dia. Ao final do estudo, os autores concluíram que o resveratrol em altas doses por via oral é seguro e bem tolerado, e que os efeitos adversos apresentados foram semelhantes aos do grupo placebo. Houve alterações no biomarcador A β 40 no LCR, embora os efeitos sobre os demais biomarcadores analisados (como A β 42, tau e fosfo-tau) não tenham sido significativos. Os autores concluíram que não houve efeitos clínicos significativos sobre a cognição, comportamento ou funcionalidade, apontando para a necessidade de novos estudos que avaliem o impacto do resveratrol na progressão da DA.

O estudo conduzido por Zhu *et al.* (2018) foi realizado no *Icahn School of Medicine at Mount Sinai* e no *James J. Peters VA Medical Center*, ambos localizados em Nova York. Nesse estudo, a amostra foi pequena, composta por apenas 29 indivíduos com DA leve a moderada, sendo a maioria homens (59%). A média de idade foi a mais elevada entre os quatro estudos revisados, variando de 79 a 81 anos. A suplementação foi realizada durante 52 semanas com resveratrol, dextrose e malato (RGM). Os participantes do GE receberam 5 mg de resveratrol associados a 5 g de glicose e 5 g de malato, duas vezes ao dia, enquanto o GC recebeu placebo correspondente. Foram avaliados biomarcadores no plasma e no líquido, incluindo os níveis de A β 40 e A β 42, além de desfechos cognitivos por meio das escalas ADAS-Cog, MMSE e ADAS-ADL. A análise mostrou que os níveis de A β 40 se mantiveram mais estáveis no grupo que recebeu RGM (resveratrol, glicose e malato), enquanto apresentaram declínio mais acentuado no GC, indicando uma possível preservação do biomarcador no grupo tratado. Embora os escores cognitivos e funcionais tenham apresentado tendência de menor declínio no GE, as diferenças não alcançaram significância estatística, provavelmente devido ao pequeno tamanho

da amostra. Assim, apesar da viabilidade e segurança do uso do RGM, os autores reforçaram a necessidade de novos ensaios clínicos com amostras maiores para avaliar de forma mais robusta a eficácia clínica do nutriente.

No Quadro 3, encontram-se descritos com maior detalhamento os quatro estudos selecionados.

Quadro 3 - Características gerais dos estudos selecionados para a revisão sistemática que avaliaram o efeito da suplementação de resveratrol na Doença de Alzheimer (DA) em idosos.

Autor, ano, país	Tamanho da amostra	Idade média da amostra	Tempo de suplementação	Exposição (dose e tipo)	Desfecho	Resultado do estudo
Fang <i>et al.</i> , 2022, China	<p>n = 90 com doença de Alzheimer, divididos em dois grupos: 45 no GE e 45 no grupo GC</p> <p>GE: 27 homens e 18 mulheres</p> <p>GC: 26 homens e 19 mulheres</p>	<p>GE: 69,22 anos ± 4,67</p> <p>GC: 69,47 anos ± 3,96</p>	2 meses (dentro do período total do estudo de 1 ano, de junho/2019 a junho/2020)	<p>GE: cloridrato de donepezila (5 – 10 mg/dia) combinado com RES (1g – 2 g/dia)</p> <p>GC: cloridrato de donepezila (5 – 10 mg/dia)</p>	<p>Marcadores inflamatórios: IL-6 e TNF-α: analisados por ELISA a partir de amostras de sangue em jejum.</p> <p>AD7c-NTP: mensurada na urina matinal dos pacientes, por ELISA.</p> <p>Avaliação da função cognitiva:</p> <p>MMSE: avaliação da função cognitiva global.</p> <p>MIF: avaliação da autonomia nas atividades diárias.</p> <p>ADAS-Cog: escala composta por 12 itens que avaliam memória, linguagem, atenção, orientação e capacidade funcional.</p>	O GE, que recebeu resveratrol associado ao cloridrato de donepezila, apresentou melhor desempenho cognitivo e funcional em comparação ao GC, tratado apenas com donepezila. Foram observadas melhoras estatisticamente significativas nas pontuações do MMSE e MIF ($p < 0,05$), bem como reduções nos níveis de marcadores inflamatórios e nos escores da escala ADAS-Cog ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à taxa de reações adversas ($p > 0,05$), indicando que o tratamento com RES foi bem tolerado.

