



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BRUNA APARECIDA DOS SANTOS MARUBAYASHI

**RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Cascavel - PR
2020

BRUNA APARECIDA DOS SANTOS MARUBAYASHI

**RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Área de Concentração: Substâncias e Organismos Bioativos com Aplicações Biotecnológicas e em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Oliveira de Fariña.

Co-orientadora: Profa. Dra. Andréia Cristina Conegero Sanches.

Cascavel - PR
2020

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste¹.

Marubayashi, Bruna Aparecida dos Santos
RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA
AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO : REVISÃO SISTEMÁTICA / Bruna
Aparecida dos Santos Marubayashi; orientador(a), Profa.
Dra. Luciana Oliveira de Fariña; coorientador(a), Profa.
Dra. Andréia Cristina Conegero Sanches, 2020.
118 f.

Dissertação (mestrado profissional), Universidade
Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de
Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas, 2020.

1. 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno. 2. Trans-resveratrol.
3. Antioxidantes. 4. Fotoenvelhecimento. I. Oliveira de
Fariña, Profa. Dra. Luciana . II. Conegero Sanches, Profa.
Dra. Andréia Cristina. III. Título.

¹ Revisão de Português e normas monografia do PCF: Silvana de Araújo Vaillões – 25/11/20; Revisão de Inglês: Henrique Farias – 11/11/20

BRUNA APARECIDA DOS SANTOS MARUBAYASHI

RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: REVISÃO SISTEMÁTICA

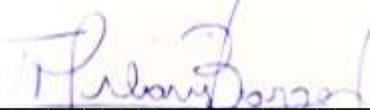
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Substâncias e Organismos Bioativos com Aplicações Biotecnológicas e em Saúde.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Luciana Oliveira de Fariña (Orientadora)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



Profa. Dra. Ionete Lucia Milani Barzotto
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



Profa. Dra. Suzane Virtuoso
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)



Profa. Dra. Marcia Regina Simões Autieri Vieira
Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)

Cascavel, 01 de outubro de 2020.

BIOGRAFIA RESUMIDA

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi, nascida em 21 de janeiro de 1989, na cidade de Marília-SP. Graduada em Farmácia pela Universidade de Marília (2018), em Processos Gerenciais pelo Centro Universitário Eurípedes de Marília (2011) e Técnica em Química pelo Colégio Bezerra de Menezes de Marília (2012). Atualmente, é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), na Linha de Pesquisa em Substâncias e Organismos Bioativos com Aplicações Biotecnológicas e em Saúde (Turma 2018-2020).

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todos que participaram da minha jornada, com pequenos incentivos ou até horas de conselhos para eu não desistir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por me incentivarem sempre; às minhas orientadoras, por me ajudarem a desenvolver o projeto e superar minhas dificuldades; aos meus amigos de trabalho, por aguentarem meus momentos de “bipolaridade”; aos meus amigos pessoais, por auxiliarem a concretizar este estudo; e a todos, que me deram forças para vencer minhas próprias barreiras.

Agradeço à CAPES, FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA e PCF UNIOESTE, pela oportunidade de vivenciar mais uma etapa da minha formação acadêmica.

RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: O Resveratrol (RSV) é um polifenol, metabólito secundário dos vegetais que tem como finalidade proteger a planta contra bactérias, fungos, radiação UV, entre outros. Há diversos estudos de suas propriedades benéficas para a saúde, tais como: atividade antiviral, anticancerígena, neuroprotetora, antienvhecimento e anti-inflamatória. Na área cosmética, o RSV é usado topicamente em produtos anti-idade, devido à sua atividade antioxidante. O principal fator ambiental que provoca o envelhecimento da pele é a radiação UV e seus efeitos a longo prazo são a formação de rugas, marcas e lesões no tecido. **Objetivo:** Avaliar por meio de revisão sistemática evidências científicas que comprovem a atividade antioxidante do RSV, em preparação de uso tópico, como preventiva ao fotoenvelhecimento. **Métodos:** A pesquisa foi realizada nas bases de dados Cochrane, Scielo, Science Direct, Pubmed, Web of Science e Scopus, considerando os termos de busca “Resveratrol” OR “Trans-resveratrol” AND “Antioxidants” AND “Photoaging” e a partir de buscas manuais de artigos e periódicos, sem restrição de idioma. Foram elencados dados publicados de 1999 a março de 2020, considerando o aumento do interesse desse ativo. Os artigos recuperados foram analisados por meio dos títulos e resumos, bem como avaliados segundo os critérios de inclusão preestabelecidos, os quais são: publicações com ensaios in vitro e in vivo, sem comorbidades na pele, e suplementação exclusiva de RSV, por via tópica como antioxidante. Os dados de interesse foram retirados dos artigos selecionados, analisados e comparados, seguindo as orientações do Checklist PRISMA. Para a avaliação da qualidade dos ensaios clínicos, usamos a Ferramenta Cochrane; em relação aos estudos experimentais em animais, a Ferramenta SYRCLE. **Resultados:** Foram encontrados 714 artigos, após a triagem e elegibilidade; 8 cumpriram todos os critérios e foram incluídos para a extração dos dados. A avaliação da qualidade nos mostrou que as informações contidas no estudo em animais são incertas, pois não há descrição sobre aleatorização dos experimentos e do ocultamento na alocação dos grupos caso e controle; o estudo em humanos também evidencia incertezas, uma vez que não foi realizado pelo método duplo-cego e divisão dos resultados entre as diferentes faixas etárias. Os estudos foram organizados em quadros de acordo com o desenho da pesquisa. Os estudos em células demonstraram diminuição na produção de reativos de oxigênio pela aplicação de RSV, ativação de genes formadores de colágeno e diminuição de proteínas proapoptóticas; em animais, houve diminuição do nível de peroxidação de gorduras (mecanismo de geração de reativos de oxigênio) e, em humanos, observamos melhora na elasticidade da pele. **Discussão:** As células HaCaT são a maior escolha, pois reproduzem, de forma eficiente, a pele humana. A suplementação de RSV por via oral é maioria, provavelmente, devido às diferenças entre a epiderme dos animais e humanos, além dos custos das pesquisas em células e da burocracia para conduzir estudos em humanos. A baixa quantidade de ensaios clínicos nos impossibilitou desenvolver uma meta-análise. **Conclusão:** O RSV em uso tópico é capaz de desacelerar os danos causados pela irradiação de raios solares, sobretudo, quando associado a outros antioxidantes e em suas formas análogas sintetizadas.

Palavras-chave: 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno. Trans-resveratrol. Antioxidantes. Fotoenvelhecimento.

RESVERATROL IN TOPICAL USE PREPARATION HOW SAFE TO AGING SKIN: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Resveratrol (RSV) is a polyphenol, a secondary metabolite of vegetables that aims to protect the plant against bacteria, fungi, UV radiation, among others. Several studies of its properties show health benefits, such as antiviral, anticancer, neuroprotective, anti-aging, and anti-inflammatory activity. In the cosmetic area, RSV is used topically in anti-aging products due to its antioxidant activity. The main environmental factor that causes skin aging is UV radiation, and its long-term effects are the formation of wrinkles, marks, and tissue damage. **Objective:** To evaluate, through systematic review, scientific evidence that proves the antioxidant activity of RSV in preparation for topical use as a preventive to photoaging. **Methods:** The research was carried out in the Cochrane, Scielo, Science Direct, Pubmed, Web of Science, and Scopus databases, considering the search terms "Resveratrol" OR "Trans-resveratrol" AND "Antioxidants" AND "Photoaging," in addition to manual searches of articles and journals, without language restriction. Data published from 1999 to March 2020 were considered, given the increased interest in this compound. The recovered articles were analyzed through titles and abstracts and evaluated according to the pre-established inclusion criteria, namely, publications with *in vitro* and *in vivo* tests without comorbidities in the skin and exclusive supplementation of RSV topically as an antioxidant. The data of interest were taken from the selected articles, analyzed, and compared, following the PRISMA Checklist's guidelines. The Cochrane tool was used to assess clinical trials' quality and the SYRCLE tool for experimental animal studies. **Results:** 714 articles were found; after screening and eligibility, 8 met all criteria and were included for data extraction. The quality assessment showed that the information contained in the study in animals is uncertain, as there is no description about randomization of the experiments and the concealment in the allocation of the case and control groups, and, in the study in humans, there are also uncertainties, since it was not performed according to the double-blind method and division of results between different age groups. The studies were organized in tables according to the research design. Cell studies have shown a decrease in the production of reactive oxygen by the application of RSV, activation of collagen-forming genes, and a decrease in pro-apoptotic proteins; in animals, there was a decrease in the level of fat peroxidation (oxygen reactive generation mechanism), and in humans, we observed an improvement in skin elasticity. **Discussion:** HaCaT cells are the most prominent choice, as they efficiently reproduce human skin. Oral RSV supplementation is the majority, probably due to differences between animals' and humans' epidermis, cell research cost, and the bureaucracy to conduct studies in humans. The low amount of clinical trials made it impossible for us to develop a meta-analysis. **Conclusion:** RSV in topical use can slow down the damage caused by sunlight's irradiation, mainly when associated with other antioxidants and in their synthesized analogous forms.

Keywords: 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno. Trans-Resveratrol. Antioxidants. Photoaging.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Objetivos.....	17
1.1.1	Objetivo geral.....	17
1.1.2	Objetivos específicos.....	17
1.2	Pergunta da pesquisa.....	17
1.3	Hipóteses.....	18
1.4	Justificativa.....	18
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	Resveratrol.....	19
2.2	Atividade antioxidante de compostos bioativos.....	22
2.3	Radiação solar.....	23
2.4	Pele.....	25
2.5	Fotoenvelhecimento.....	26
2.6	Avaliação da proteção UVA e UVB.....	28
2.7	Cosméticos antioxidantes com resveratrol.....	30
2.8	Revisão sistemática.....	31
2.8.1	Risco de viés dos estudos.....	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	38
3.1	Tipo de estudo.....	38
3.2	Critérios para levantamento bibliográfico.....	38
3.3	Procedimentos para seleção de materiais bibliográficos.....	38
3.4	Critérios de inclusão.....	38
3.5	Critérios de exclusão.....	39
3.6	Triagem e extração dos dados.....	39
3.7	Avaliação da qualidade dos estudos e risco de viés.....	39
4	RESULTADOS	41
4.1	Seleção dos estudos.....	42
4.2	Estudos excluídos.....	44
4.3	Estudos incluídos.....	44
4.4	Avaliação de qualidade e viés dos estudos incluídos.....	49
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÃO	56
	REFERÊNCIAS	57
	CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	64
	APÊNDICES	65
	APÊNDICE 1 – Descritores das de bases de dados: <i>Cochrane</i> , <i>Scielo</i> , <i>Science Direct</i> , <i>Pubmed</i> , <i>Web of Science</i> e <i>Scopus</i>	65

APÊNDICE 2 – Artigo: RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA (Redigido segundo normas do International Journal of Development Research)	66
APÊNDICE 3 – Artigo: POTENCIALIDADES DO RESVERATROL EM PELE ACNEICA: UMA REVISÃO (Redigido segundo normas do International Journal of Cosmetic Science)	80
APÊNDICE 4 – Artigo: TRATAMENTOS TÓPICOS PARA ACNE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (Redigido segundo normas do Brazilian Journal of Health Review)	90
ANEXOS	102
ANEXO 1 – PRISMA <i>Checklist</i>	102
ANEXO 2 –Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos.....	105
ANEXO 3 – Ferramenta do SYRCLE para avaliar o risco de viés em estudos experimentais em animais.....	110
ANEXO 4 – Artigos Excluídos após a leitura na íntegra.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fontes de RSV e respectivas quantidades previstas em doses servidas.....	20
-----------------	--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Resveratrol isomeria <i>trans</i> e <i>cis</i>	19
Figura 2	Espécies de plantas que possuem resveratrol em sua composição.....	20
Figura 3	Espectro solar terrestre.....	24
Figura 4	Estruturas da pele.....	26
Figura 5	Processo da Revisão Sistemática.....	32
Figura 6	Hierarquia da evidência.....	32
Figura 7	Nova proposta de hierarquia da evidência.....	33
Figura 8	Fases do processo de P&D farmacêutico.....	36
Figura 9	Fluxograma do processo de seleção de artigos.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o acrônimo PICOS.....	17
Quadro 2	Classificação de Fitzpatrick.....	25
Quadro 3	Alterações cutâneas geradas pelos fatores intrínsecos e pelos extrínsecos do fotoenvelhecimento.....	27
Quadro 4	Principais diferenças entre ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de intervenção em animais.....	36
Quadro 5	Estudos experimentais realizados em células relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico.....	45
Quadro 6	Estudos experimentais realizados em animais relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico.....	47
Quadro 7	Ensaio clínicos realizados em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico.....	47
Quadro 8	Avaliação da qualidade dos estudos, seguindo a escala SYRCLE relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico em animais.....	51
Quadro 9	Ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos realizados em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico.....	52

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1	Cálculo Fator de Proteção Solar.....	29
------------------	--------------------------------------	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Relação do número de artigos científicos indexados na base de dados PUBMED publicados sobre resveratrol, em todas as áreas de pesquisa, nos últimos 21 anos (1999-2020).....	42
Gráfico 2	Variação percentual do número de artigos entre 2006-2019	42

LISTA DE SIGLAS

ABTS	Composto químico 2,2-azino-bis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato
AAPH	Geração de radicais livres
BASM	Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi
DME	Dose eritematosa mínima
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPPH	Composto químico orgânico 2,2-difenil-1-picrilhidrazila
ECA	Ensaio clínico aleatório
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FDA	<i>Food and drug administration</i>
FPS	Fator de proteção solar
FRAP	Poder antioxidante na redução do ferro
GRADE	Grupo de Trabalho de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações
IPD	<i>Immediate pigment darkening</i>
Luz UV	Luz ultravioleta
NOS	Escala Newcastle-Ottawa
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i>
PBE	Prática baseada em evidência
PPD	<i>Persistent pigment darkening</i>
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
RNA	Ácido ribonucléico
RS	Revisão sistemática
RSV	Resveratrol, 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno
SB	Suzana Bender
SES	Suelen Eloise Simoni
ssUVR	Simulador solar de radiação ultravioleta
SYRCLE	Revisão sistemática para experimentação de animais de laboratório
UVA	Radiação ultravioleta A
UVB	Radiação ultravioleta B
UVC	Radiação ultravioleta C

1 INTRODUÇÃO

O Resveratrol, 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno (RSV), é um polifenol encontrado naturalmente em várias frutas, como uvas, nozes, romã, frutas silvestres, jaca e amendoim e em plantas como eucalipto, *Ko-jo-kon* e heléboro branco (CHACHAY *et al.*, 2011; ALVES, 2015). Ele também é uma fitoalexina, ou seja, uma enzima que tem a função de proteger frutas e plantas de bactérias, fungos, irradiação, calor, toxinas e patógenos (ZHOU, 2018). O RSV foi isolado, pela primeira vez, na década de 1940, das raízes de heléboro branco e, no ano de 1963, das raízes de *knotweed* japonês (*Polygonum cuspidatum var. japonicus*) (BAXTER, 2008).

