



POTENCIAL FOTOPROTETOR, ANTIOXIDANTE E QUIMIOPROTETOR DO RESVERATROL

Kilma Gabrielle Barbosa Pimentel^{1*}, Ana Catarina Guimarães Gomes¹, Davyson Barbosa Duarte², Cinthya Maria Pereira de Souza³.

¹Graduanda em Biomedicina – Faculdade Maurício de Nassau – CG, ²Graduando em Nutrição – Faculdade Maurício de Nassau – CG, ³Docente do curso de Biomedicina – Faculdade Maurício de Nassau – CG. *E-mail: kilmagbpimentel@hotmail.com

Resumo: O resveratrol consiste em um polifenol dietético derivado de uma variedade de plantas e frutas incluindo uvas, mirtilos, amendoins, eucalipto e também vinho tinto. Essa substância vem sendo alvo de diversos estudos devido a sua variedade de efeitos biológicos os quais destacam-se: atividade anticâncer, antiinflamatória, antioxidante e protetora cardiovascular. Além disso, existem relatos de que o resveratrol possui atividade fotoprotetora capaz de retardar ou reverter os efeitos deletérios decorrentes da radiação ultravioleta. Desse modo, o presente trabalho teve por objetivo revisar a literatura científica acerca da atividade quimioprotetora, antioxidante e fotoprotetora do resveratrol, evidenciando os principais resultados de estudos que comprovam tais ações. Para isso, foi realizado um estudo de revisão de literatura nas bases de dados Science Direct, PubMed e Medline. Os descritores de busca utilizados foram: “resveratrol”, “quimioproteção”, “câncer de pele” e “fotoproteção”. As buscas incluíram artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados, principalmente, nos últimos dez anos. Os estudos *in vivo* analisados demonstram que o resveratrol apresenta atividade fotoprotetora significativa, capaz de preservar o estado normal do funcionamento das células quando expostas a radiação ultravioleta excessiva. Alguns análogos do resveratrol também apresentaram capacidade fotoprotetora significativa com fator de proteção solar (FPS) entre 2 e 10. Ademais, os estudos demonstram que a aplicação tópica, administração oral e/ou injeção do resveratrol podem prevenir a carcinogênese, diminuir a proliferação celular, induzir apoptose, além de inibir a metástase e o crescimento tumoral. Embora existam inúmeros estudos *in vivo* que comprovem esses efeitos biológicos do resveratrol, os estudos clínicos ainda precisam ser aprofundados para garantia da eficácia, segurança e melhor compreensão do mecanismo de ação dessa substância que apresenta-se como um forte agente promissor na prevenção e tratamento de diversas patologias, principalmente da pele.

Palavras-chave: Resveratrol, atividade anticâncer, antioxidante, proteção solar.

INTRODUÇÃO

A exposição à radiação solar ultravioleta (UV) é considerada um dos mais importantes fatores na patogênese de várias doenças da pele, incluindo o fotoenvelhecimento e o câncer de pele. Isso se dá devido à capacidade da radiação UV de causar dano ao DNA celular e também de provocar uma cascata de estresse oxidativo resultando em danos irreparáveis ao organismo humano (NDIAYE et al., 2011). A radiação solar é classificada como radiação do tipo ionizante, o que significa que utiliza interações atômicas para quebrar ligações químicas. Este tipo de radiação é considerada perigosa para o tecido humano dependendo da dose e do



tempo de exposição (REAGAN-SHAW et al., 2008).

A radiação ultravioleta divide-se em: ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB) e ultravioleta C (UVC). Sabe-se que tanto a radiação UVA como UVB estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento do câncer devido ao seu poder de provocar dano ao DNA celular tanto sinergicamente como individualmente. Estima-se que pelo menos 10% dos novos casos de câncer poderiam ser evitados se a população utilizasse corretamente protetores solares que, para serem considerados eficazes, precisam ser capazes de absorver energia radiante (POLONINI et al., 2013).