(continua)

Autor, ano, país	Tamanho da amostra	Idade média da amostra	Tempo de suplementação	Exposição (dose e tipo)	Desfecho	Resultado do estudo
Gu <i>et al.</i> , 2021, China	n = 30 pacientes com DA leve a moderada (16 homens, 14 mulheres), divididos em GE (n = 15) e GC (n = 15)	GE: 71,5 ± 6,5 anos GC: 72,8 ± 5,3 anos	52 semanas	GE: 500 mg/dia de trans-resveratrol oral GC: 500 mg/dia de placebo	<p>Biomarcadores no LCR e plasma: Aβ40, Aβ42, t-tau, p-tau181P e MMP-9 foram analisados para avaliar os efeitos do tratamento com trans-resveratrol sobre os processos neurodegenerativos</p> <p>Volume cerebral: Avaliado por meio de ressonância magnética para verificar possíveis efeitos neuroprotetores.</p> <p>Função Cognitiva: Apesar de o MMSE ter sido utilizado como critério de inclusão, também foi reaplicado como desfecho secundário, como a ADCS - ADL.</p>	<p>Os níveis de Aβ40: No GE, composto por pacientes que receberam 500 mg de trans-resveratrol, não foram observadas alterações estatisticamente significativas nos níveis de Aβ40 tanto no plasma quanto no LCR (p > 0,05). No GC houve uma diminuição significativa dos níveis de Aβ40, tanto no LCR (p = 0,024) quanto no plasma (p = 0,036).</p> <p>Volume cerebral: A avaliação por ressonância magnética revelou que os pacientes do GE apresentaram uma redução significativa no volume cerebral após 52 semanas de tratamento com trans-resveratrol (p = 0,011), sugerindo efeitos neuroprotetores da substância.</p> <p>MMP-9 no LCR: Além disso, os níveis da MMP-9 no LCR foram significativamente reduzidos em 46% no GE em comparação ao GC ao final do período de intervenção (p = 0,033), indicando uma possível modulação do processo inflamatório associado à neurodegeneração.</p>

(continua)

Autor, ano, país	Tamanho da amostra	Idade média da amostra	Tempo de suplementação	Exposição (dose e tipo)	Desfecho	Resultado do estudo
Turner <i>et al.</i> , 2015, EUA	n = 104 (45 homens e 59 mulheres)	GE: 69,8 ± 7,7 GC: 73 ± 8,2	52 semanas	Suplementação oral com resveratrol (trans-3,5,49-tri-hidroxiestilbeno), iniciando em 500 mg uma vez ao dia com escalonamento e incremento de 500 mg a cada 13 semanas, terminando com 2.000 mg/dia na semana 52	<p>Marcadores bioquímicos: Aβ40 e Aβ42 quantificados no plasma e no líquido por meio de ELISA: Aβ40 apresentou estabilização nos níveis no GE, enquanto houve queda significativa no GC. O Aβ42 não apresentou diferenças significativas entre os grupos. p-Tau mensurada no LCR por ELISA: Não houve alteração significativa nos níveis desses marcadores com o uso do RES.</p> <p>Avaliação neuroanatômica: Ressonância magnética volumétrica: Observou-se maior redução no volume cerebral no GE em comparação GC, resultado interpretado como possível pseudoatrofia associada à redução da inflamação ou edema.</p> <p>Avaliação da função cognitiva e funcional: ADCS-ADL: O grupo tratado com RES apresentou menor declínio funcional ao longo de 52 semanas, em comparação ao grupo placebo. MMSE: Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do estudo.</p>	<p>Níveis de Aβ40: Aβ40 no líquido (LCR): GE: leve redução ao longo de 52 semanas, de 6522 ± 1877 ng/mL (semana 0) para 6423 ± 1344 ng/mL (semana 52). GC: redução mais acentuada no mesmo período, de 6537 ± 1688 ng/mL para 5541 ± 982 ng/mL. Diferença significativa entre os grupos ao final do estudo (p = 0,024), sugerindo que o resveratrol pode atenuar a perda de Aβ40 no LCR.</p> <p>Aβ40 no plasma: GE: redução de 163,7 ± 35,3 ng/mL para 158,4 ± 38,2 ng/mL (semana 52). GC: redução de 164,3 ± 40,5 ng/mL para 137,5 ± 31,2 ng/mL. Diferença significativa entre os grupos (p = 0,036).</p> <p>MMP-9: GE: redução significativa de 29,8 ± 5,6 pg/mL para 19,2 ± 4,6 pg/mL (p = 0,033), indicando possível efeito anti-inflamatório do RES. GC: sem variação significativa.</p> <p>Volume cerebral (ressonância magnética volumétrica):</p>