Vários estudos têm demonstrado que o RSV pode prevenir ou retardar a progressão de uma ampla variedade de doenças humanas, como o câncer, observando-se efeitos contra células pré-cancerosas, sobre as quais ele tem ação nas 3 (três) fases distintas da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão) (CHACHAY *et al.*, 2011; TIMMERS, 2012; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019). O RSV também pode prevenir doenças cardiovasculares e lesões isquêmicas, promovendo efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, bem como aumenta a resistência ao estresse oxidativo (CHACHAY *et al.*, 2011, NOVELLE *et al.*, 2015).

O consumo de RSV ocorre pela alimentação, pela suplementação da substância isolada e pelo uso de produtos de aplicação tópica. Destaca-se que, nos últimos 20 anos, o número de pesquisas sobre o ativo, de maneira geral, teve um aumento considerável (SALEHI *et al.*, 2018; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019).

O fotoenvelhecimento é um processo cumulativo relacionado ao grau de exposição solar em que a pele se torna enrugada, amarelada, atrófica e com possibilidade de desenvolvimento de lesões carcinogênicas. Nosso corpo possui sistemas de defesa que incluem enzimas desintoxicantes de radicais livres e moléculas antioxidantes (ALVES, 2015; GERALDO; MARUNO, 2016). A glutatona e o ácido úrico são exemplos de fontes endógenas em nossa pele, porém, nem sempre são suficientes contra o estresse oxidativo e a formação de radicais livres. Dessa maneira, parte das fontes são obtidas via exógena (oral ou tópica), como as vitaminas A, C e E e os compostos polifenólicos, como RSV (AFAG *et al.*, 2003; BAXTER, 2008). O uso de cosméticos antioxidantes é uma das formas de prevenir o

fotoenvelhecimento devido à proteção frente aos radicais livres (FARRIS; 2011; JANG *et al.*, 2017; ZHOU, 2018).

1.1 Objetivo Geral

Avaliar, por meio de revisão sistemática, evidências científicas que comprovem a atividade antioxidante do resveratrol em preparação de uso tópico, como preventiva do fotoenvelhecimento da pele.

1.1.2 Objetivos específicos

- Buscar estudos em células, animais e humanos sobre a atividade antioxidante do resveratrol em cosméticos de uso tópico;
- Pesquisar estudos *in vitro* e *in vivo* sobre a atividade preventiva do fotoenvelhecimento pelo uso do resveratrol;

1.2 Pergunta da pesquisa

Uma boa pergunta de pesquisa analítica, a que investiga a relação entre dois eventos, é formada por diversos componentes. Quatro deles estão relacionados no acrônimo PICO: população; intervenção (ou exposição); comparação; e desfecho (O, outcome, do inglês). Um quinto componente da pergunta, que, por vezes, vale a pena acrescentar, é o tipo de estudo (S, study type, do inglês). O acrônimo mudaria para PICOS (GALVÃO & PEREIRA, 2014). Segue, abaixo, o quadro 1, que representa os componentes utilizados em nossa pergunta.

Quadro 1 Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o acrônimo PICOS

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Humanos, animais e células
Intervenção	I	Tratamento com RSV na pele
Comparação	C	Sem comparação
Desfecho	O	Ação antioxidante e fotoprotetora
Tipo de estudo	S	Ensaio clínico e experimental

Fonte: Adaptado de Galvão & Pereira (2014)

Dessa forma, elaboramos a seguinte pergunta: O RSV, em preparação de uso tópico, possui atividade antioxidante preventiva ao fotoenvelhecimento da pele?

1.3 Hipóteses

H0 - O RSV possui atividade antioxidante, porém, não possui atividade preventiva contra o fotoenvelhecimento da pele;

H1 - O RSV possui atividade antioxidante e preventiva contra o fotoenvelhecimento da pele.

1.4 Justificativa

A escolha do tema deve-se ao aumento significativo das pesquisas sobre os compostos bioativos, nos últimos 20 anos, dentre eles, o RSV. Polifenóis são frequentemente usados em cosméticos em virtude da crescente preferência dos consumidores por itens sustentáveis e é particularmente adequado para tratar processos inflamatórios na pele, uma vez que suas propriedades antioxidantes funcionam bem contra os altos níveis de estresse oxidativo, em combate às citocinas pró-inflamatórias e atividade antimicrobiana,

O RSV participa de uma grande quantidade de rotas fisiológicas, devido à sua ação enzimática no organismo com modulação de genes reguladores do ciclo celular, ativação de fatores de transcrição, entre outros. Assim, atua, principalmente, na proteção contra a radiação ultravioleta por sua ação antioxidante, porém, os estudos, em sua maioria, envolvem efeitos observados a partir do uso oral e de estudos *in vitro*. Dessa maneira, esta pesquisa busca reunir evidências sobre esses efeitos cientificamente comprovados pelo uso tópico.

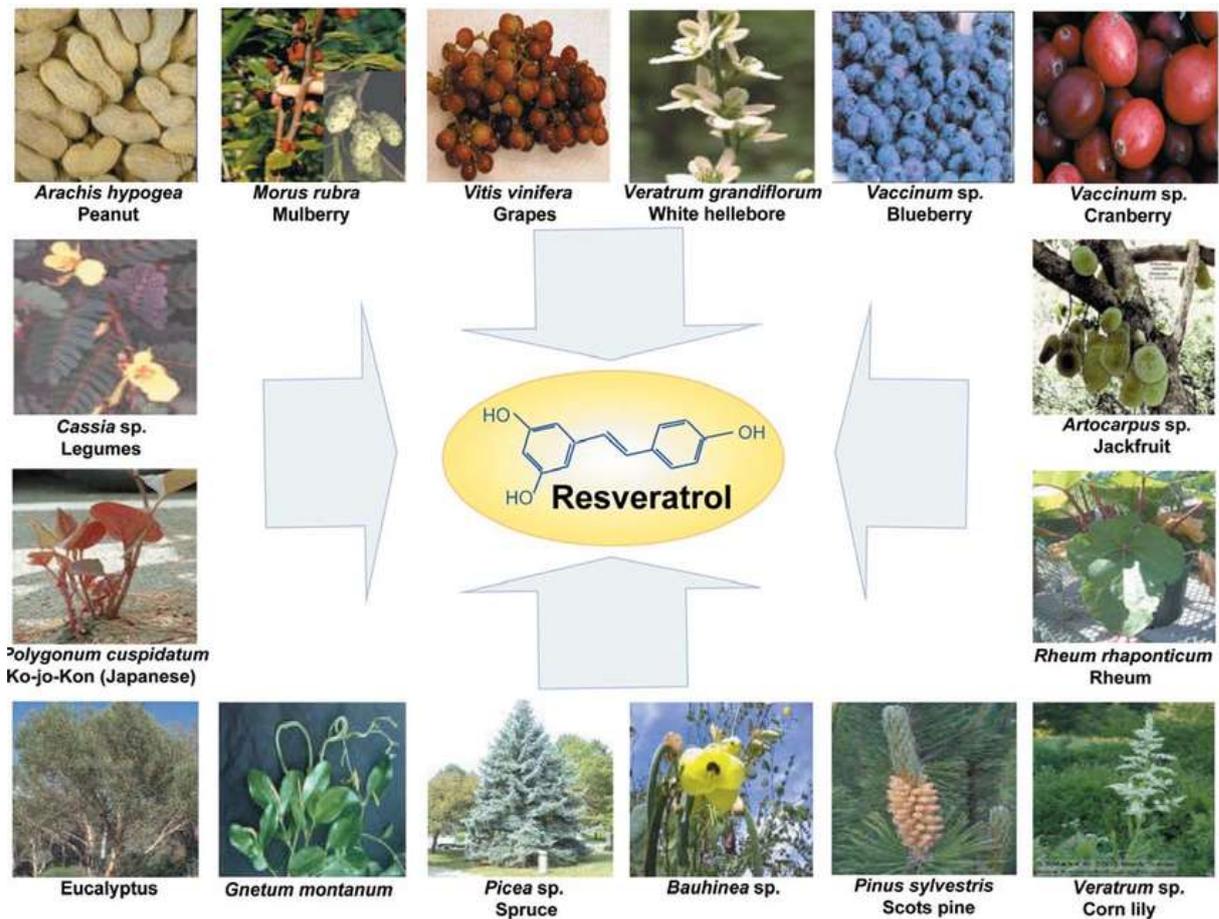


Figura 2 Espécies de plantas que possuem resveratrol em sua composição
 Fonte: Sautter *et al.* (2005)

O vinho tinto é a fonte mais comum de obtenção do RSV, pois é encontrado na película das uvas. Há variações de sua concentração de acordo com a diversidade da uva: isso ocorre devido aos fatores ambientais a que essas frutas foram expostas, da detecção/quantificação do ativo, da tecnologia de fabricação e da sua concentração (entre 0,1-14,4mg/L) (ALVES, 2015; CHACHAY *et al.*, 2011; TIMMERS; AUWERX; SCHRAUWEN, 2012). Na tabela 1, observamos as concentrações de RSV em algumas de suas fontes.

Tabela 1 Fontes de RSV e respectivas quantidades previstas em doses servidas

Fontes de alimentos	Média por unidade padrão	Média equivalente na veiculação padrão
Vinhos tintos	0,100–14,300 mg	Copo de 150 ml: 0,015–2,15 mg

Uva Pinot noir	10,5 mg l	Copo de 150 ml: 1,57 mg
Vinhos brancos	<0,1 to 1,2 mg l	Copo de 150 ml: 0,015–0,18 mg
Uva Riesling (uma classe de uva branca da família da <i>Vitis vinifera</i>)	até 1,2 mg l	Copo de 150 ml: até 0,32 mg
Suco de uva vermelha	0,5 mg 100 ml	Copo de 250 ml: 1,25 mg
Suco de uva branca	0,05 mg 100 ml	Copo de 250 ml: 0,125 mg
Suco de Cranberry	0,2 mg 100 ml	Copo de 250 ml: 0,5 mg
Uvas frescas	5–10 mg 100 g	
Uvas secas	0,64 mg 100 g	250 g (1 copo): 1,6 mg
Mirtilo (blueberry) secos	0,4 mg 100 g	Uma caixa de 150 g: 0,6 mg
Morangos congelados	0,375 mg 100 g	Uma caixa de 150 g: 1,56 mg
Groselhas congeladas	1,5 mg 100 g	125 g (1/2 copo): 1,87 mg
Cranberry congelados	1,9 mg 100 g	125 g (1/2 copo): 2,41 mg
Mirtilo europeu congelado	0,678 mg 100 g	125 g (1/2 copo): 1,7 mg
Amendoim cru	0,15 mg 100 g	250 g (1 copo): 0,37 mg
Amendoins torrados	0,006 mg 100 g	250 g (1 copo): 0,015 mg
Amendoim cozidos	0,52 mg 100 g	250 g (1 copo): 1,3 mg
Manteiga de amendoim 100%	0,047 mg 100 g	1 colher de sopa: 0,01 mg
Cacau em pó	0,190 mg 100 g	1 colher de sopa: 0,019 mg
Chocolate escuro	0,12 mg 100 g	50 g: 0,063 mg
Chocolate ao leite	0,001 mg 100 g	50 g: 0,0005 mg
Polygonum cuspidatum	181–350 mg 100 g	
Chá de Itadori	0,97 mg 100 ml	200 ml: 1,94 mg

Fonte: Adaptado de Chachay *et al.* (2011)

O RSV também pode ser obtido sinteticamente, por meio da fermentação ou da síntese química, condição que permite o baixo custo de obtenção da molécula. Na fermentação, são utilizadas bactérias ou leveduras geneticamente modificadas, enquanto que, na engenharia química, a molécula é sintetizada com base em compostos orgânicos que reagem entre si (MEI *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que o RSV pode prevenir ou retardar a progressão de uma ampla variedade de doenças humanas, como o câncer, observando-se efeitos contra células pré-cancerosas nas 3 (três) fases distintas da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão). O RSV também pode prevenir doenças cardiovasculares e lesões isquêmicas, promovendo efeitos anti-

inflamatórios e neuroprotetores, bem como aumenta a resistência ao estresse oxidativo (CHACHAY *et al.*, 2011; NOVELLE *et al.*, 2015).