Recentemente, compostos polifenólicos naturais conhecidos como flavonoides tem atraído atenção dos pesquisadores. O resveratrol, um desses compostos, tem sido amplamente analisado devido a sua variedade de efeitos biológicos que envolve atividade anticâncer, antiinflamatória, antioxidante e proteção cardiovascular (KURSVIETIENE et al., 2016).

O resveratrol consiste em um polifenol dietético derivado de uma variedade de plantas e frutas incluindo uvas, mirtilos, amendoins, eucalipto e também vinho tinto. Desde o surgimento da comprovação de que a atividade cardioprotetora aparentemente demonstrada nos vinhos era mediada pelo resveratrol, esse composto tornou-se alvo de diversos estudos que objetivam demonstrar a variedade de efeitos benéficos para a saúde (CADDEO et al., 2008; KAPETANOVIC et al., 2011).

Dentre as atividades farmacológicas do resveratrol já evidenciadas destacam-se a inibição da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, diminuição da agregação plaquetária, atividade antiinflamatória promovida através inibição das ciclooxygenases (COX), além da quimioproteção, a qual é definida como um meio de controle do câncer, em que sua ocorrência pode ser prevenida, retardada ou invertida a partir da administração de um ou mais agentes naturais e/ou sintéticos (CADDEO et al., 2008; REAGAN-SHAW et al., 2008). Além disso, estudos indicam que o resveratrol é capaz de retardar ou reverter os efeitos deletérios decorrente da radiação ultravioleta, sugerindo sua ação como filtro solar contra a radiação UV (POLONINI, et al., 2013).

Nesse contexto, este trabalho teve por objetivo revisar a literatura científica acerca da atividade quimioprotetora, antioxidante e fotoprotetora do resveratrol, evidenciando os principais resultados de estudos que comprovam tais ações.



METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo de revisão de literatura nas bases de dados Science Direct, PubMed e Medline. Os descritores de busca utilizados foram: “resveratrol”, “quimioproteção”, “câncer de pele” e “fotoproteção”. As buscas incluíram artigos em língua inglesa e portuguesa, publicados, principalmente, nos últimos dez anos. Foram excluídos os artigos em outros idiomas e não compatíveis com a temática, assim como as duplicatas.

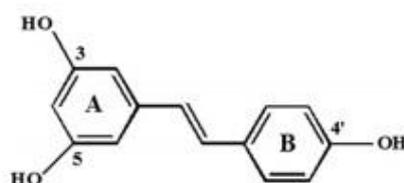
REVISÃO DE LITERATURA

Resveratrol: fontes e características farmacocinéticas

Uma das principais fontes de resveratrol é a casca e a sementes da *Vitis vinifera* (uva) e também nas raízes secas da planta *Polygonum cuspidatu*. No caso da *Veratrum grandiflorum*, quantidade considerável de resveratrol é encontrada nas folhas quando a planta é danificada por alguma substância química. Adicionalmente, as raízes da *Veratrum formosanun* são altamente ricas em resveratrol, planta que é tradicionalmente utilizada no tratamento da hipertensão arterial na Àsia Ocidental. A concentração de resveratrol encontrada em uvas varia de 0.16 a 3.54 µg/g e na casca seca da uva a concentração chega a aproximadamente 24 µg/g (GAMBINI et al., 2015; KURSVIETIEME et al., 2016).

A produção dessa substância nas plantas é realizada através de um mecanismo de resistência a parasita e outras condições adversas que envolvem infecções virais, radiação UV e, em geral, condições de estresse para planta. As concentrações produzidas em cada planta dependem de vários fatores como, por exemplo, no vinho os fatores mais importantes são o clima e a presença de fungos (GAMBINI et al., 2015).

Figura 1: Estrutura química do resveratrol



Fonte: PANDEY; RIZVI, 2011



Com relação aos parâmetros farmacocinéticos, diversos estudos relatam que este polifenol possui alta absorção oral, rápido metabolismo, sem efeitos adversos tanto em humanos como em ratos, resultando apenas em vestígios de resveratrol na corrente sanguínea (NEVES et al., 2012). Devido a sua composição química, esse composto apresenta baixa solubilidade em água, o que afeta sua absorção (KURSVIETIEME et al., 2016).