					<p>ADAS-Cog: Não houve melhora significativa associada ao tratamento com RES.</p>	<p>GE: redução de $866,5 \pm 33,4$ mL para $841,3 \pm 25,6$ mL. GC: redução de $865,9 \pm 14,3$ mL para $854,1 \pm 18,9$ mL.</p> <p>Avaliação Cognitiva e Funcional: <u>MMSE</u>: sem diferença significativa. <u>ADAS-ADL</u>: As pontuações de ambos os grupos caíram no decorrer do estudo, sendo $p = 0,06$, indicando que o RES atenuou o declínio no desempenho de vida independente.</p>
--	--	--	--	--	---	--

(conclusão)

Autor, ano, país	Tamanho da amostra	Idade média da amostra	Tempo de suplementação	Exposição (dose e tipo)	Desfecho	Resultado do estudo
Zhu <i>et al.</i> , 2018, EUA	n = 29 (17 homens, 12 mulheres)	GE: 80,5 ± 8,6 GC: 79,3 ± 6,5	52 semanas	Suplementação com RES (5 mg) + dextrose (5 g) + Malato (5 g), 2x/dia (total diário: 10 mg RES, 10 g dextrose, 10 g malato)	<p>Marcadores bioquímicos:</p> <p>Aβ40 e Aβ42:</p> <p>Mensurados no líquor e plasma por ELISA. O grupo tratado com RGM manteve níveis estáveis de Aβ40, enquanto no grupo placebo houve declínio significativo. Alterações em Aβ42 não foram relatadas como significativas.</p> <p>Avaliação da função cognitiva e global:</p> <p>ADAS-Cog: Melhora pouco significativa em comparação ao GC.</p> <p>ADCS-ADL: Perda funcional menor em comparação ao GC.</p> <p>MMSE: O GC apresentou declínio cognitivo menos acentuado.</p> <p>NPI: Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ao final do estudo.</p>	<p>ADAS-Cog: O grupo que recebeu RGM apresentou menor declínio cognitivo ao longo do ano, mas essa diferença não alcançou significância estatística, possivelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.</p> <p>MMSE: Observou-se tendência à estabilidade ou leve melhoria, sem diferença estatisticamente relevante entre os grupos tratados e placebo.</p> <p>ADAS-ADL: O uso de RGM foi associado a declínio funcional menos acentuado comparado ao grupo controle, embora os resultados também não tenham sido estatisticamente significativos.</p> <p>Segurança e efeitos adversos: O RGM foi seguro e bem tolerado, sem relatos de eventos adversos graves. Sintomas gastrointestinais leves, como desconforto e alterações intestinais, foram os efeitos colaterais mais comuns, e ocorreram de forma comparável entre os grupos.</p>

Fonte: Elaborado pelos autores.

GE = grupo experimental,
GC = grupo controle,
RES = resveratrol,
Peptídeos β -amiloides = A β ,
Tau total e Tau fosforilado = p-Tau,
Mini exame do estado mental = MMSE,
Escala de atividades de vida diária = ADCS - ADL,
Escala de avaliação da doença de Alzheimer - subescala cognitiva = ADAS-Cog,
Inventário neuropsiquiátrico = NPI,
Medida de independência funcional = MIF,
Proteína neuronal associada ao Alzheimer = AD7c-NTP,
Interleucina-6 = IL-6,
Fator de Necrose Tumoral Alfa = TNF- α ,
Líquido cefalorraquidiano = LCR,
Metalopeptidase de matriz 9 = MMP-9,
Resveratrol, glicose e malato = RGM.