Há evidências de sua ação enzimática no organismo com modulação de genes reguladores do ciclo celular, ativação de fatores de transcrição e inibição de proteínas-quinases. No entanto, a propriedade antioxidante é uma das atividades biológicas mais documentadas (CHACHAY *et al.*, 2011; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019).

Na pele, os experimentos com RSV relatam a proteção de queratinócitos humanos, limitando a expressão de fator nuclear kappa B (NF-κB), fator de transcrição, fosforilação e degradação do inibidor de kappa B (i κB), desencadeada pela radiação ultravioleta B (UVB), que é conhecida por desempenhar um papel crítico na biologia da pele e no desenvolvimento de cânceres (ADHAMI; AFAQ; AHMAD, 2003).

Em estudos *in vitro* com células HaCaT, uma linha celular de queratinócitos humanos imortalizada, refere-se proteção contra a radiação ultravioleta A (UVA) e diminuição da formação de radicais livres, de moléculas instáveis com número ímpar de elétrons, em sua última camada eletrônica, altamente reativas, que diminuem a capacidade de defesa cutânea e interagem diretamente com DNA, promovendo danos que ocasionam o envelhecimento precoce e câncer de pele (CHEDEA *et al.*, 2017; ROSA, 2018; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019), dentre outros efeitos.

2.2 Atividade antioxidante de compostos bioativos

A importância de investigar compostos bioativos com atividade antioxidante efetiva-se pelo fato de serem capazes de interagir com radicais livres e impedirem uma cascata de efeitos biológicos em proteínas, lipídios, DNA e RNA, como as modificações oxidativas de aminoácidos; clivagem peptídica; peroxidação lipídica e ligações cruzadas com outras macromoléculas; mutações; quebra de cadeias e rearranjos cromossômicos (CHACHAY *et al.*, 2011; DRENO, 2008; TIMMERS; AUWERX; SCHRAUWEN, 2012).

A capacidade antioxidante *in vitro* do RSV é conhecida por ser potente e eficiente. Embora a maioria das evidências seja *in vitro*, Baxter (2008) relata que o RSV é mais ativo que a vitamina E e a vitamina C na ação contra os danos causados

por estresse oxidativo, induzido pelo peróxido de hidrogênio e radiação ultravioleta, em culturas de fibroblastos e queratinócitos.

A avaliação da atividade antioxidante do RSV comprova-se pela neutralização e inibição de espécies reativas de oxigênio, por meio de experimentos, como o DPPH• (2,2-difenil-1-picrilhidrazila), ABTS•+ (2,2-azino-bis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato), *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC)², sistema de co-oxidação do β-caroteno/ácido linoléico, FRAP (poder antioxidante na redução do ferro), TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), geração de radicais livres (AAPH), catalase, dismutase superoxidase e tiorredoxina redutase (LEPHART; SOMMERFELDT; ANDRUS, 2014; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019).

O DPPH é um dos principais ensaios que determina a atividade antioxidante das substâncias. Quando um composto antioxidante está em contato com o DPPH, o seu elétron livre é convertido em um par de elétrons e a cor do meio reacional muda de roxo para amarelo. DPPH é um radical livre estável e aceita um radical de elétrons ou hidrogênio do composto antioxidante para se tornar uma molécula diamagnética estável, reação registrada espectrofotometricamente, que diminui a absorbância a 517 nm (DUARTE-ALMEIDA, 2006; PIRES *et al.* 2017).

2.3 Radiação solar

O sol libera uma grande quantidade de energia na forma de onda eletromagnética com comprimentos de onda, frequência e níveis de energia divergentes. Os comprimentos de ondas entre 100 e 400 nm correspondem a 7% da radiação solar que chega à superfície da pele. É uma fonte de energia indispensável para a sobrevivência dos seres vivos, participando, direta ou indiretamente, da maior parte dos ciclos de vida por meio da luz visível (5%), da radiação infravermelha (50%) e da luz UV (45%) por ele emitida (RIBEIRO, 2004).

A luz ultravioleta (UV) divide-se em 3 (três) bandas de comprimento de onda, cada uma atuando de modo específico (MONTAGNER; COSTA, 2009), denominada:

- UVC (200 a 290 nm) quase absorvida totalmente pela camada de ozônio e que não causa alterações relevantes à pele.

² Traduzido de forma livre para capacidade de absorção dos radicais oxigenados.

- UVB (290 a 320nm), que é mais absorvida na epiderme e afeta predominantemente os queratinócitos. Gera espécies reativas de oxigênio (ERO), porém, sua principal ação é a indução direta de dano ao DNA. É absorvida pelo DNA e provoca sua mutação. Essa interação cria fotoprodutos diméricos, como pirimidinas, que podem estar relacionadas a lesões cutâneas pré-malignas (MONTAGNER; COSTA, 2009).
- UVA (320 a 400nm) é uma onda mais longa que penetra de modo mais profundo e atinge queratinócitos da epiderme, bem como fibroblastos da derme (MONTAGNER; COSTA, 2009). Ela age indiretamente por meio da geração de ERO que atua na ativação de fatores envolvidos na transcrição do DNA. Esse processo resulta em mutações no DNA mitocondrial.

Esse espectro solar está demonstrado na Figura 3, na sequência:

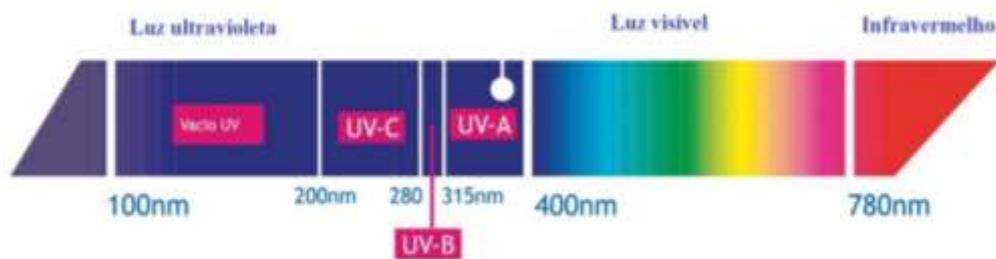


Figura 2 Espectro solar terrestre
Fonte: Souza (2011)

Indivíduos expostos à radiação UV com fototipos mais altos apresentam pouca ou nenhuma alteração no DNA de células da epiderme basal, suprabasal e derme superior, quando comparados àqueles de pele mais clara, expostos pelo mesmo período de tempo e intensidade à radiação UV (DRENO *et al.*, 2008; PINTO, 2014; ROSA, 2018).

O termo fototipo é utilizado para denominar a pigmentação da pele, cujas características são determinadas pelo estrato córneo da epiderme, quantidade de melanina, dentre outros fatores que indicam a maior ou menor tolerância do indivíduo à exposição solar. A maioria dos estudos utiliza a classificação de Fitzpatrick, conforme se apresenta no quadro 2.

Quadro 2 Classificação de Fitzpatrick

Fototipos – Classificação de Fitzpatrick				
Fototipo	Pele	Sensibilidade a Raios UV	Eritema	Bronzeado
I	Branca	Muito sensível	Sempre	Nunca
II	Branca	Muito sensível	Sempre	Às vezes
III	Branca à morena clara	Sensível	Moderado	Moderado
IV	Levemente escura	Moderadamente sensível	Pouco	Sempre
V	Escura	Minimamente sensível	Raro	Sempre
VI	Negra	Insensível ou menos sensível	Nunca	Raramente devido à hiperpigmentação

Fonte: Geraldo e Maruno (2016)

Além das proteções enzimáticas e não enzimáticas contra os raios UV, há outras formas de proteção natural, como a produção de suor, da queratina e de melanina. O ácido urocânico, presente no suor, possui alta capacidade de absorção de energia nessa mesma faixa de UV (PINTO, 2014). A queratina é uma proteína produzida pelos queratinócitos, que promove espessamento da camada córnea com objetivo de absorver parte da radiação incidente. A melanina constitui o principal mecanismo de defesa contra a radiação solar e está relacionada diretamente com a pigmentação da pele (MANSUR, 2011; PINTO, 2014).

2.4 Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano que apresenta uma área de superfície entre 1,5 a 2m². É complexa e possui múltiplas estruturas e tipos celulares, sendo constituída por 3 (três) camadas: epiderme, derme e hipoderme (ROLIM; PERREIRA; ESKELSEN, 2013).

A epiderme é a camada mais superficial, responsável por conferir uma barreira protetora para o corpo. A camada intermediária, derme, é constituída por fibras colágenas e elastina, em que se encontram apêndices cutâneos, como glândulas sebáceas, sudoríparas e os folículos pilosos. A hipoderme é a camada mais profunda, formada principalmente por células adiposas, como podemos observar na Figura 4. Ela está em contínua renovação por meio da atividade das células em suas camadas mais profundas e suas células podem se dividir em centenas de milhares de vezes durante a vida (ALVES, 2015; ROLIM; PERREIRA; ESKELSEN, 2013; ROSA, 2018).

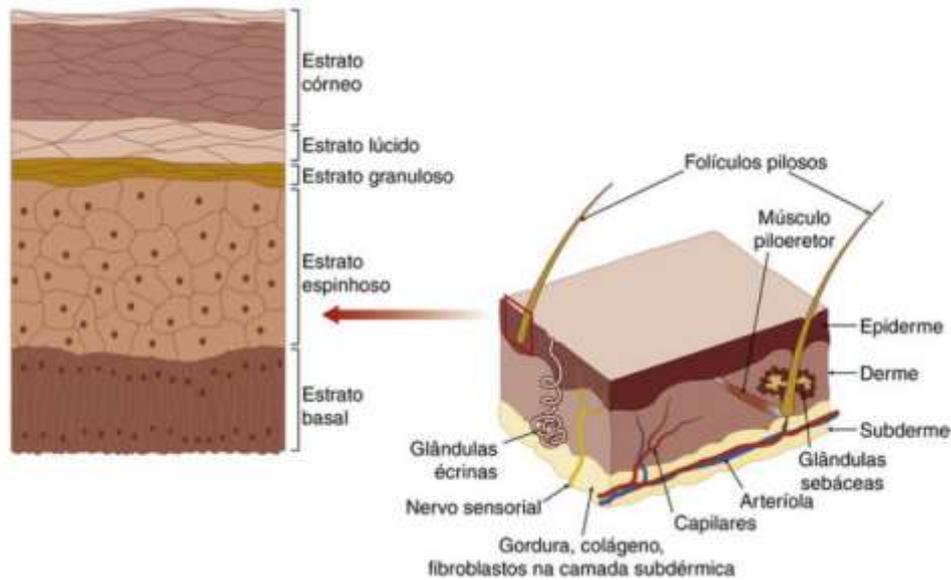


Figura 4 Estrutura da pele
 Fonte: Rang, Dale e Ritter (2016)

Com o envelhecimento, a pele sofre alterações, por fatores intrínsecos e extrínsecos, que modificam seu aspecto. O envelhecimento intrínseco é o envelhecimento cronológico da pele, associado às características genéticas de cada indivíduo (GERALDO; MARUNO, 2016; MONTAGNER; COSTA, 2009). O fator extrínseco é causado pela exposição a fatores externos ambientais, como radiação ultravioleta, poluição, hábitos sociais, a exemplo de consumo de álcool, tabaco, poucas horas de sono e fatores relacionados à baixa ingestão de antioxidantes (ALVES, 2015).

2.5 Fotoenvelhecimento

O principal fator ambiental que provoca o envelhecimento da pele humana é a radiação UV do sol; a exposição repetida a essa radiação é denominada fotoenvelhecimento (ALVES, 2015; GERALDO, MARUNO, 2016). Durante a juventude, a pele possui defesas biológicas de proteção intactas, antioxidantes enzimáticos (glutathiona peroxidase; catalase, metionina-redutase e superóxido-dismutase) e não enzimáticos (vitaminas, minerais, cofator e polifenóis), não permitindo o surgimento de alterações celulares (PINTO, 2014). Porém, esse é um processo cumulativo em que os mecanismos de defesa não conseguem mais reverter os danos e começa a surgir uma desorganização no metabolismo do colágeno,

reduzindo sua produção e aumentando sua degradação. Ao Quadro 3 demonstra as alterações cutâneas provocadas pelos fatores intrínsecos e pelos extrínsecos (ALVES, 2015; ROSA, 2018).