Na corrente sanguínea essa substância pode ser encontrada em três diferentes formas: glicuronídeo, sulfato ou livre. Quando encontrado na forma livre, é capaz de se ligar a lipoprotéínas, como o LDL e a albumina, o que facilita sua entrada na célula. A nível intestinal, é absorvido por difusão passiva ou através de formação de complexos com transportadores de membrana, como as integrinas. Todos os metabólitos do resveratrol são eliminados do organismo através da urina ou das fezes em aproximadamente 72h após administração de uma única dose (GAMBINI et al., 2015; NEVES et al., 2012).

Nos estudos de toxicidade, o resveratrol foi administrado por via oral até sua dose máxima tolerada na tentativa de observar os efeitos adversos. Os resultados mostram ausência de carcinogenicidade e ausência de sintomas agudos de irritação ou outros sinais alérgicos que possam ser causados (SCHMITT et al., 2002; WILIAMS et al., 2009).

Atividade fotoprotetora do resveratrol: estudos *in vivo*

Na busca de novas abordagens para proteção da pele humana contra radiação ultravioleta, o resveratrol apresenta-se como um dos compostos mais promissores na tentativa de alcançar uma redução na ocorrência de patologias malignas cutâneas através do uso de antioxidantes presentes na dieta (CADDEO et al., 2008). Vários estudos destacam a habilidade do resveratrol de suprimir, retardar ou reverter os efeitos deletérios da radiação ultravioleta, favorecendo então a preservação do estado normal do funcionamento das células e também provocando um aumento na vida útil das células (SIGNORELLI E GHIDONI, 2005).

Com objetivo de analisar a atividade fotoprotetora do resveratrol, Afaq e colaboradores (2003) realizaram testes com ratos SKH-1 submetendo-os a uma curta exposição a radiação UVB. Nesse estudo, a aplicação tópica de resveratrol em ratos SKH-1 sem pêlos inibiu os danos a pele do animal mediados pela exposição. Observou-se que a radiação UVB resulta em uma infiltração de leucócitos tanto na epiderme quanto na derme após 24h da



exposição, mas o pré-tratamento da pele com resveratrol apresentou redução do número de leucócitos infiltrados. Adicionalmente, o efeito do resveratrol sobre a enzima ciclooxigenase também foi analisado. Essa enzima, após exposição à radiação UVB, tem sua atividade aumentada. Entretanto, observou-se que a aplicação do resveratrol antes da exposição UVB resulta em uma inibição significativa da atividade da COX.

Carsten e colaboradores (2008) realizaram um experimento *in vivo* para verificar o efeito fotoprotetor do resveratrol. Foram utilizados quatro grupos de camundongos: a) camundongos que não receberam resveratrol; b) camundongos previamente tratados com resveratrol e posteriormente submetidos a radiação gama; c) camundongos tratados com o resveratrol; d) camundongos submetidos a radiação gama. Para avaliação dos resultados, o dano provocado pela exposição à radiação foi observado nas células da medula óssea dos animais em estudo e constatou-se que no grupo de animais previamente tratado com resveratrol as células apresentaram uma menor incidência de aberrações cromossômicas quando comparados ao grupo daqueles que foram expostos a radiação sem a aplicação prévia do resveratrol.

Alguns análogos do resveratrol também tem sido alvo de análises que buscam comprovar a atividade fotoprotetora desse composto. Em um estudo realizado por Polonini e colaboradores (2013), seis análogos do resveratrol foram sintetizados e incorporados em um loção cosmética neutra a fim de avaliar o fator de proteção solar (FPS). Os análogos mostraram perfil variado de fotoproteção com FPS entre 2 e 10 e alguns deles apresentaram capacidade de proteção maior do que a do próprio resveratrol que é aproximadamente 7. Vale ressaltar que a atividade fotoprotetora dessas moléculas ocorre devido a sua capacidade de absorver os raios UV de alta energia e convertê-los em moléculas menos energéticas.