Resumidamente, pode-se observar que a maior parte dos quatro estudos revisados analisou o efeito da suplementação de resveratrol sobre marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α), o desempenho da função cognitiva por testes de rastreio (MMSE, MIF, ADAS-Cog e ADCS-ADL), bem como sobre biomarcadores no líquido cefalorraquidiano e plasma (A β 40, A β 42, t-tau, p-tau181P e MMP-9), além de analisar o volume cerebral por meio de ressonância magnética.

Dentre os quatro estudos, dois mostraram efeito positivo da suplementação de resveratrol na DA, seja isolado ou associado a outras terapias (Fang et al., 2022; Gu et al., 2021). Os estudos de Fang et al. (2022) e Gu et al. (2021), evidenciaram efeitos positivos, como melhora cognitiva, modulação de biomarcadores neurodegenerativos, redução de marcadores inflamatórios e manutenção da estabilidade de proteínas amiloides, além de boa segurança e tolerabilidade. Por outro lado, os estudos de Turner *et al.* (2015) e Zhu *et al.* (2018), apesar de confirmarem a segurança da suplementação de resveratrol e sua penetração no sistema nervoso central, não demonstraram efeitos clínicos significativos sobre a cognição, comportamento ou funcionalidade ao longo do período avaliado.

DISCUSSÃO

PRINCIPAIS ACHADOS

A presente revisão sistemática, de quatro artigos de intervenção publicados nos últimos dez anos, identificou os efeitos variáveis da suplementação de resveratrol na DA em idosos. De acordo com os achados, os estudos que demonstraram efeitos positivos acerca da suplementação, apresentaram amostras menores em comparação com os estudos que não encontraram efeito significativo. Além disso, foram observadas variações também quanto ao perfil dos participantes (sexo, idade, estado cognitivo, entre outros). Outro ponto relevante a ser destacado é com relação às diferenças metodológicas dos estudos analisados, como a variação das dosagens de resveratrol utilizadas, as ferramentas de avaliação empregadas e os biomarcadores analisados, o que possivelmente contribuiu para a heterogeneidade dos resultados encontrados.

COMPARAÇÃO COM REVISÕES SISTEMÁTICAS PRÉVIAS

Dentre as revisões sistemáticas anteriores, destacamos uma revisão narrativa conduzida por Sousa *et al.* (2020), com um total de 48 artigos. Nenhum estudo envolvendo humanos foi utilizado. A maioria das pesquisas analisadas foi realizada *in vitro*, seguida por estudos em modelos animais. Os autores desse estudo concluíram que o resveratrol apresentou potencial terapêutico promissor no tratamento da DA. Todavia, os autores não avaliaram o efeito do resveratrol especificamente na progressão da DA, limitando-se a analisar apenas o seu impacto sobre biomarcadores gerais.

Outra revisão a ser destacada foi a conduzida por Azargoonjahromi e Abutalebian (2024), uma revisão chapéu (*umbrella review*), que incluiu seis artigos de revisão publicados entre 2019 e 2023 (incluindo amostras de humanos e de animais). A conclusão dos autores foi que o resveratrol apresenta efeitos positivos na DA leve a moderada, beneficiando a função cognitiva e o metabolismo cerebral. Ressalta-se, que dentre as seis revisões sistemáticas revisadas no estudo chapéu, o único artigo diferente de nossa revisão foi o de Moussa *et al.* (2017). Todavia, o estudo de Moussa *et al.* (2017) trata-se de um artigo derivado do estudo de Turner *et al.* (2015), incluído na nossa revisão, portanto, não impactando em diferença de resultados.

Assim, apesar de atuais, registra-se que ambas as revisões já publicadas não são diretamente comparáveis ao presente estudo, visto que incluíram estudos com amostras *in vivo* (humanos e animais) e *in vitro*, além de não terem abarcado os mesmos estudos aqui descritos, exceto o de Moussa *et al.* (2017) derivado de Turner *et al.* (2015).

LIMITAÇÕES

Revisões sistemáticas, de modo geral, podem apresentar limitações metodológicas relacionadas ao processo de busca, seleção e interpretação dos estudos incluídos.

