

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP,
São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em janeiro de 2021.
Aprovado em maio de 2021.*

RESVERATROL E SEUS DERIVADOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

RESUMO

Introdução: As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda progressiva de neurônios em diferentes regiões do sistema nervoso, sendo a doença de Alzheimer e de Parkinson as mais prevalentes em todo o mundo. Apesar desta alta prevalência, não existem medicamentos modificadores da doença eficazes para o tratamento dessas condições. Devido à necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos para doenças neurodegenerativas, tem se investigado as ações de moléculas que ocorrem naturalmente, como o resveratrol. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** O resveratrol é um estilbeno encontrado em diferentes tipos de plantas, e possui efeito neuroprotetor in vitro e in vivo em diferentes modelos experimentais. Contudo, sua aplicação clínica em seres humanos é limitada em função de sua baixa solubilidade e biodisponibilidade. **Conclusão:** Para contornar este problema, mudanças estruturais na molécula do resveratrol como derivados hidroxilados; aminados / amidados / iminados; metoxilados; prenilados e glicosilados foram criados para o aumento da sua biodisponibilidade e atividade farmacológica.

Palavras-Chave: resveratrol; derivados do resveratrol; neurodegeneração; doença de alzheimer; doença de parkinson.

RESVERATROL AND ITS DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

ABSTRACT

Introduction: Neurodegenerative diseases are characterized by progressive loss of neurons in different regions of the nervous system, with Alzheimer's and Parkinson's disease being the most prevalent worldwide. Despite this high prevalence, there are no effective disease-modifying drugs for treatment of these conditions. Due to the need to develop new treatments for neurodegenerative diseases, the actions of naturally occurring molecules, such as resveratrol, have been investigated. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Resveratrol is a stilbene found in different types of plants, and has a neuroprotective effect in vitro and in vivo in different experimental models. However, its clinical application in humans is limited due to its low solubility and bioavailability. **Conclusion:** To circumvent this problem, structural changes in the resveratrol molecule as hydroxylated derivatives; aminated / amidated / iminated; methoxylates; prenylated and glycosylated products were created to increase their bioavailability and pharmacological activity.

Keywords: resveratrol; resveratrol derivatives; neurodegeneration; alzheimer's disease; parkinson's disease.

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas englobam um conjunto de patologias caracterizadas pela progressiva morte neuronal que levam a diferentes manifestações clínicas conforme os neurônios acometidos, estando associada a agregação de proteínas mal dobradas como a β -amilóide ($A\beta$) e Tau na doença de Alzheimer; α -sinucleína (α -syn) na doença de Parkinson, demência com corpos de Lewy; huntingtina na doença de Huntington; e transactive DNA-binding protein 43 (TDP-43) na degeneração lobar frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica (DUGGER, DICKSON, 2017; FU et al., 2018).

Em 2016, estimativas globais indicavam que 43,8 milhões de pessoas viviam com demência, sendo 60% pela doença de Alzheimer (ERKKINEN et al., 2018; NICHOLS et al., 2019) e seis milhões pela doença de Parkinson (GBD 2016 NEUROLOGY COLLABORATORS, 2019).

A perda progressiva de funções cognitivas, incapacidade motora e mortalidade prematura de pacientes com a doença de Alzheimer e de Parkinson possuem implicações na qualidade de vida dos pacientes. Os custos associados ao tratamento e cuidado de pacientes com demência associada a doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas chegaram a US \$ 290 bilhões em 2019 nos EUA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019), e os custos associados a doença de Parkinson, incluindo tratamento, pagamentos de seguridade social e perda de receita, foi estimado em US \$ 52 bilhões por ano nos EUA (PARKINSON'S FOUNDATION, 2019).

O tratamento dessas doenças é baseado em estratégias farmacológicas e não farmacológicas que visam melhorar o quadro sintomático. Os inibidores da acetilcolinesterase (donepezil, galantamina e rivastigmina) e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (memantina) são utilizados no tratamento da doença de Alzheimer. Fármacos que aumentam a disponibilidade sináptica da dopamina, como o precursor do neurotransmissor (levodopa) e inibidores de enzimas envolvidas no metabolismo da dopamina (carbidopa, entacapona, rasagilina), e agonistas dos receptores de dopamina (pramipexol, ropinirol), são utilizados em pacientes com a doença de Parkinson (OERTEL, SCHULZ, 2016; VAN BULCK et al., 2019).