Quadro 3 Alterações cutâneas geradas pelos os fatores intrínsecos e pelos extrínsecos do fotoenvelhecimento

Alterações na pele	Envelhecimento intrínseco (Cronológico)	Envelhecimento extrínseco (Fotoenvelhecimento)
• Rugas	Finas	Profundas
• Camada Córnea	Inalterada	Afinada
• Células displásicas	Poucas	Muitas
• Fibras de colágeno	Pequena alteração no tamanho e organização	Grande alteração no tamanho e organização
• Fibras elásticas	Reorganizadas	↑ produção e ↓ degeneração
• Folículo capilar	↓ número e afinamento	↓ número e estrutura: perda capilar
• Melanócitos	normal	↓ número e melanina
• Glândulas sebáceas e sudoríparas	↓ número	↓ número: pele seca
• Junção dermoepidérmica	leve achatamento	importante achatamento
• Microvasculatura	aréa reduzida	Telangiectasias, equimose, infiltrado inflamatório perivascular
• Alterações benignas	ceratose seborreica	ceratose seborreica
• Alterações pré-malignas	-	ceratose actínica
• Alterações malignas	-	carcinoma basocelular carcinoma espinocelular

Fonte: Montagner e Costa (2009)

O fotoenvelhecimento tem como fatores o fototipo e o tempo que o indivíduo se expõe à radiação solar (GERALDO; MARUNO, 2016).

Os sinais clínicos associados ao fotoenvelhecimento são determinados por múltiplas modificações morfofuncionais da epiderme e da derme, de acordo com a pessoa e com o grau do fotoenvelhecimento (DRENO *et al.*, 2008; PINTO, 2014). Alguns exemplos, segundo Pinto (2014), são:

- Elastose: a camada de colágeno encontra-se destruída e há uma acumulação excessiva de elastina, podendo desenvolver algumas fibras elásticas anormais, o que acarreta a perda de firmeza da pele.
- Ptose: local em que ocorre a modificação do formato do rosto, devido, principalmente, à gravidade. A alteração da textura da pele, pela perda dos fatores de sua nutrição natural, conduz à perda de seu brilho.
- Rugas: inicialmente, apresentam-se finas e, progressivamente, vão se aprofundando. São consequências de 2 (dois) processos: os movimentos musculares e a diminuição do tecido adiposo da pele.
- Discromia marcada: sendo hipo ou hiperpigmentação e lesões que surgem na epiderme.
- Telangiectasia: processo que acarreta pequenos vasos sanguíneos dilatados próximos da superfície da pele ou da membrana das mucosas.
- Hiperqueratoses: lesões pré-cancerígenas que podem evoluir para carcinoma.

2.6 Avaliação da proteção UVA e UVB

Os protetores solares denominados fotoprotetores surgiram após a descoberta de substâncias capazes de proteger a pele contra a radiação UVB, porém, a pele precisava ser protegida também contra a radiação UVA. Por conta disso, aumentaram as pesquisas relativas sobre as possíveis substâncias que teriam essa função para minimizar o risco de câncer, reduzindo o acúmulo de todas as lesões ocasionadas pela radiação UV, além de prevenir o fotoenvelhecimento (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007).

Segundo Velasco *et al.* (2011), os fotoprotetores são divididos em 2 (duas) classes:

- Inorgânicos (físicos): formam uma camada protetora sobre a pele com capacidade de refletir ou dispersar a radiação ultravioleta; e

- Orgânicos (químicos): reduzem a quantidade de radiação, absorvendo os raios solares de um ou mais comprimentos de onda específicos, sendo o grau de absorção dependente da concentração e da substância utilizada, transformando-os em outro tipo de energia.

O Fator de Proteção Solar (FPS) foi uma normatização proposta pelo *Food and Drug Administration* (FDA), no ano de 1978, em que se mediu a razão entre a dose mínima de radiação capaz de produzir um eritema (DME)³, expressa em KJ/min, na pele protegida e não protegida pelo produto, por meio de um simulador solar de radiação ultravioleta (ssUVR). O teste do FPS pode ser realizado *in vitro* ou *in vivo*. Este último requer 20 voluntários humanos sadios com diferentes tipos de pele (VELASCO *et al.*, 2011; SCHALKA; REIS, 2011; HÜBNER, 2017), como descrito na Equação 1:

$$\text{Eq. (1) } FPS = \frac{\text{DME na pele protegida por filtro solar}}{\text{DME na pele desprotegida}}$$

Equação 1 Cálculo Fator de Proteção Solar
Fonte: Velasco *et al.* (2011)

O FPS corresponde à quantidade de DME a que uma pessoa pode expor-se, quando está ao sol, sem desenvolver o eritema, isto é, a relação entre a quantidade de energia ultravioleta necessária para produzir uma DME na pele protegida e a energia requerida para produzir uma DME na pele não protegida. Por exemplo: para uma pessoa desenvolver eritema, ela precisa ficar exposta ao sol por 15 minutos sem usar nenhum produto. Com um protetor FPS 15, ela terá esse tempo prolongado para 15 vezes, ou seja, 15 minutos multiplicados por 15 igual a 225 minutos (VELASCO *et al.*, 2011).

Os métodos *in vivo* são oficialmente adequados e aceitos em vários países, porém, cada indivíduo pode apresentar um tempo para formação de eritema. Dessa maneira, os testes podem ter variação e dificultar a análise de controle de qualidade de cada lote posto à disposição da população (ROSA, 2018; SCHALKA; REIS, 2011).

Os métodos *in vitro* apresentam vantagens devido à rapidez de execução, ao baixo custo, à reprodutibilidade e à não necessidade de voluntários. Os mais usados são baseados em técnicas de análises espectrofotométricas, que envolvem medidas

³ Dose mínima de radiação capaz de produzir um eritema mínimo.

de transmissão ótica na região UVB, em que são utilizadas soluções diluídas em etanol, metanol e isopropanol (ADAD, 2007; SAYRE; DOWDY; MARLOWE, 2008). Para avaliação da proteção UVA, existem métodos específicos, 2 (dois) deles *in vivo*: o *Persistent Pigment Darkening* (PPD)⁴, que se baseia na pigmentação após a exposição longa da radiação UVA (2 a 4 horas); e o que envolve o cálculo de *Immediate Pigment Darkening* (IPD)⁵, isto é, o escurecimento transitório da pele (imediate, mas por curto período), no qual ocorrem mudanças estruturais nos melanócitos e queratinócitos e uma modificação química da melanina pré-existente (VELASCO *et al.*, 2011).

2.7 Cosméticos antioxidantes com resveratrol

A maioria dos cosméticos obtidos por compostos antioxidantes têm capacidade de neutralizar radicais livres responsáveis pelo envelhecimento da pele. Existe uma infinidade de laboratórios que disponibilizam ativos, patenteados ou não, derivados de compostos fenólicos que prometem preenchimento de rugas, despigmentação, prevenção e melhora dos sinais da idade; alguns deles têm a capacidade de bloquear raios UV, como no caso do *Polypodium leucotomos* e do RSV (ALLEMANN; BAUMANN, 2008).

A administração tópica de antioxidantes, para ser efetiva, necessita de uma formulação adequada, pois eles são instáveis, visto que o RSV pode ser convertido da forma *trans* para *cis* pelo contato de luz visível, radiação e aumento de temperatura. Outro fator é a capacidade da molécula atingir seu alvo, devido ao seu tamanho, estrutura, polaridade e lipofilicidade, antes de degradar ou ser metabolizado (ALVES, 2015; PINTO, 2014).

A liberação tópica do RSV representa uma alternativa à administração oral, pois possui rápida metabolização. Estudos de cientistas da universidade *McGill* e *L'Oreal* apresentaram resultados da sua capacidade de permeação por meio de sítios de ligação, localizados na epiderme (BAXTER 2008; RATZ-ŁYKO; ARCT, 2019).

O mercado possui diversos produtos com o RSV na composição, mas a maioria apresenta outros antioxidantes e/ou ativos firmadores. Os estudos são

⁴ Traduzido de forma livre para escurecimento persistente do pigmento.

⁵ Traduzido de forma livre para escurecimento imediato do pigmento.

predominantemente realizados pelas indústrias e, por não serem de forma isolada, acabam gerando dúvidas no que se relaciona à capacidade do RSV de exercer essa ação antioxidante por via tópica.

2.8 Revisão sistemática

A Prática Baseada em Evidência (PBE) tem sido definida como o uso metódico, abrangente e seguro das melhores e atuais evidências de pesquisa na tomada de decisões clínicas sobre o cuidado de pacientes. A publicação dessas pesquisas não garante que foram bem desenvolvidas, sendo assim, é necessária uma avaliação acurada da sua validade e da aplicabilidade clínica dos resultados (URRA MEDINA; BARRIA PAILAQUILEN, 2010).

Uma revisão sistemática (RS) é a busca por evidências resultantes de estudos primários coordenados para responder uma questão específica de pesquisa. Essas pesquisas são realizadas por meio de uma definição da estratégia de busca, da busca em bases de dados confiáveis, da seleção e da triagem dos estudos, da coleta dos dados, da análise e da apresentação dos dados e da síntese dos dados. A revisão de literatura deve ser ampla, neutra e reprodutível para obter uma visão geral e confiável. Seus processos para formulação estão demonstrados na Figura 5 (HIGGINS; THOMAS, 2019).

Orientações sobre como realizar uma RS são encontradas no *Cochrane Handbook*. A *Cochrane* é uma organização sem fins lucrativos, formada por profissionais da área da saúde, que tem por objetivo reunir evidências geradas por investigações científicas e torná-las úteis para a tomada de decisões em saúde (BRASIL, 2012).

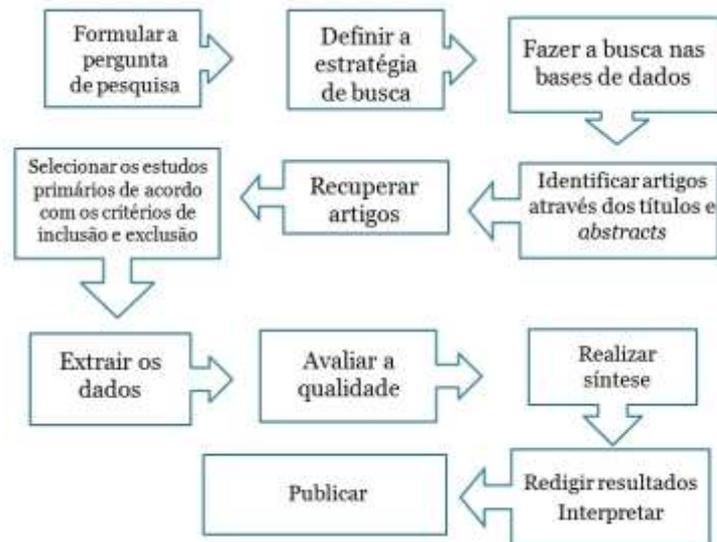


Figura 3 Processo da Revisão Sistemática
Fonte: Sampaio e Mancini (2007)

Há hierarquias para indicar a força da evidência; o propósito dessa categorização foi estabelecer quais seriam os estudos válidos para nortear uma conduta e o peso de cada um deles. Essa hierarquia norteia os critérios de classificação de níveis de evidência para diferentes tipos de estudo, como prognósticos, diagnósticos, terapêuticos, estudos de prevalência e de análise econômica, conforme se apresenta na Figura 6 (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

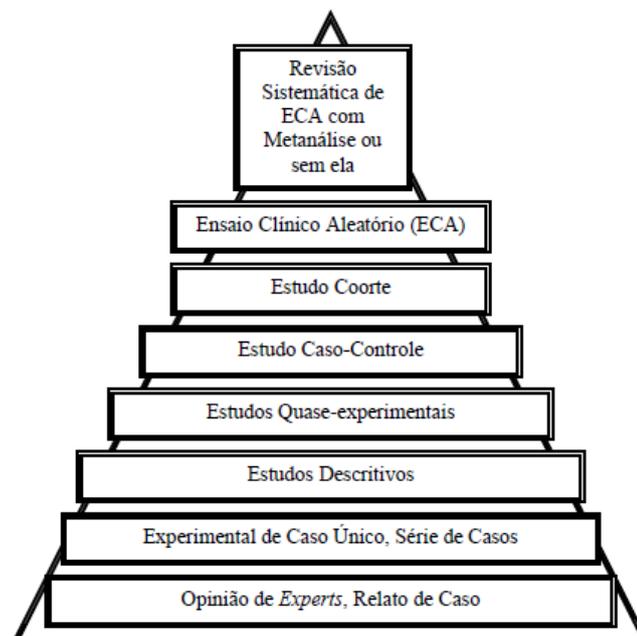


Figura 4 Hierarquia da evidência
Fonte: Sampaio e Mancini (2007)

Há críticas em relação às limitações desse modelo sistemático e de como os profissionais podem interpretá-lo. Sabe-se que a qualidade da evidência se associa ao tamanho amostral. Por isso, quando nos deparamos com patologias raras, recém-descobertas ou situações nas quais a randomização não é um processo ético, necessitamos utilizar evidências consideradas fracas (MURAD *et al.*, 2016). Dessa forma, foi proposta uma nova pirâmide de evidência, disposta na Figura 7.

A primeira modificação foi retirar as linhas retas, que separam os projetos de estudo em linhas onduladas, abordagem do Grupo de Trabalho de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (GRADE) de classificação para cima e para baixo, com base nos vários domínios da qualidade da evidência. A segunda modificação foi remover as revisões sistemáticas do topo da pirâmide e usá-las como uma lente por meio da qual outros tipos de estudos devem ser vistos (MURAD *et al.*, 2016).