Atividade antioxidante e quimioproteção do resveratrol

Dentre as atividades farmacológicas do resveratrol que estão sendo estudadas, o potencial antioxidante dessa substância vem ganhando maior destaque, podendo agir tanto promovendo a atividade de várias enzimas antioxidantes como também destruindo radicais livres (LASTRA; VILLEGAS, 2007; KURSVIETIEME et al., 2016).



A fim de avaliar o potencial antioxidante, Afaq e colaboradores (2008) realizaram um estudo em ratos SKH-1 sem pêlos e comprovaram a capacidade do resveratrol de inibir a geração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), derivados da exposição à UVB, visto que esse composto funciona como um marcador de estresse oxidativo. Esses resultados sugerem que o resveratrol protege a pele contra os danos causados pela exposição aguda a radiação UVB através da forte propriedade antioxidante desse composto (REAGAN-SHAW et al., 2008).

Existem diversos mecanismos pelos quais o resveratrol exerce sua ação quimioprotetora que incluem principalmente atividade antioxidante, depuração de radicais livres, atividade anti-inflamatória, inibição da proliferação de células, indução da apoptose, inibição da metástase (KAPETANOVIC et al., 2011).

De acordo com Carneiro e colaboradores, uma vasta gama de estudos envolvendo o perfil anticarcinogênico do resveratrol tem demonstrado que a aplicação tópica, administração oral e/ou injeção podem prevenir a carcinogênese, diminuir a proliferação celular, induzir apoptose, além de inibir a metástase e o crescimento tumoral. Muitos desses estudos comprovaram a capacidade do resveratrol de inibir o início, progressão e promoção do câncer principalmente devido a sua propriedade antioxidante e antiinflamatória (inibindo a cox-1 e cox-2).

Jang e colaboradores (1997) realizaram um dos estudos pioneiros que comprovam a ação quimioprotetora do resveratrol. Nesse estudo, foi demonstrado que o resveratrol exerce várias funções benéficas na prevenção do câncer, incluindo função antioxidante e antimutagênica.

O mecanismo pelo qual o resveratrol previne o dano inicial ao DNA se dá por dois diferentes meios. Em um deles, essa substância age como antimutagênico através da indução das enzimas de fase 2, como a quinona redutase, capaz de desintoxicar moléculas cancerígenas por meio da inibição da COX e do citocromo P450. O outro meio de prevenção resulta da ação antioxidante do resveratrol, através da inibição do dano ao DNA provocados pelas espécies reativas de oxigênio (LASTRA; VILLEGAS 2007).

Além disso, o resveratrol também apresentou capacidade de diminuir a atividade do fator nuclear kB (NF-kB), que consiste em um fator de transcrição capaz de provocar aumento na transcrição de genes que promovem o crescimento tumoral (CARTER; D'ORAZIO; PEARSON, 2014).



Aziz e colaboradores (2005) realizaram um experimento com ratos SKH-1 sem pelo. Os animais foram submetidos à exposição prolongada a radiação UVB e tiveram aplicação tópica de resveratrol antes e após a exposição UVB. Os dados desse estudo demonstram que a exposição crônica a raios UVB resulta em vários tipos de tumores, incluindo carcinoma de células escamosas. Entretanto, a aplicação tópica do resveratrol resultou na inibição significativa da incidência de tumor, além de provocar um atraso no início do aparecimento de tumores.

CONCLUSÃO

Segundo a bibliografia revisada, conclui-se que o resveratrol se apresenta como um potente antioxidante natural capaz de fornecer proteção contra radiação solar suprimindo, retardando ou revertendo os efeitos deletérios da radiação UV. Esse composto também apresenta efetiva proteção contra vários tipos de câncer, principalmente o câncer de pele, inibindo o início, progressão e promoção da doença já que apresenta propriedade antioxidante e antimutagênica.

Entretanto, estudos envolvendo humanos ainda são escassos e precisam ser aprofundados para garantia da eficácia, segurança e melhor compreensão do mecanismo de ação dessa substância que se apresenta como um forte agente promissor na prevenção e tratamento de várias patologias da pele.

REFERÊNCIAS

AFAQ, F., V. M. ADHAMI and N. AHMAD Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicology and applied pharmacology** 186, p. 28–37, 2003.