Alterações de proteases, da função mitocondrial, autofagia, estado redox, metabolismo de metais e cálcio intracelular, neuroinflamação e neurogênese são os alvos terapêuticos para modificação da progressão destas doenças (ELKOUZI et al., 2019).

A atratividade farmacológica pelo uso de compostos naturais no tratamento ou prevenção de doenças neurodegenerativas ocorre em função de seus efeitos colaterais reduzidos e seu mecanismo de ação que envolve múltiplos alvos, (POHL et al., 2018). Dentro desta diversidade de compostos naturais, estão incluídos os compostos polifenólicos, como o resveratrol (HABTEMARIAM, 2019).

Resveratrol

O resveratrol (3,4', 5-triidroxi-trans-estilbeno) é um estilbeno, uma subclasse de compostos fenólicos encontrados nas uvas, mirtilos, framboesas e amendoim. A estrutura de estilbeno é composta por esqueleto básico de 14 carbonos e dois grupos fenil ligados por uma ligação dupla de eteno (TSAI et al., 2017).

Efeitos neuroprotetores do resveratrol na doença de Alzheimer

O resveratrol possui atividade antioxidante e anti-inflamatória, importantes na neuroproteção. O resveratrol retarda o início e a progressão da doença de Alzheimer pela sua ação antioxidante, redução da neuroinflamação, inibição da tauopatia e formação da placa beta amilóide ($A\beta$), inibindo a morte neuronal e melhorando a memória (AHMED et al., 2017; ANDRADE et al., 2019).

O resveratrol protege contra danos oxidativos causados pela formação e deposição da placa $A\beta$ em diferentes modelos in vitro (WANG et al., 2018a) e in vivo

(KONG et al., 2019) através do aumento dos níveis de antioxidantes intracelulares como glutatona (KWON et al., 2010) e de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, glutatona peroxidase e íon hidroxila (KONG et al., 2019).

A deposição da placa A β ativa as células gliais, astrócitos e microglia levando a neuroinflamação com morte neuronal (KINNEY et al., 2018). A neuroinflamação induzida pela microglia reduz a depuração da proteína A β , causando disfunção sináptica e comprometimento da memória (WANG et al., 2015). Nos astrócitos, o resveratrol inibe a produção de mediadores inflamatórios induzidos pelo lipopolissacarídeo (LPS) como óxido nítrico (NO); fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), subunidade p40 da interleucina -12 (IL-12p40), interleucina-23 (IL-23), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), proteína C reativa (CRP) (WIGHT et al., 2012) e inibição do fator de transcrição nuclear NF- κ B (ZHAO et al., 2018).

A ϵ -viniferina corresponde a um fenol de ocorrência natural, sendo um dímero do resveratrol presente em videiras, vinho, e casca do caule da *Dryobalanops aromática* (cânfora do bornéu). Utilizado na doença de Alzheimer experimental, foi capaz de promover a melhora na cognição em animais que receberam uma injeção intracerebroventricular do fragmento da proteína A β (A β 25-35) (JEONG et al., 2010), e diminuiu a quantidade de depósitos intersticiais da proteína A β , astrogliose e ativação microglial em modelo de camundongo duplo transgênico da doença de Alzheimer (2xTg-DA) com as mutações APPswe/PS1dE9 (CAILLAUD et al., 2019).

A ação neuroprotetora de resveratrol também foi associada à sua capacidade de aumentar a atividade da sirtuína 1 deacetilase dependente de nicotinamida adenosina dinucleotídeo (SIRT-1) que remove grupos acetil de várias proteínas (DONMEZ, OUTEIRO, 2013), e que regula o desenvolvimento embrionário, diferenciação celular e apoptose (WANG et al., 2018b). O acúmulo da proteína A β diminui os níveis intracelulares de SIRT-1 nos neurônios (XU et al., 2018), e a utilização do resveratrol aumenta a expressão e atividade da SIRT-1 em neurônios (FENG et al., 2013), além de promover proteção contra os danos oxidativos, diminuição da toxicidade da proteína A β e da produção de citocinas pró-inflamatórias pela microglia (GOMES et al., 2018).