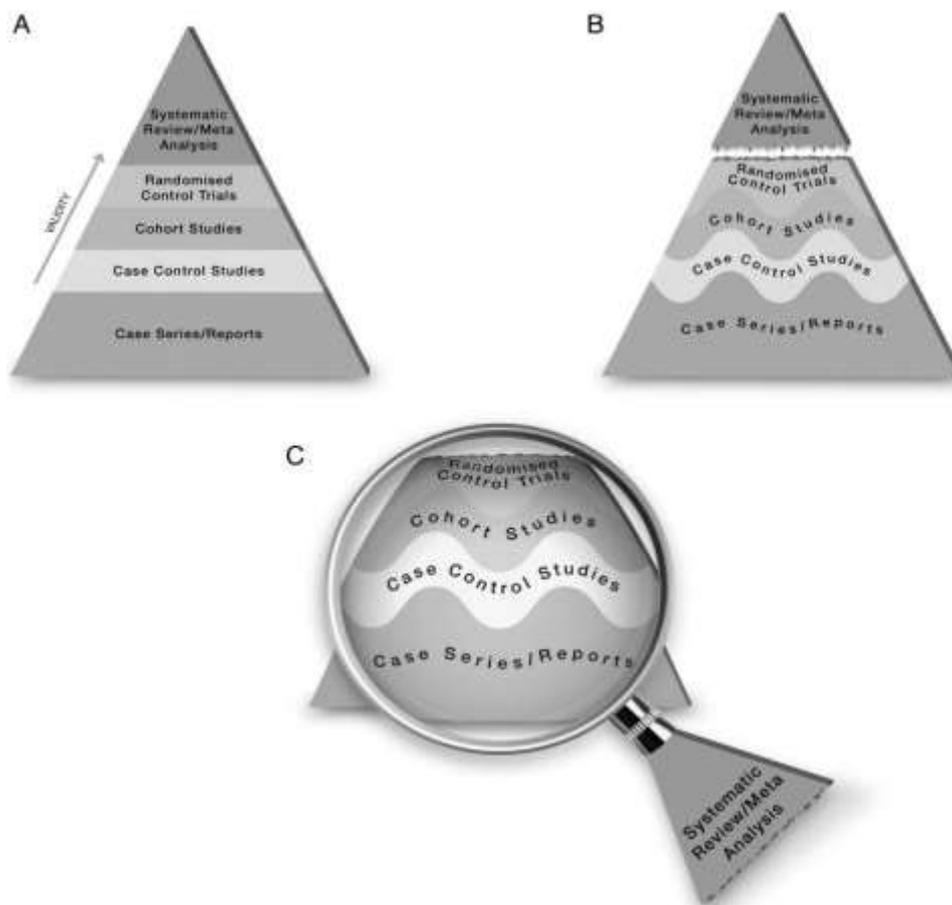


Figura 5 Nova proposta de hierarquia da evidência
Fonte: Murad *et al.* (2016)

O Brasil conta com um manual chamado “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados”, disponibilizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). Segundo ele, os critérios que deverão ser utilizados na elaboração dos resultados serão:

1. Apresentar tabela com características de base relevantes dos estudos incluídos;
2. Apresentar fluxo de seleção dos artigos;
3. Determinar os parâmetros estatísticos adequados à revisão;
4. Explorar as fontes de heterogeneidade das metanálises, se aplicável;
5. Avaliar o viés de publicação da RS, se aplicável.

Outra diretriz criada para a elaboração da RS é denominada pelas recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que inclui uma lista para a verificação de 27 itens, devidamente descritos e exemplificados, além de um diagrama de fluxo, dividido em 4 (quatro) fases. Os 27 itens guiam os autores de revisões sistemáticas sobre as informações que devem ser claramente descritas no manuscrito, incluindo instruções específicas para o título, resumo, métodos, resultados e apoio financeiro (BRASIL, 2012).

2.8.1 Risco de viés dos estudos

A qualidade dos estudos individuais é de óbvia importância para a RS e influencia a magnitude dos resultados; se a qualidade do material primário não for adequada, isso pode falsear e tornar não verdadeiras as suas conclusões (HIGGINS; THOMAS, 2019). A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos em uma revisão sistemática é importante, independentemente do desenho do estudo primário. Em estudos observacionais, pode se tornar mais difícil a sua realização (BRASIL, 2012).

Estudos clínicos podem ser corrompidos ocasionalmente de várias formas: na casualização, no mascaramento do tratamento alocado, na geração aleatória da sequência de números randômicos, na análise ou, ainda, quando não se implementa o mascaramento tipo duplo cego (GUYATT, 2011).

Metanálise é uma análise estatística que combina os resultados de 2 (dois) ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito. Uma RS não necessariamente precisa apresentar uma metanálise. Ao contrário: em casos de

poucos estudos clínicos randomizados, não é apropriado que seja realizada, pois pode gerar conclusões errôneas (BRASIL, 2012).

Nem sempre conseguimos encontrar ensaios clínicos randomizados de um determinado tema. Por isso, não é possível desenvolver uma metanálise e, para isso, são necessários métodos de análise padronizados para avaliar tais ensaios.

Há diversas escalas disponíveis para a avaliação da qualidade, como a avaliação de risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de colaboração *Cochrane*, Qualidade de estudos farmaeconômicos, Metanálise de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE), *Check-list Downs Black*, Escala PEDro da *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), dentre outras (BRASIL, 2012).

Estudos não randomizados, incluindo estudos de caso-controle e de corte, podem ser desafiadores para serem implementados e conduzidos. A avaliação da qualidade desses estudos é essencial para uma compreensão adequada. A Escala Newcastle-Ottawa (NOS) é uma colaboração contínua entre as Universidades de Newcastle, Austrália e Ottawa, no Canadá. Ela foi desenvolvida para avaliar a qualidade de estudos não randomizados com seu *design*, conteúdo e facilidade de uso direcionados para a tarefa de incorporar as avaliações de qualidade na interpretação de resultados metanalíticos (BRASIL, 2012).

Os **estudos experimentais** em animais (estudos pré-clínicos) têm como objetivo testar a segurança e/ou eficácia dos tratamentos a serem utilizados na assistência à saúde humana. Os ensaios clínicos são realizados majoritariamente no processo de desenvolvimento de novos medicamentos; na Figura 8, observamos as fases dos estudos pré-clínicos e clínicos (QUENTAL; SALLES, 2006).

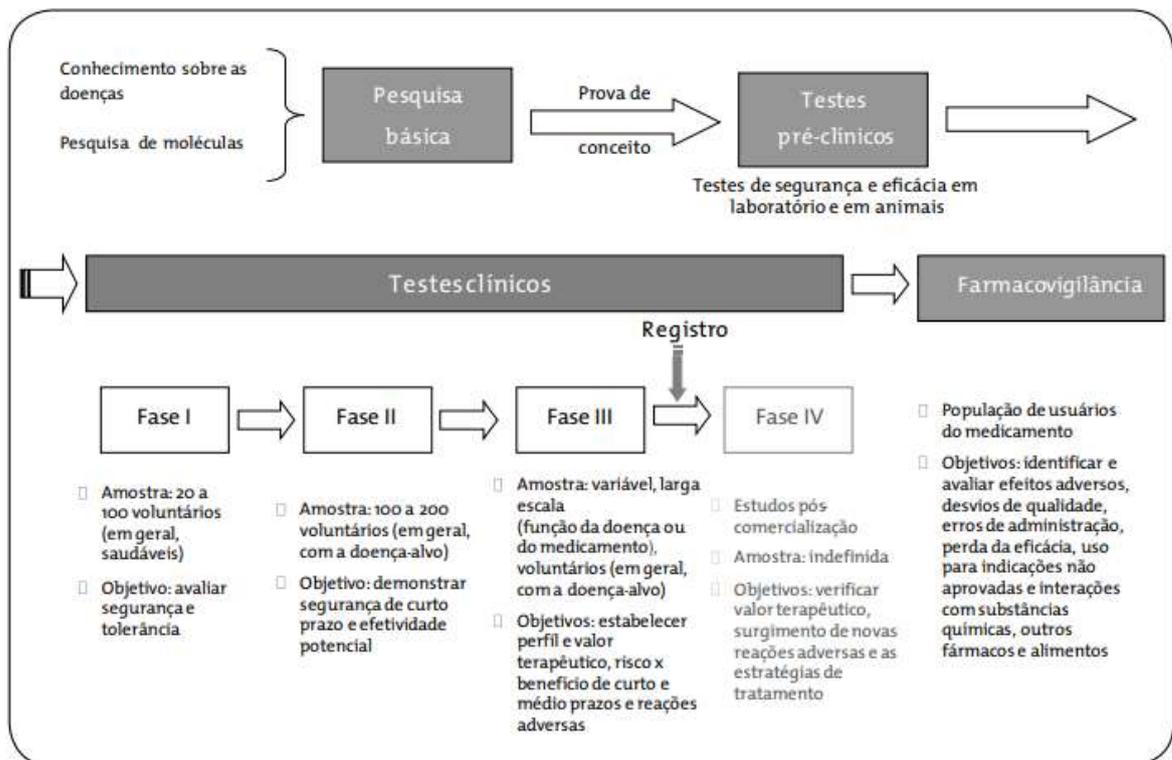


Figura 6 Fases do processo de P&D farmacêutico

Fonte: Gomes *et al.* (2012)

Resumir as evidências disponíveis em uma RS é menos comum no campo de experimentos com animais de laboratório do que em ensaios clínicos (SANDERCOCK; ROBERTS, 2002). Para isso, alguns aspectos do processo de RS precisam ser adaptados às características dos estudos de intervenção em animais (HOOIJMANS *et al.*, 2014). Algumas diferenças entre esses 2 (dois) tipos de estudos podem ser observadas no Quadro 4.

A ferramenta do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação de Animais de Laboratório (SYRCLE) é baseada na ferramenta *Cochrane* RoB e foi ajustada para aspectos particulares de viés que desempenham um papel nos estudos de intervenção em animais (HOOIJMANS *et al.*, 2014).

Para a avaliação de estudos em células, não há ferramenta ou *check-list* publicados até o momento.

Quadro 4 Principais diferenças entre ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos de intervenção em animais

Ensaio clínico randomizado	Estudo de intervenção em animais
Objetivo: demonstrar eficácia clínica	Objetivo: entender os mecanismos da doença, sugerir estratégias de intervenção (orientar os ensaios clínicos),

	examinar a eficácia potencial, a segurança e a toxicidade das intervenções
Doença naturalmente presente	Doença frequentemente induzida (com semelhança clara / insuficiente com a condição humana)
O momento da aplicação da intervenção em relação ao início da doença é muitas vezes heterogêneo	A intervenção é frequentemente aplicada em um momento conhecido em relação ao estado da doença induzida
Muitas vezes, um grupo heterogêneo de pacientes (por exemplo, estilo de vida e comorbidades)	Frequentemente, uma população de estudo consideravelmente homogênea (por exemplo, condições de moradia comparáveis / controladas e características dos animais, como antecedentes genéticos, gênero e presença de comorbidades)
Tamanho da amostra relativamente grande (comparado com estudos em animais)	Tamanho da amostra relativamente pequeno (em comparação com os ensaios clínicos randomizados) e cálculos do tamanho da amostra frequentemente não relatados
Em geral, validade interna relativamente alta devido à randomização e cegamento (em comparação com estudos em animais)	Em geral, baixa validade interna (comparada aos ECRs)
	Por exemplo, ainda não é uma prática padrão para:
	-Randomizar a alocação do animal para os grupos de intervenção e controle - Pessoal cego e avaliadores de resultados
Os pacientes podem ser cegos para o tratamento em muitas situações.	Os animais não podem e não precisam ser cegados para tratamento.
Validade externa relativamente alta (extrapolação dentro de uma espécie)	Validade externa relativamente baixa (extrapolação entre espécies diferentes)
Equipes relativamente grandes envolvidas	Equipes relativamente pequenas envolvidas
As equipes de intervenção geralmente são diferentes das equipes de avaliação de resultados.	Um pesquisador é frequentemente responsável pela alocação e administração do tratamento, avaliação de resultados e análise de dados.
Em geral, nenhum dado post mortem	Em geral, material post-mortem disponível
	Os animais são frequentemente sacrificados no final do experimento.
Os resultados geralmente são relevantes para o paciente (em comparação com estudos em animais)	Os resultados geralmente são resultados substitutos e ainda são difíceis de traduzir para o cenário clínico, mesmo que similares aos resultados clínicos.
Diretrizes claras para relatórios e qualidade metodológica	Diretrizes em desenvolvimento para relatórios e qualidade metodológica

Fonte: Hooijmans *et al.* (2014)

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios *in vitro* e *in vivo* de evidências científicas sobre a atividade antioxidante do resveratrol em preparação de uso tópico como preventiva ao envelhecimento da pele. O presente trabalho utilizou a diretriz PRISMA como base para o desenvolvimento da RS.

3.2 Critérios para levantamento bibliográfico

O projeto baseou-se em artigos publicados em um período que abrangeu janeiro de 1999 até março do ano de 2020, ou não publicados, sem restrição de idioma (exceto aqueles cujos caracteres não fossem romanos), de estudos do uso tópico resveratrol como antioxidante e fotopreventivo em animais, células e humanos.

3.3 Procedimentos para seleção de materiais bibliográficos

A pesquisa utilizou arquivos virtuais de bases de dados: *Cochrane*, *Scielo*, *Science Direct*, *Pubmed*, *Web of Science* e *Scopus*, buscas manuais em artigos de revisão e/ou artigos não publicados e literatura cinza, isto é, teses e trabalhos de acesso em todos os níveis da educação superior, informes técnicos ou institucionais e publicações periódicas locais de pouca distribuição. Para a busca e recuperação dos trabalhos, foram utilizados os seguintes descritores como estratégias de busca: Mesh terms: “Antioxidants” AND Supplementary concept: “Resveratrol” OR “Trans-Resveratrol” AND “Photoaging”. Os dados encontrados nas bases de dados foram avaliados por meio de *softwares* gerenciadores de bibliografias para publicação de artigos científicos. Os descritores apresentam-se completos no apêndice 1.