Neste estudo, dentre as principais limitações destacamos: 1) o tamanho reduzido das amostras nos ensaios selecionados, diminuindo o poder estatístico e a capacidade de generalização dos achados encontrados; 2) a heterogeneidade entre os estudos, abrangendo distintos protocolos de intervenção, seja, quanto às doses

utilizadas ou os desfechos analisados; 3) o estudo conduzido por Fang *et al.* (2022), incluído nesta revisão, foi retratado pela revista de publicação devido a uma falha no processo de revisão por pares; 4) nem todos os estudos disponíveis na busca primária puderam ser incluídos, pois alguns não estavam acessíveis na íntegra; 5) também houveram limitações relacionadas ao idioma, uma vez que foram considerados elegíveis apenas artigos em inglês, português ou espanhol, não incluindo estudos publicados em outros idiomas; 6) devido à heterogeneidade estatística não foi possível realizar uma metanálise.

SÍNTESE DOS ACHADOS SOBRE O USO DE RESVERATROL NA DA

Estudos que normalmente analisam a suplementação de resveratrol demonstram que a suplementação do polifenol apresenta maiores benefícios quando empregada precocemente, sobretudo quando ainda não há uma demência instalada. Na demência propriamente dita, que é o caso das amostras sob análise nesta revisão, o papel do resveratrol é muito mais direcionado a minimizar a progressão das manifestações clínicas deste tipo de desfecho. Para ilustrar, citamos os estudos de Zaw *et al.* (2020) e Köbe *et al.* (2017), não incluídos nesta revisão, cujas amostras são mais jovens e cujos resultados se mostram promissores em minimizar o avançar do declínio natural do envelhecimento para demência.

O estudo de Zaw *et al.* (2020), por exemplo, avaliou a suplementação de 75 mg de trans-resveratrol durante 14 semanas em mulheres pós-menopausa, com idades entre 45 e 85 anos, e sem demência. Os autores concluíram que o grupo experimental apresentou melhora no desempenho cognitivo global e nas funções cerebrovasculares, sugerindo que a intervenção com resveratrol foi eficaz em ajudar a neutralizar o declínio cognitivo próprio do envelhecimento.

Do mesmo modo, o estudo conduzido por Köbe *et al.* (2017) também observou benefício do nutriente sobre a cognição com a suplementação diária de 200 mg de resveratrol e 320 mg de quercetina, durante 26 semanas numa amostra de adultos e idosos de idades entre 50 e 80 anos com apenas comprometimento cognitivo leve. Os autores concluíram que o grupo experimental apresentou aumento significativo da conectividade funcional em repouso entre o hipocampo direito e o córtex angular direito, sugerindo melhora da comunicação entre as regiões cerebrais ligadas à memória. Além disso, foi observado que a suplementação mostrou efeito moderado

na preservação do volume do hipocampo, o qual diminuiu ao longo do tempo no grupo controle.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da presente revisão sistemática indicam que a suplementação de resveratrol na DA ainda deve ser indicada com cautela, tendo em vista a heterogeneidade dos estudos revisados (distintas doses testadas e tamanho pequeno das amostras).

Desse modo, destacamos a importância da realização de novos ensaios clínicos com maior duração e amostras mais robustas para uma maior clareza do papel deste polifenol na prevenção e tratamento das demências.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. *Dementia statistics*. 2024. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> Acesso em: 9 ago.2025.

AHMED, T. et al. Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 4, p. 2622–2635, 2017. DOI: 10.1007/s12035-016-9839-9

AZARGOONJAHROMI, Ali; ABUTALEBIAN, Fatemeh. Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer's disease: an umbrella review of systematic evidence. *Nutrition & Metabolism* (London), v. 21, art. 15, 19 mar. 2024. DOI: 10.1186/s12986-024-00792-1

BUKHARI, S. N. A. Dietary polyphenols as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease: a mechanistic insight. *Antioxidants*, v. 11, n. 3, p. 554, 2022. DOI: 10.3390/antiox11030554.