Em condições fisiológicas, a proteína tau regula a montagem e manutenção da estabilidade estrutural dos microtúbulos (BARBIER et al., 2019). Na doença de Alzheimer a proteína tau torna-se hiperfosforilada, fazendo com que os microtúbulos se desmontem e as moléculas de tau livres se agreguem em filamentos helicoidais emparelhados formando filamentos insolúveis que se acumulam formando emaranhados neurofibrilares (IQBAL et al., 2010). O resveratrol inibe a agregação de tau e sua toxicidade em linhagem de neuroblastoma; reduz os níveis de tau fosforilada e a perda de sinapses no cérebro de camundongos transgênicos tau (SUN et al., 2019).

O resveratrol também interfere com a produção, eliminação e agregação da proteína A β ligada a ativação microglial, neuroinflamação, apoptose e morte neuronal na doença de Alzheimer (JIA et al., 2017).

O metabolismo do colesterol é outro mecanismo que tem sido implicado na fisiopatologia da doença de Alzheimer, e pacientes portadores do alelo ϵ 4 da apolipoproteína E (APOE4) tem um risco maior de desenvolver a doença (UDDIN et al., 2019). O resveratrol possui a capacidade de regular o metabolismo do colesterol e/ou a expressão da APOE4 em animais utilizados em modelos experimentais da doença (THOMAS et al., 2014).

Em seres humanos o resveratrol é seguro em doses de até 5 gramas/dia (RAMÍREZ-GARZA et al., 2018), mas em função de sua baixa solubilidade em água, efeito de primeira passagem e metabolismo de fase II, o resveratrol apresenta uma baixa biodisponibilidade (INTAGLIATA et al., 2019). Em estudos clínicos o uso de resveratrol na dose de 500 mg/dia pela via oral demonstrou ser bem tolerado e seguro, além de promover uma discreta diminuição da resposta neuroinflamatória (TURNER et al., 2015).

Efeitos neuroprotetores do resveratrol na doença de Parkinson

In vitro o resveratrol possui atividade neuroprotetora contra os danos produzidos pela injeção cerebral de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) (ZHANG et al., 2015) e 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+), um metabólito do 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) (WANG et al., 2018a), neutralizando as alterações motoras e cognitivas induzidas por essas neurotoxinas. O resveratrol é capaz de reverter o aumento da expressão da enzima ciclooxigenase-2 e do TNF- α na substância nigra de ratos submetidos ao tratamento com a 6-OHDA (JIN et al., 2008), além de apresentar efeitos sinérgicos quando administrado em associação com o precursor da dopamina, a L-DOPA (ARBO et al., 2020).

O resveratrol ativa a via PI3K/Akt, aumentando a proporção Bcl-2/Bax, diminuindo a liberação de citocromo C e a ativação da caspase-3, reduzindo a morte neuronal por apoptose (HUANG et al., 2019); diminuição da produção de radicais livres e aumento das defesas antioxidantes após a exposição ao MPTP/MPP+ (ABOLAJI et al., 2018) e rotenona (PALLE, NEERATI, 2018).

O resveratrol protege contra a disfunção mitocondrial induzida na doença de Parkinson experimental, neutralizando as mudanças na morfologia mitocondrial e potencial de membrana (LIN et al., 2018), promovendo aumento da biogênese mitocondrial (PENG et al., 2016) e atividade do complexo I (PALLE, NEERATI, 2018).

A α -syn é uma proteína associada a doença de Parkinson que contribui com a disfunção mitocondrial, neuroinflamação e morte neuronal (ROCHA et al., 2018). O resveratrol protege as células neuronais contra a morte celular desencadeada pela α -syn através da diminuição dos níveis intracelulares de radicais livres e ativação de SIRT-1 (ALBANI et al., 2009).

Derivados do resveratrol

O resveratrol é uma pequena molécula (228 Da) que possui uma estrutura química simples e diversos grupos funcionais como hidroxifenil, benzeno diol e anéis aromáticos, possibilitando a sua modificação em derivados mais eficazes (LI et al., 2016). Vários métodos são utilizados para modificar a estrutura do resveratrol, levando a obtenção de derivados hidroxilados; aminados/amidados/iminados; metoxilados; prenilados e glicosilados.

Derivados hidroxilados do resveratrol

Os derivados hidroxilados do resveratrol que contém menos de três grupos hidroxila na porção estilbeno possuem baixa biodisponibilidade oral, ao passo que compostos com quatro grupos hidroxila (oxiresveratrol, PCA ou 3,3'-trans-tetrahidroxistilbeno; piceatanol ou 4,5'-trans-tetrahidroxistilbeno) possuem melhor solubilidade em água, absorção e biodisponibilidade (SETOGUCHI et al., 2014; CHEN et al., 2016).