3.4 Critérios de inclusão

Os artigos recuperados foram analisados por meio dos títulos e resumos e avaliados para atender o critério de inclusão preestabelecido, sendo ele, publicações com ensaios *in vitro* e *in vivos* em comorbidades na pele, e tratamento exclusivo de resveratrol por via tópica como antioxidante.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas as publicações que apresentaram pelo menos um dos seguintes critérios:

- Associação de RSV com suplementos antioxidantes na formulação do estudo;
- Estudos farmacotécnicos ou com outros desenhos metodológicos diferentes do interesse da pergunta que definiu este trabalho.

3.6 Triagem e extração dos dados

A avaliação dos títulos, resumos e artigos na íntegra foram realizadas por 2 (dois) revisores (B.A.S.M. e S.E.S.) e as dúvidas foram resolvidas com auxílio do terceiro revisor (S.B.). Os dados foram extraídos em tabelas pré-elaboradas no *Microsoft Office Word*. Os dados coletados consistiram nas referências, data de publicação do estudo, país de origem da pesquisa, objetivo, métodos de análise e resultados do estudo.

3.7 Avaliação da qualidade dos estudos e risco de viés

A ferramenta SYRCLE contém as seguintes categorias de avaliação: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés. 10 (dez) perguntas são aplicadas aos artigos incluídos na revisão sistemática, cujas respostas podem ser “SIM”, o que indica baixo risco de viés, “NÃO”, o que indica alto risco de viés, e “INCERTO”, o que indica risco de viés incerto. Não é recomendado calcular o escore somatório de cada estudo individual por essa ferramenta (HOOIJMANS *et al.* 2014).

Na ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane, os estudos são avaliados nos domínios: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Na avaliação de viés de seleção, à randomização e o sigilo desta alocação são julgados. Para o viés de performance e detecção, o cegamento dos participantes do estudo, dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos são os fatores avaliados. O viés de atrito é analisado por meio do registro de perdas e desistências; e no viés de publicação é analisada a possibilidade dos dados publicados terem sido selecionados pelo autor (HOOIJMANS *et al.* 2014).

A análise do risco de viés dos estudos incluídos aumenta a confiabilidade nos resultados de uma revisão sistemática. Se os resultados dos estudos primários foram

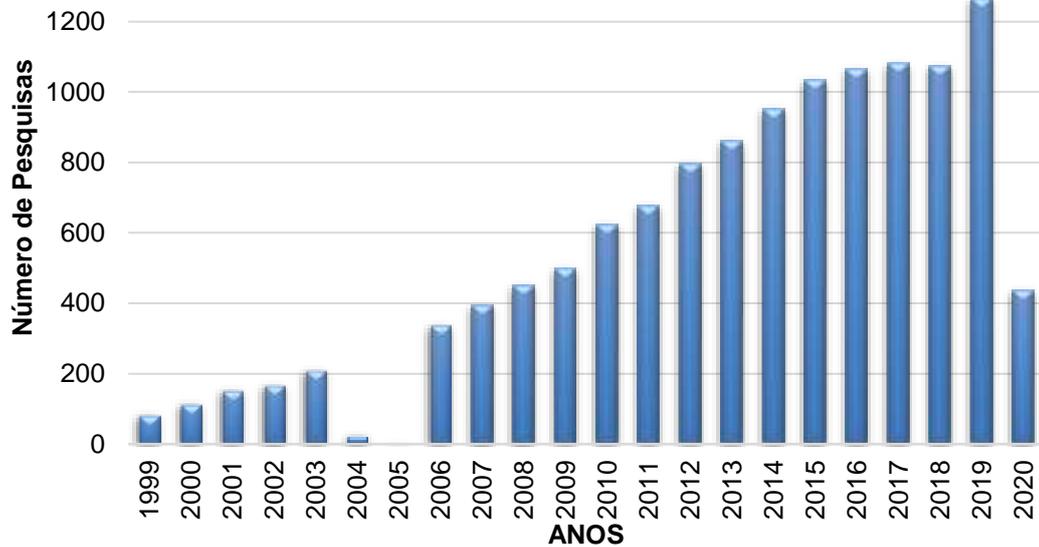
de alguma forma tendenciosos, então o resultado da revisão sistemática não pode ser considerado definitivo e requer estudos futuros com menor risco de viés para se chegar à resposta definitiva à pergunta que motivou a revisão sistemática (BRASIL, 2012; HOOIJMANS *et al.* 2014).

4 RESULTADOS

Os compostos bioativos tiveram maior notoriedade nos últimos 20 anos, destacando que, dentre eles, consta o resveratrol. Entre os anos de 1999 e 2003, os enfoques das pesquisas se concentraram em sua atividade antioxidante, quimioprotetora e anti-inflamatória, utilizando a uva como o principal meio de estudo. Nos anos de 2004 e 2005, houve uma redução significativa das pesquisas: uma possibilidade foram testes realizados pelos pesquisadores David Sinclair e Leroy Creasy, no ano de 2003, que concluíram que o RSV presente em suplementos alimentares, incluindo cápsulas e extratos fluidos, não mostravam atividade biológica, pois não eram produzidos em ambientes herméticos, ao contrário do vinho (LÓPEZ *et al.*, 2003). Outro argumento seria a reavaliação da utilização de animais nos experimentos, de forma mundial, e validação de novos métodos de pesquisa, como experimentos em células (CAZARIN *et al.*, 2004).

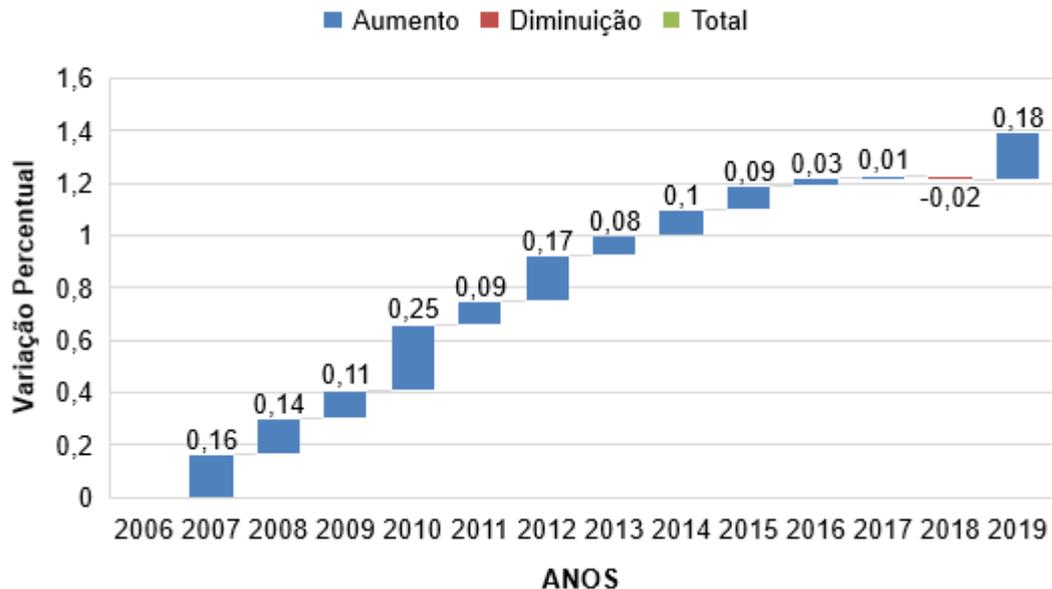
A partir do ano de 2006, as pesquisas retornaram e se mantiveram recorrentes até o presente momento, concentrando-se, ainda, na sua atividade quimioprotetora, anti-inflamatória e antioxidante, mas também incluíram as atividades hipoglicemiantes, cognitivas, fotoprotetoras (via oral e tópica) e despigmentantes. No Gráfico 1, observamos a relação dos artigos indexados, na base de dados PUBMED, nos diversos assuntos sobre o resveratrol, no período de janeiro de 1999 a março de 2020; no Gráfico 2, observamos as variações percentuais do aumento ou diminuição do número de artigos, entre janeiro de 2006 a dezembro de 2019, devido à maior concentração das pesquisas nesse período.

Gráfico 1 Relação do número de artigos científicos indexados na base de dados PUBMED publicados sobre resveratrol, em todas as áreas de pesquisa, nos últimos 21 anos (1999-2020)



Fonte: Pesquisa na PUBMED no mês de março do ano 2020

Gráfico 2 Variação percentual do número de artigos entre 2006-2019



Fonte: Pesquisa na PUBMED no mês de março do ano 2020

4.1 Seleção dos estudos

Por meio das estratégias de busca apresentadas, foram encontrados 714 artigos nas bases de dados. Desses, 29 eram duplicatas, totalizando, ao final, 685

artigos. Após a leitura do título e resumo desses artigos por 2 (dois) revisores, 29 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a leitura na íntegra. Desses, 8 (oito) foram incluídos para a extração dos dados. Na Figura 9, está descrito o processo de seleção dos estudos, conforme os critérios de inclusão e exclusão.

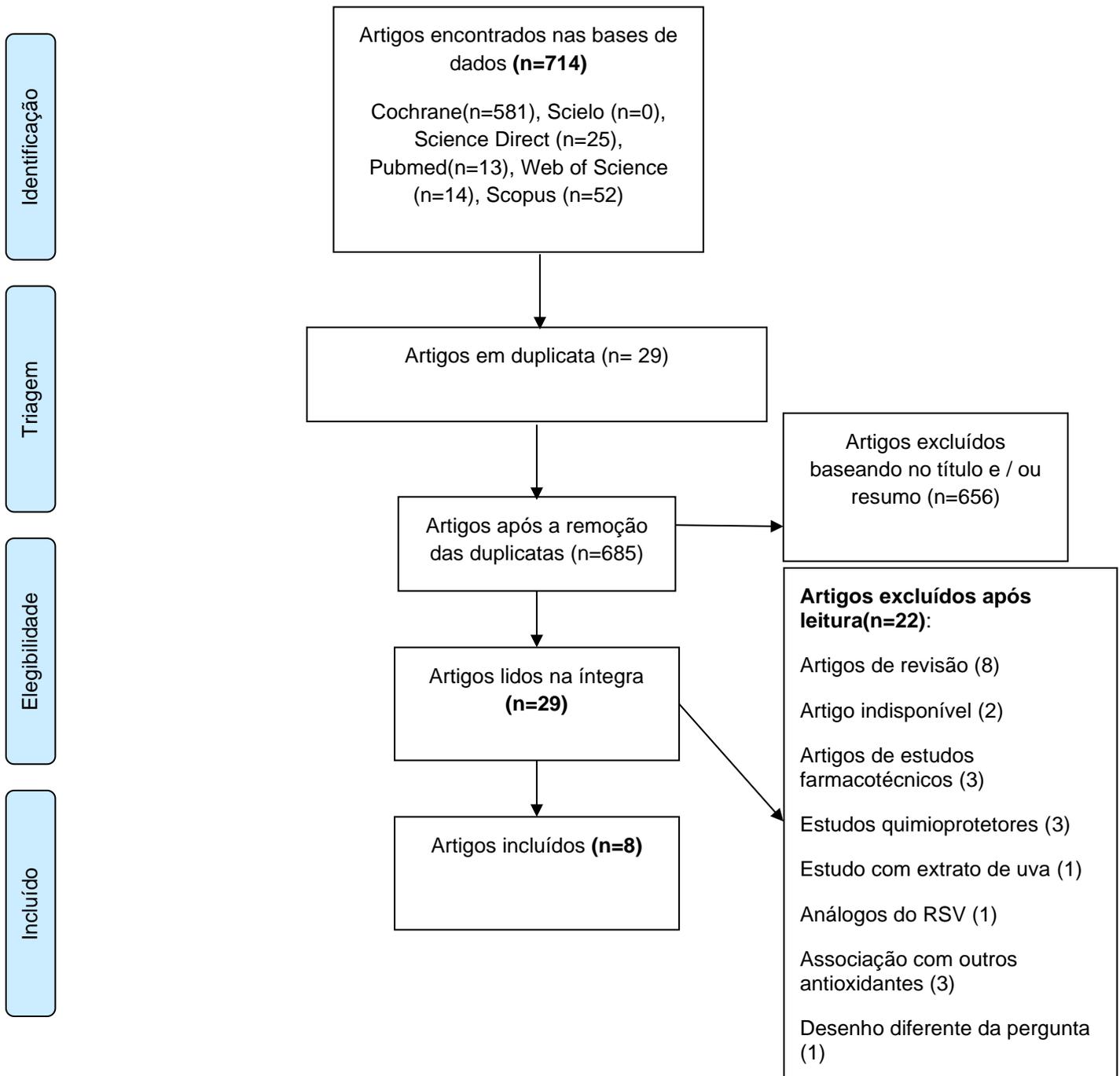


Figura 7 Fluxograma do processo de seleção de artigos

Fonte: Elaborado pela autora

4.2 Estudos excluídos

Após a leitura, na íntegra, dos 22 artigos, 8 (oito) foram excluídos por serem artigos de revisão e não apresentarem dados clínicos do uso tópico do resveratrol e/ou por possuírem maior enfoque no uso oral e em patologias, porém, a partir deles, foram realizadas buscas manuais de estudos experimentais. Dos ensaios clínicos, 1 (um) foi realizado com o extrato concentrado da uva: nesse caso, há uma variedade de compostos fenólicos que exercem a atividade antioxidante, impedindo a validade da atividade do resveratrol em si.