FANG, X. et al. Effect of resveratrol combined with donepezil hydrochloride on inflammatory factors and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Healthcare Engineering*, [S.l.], v. 2022, p. 1–8, 2022. DOI: 10.1155/2022/9148650. Retracted in: *Journal of Healthcare Engineering*, v. 2023, p. 9834320, 2023. DOI: 10.1155/2023/9834320

GU, J. et al. Neuroprotective effect of trans-resveratrol in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind trial. *Advances in Therapy*, [S.l.], v. 38, p. 5195–5209, 2021. DOI: 10.1007/s40120-021-00271-2.

KÖBE, T. et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroscience*, v. 11, p. 105, 2017.
DOI: 10.3389/fnins.2017.00105

MOUSSA, Charbel; HEBRON, Michaeline; HUANG, Xu; AHN, Jaeil; RISSMAN, Robert A.; AISEN, Paul S.; TURNER, R. Scott. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1-10, 2017.
DOI: 10.1186/s12974-016-0779-0

RICCIARELLI, Roberta; FEDELE, Ernesto. A hipótese da cascata amilóide na doença de Alzheimer: é hora de mudar de ideia. *Current Neuropharmacology*, v. 15, n. 6, p. 926-935, 2017. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743

SOUSA, J. C. E.; SANTANA, A. C. F.; MAGALHÃES, G. J. P. Resveratrol in Alzheimer's disease: a review of pathophysiology and therapeutic potential. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, Rio de Janeiro, v. 78, n. 8, p. 501-511, ago. 2020.
DOI: 10.1590/0004-282X20200010

TURNER, R. S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, [S.l.], v. 85, n. 16, p. 1383–1391, 20 out. 2015. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002035

ZAW, Jay Jay Thaug; HOWE, Peter R. C.; WONG, Rachel H. X. Sustained Cerebrovascular and Cognitive Benefits of Resveratrol in Postmenopausal Women. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 828, 20 mar. 2020. DOI: 10.3390/nu12030828

ZHU, C. W.; GROSSMAN, H.; NEUGROSCHL, J.; PARKER, S.; BURDEN, A.; LUO, X.; SANO, M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: a pilot study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, [S.l.], v. 4, p. 609-616, 201. DOI: 10.1016/j.trci.2018.09.009

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática objetivou investigar o efeito neuroprotetor da suplementação de resveratrol na DA em indivíduos idosos. Os estudos analisados em parte, mostraram que o resveratrol possui potencial terapêutico, evidenciado por melhorias na função cognitiva, modulação de biomarcadores neurodegenerativos, redução de marcadores inflamatórios e manutenção da estabilidade de proteínas amiloides, além de apresentar perfil de segurança e boa tolerabilidade.

Todavia, os resultados observados apresentam considerável heterogeneidade, atribuída ao tamanho reduzido das amostras, variações nas doses, duração das intervenções, diferenças nas características dos participantes e nos protocolos de intervenção, restringindo a generalização dos achados. Dessa maneira, torna-se evidente a necessidade de ensaios clínicos adicionais, contemplando amostras maiores, protocolos padronizados e acompanhamento longitudinal.

Adicionalmente, esta revisão também aponta para a necessidade de novas revisões sistemáticas num futuro breve, sobretudo para serem usadas como base para metanálise, tendo em vista que as publicações atuais não dispõem de resultados com medidas de associação uniformes capazes de gerar *forest plots* do efeito do resveratrol na DA.

Nossas considerações são simples, mas importantes, até que se possa de fato ter clareza sobre os efeitos positivos do resvetrarol na DA, e sua incorporação nos protocolos terapêuticos como coadjuvante no manejo da doença.