Os efeitos do oxiresveratrol in vitro e in vivo incluem melhora da atividade motora, espacial e memória por diminuir o estresse oxidativo no hipocampo e córtex cerebral (ZHANG et al., 2018); expressão da enzima anti oxidante heme oxigenase-1 (HO-1) por ativação do fator nuclear eritróide 2-relacionado ao fator 2 (NrF-2) que leva a transcrição de genes regulados por elementos de resposta antioxidante que codificam enzimas antioxidantes (SON et al., 2013); redução da apoptose em células PC12 (linhagem celular derivada de feocromocitoma da medula adrenal de ratos) (KIM et al., 2007); inibição da formação de agregados fibrilares da proteína A β dependente da proteína quinase C (BASTIANETTO et al., 2009); e diminuição da neurodegeneração dopaminérgica (ANGELES et al., 2016).

Derivados aminados, amidados e iminados do resveratrol

Outras modificações estruturais do resveratrol consistem na adição de grupos amina, amida e derivados de imina. Os derivados 2-((4-(3,5-dimetoxistiril) fenilamino) metil)-4-(dimetilamino) fenol e (E)-5-(4-(5-(dimetilamino)-2-hidroxibenzilamino) estiril)-benzeno-1,3-diol, apresentaram in vivo a capacidade de inibir a agregação da proteína A β , atividade antioxidante e inibição moderada da ação da enzima acetilcolinesterase, enzima associada a diminuição dos níveis de acetilcolina, envolvida na doença de Alzheimer (LI et al., 2014).

Derivados metoxilados do resveratrol

O pterostilbeno ou 3,5-dimetoxi-4'-hidroxistilbeno ou 4-[(1E)-2-(3,5-dimetoxifenil) etenil] fenol é um derivado metoxilado do resveratrol com substituição de dois dos três grupos hidroxila por grupos metoxila, fazendo com que a molécula apresente maior absorção oral e lipofilicidade (LANGE, LI, 2018). O pterostilbeno atua como um substrato que sofre menor ação das sulfotransferases humanas, aumentando sua estabilidade e biodisponibilidade (WANG, SANG, 2018).

O pterostilbeno protege as células da linhagem de neuroblastoma SH-SY5Y humano do dano oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio (H₂O₂), restaurando as vias de sinalização envolvidas no crescimento e proliferação celular PI3K/Akt e MAPK/ERK (SONG et al., 2015).

Em modelo de neuroinflamação induzida pela aplicação da proteína A β (A β 1-42) em células microgliais BV-2 murinas (células que possuem marcadores morfológicos, funcionais e fenotípicos de macrófagos), o pterostilbeno diminuiu a expressão dos níveis de óxido nítrico (NO), a produção das citocinas IL-6, IL-1 β e TNF- α , e a via do complexo inflamassoma NLRP3/caspase-1 (CASP1) (LI et al., 2018).

Em ratos Fischer 344 (modelo isogênico para o estudo de câncer, toxicologia e longevidade) a ingestão diária de pterostilbeno foi capaz de reverter os efeitos deletérios do envelhecimento sobre a função cognitiva de forma dose-dependente (JOSEPH et al., 2008).

Derivados prenilados do resveratrol

A prenilação corresponde a ligação covalente de uma fração hidrofóbica/lipídica a uma molécula de interesse. O composto prenilados do resveratrol (E)-3,5,40-triidroxi-4-prenilestilbeno é capaz de promover a remoção de radicais livres, diminuir da agregação de proteínas A β e a inibição da enzima 1 responsável pela clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) no sítio beta (BACE1), necessária para a formação das formas monoméricas da proteína A β que se agregam em espécies conformacionais bioativas e que estão implicadas com a neurotoxicidade na doença de Alzheimer (PUKSASOOK et al., 2017).

A enzima monoamino oxidase-B (MAO-B) atua na degradação da dopamina quando é recapturada do meio extracelular para o citosol, e está associada a produção anormal do ácido gama-aminobutírico (GABA) em astrócitos reativos, emergindo como um potencial alvo terapêutico na doença de Alzheimer (PARK et al., 2019).