Outras razões para a exclusão dos artigos foram: maior enfoque no desenvolvimento farmacotécnico da formulação (3 publicações), ensaios clínicos por via tópica com finalidade quimioprotetora (3 publicações), estudo com análogos do RSV (1 publicação), associação com outros tipos de antioxidantes tópicos (3 publicações), desenho diferente da pergunta da pesquisa (1 publicação) e indisponibilidade de acesso na íntegra por restrição de acesso aos autores ou por se tratar apenas de um poster de conferência (2 publicações)⁶. Os títulos e autores dos respectivos artigos se encontram no anexo 4.

4.3 Estudos incluídos

Os 8 (oito) artigos incluídos apresentaram os critérios estabelecidos, pois versaram sobre o uso tópico do resveratrol como fator de fotoproteção e/ou contra o fotoenvelhecimento, os quais foram organizados nos Quadros 5, 6 e 7, de acordo com os desenhos da pesquisa.

⁶ Enviamos e-mails, mas houve falha na entrega devido à sua modificação; tentamos acesso aos contatos pelo Researchgate, mas não obtivemos sucesso.

Quadro 5 Estudos experimentais realizados em células relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referência	País	Objetivo	População de Estudo	Desenho da Pesquisa	Resultados
Park e Lee, 2008.	Coreia	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCaT	Incubação da cultura celular por 30 minutos e depois, irradiação de raios UVB a 200 mJ/cm ² .	Diminuição na produção de reativos de oxigênio pela aplicação de RSV.
Fabrocini <i>et al.</i> , 2010.	Itália	Atividade antioxidante na pele	Cultura de células HaCaT	Células HaCaT foram mergulhadas em meio padrão em uma espessura de 60mm e depois de 24h foram tratadas com 25 a 100 mmol de resveratrol por 24 e 48h.	O RSV induz a fosforilação do resíduo Ser-36 do gene p66Shc ⁷ por um mecanismo dose dependente, sendo a concentração de 100mmol um pico de fosforilação em 30 minutos de exposição.
Souer <i>et al.</i> , 2014 ⁸	França	Atividade antioxidante na pele	Queratinócitos humanos normais e pele humana reconstruída receberam concentrações de RSV	RSV nas concentrações de 0,10 ou 20 mM para NHKs e 0,20 e 100 mM para modelo 3D de pele humana. O material biológico foi incubado em 37°C, enriquecido com 5% de CO ₂ por 24h para ensaios de viabilidade e por 16h para outros ensaios.	RSV nas concentrações de 10 e 20 mM levam a indução dos genes NQO1, GPx2 e TXNRD1 nos queratinócitos. Expressão semelhante ocorreu no modelo tridimensional da pele humana reconstruída na concentração de 20 mmol Resveratrol aumenta as concentrações de glutathiona (85% para 10 e 20 mM) nas células queratolíticas e 55% no modelo tridimensional na concentração de 100 mmol.
Lephart; Sommerfeldt; Andrus, 2014.	EUA	Atividade antioxidante na pele	Cultura de células HaCaT	Exposição de células HaCaT ao doador de radical livre de óxido nítrico o SNP.	O RSV aumenta a produção e expressão do gene SIRT 1 ¹¹ em aproximadamente 180% em relação aos controles, estimula células de colágeno tipo I alfa 1 em

⁷Proteína quinase Shc p66 está envolvida com o metabolismo do colágeno e atividades antioxidantes

⁸Pesquisa L'Oreal Research & Development

¹¹ Gene SRT1 é responsável pela expressão de proteínas que aumentam a produção de células de colágeno.

				<p>GRUPO 1: 24h de DMSO (20µL) a 100%</p> <p>GRUPO 2: 1,0% de RSV em DMSO⁹ como veículo¹⁰</p> <p>Grupo 3: cultura de células sem tratamento algum</p>	<p>225%, colágeno tipo III em 230% e colágeno tipo IV em 16%.</p> <p>A aplicação do RSV também estimula a expressão de genes responsáveis pela produção de biomarcadores de antioxidantes, a maioria em 180%.</p> <p>Inibe a expressão de genes responsáveis pelo envelhecimento em média 315%.</p> <p>Aumenta a produção e expressão de genes responsáveis por mecanismos antienvhecimento em cerca de 790%.</p>
Moyano-Mendez <i>et al.</i> , 2013	Itália	Atividade antioxidante	Cultura de células HaCat	Células foram incubadas com PEG ou bCD e tratadas com RSV. Foi adicionado H ₂ O ₂ , tampão PBS e as placas foram colocados em um leitor de microplacas fluorescentes.	Redução significativa da produção de EROs induzida por H ₂ O ₂ , principalmente com associação de bCD.
Zhou <i>et al.</i> , 2018.	China	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCat	Cultura de células passaram por 72h de irradiação de raios UVB 30 (mJ/cm ²) com e sem RSV. Após isso passaram por um tratamento para verificar o índice de apoptose celular por citometria.	O RSV inibiu a indução de apoptose aumentando a expressão de HSP27, reduzindo a produção de proteínas proapoptóticas, tais como p65, Bax e caspase-3 clivada e promovendo a expressão da proteína anti-apoptica Bcl-2 nas concentrações de 2.5, 5, 7.5 e 10 mmol.
Kim <i>et al.</i> , 2019	Coréia	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCat	Células HaCaT foram tratadas com GPE ou RSV por 24 horas. Em seguida foram expostas à irradiação UVB (25 mJ	O tratamento com RSV ou GPE aumentou a expressão de HO-1 e Nrf2 em queratinócitos humanos HaCaT expostos a UVB.

⁹ DMSO: diminui produção de células de colágeno e aumenta a produção de metaloproteinases (MMPs) que influenciam o envelhecimento.

¹⁰ As células tratadas tiveram seus RNAs extraídos e, a partir deles, criou-se uma sequência de cDNA. Quantificação da expressão gênica diferencial /níveis de mRNA via tecnologia de matriz gênica usando culturas equivalentes de pele humana com RSV.

				/ cm ²). Após 24 h, as células foram colhidas com solução de tripsina-EDTA e fracionadas para verificar proteínas nucleares e citoplasmáticas.	
--	--	--	--	--	--

HaCaT: queratinócitos humanos imortalizados; UVB: raios ultravioleta B; RSV: resveratrol ; NQO1: NAD (P) H desidrogenase [quinona] 1; GPx2: glutathione peroxidase 2; TXNRD1: tioredoxina redutase 1 ; SNP:nitroprussiato de sódio ;DMSO: dimetilsulfóxido; bCD: : b-ciclodextrina; H₂O₂: Peróxido de hidrogênio; SIRT 1: sirtuína 1; HSP27: proteína de choque térmico 27; p65: fator de transcrição 65; Bax: regulador apoptótico; Caspase-3: ;Bcl-2: célula-B de linfoma 2; GPE: extrato de casca de uva, HO-1: heme oxigenase 1; Nrf2: fator nuclear eritróide 2.

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 6 Estudos experimentais realizados em animais relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referência	País	Objetivo	População de estudo	Desenho da Pesquisa	Resultados
Afaq <i>et al.</i> , 2003.	EUA	Fotoproteção da pele	Ratos fêmeas, ausência de pelos no local de aplicação	Grupo 1: aplicação de 200 µL de acetona (grupo controle) Grupo 2: 200µL de acetona+25 µmol de resveratrol Grupo 3: aplicação tópica de 200µL de acetona + UVB (180 mJ/cm ² por 30 minutos) Grupo 4: aplicação tópicas de resveratrol 25µmol + 200µL de acetona + 30 minutos de UVB 180 mJ/cm ²	RSV apresentou significativa inibição dos níveis de H ₂ O ₂ sob radiação UVB; (grupo 4 vs grupo 3) Resveratrol reduz a peroxidação de gorduras ¹² (grupo 4 vs grupo 3)

UVB: raios ultravioleta B; RSV: resveratrol; H₂O₂: peróxido de hidrogênio

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 7 Ensaio clínico realizado em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referência	País	Objetivo	População de estudo	Desenho da Pesquisa	Resultados
Moyano-Mendez <i>et al.</i> , 2014	Itália	Atividade antioxidante na pele	Mulheres entre 40 e 70 anos	Aplicação, 1x ao dia, de creme à base de RSV puro ou associado a antioxidantes e a evolução foi	O efeito de um creme contendo trans-resveratrol, isolado ou associado a b-

¹² Avaliação do nível de peroxidação de gorduras também é um mecanismo de geração de reativos de oxigênio.

				feita a partir de critérios de Corneometria (hidratação da pele), colorimetria e elastometria	ciclodextrina(bCD), em pele teve diferentes parâmetros de análise como corneometria, colorimetria e elastometria. Todos os pacientes mostraram uma melhora visível dos sinais de envelhecimento, mas este efeito foi maior foi com a formulação contendo bCD.
--	--	--	--	---	---

RSV: resveratrol; ssUVR; bCD: b-ciclodextrina; UV.

Fonte: Elaborado pela autora

4.4. Avaliação de qualidade e viés dos estudos incluídos

O *Check-List* SYRCLE compreende as seguintes categorias de avaliação: viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outras fontes de viés (HOOIJMANS *et al.*, 2014); possui questões de sinalização, presentes nos anexos, para avaliarmos a qualidade das informações do artigo.

A sugestão oferecida pela Fundação Cochrane para a avaliação da qualidade dos estudos não se materializa em um *check-List* ou em uma escala. A sua abordagem constitui em uma avaliação em vários domínios (*domain-based evaluation*), os quais permitem avaliar a influência dos potenciais vieses nos estudos (por tipos de vieses); assim, cada potencial é avaliado e classificado em: baixo risco, alto risco e risco indeterminado (HOOIJMANS *et al.*, 2014).

As informações contidas no estudo em animais são, na sua maioria, inconclusivas, pois não há descrição sobre aleatorização dos experimentos; não há descrição se houve ocultamento na alocação dos grupos caso e controle; não há dados para determinar se o pesquisador teria conhecimento sobre quais animais recebiam cada tipo de intervenção; não fica evidente se há exclusão de animais na avaliação do desfecho; e não foi realizado relato seletivo de desfechos, cujos resultados foram significativos, porém, há padronização da alimentação e alocação dos animais.

O estudo em humanos também revela incertezas, uma vez que não foi realizado pelo método duplo-cego; não há descrição se houve ocultamento na alocação dos grupos caso e controle; não fica evidência se há exclusão de algum participante na avaliação; e não foi realizado relato seletivo de desfechos, pois tratava-se de mulheres entre 40 e 70 anos e haveria variabilidades. Todavia, havia dados que demonstravam o cegamento dos participantes em relação às amostras do estudo; os desfechos da pesquisa não foram pré-estabelecidos, os quais apresentavam dados livres de outras fontes de vieses.

A escassez de publicações foi o fator que estabeleceu a necessidade do desenvolvimento da RS com estudos de menor nível de evidência, porém, utilizamos, em nossa pesquisa, mais de três bases de dados; não restringimos idiomas; utilizamos as ferramentas adequadas para a avaliação de cada desenho dos estudos; e não selecionamos os desfechos dos estudos incluídos.

A seguir, os Quadros 8 e 9 demonstram, respectivamente, o *Check-List* SYRCLE para estudos em animais e a ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos; ademais, o gráfico 3 evidencia o risco de viés da ferramenta da Cochrane da revisão sistemática.

Quadro 8 Avaliação da qualidade dos estudos, seguindo a escala SYRCLE relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico em animais

Ano/Autor	Viés de seleção			Viés de performance		Viés de detecção		Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
	1	2	3	4	5	6	7			
Afaq et al., 2003	?	S	?	N	?	?	N	?	?	?

S - SIM (baixo risco de viés); N - não (alto risco de viés);? - incerto (risco de viés incerto). 1 - Sequência de alocação: Não há descrição sobre aleatorização; 2- Características de base: Todos os animais receberam o mesmo tipo de dieta e climatização; 3 - Ocultamento da alocação: O artigo não descreveu se houve ocultamento na alocação dos grupos caso e controle; 4 - Alojamento aleatório: os grupos caso e controle foram expostos às mesmas condições; 5 - Cegamento: Não dados para determinar se o pesquisador teria conhecimento sobre quais animais recebiam cada tipo de intervenção; 6 - Avaliação aleatória do desfecho: Nenhum artigo descreveu se a avaliação do desfecho dos grupos caso e controle foi realizada aleatoriamente; 7 - Cegamento: O artigo descreveu quais os grupos que receberam as intervenções; 8 - Resultado do desfecho incompleto: Não fica evidente se há exclusão de animais na avaliação do desfecho; 9 - Relato seletivo do desfecho: Não foi realizado relato seletivo de desfechos cujos resultados foram significativos; 10 - Outras fontes de viés: Não foi possível determinar outras fontes de viés.