7. REFERÊNCIAS

- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. *Dementia statistics*. 2024. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> Acesso em: 12 jun.2025.
- AHMED, T. et al. Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 4, p. 2622–2635, 2017. DOI: 10.1007/s12035-016-9839-9. DOI: 10.1007/s12035-016-9839-9
- BANERJEE, Anindita et al. *Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics*. *International Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 2015, p. 1–11, 17 ago. 2015. DOI: 10.1155/2015/192747
- BASTOS, Murilo et al. Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil—An ecological study. *PLOS ONE*, [S.l.], v. 18, n. 8, p. e0283936, 21 ago. 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0283936
- BALLARD, Clive et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*, [S. l.], v. 377, n. 9770, p. 1019–1031, 19–25 mar. 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9
- DE LA ROSA, Adrian et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 394–404, 4 fev. 2020. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.01.004
- GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 18, p. 88–106, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4
- GBD 2019 DEMENTIA FORECASTING COLLABORATORS. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e105–e125, 2022. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- KELLEY, Brendan J.; PETERSEN, Ronald C. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurologic Clinics*, v. 25, n. 3, p. 577–609, 2007. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.03.008
- MA, Teng et al. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Research International*, [S.l.], v. 2014, p. 1–9, 2014. DOI: 10.1155/2014/350516
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* 2021;372:n71.
- RAHMAN, M. H. et al. Resveratrol and neuroprotection: impact and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, Neuropharmacology section, v. 11, 29 Dec. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.619024

SAWDA, Christine; MOUSSA, Charbel; TURNER, R. Scott. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, [S.l.], v. 1403, n. 1, p. 142–149, set. 2017. DOI: 10.1111/nyas.13431

WANG, Jintang et al. Neuroprotective effect of several phytochemicals and its potential application in the prevention of neurodegenerative diseases. *Geriatrics (Base)*, [S.l.], v. 1, n. 4, p. 29, 2016. DOI: 10.3390/geriatrics1040029

WILSON, Robert S. et al. The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, Washington, v. 27, n. 4, p. 1008–1017, 2012. DOI: 10.1037/a0029857

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>. Acesso em: 12 jun. 2025

ZAW, Jay Jay Thaug; HOWE, Peter R. C.; WONG, Rachel H. X. Sustained Cerebrovascular and Cognitive Benefits of Resveratrol in Postmenopausal Women. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 828, 20 mar. 2020. DOI: 10.3390/nu12030828

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Descritores em português, inglês e espanhol	
Medline® (Pubmed®)	<p><i>("older adults"[All Fields] OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly s"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields]) OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields])) AND ("alzheime s"[All Fields] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields] OR "alzheimer s"[All Fields] OR "alzheimers"[All Fields] OR "alzheimers s"[All Fields] OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer's disease"[All Fields] OR "alzheimer dementia"[All Fields] OR "senile dementia"[All Fields] OR "alzheimer's diseases"[All Fields] OR ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields])) AND (((("resveratrol"[Supplementary Concept] OR "resveratrol"[All Fields] OR "resveratrol"[MeSH Terms] OR "resveratrol s"[All Fields] OR "resveratrols"[All Fields] OR ("resveratrol"[Supplementary Concept] OR "resveratrol"[All Fields] OR "trans resveratrol"[All Fields] OR "resveratrol"[MeSH Terms] OR ("trans"[All Fields] AND "resveratrol"[All Fields]))) AND ("resveratrol"[Supplementary Concept] OR "resveratrol"[All Fields] OR "cis resveratrol"[All Fields] OR "resveratrol"[MeSH Terms] OR ("cis"[All Fields] AND "resveratrol"[All Fields]))) AND "or"[All Fields]) AND ("resveratrol"[Supplementary Concept] OR "resveratrol"[All Fields] OR "trans resveratrol"[All Fields] OR "resveratrol"[MeSH Terms] OR ("trans"[All Fields] AND "resveratrol"[All Fields]))</i></p>
Web of Science®	<p><i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) OR (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermidades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”)</i></p>

(continua)

Cinahl®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) OR (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>
Cochrane Library®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) OR (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>
Embase®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) OR (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>
LILACS®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>

(conclusão)

Proquest®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) OR (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>
Google Scholar®	<i>(idoso OR idosos OR “população idosa”) OR (“anciano”) OR (“older adults” OR elderly OR aged) AND (doença de alzheimer OR alzheimer OR demência da doença de alzheimer) (“demencia de alzheimer” OR “mal de alzheimer” OR “enfermedades de alzheimer”) (alzheimer OR “alzheimer disease” OR OR “alzheimer’s disease” OR “alzheimer dementia” OR “senile dementia” OR “alzheimers diseases” OR dementia) AND (resveratrol OR trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”) OR (“resveratrol”) OR (resveratrol OR (“trans-resveratrol OR “cis resveratrol”) OR (“trans resveratrol”))</i>