Dois derivados prenilados do resveratrol apresentaram moderada inibição in vitro da atividade da MAO-B que atua na degradação da dopamina recapturada do meio extracelular para o citosol e na produção anormal de GABA em astrócitos reativos e células da microglia, apresentando desta forma atividade neuroprotetora (TANG et al., 2019).

Derivados glicosilados do resveratrol

A reação de glicosilação é caracterizada pela adição de uma ou mais frações glicosídicas, aumentando a solubilidade em água e a estabilidade do resveratrol, como visto com a polidatina (3,4', 5-tridroxiestilbeno-3-O- β -D-glucopiranosídeo), ou piceide. A polidatina possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (LANZILLI et al., 2012), reduz a neurodegeneração e os prejuízos motores em modelos animais (CHEN et al., 2015).

Em modelo in vitro da doença de Parkinson, a polidatina promoveu inibição dose dependente da polimerização da proteína A β 25-35 (RIVIÈRE et al., 2007), e em modelo in vivo da doença de Parkinson a polidatina foi capaz de melhorar a disfunção motora e protegeu os neurônios dopaminérgicos através da diminuição na ativação microglial e síntese de mediadores pró-inflamatórios (HUANG et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tanto in vitro quanto in vivo utilizando diferentes modelos experimentais, o resveratrol apresenta ações neuroprotetoras na doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Contudo, estes efeitos não são observados em ensaios clínicos envolvendo seres humanos em função de sua baixa biodisponibilidade. Para promover aumento da farmacocinética e biodisponibilidade, novos derivados do resveratrol, como os derivados hidroxilados, aminados, amidados, iminados, metoxilados, prenilados e glicosilados foram produzidos e explorados como potencial arsenal terapêutico no controle da progressão estas doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- ABOLAJI, A.O.; et al. Resveratrol lifespan and improves 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced oxidative damage and behavioural deficits in *Drosophila melanogaster*. *Biochem Biophys Res Commun*. v.503, n.2, p.1042-1048, 2018.
- AHMED, T.; et al. Resveratrol and Alzheimer's disease: mechanistic insights. *Mol Neurobiol*. v.54, n.4, p.2622-2635, 2017.
- ALBANI, D.; et al. The SIRT1 activator resveratrol protects SK-N-BE cells from oxidative stress and against toxicity caused by alpha-synuclein or amyloid-beta (1-42) peptide. *J Neurochem*. v.110, n.5, p.1445-1456, 2009.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION (2019). ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES. Available online at: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>.
- ANDRADE, S.; et al. Natural compounds for Alzheimer's disease therapy: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Int J Mol Sci*. v.20, n.9, p.2313, 2019.
- ANGELES, D.C.; et al. Antioxidants inhibits neuronal toxicity in Parkinson's disease-linked LRRK2. *Ann Clin Transl Neurol*. v.3, n.4, p.288-294, 2016.
- ARBO, B.D.; et al. Resveratrol derivatives as potential treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. v.12, n.103, p.1-15, 2020.
- BARBIER, P.; et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: structural and aspects. *Front Aging Neurosci*. v.11, n.204, p.1-14, 2019.
- BASTIANETTO, S.; et al. Comparative neuroprotective properties of stilbene and catechin analogs: action via a plasma membrane receptor site? *CNS Neurosci Ther*. v.15, n.1, p.76-83, 2009.