AZIZ, M. H., S. REAGAN-SHAW, J. WU, B. J. Longley and N. Ahmad (2005) Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: Relevance to human disease? **FASEB J.** 19, p. 1193-1195.



CADDEO, C.; TESKAC, K.; SINICO, C. KRISTL. Effect of resveratrol incorporated in liposomes on proliferation UV-B protection of cells. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, Slovenia, p. 183-191, 2008.

CARNEIRO, T. J.; LARROSA, M. SARRÍAS, A. G; TOMÁS-BARBERÁN, F.A. ; GARCÍA-CONESA, M. J.; ESPÍN, J. C. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from *In vitro* studies to human evidence. **Current Pharmaceutical Design**, Murcia – Spain, v. 19, n. 4, p. 6064-6093, 2013.

CARSTEN, R. E.; BACHAND, A. M.; BAILEY, S. M.; ULLRICH, R. L.. Resveratrol reduces radiation-induced chromosome aberration frequencies in mouse bone marrow cells. **Radiation Research**, Colorado, v. 169, n. 6, p. 633-638, 2008.

CARTER, G. C.; D'ORAZIO, J. A.; PEARSON, K. J. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence. **Endocrine-Related Cancer**, Kentucky – USA, p. 209-225, 2014.

GAMBINI, J., INGLÉS, M., OLASO, G. LOPEZ-GRUESO, R., BONET-COSTA, V., GIMENO-MALLENCH, L., MAS-BARGUES, C. ABDELAZIZ, K. M., GOMEZ-CABRERA, M. C., VINA, J., BORRAS, C. Properties of Resveratrol: *In Vitro* and *In Vivo* Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Valencia – Spain, p. 1-13, 2015.

JANG, M., CAI, L., UDEANI, G. O., SLOWING, K. V., THOMAS, C. F., BEECHER, C. W. et al. (1997). Cancer chemoprotective activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. **Science**. **275**: p. 218-220, 1997.

KURSVIETIENE, L.; STANEVICIENE, I.; MONGIRDIENE, A.; BERNATONIENE, J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. **Medicina** **52**, Lithuania, p. 148-155, 2016.

LASTRA, C. A. de la.; VILLEGAS, I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. **Biochemical Society Transactions**, Seville, v. 35, p. 1156-1159, 2007.

NDIAYE, M.; PHILIPPE, C.; MUKHTAR, H.; AHMAD, N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects and challenges. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Madison-WI, p. 164-170, 2011.



NEVES, A. R., LÚCIO, LIMA, J. L. C., REIS, S. Resveratrol in Medicinal Chemistry: A Critical Review of its Pharmacokinetics, Drug-Delivery, and Membrane Interaction.

Current Medicinal Chemistry, Porto – Portugal, n. 19, p. 1663 – 1681, 2012.

PANDEY, K. B., RIZVI, S. I. Anti-oxidative action of resveratrol: Implications for human health. **Arabian Journal of Chemistry**, Allahabad – India, n. 4, p. 293-298, 2011.

POLONINI, H. C.; LIMA, L. L.; GONÇALVEZ, K. M.; CARMO, A. M. R.; SILVA, A. D.; RAPOSO, N. R. B. Photoprotective activity of resveratrol analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Juíz de Fora – MG, p.964-968, 2013.

REAGAN-SHAW, S.; MUKHTAR, H.; AHMAD, N. Resveratrol imparts photoprotection of normal cells and enhances the efficacy of radiation therapy in cancer cells. **Photochemistry and Photobiology**, Madison – WI, n. 84, p.415-421, 2008.

SIGNORELLI, P.; GHIDONI, R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. **Nutricional Biochemistry**, Milan, v. 16, n. 8, p. 449-466, 2005.

SCHMITT, E. LEHMANN, L. METZLER, M. STOPPER, H. Hormonal and genotoxic activity of resveratrol. **Toxicology Letters**, n.136, v.2, p. 133-142, 2002.

WILLIAMS, L. D. BURDOCK, G. A., EDWARDS, J. A., BECK, M., BAUSCH, J. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. **Food Chemistry Toxicology**, n.47, v.9, p. 2170-2182, 2009.