- CATLLAUD, M.; et al. Trans ϵ viniferina decreases amyloid deposits and inflammation in a mouse transgenic Alzheimer model. *PLoS One*. v.14, n.2, p.e0212663, 2019.
- CHEN, W.; et al. Determination of naturally occurring resveratrol analog trans-4,4'-dihydroxystilbene in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to a pharmacokinetic study. *Anal Bioanal Chem*. v.407, n.19, p.5793-5801, 2015.
- CHEN, W.; et al. Oxyresveratrol: a bioavailable dietary polyphenol. *J Funct Foods*. v.22, p.122-131, 2016.
- DONMEZ, G.; OUTEIRO, T.F. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med*. v.5, n.3, p.344-352, 2013.
- DUGGER, B.N.; et al. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. v.9, n.7, p.a028035, 2017.
- ELKOUZI, A.; et al. Emerging therapies in Parkinson disease-repurposed drugs and new approaches. *Nat Rev Neurol*. v.15, n.4, p.204-223, 2019.
- ERKKINEN, A.; et al. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. v.10, n.4, p.a033118, 2018.
- FENG, X.; et al. Resveratrol inhibits β -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway. *PLoS One*. v.8, n.3, p.e59888, 2013.
- FU, H.; et al. Selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*. v.21, n.10, p.1350-1358, 2018.
- GBD 2016 NEUROLOGY COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*. v.18, n.5, p.459-480, 2019.
- GOMES, B.A.Q.; et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev*. v.2018, p.1-15, 2018.
- HABTEMARIAM, S. Natural products in Alzheimer's disease therapy: would old therapeutic approaches fix the broken promise of modern medicine? *Molecules*. v.24, n.8, p.1519, 2019.
- HUANG, B.; et al. Polydatin prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced Parkinson's disease via regulation of the AKT/GSK3 β -Nrf2/NF- κ B signaling axis. *Front Immunol*. v.9, p.1-16, 2018.
- HUANG, N.; et al. resveratrol delay 6-hydroxydopamine-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Exp Gerontol*. v.124, p.1-8, 2019.
- INTAGLIATA, S.; et al. Strategies to improve resveratrol systemic and topical bioavailability: an update. *Antioxidants (Basel)*. v.8, n.8, p.244, 2019.
- IQBAL, K.; et al. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*. v.7, n.8, p.656-664, 2010.
- JIA, Y.; et al. Resveratrol and amyloid-beta: mechanistic insights. *Nutrients*. v.9, n.10, p.1122, 2017.
- JOSEPH, J.A.; et al. Cellular and behavioral effects of stilbene resveratrol analogues: implications for reducing the deleterious effects of aging. *J Agric Food Chem*. v.56, n.22, p.10544-10551.
- KIM, H.J.; et al. Protective effects of piceatannol against beta-amyloid-induced neuronal cell death. *Ann NY Acad Sci*. v.1095, n.1, p.473-482, 2007

- KINNEY, J.W.; et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* (NY). v.4, p.575-590, 2018.
- KONG, D.; et al. Effects of resveratrol on the mechanisms of antioxidants and estrogen in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. v.2019, n.6, p.1-8, 2019.
- KWON, K.W.; LI, S. Melatonin potentiates the neuroprotective properties of resveratrol against beta-amyloid-induced neurodegeneration by modulating AMP-activated protein kinase pathways. *J Clin Neurol*. v.6, n.3, p.127-137, 2010.
- LANGE, K.W.; LI, S. Resveratrol, pterostilbene, and dementia. *Biofactors*. V44, n.1, p.83-90, 2017.
- LANZILLI, G.; et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. *Inflammation*. v.35, n.1, p.240-248, 2012.
- LI, C.; et al. Resveratrol derivatives: an update patent review (2012-2015). *Expert Opin Ther Pat*. v.26, n.10, p.1189-1200, 2016.
- LI, Q.; et al. Pterostilbene inhibits amyloid-beta-induced neuroinflammation in a microglia cell line by inactivating the NLRP3/caspase-1 inflammasome pathway. *J Cell Biochem*. v.119, n.8, p.7053-7062, 2018.
- LI, S.Y.; et al. Design, synthesis and biological evaluation of imine resveratrol derivatives as multi-targets agents against Alzheimer's disease. *Eur J Med*. v.71, p.36-45, 2014.
- LIN, K.L.; et al. Resveratrol provides Neuroprotective effects through modulation of mitochondrial dynamic and ERK1/2 regulated autophagy. *Free Radic*. v.52, n.11-12, p.1371-1386.
- NICHOLS, E.; et al. 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. *Lancet Neurol*. v.18, n.1, p.88-106, 2019.
- OERTEL, W.; SCHULZ, J.B. Current and experimental treatments of Parkinson disease: a guide for neuroscientists. *J Neurochem*. v.139, Suppl.1, p.325-337, 2016.
- PALLE, S.; et al. Improved neuroprotective effect of resveratrol nanoparticles as evinced by abrogation of rotenone-induced behavioral deficits and oxidative and mitochondrial dysfunctions in rat model of Parkinson's disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. v.391, n.4, p.445-453, 2018.
- PARK, J.H.; et al. Newly development reversible MAO-B inhibitor circumvents the shortcoming of irreversible inhibitors in Alzheimer's disease. *Sci Adv*. v.5, n.3, p.eaav0316, 2019.
- PARKINSON'S FOUNDATION (2019). Understanding Parkinson's. Available online at: <http://parkinson.org/Understanding-Parkinsons/Causes-and-Statistics/Statistics>.
- PENG, K.; et al. Resveratrol regulates mitochondrial biogenesis and fission/fusion to attenuate rotenone-induced neurotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. v.2016, p.1-12, 2016.
- POHL, F.; et al. The potential use of plant natural products and plant extracts with antioxidant properties for the prevention/treatment of neurodegenerative diseases: in vitro, in vivo and clinical trials. *Molecules*. v.23, n.12, p.3283, 2018.
- PUKSASOOK, T.; et al. Semisynthesis and biological evaluation of prenylated resveratrol derivatives as multi-targeted agents for Alzheimer's disease. *J Nat Med*. v.71, n.4, p.665-682, 2017.
- RAMÍREZ-GARZA, S.L.; et al. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. *Nutrients*. v.10, n.12, p.1892, 2018.

- RIVIÈRE, C.; et al. Inhibitory activity of stilbenes on Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *Bioorg Med Chem.* v.15, n.2, p.1160-1167, 2007.
- ROCHA, E.M.; et al. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* v.109, p.249-257.
- SETOGUCHI, Y.; et al. Absorption and metabolism of piceatannol in rats. *J Agric Food Chem.* v.62, n.12, p.2541-2548, 2014.
- SON, Y.; et al. Involvement of heme oxygenase-1 expression in neuroprotection by piceatannol, a natural analog and a metabolite of resveratrol, against glutamate-mediated oxidative injury in HT22 neuronal cells. *Amino Acids.* v.45, n.2, p.393-401, 2013.
- SONG, Z.; et al. Pterostilbene mediates neuroprotection against oxidative toxicity via oestrogen receptor α signaling pathway. *J Pharm Pharmacol.* v.67, n.5, p.720-730, 2015.
- SUN, Y.W.; et al. Resveratrol rescues Tau-induced cognitive deficits and neuropathology in a mouse model of tauopathy. *Curr Alzheimer Res.* v.16, n.8, p.71-722, 2019.
- TANG, Y.W.; et al. Synthesis and evaluation of isoprenylation-resveratrol dimer derivatives against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* v.163, p.307-319, 2019.
- THOMAS, J.; et al. Dietary resveratrol supplementation normalizes gene expression in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic C57BI/6 mice. *J Nutr Biochem.* v.25, n.3, p.313-318, 2014.
- TSAI, H.Y.; et al. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal.* v.25, n.1, p.134-147, 2017.
- TURNER, R.S.; et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology.* v.85, n.16, p.1383-1391, 2015.
- UDDIN, M.S.; et al. APOE and Alzheimer's disease: evidence mounts that targeting APOE4 may combat Alzheimer's pathogenesis. *Mil Neurobiol.* v.56, n.4, p.2450-2465, 2019.
- VAN BULCK, M.; et al. Novel approaches for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* v.20, n.3, p.719, 2019.
- WANG, H.; et al. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease. *Toxicol Lett.* v.282, p.100-108.
- WANG, H.; et al. Resveratrol suppresses rotenone-induced neurotoxicity through activation of SIRT1/Akt1 signaling pathway. *Ant Rec (Hoboken).* v.301, n.6, p.1115-1125, 2018.
- WANG, P.; SANG, S. Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. *Biofactors.* v.44, p.16-25, 2018.
- WANG, W.Y.; et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med.* v.3, n.10, p.136, 2015.
- WIGHT, R.D.; et al. resveratrol effects on astrocyte function: relevance to neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun.* v.426, n.1, p.112-115, 2012.
- XU, J.; et al. Brain SIRT1 mediates metabolic homeostasis and neuroprotection. *Front Endocrinol (Lausanne).* v.9, p.1-16, 2018.
- ZHANG, J.; et al. Resveratrol protects PC12 cell against 6-OHDA damage via CXCR4 signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* v.2015, p.1-12, 2015.

ZHANG, Y.; et al. Piceatannol attenuates behavioral disorders and neurological deficits in aging mice via activating the Nrf2 pathway. *Food Funct.* v.9, n.1, p.371-378.

ZHAO, H.; et al. Inhibitive effect of resveratrol on the inflammation in cultured astrocytes and microglia induced by A β 1-42. *Neuroscience.* v.379, p.390-404, 2018.