Fonte: Elaborado pela autora

Quadro 9 Ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos realizados em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Ano/Autor	Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
	1	2	3	4	5	6	7
Moyano-Mendez et al. (2014)	?	S	N	?	?	S	S

S - SIM (baixo risco de viés); N - não (alto risco de viés); ? - incerto (risco de viés incerto). 1 – Geração da sequência aleatória: Não há descrição sobre aleatorização; 2- Ocultação de alocação: Os recipientes dos cremes foram identificados por letras; 3 - Cegamento de participantes e profissionais: O estudo foi realizado *single-blind*, isto é, houve cegamento apenas dos participantes; 4 - Cegamento de avaliadores de desfecho: Não há dados; 5 - Desfechos incompletos: Não há dados; 6 - Relato de desfecho seletivo: Os desfechos não foram pré-estabelecidos; 7 - Outros vieses: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Fonte: Elaborado pela autora

5 DISCUSSÃO

Nos experimentos, realizados com células HaCaT, os resultados observados são promissores quanto ao efeito antioxidante do RSV, com ênfase em relação à atividade preventiva do fotoenvelhecimento. Esse modelo celular configura uma forma eficiente de reproduzir a pele humana em laboratório, uma vez que preservam as características de células basais (COLOMBO *et al.*, 2017).

Apesar dos diferentes focos de pesquisa de cada experimento analisado, os resultados apontam que o RSV possui atividade antioxidante, quando utilizado por via tópica, demonstrado de diversas formas, tais como a redução da expressão de genes responsáveis pelo envelhecimento cutâneo e o aumento de produção, bem como expressão de genes responsáveis pela produção de colágeno (LEPHART; SOMMERFELDT; ANDRUS, 2014); pela diminuição da produção de proteínas proapoptóticas (ZHOU *et al.*, 2018) ou mesmo pela diminuição da formação de reativos do oxigênio quando na presença de RSV (PARK; LEE, 2008). Observa-se que, dentre as diversas formas de atuação do RSV tópico, o resultado consiste em um impacto, mesmo que de forma indireta, à saúde da pele.

Foram investigados, também, possíveis sítios de ligação específicos na pele humana, que medeiam a ação protetora do RSV, por meio da exposição de células HaCaT ao doador de radical livre de óxido nítrico, o SNP. Os resultados demonstraram a presença de locais específicos de ligação do [3H] – RSV, que estão localizados principalmente na epiderme (BASTIANETTO *et al.*, 2010).

Um estudo sobre a permeação *in vitro* em pele de porcos abatidos mostrou a eficácia antioxidante do composto de RSV, de forma que foi maior nas camadas internas do estrato córneo, demonstrando, assim, que o RSV aplicado topicamente reforça o sistema antioxidante na epiderme (ALONSO *et al.*, 2017).

Os experimentos *in vivo* foram baseados na análise do aspecto físico da pele de voluntárias, após um período de aplicações tópicas de um derivado do RSV (resveratrate). Nesses, ficou demonstrado que as peles submetidas ao resveratrate tópico apresentaram menos eritema, mesmo quando induzidas a isso; assim, a diminuição do desenvolvimento de pigmentação (WU *et al.*, 2013) e sua associação com outros antioxidantes potencializaram sua ação, além de haver uma aparente

melhora dos efeitos do envelhecimento, que configuram uma análise de corneometria, colorimetria e elastometria (MOYANO-MENDEZ *et al.*, 2014).

Alguns dos ensaios clínicos, sem acesso na íntegra, demonstram estudos realizados pela Pesquisa e Inovação *L'Oréal*, nos quais foram avaliados clinicamente os efeitos do RSV a 0,25%, associado a tocoferol e baciaína, em comparação a um veículo no dorso do braço de 40 voluntários (45-65 anos) para verificação da densidade da pele. Após as aplicações, 2 (duas) vezes ao dia, por 3 (três) meses, foi medido com Densiscore (avaliação do grau de dobras cutâneas, usando uma escala fotográfica de 6 pontos) e foi observada uma diminuição importante do escore (-0,43), no braço com RSV, em comparação com o veículo ($P \frac{1}{4}.032$) (DELOCHE *et al.*, 2014).

Os resultados da suplementação oral demonstram-se similares aos de uso tópico em relação ao envelhecimento da pele. Kim *et al.* (2019) evidenciaram que o RSV e o extrato de casca de uva (GPE) fornecem proteção eficaz contra a formação de rugas na pele induzida por UV. A administração foi de 2 g de GPE ou 2 mg de RSV por kg de peso corporal em camundongos, 3 (três) vezes na semana, por 2 (duas) semanas. Os resultados demonstraram que a suplementação atenuou o espessamento epidérmico, induzido por UVB (em cerca de 63% e 55%, em comparação com o grupo controle), que teve um efeito protetor à formação de rugas.

Os estudos da suplementação de RSV por via oral são a maioria, provavelmente, devido à farmacotécnica ser menos trabalhosa, às diferenças entre a epiderme dos animais e humanos, aos custos das pesquisas em células e à burocracia para conduzir estudos em humanos. Dessa maneira, a baixa quantidade de ensaios clínicos nos impossibilitou de encontrar artigos com grande força de evidência e desenvolver uma metanálise.

O risco de viés tornou-se incerto, pois os estudos realizados em células são predominantemente experimentais e não temos, até o momento, uma ferramenta de sua avaliação. No entanto, podemos observar que eles possuem métodos, nos quais há o tratamento das células com RSV, emissão de radiação UV e comparativos entre os grupos controle e experimental, que utilizam, geralmente, as células HaCaT. Os resultados evidenciam diminuição da apoptose das células; ativação do gene SRT1, que é responsável pela expressão de proteínas, as quais aumentam a produção de células de colágeno (LEPHART; SOMMERFELDT; ANDRUS, 2014); ativação da proteína quinase Shc p66, que está envolvida com o metabolismo do colágeno e

atividades antioxidantes (FABBROCINI *et al.*, 2010); diminuição da produção de células de colágeno e aumento da produção de metaloproteinases (MMPs), que influenciam o envelhecimento; diminuição na formação de ROS e aumento da expressão de HO-1 e Nrf2, que demonstra diminuição do estresse oxidativo (KIM *et al.*, 2019).

O fato de apenas dois artigos serem *in vivo* (um ensaio clínico e um estudo experimental) preencheu os critérios de inclusão, o que representa uma limitação da literatura. Isso pode ser explicado pela escassez de publicações nesse campo, bem como pela especificidade da pergunta da pesquisa. As publicações encontradas nas bases de dados com desenhos diferentes dos estabelecidos geraram grande parte de suas exclusões, pois não se adequaram qualitativamente aos critérios de elegibilidade. Por outro lado, apesar dos resultados da presente revisão sistemática serem limitados, pode-se observar a viabilidade do uso tópico do RSV como preventivo ao envelhecimento cutâneo.

6 CONCLUSÃO

Associando os resultados dos estudos *in vitro* e *in vivo*, podemos notar que o RSV possui atividade antioxidante, quando aplicado por via tópica, e que tem um papel na prevenção do fotoenvelhecimento, sobretudo, quando associado a outros antioxidantes e às suas formas análogas.

Há necessidade do desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados com aplicação exclusiva de RSV, delimitando grupos por faixas etárias, além de controlar a alimentação e alocação dos voluntários, com a finalidade de estabelecermos resultados mais precisos em relação à sua atividade antioxidante por via tópica. Assim, existiria a possibilidade do desenvolvimento de metanálise e verificação adequada da qualidade dos estudos. Também, seria interessante o desenvolvimento de estudos comparativos entre RSV e seus análogos e/ou nanopartículas desse ativo, para avaliarmos o quanto a sua penetração na pele pode influenciar seus resultados de antienvhecimento.

A partir deste trabalho, verificamos a importância dos compostos bioativos e quanto o reaproveitamento de subprodutos descartados, durante o processo de produção dos alimentos e/ou produtos, poderia ser utilizado com boas finalidades.

REFERÊNCIAS

ADAD, M. C. B. T. **Determinação do fator de proteção solar “In Vitro”**. Orientador: Mara Regina Rizzatti. 2007. 16f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais) – Faculdade de Engenharia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Pontifícia Universidade Católica, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/3290/1/394301.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2019.

ADHAMI, V. M.; AFAQ, F.; AHMAD, N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF- κ B in human keratinocytes by Resveratrol. **Neoplasia**, New York, N.Y., v. 5, n. 1, p. 74-82, janeiro, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1476558603800192?via%3Dihub>. Acesso em: 23 mai. 2019.

AFAQ, F. A. A. V. M. A. A. N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicology and Applied Pharmacology**, USA, v. 186, n. 1, p. 28-37, fevereiro, 2003. ISSN 0041008X.

ALLEMANN, I. B.; BAUMANN, L. Antioxidants used in skin care formulations. **Skin therapy letter**, Vancouver, v. 13, n. 7, p. 5-9, outubro, 2008.

ALONSO, C.; MARTÍ, M.; BARBA, C.; CARRER, V.; RUBIO, L.; CODERCH, L. Skin permeation and antioxidant efficacy of topically applied resveratrol. **Archives of Dermatological Research**, Suíça, v. 309, n. 6, p. 423-431, agosto, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00403-017-1740-5>. Acesso em: 27 ago. 2019.

ALVES, A. C. L. **O resveratrol como molécula anti-envelhecimento**. Orientador: Professora Doutora Catarina Pinto Reis. 2015. 57f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2015. Disponível em: <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/6183/Dissertação%20Final.pdf?squence=1>. Acesso em: 27 ago. 2019.

BASTIANETTO, S.; DUMONT, Y.; DURANTON, A.; VERCAUTEREN, F.; BRETON, L.; QUIRION, R. Protective action of resveratrol in human skin: possible involvement of specific receptor binding sites. **PLoS ONE**, França v. 5, n. 9, p. e12935, setembro, 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0012935>. Acesso em: 03 jul. 2019.

BAXTER, R. A. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Canadá, v. 7, n. 1, p. 2-7, abril, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254804>. Acesso em: 05 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf. Acesso em: 29 out. 2019.

CAZARIN, K. C. C.; CORREA, C. L.; ZAMBRONE, F. A. D. Redução, refinamento e substituição do uso de animais em estudos toxicológicos: uma abordagem atual. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 289-299, setembro, 2004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322004000300004&lng=en&nrm=iso . Acesso em: 05 nov. 2020.

CHACHAY, V. S.; KIRKPATRICK, C. M.; HICKMAN, I. J.; FERGUSON, M.; PRINS, J. B.; MARTIN, J. H. Resveratrol – pills to replace a healthy diet?. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Inglaterra, v. 72, n. 1, p. 27-38, julho 2011.

CHACHAY, V. S.; MACDONALD, G. A.; MARTIN, J. H.; WHITEHEAD, P. J.; O'MOORE-SULLIVAN, T. M.; LEE, P.; FRANKLIN, M.; KLEIN, K.; TAYLOR, P. J.; FERGUSON, M.; COOMBES, J. S.; THOMAS, G. P.; COWIN, G. J.; KIRKPATRICK, C. M. J.; PRINS, J. B.; HICKMAN, I. J. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, USA, v. 12, n. 12, p. 2092-2103, dezembro, 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01040840/full>. Acesso em: 25 set. 2019.

CHEDEA, V. S.; VICAS, S. L.; STICOZZI, C.; PESSINA, F.; FROSINI, M.; VALACCHI, G. Resveratrol: from diet to topical usage. **Food & Function**, v. 8, n. 11, p. 3879-3892, novembro, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034918>. Acesso em: 20 nov. 2019.

COLOMBO, I.; SANGIOVANNI, E.; MAGGIO, R.; MATTOZZI, C.; ZAVA, S.; CORBETT, Y.; FUMAGALLI, M.; CARLINO, C.; CORSETTO, P. A.; SCACCABAROZZI, D.; CALVIERI, S.; GISMONDI, A. HaCaT cells as a reliable in vitro differentiation model to dissect the inflammatory/repair response of human keratinocytes. **Mediators of Inflammation**, China, v. 2017, p. 1-12, dezembro 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/7435621/>. Acesso em: 02 nov. 2019.

DELOCHE, C.; LAVAUD, B.; ZAOUATI, D. C.; SEGOT-CHICQ, E.; JACQUIN, J.; LABOUREAU, J. Antiaging potential of resveratrol upon clinical and biomechanical properties of the skin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, USA, v. 70, n. 5, p. AB37, maio, 2014. ISSN 01909622. Disponível em: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(14\)00155-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)00155-8/fulltext). Acesso em: 02 nov. 2019.

DRENO, B.; FISCHER, T.; PEROSINO, E.; POLI, F.; SANCHEZ VIERA, M. Management of skin ageing: how to combine cosmetic procedures. **European Journal of Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 444-451, jul-agosto 2008.

DUARTE-ALMEIDA, J. M. A. J. Avaliação da atividade antioxidante utilizando sistema b-caroteno/ácido linoléico e método de seqüestro de radicais DPPH. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 26, n. 2, p. 446-452, junho, 2006.

FABBROCINI, G.; KISSLINGER, A.; VITALE, N.; PROCACCINI, C.; SPARANEO, G.; CHIEFFI, P.; AYALA, F.; MANCINI, F. P.; TRAMONTANO, D. Resveratrol regulates p66Shc activation in HaCaT cells. **Experimental Dermatology**, Dinamarca, v. 19, n. 10, p. 895-903, outubro, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626463>. Acesso em: 15 nov. 2019.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 153-158, fevereiro 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000100027. Acesso em: 01 dez. 2019.

GALVAO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 183-184, mar., 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223796222014000100183&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 nov. 2020.

GERALDO, M. J. O.; MARUNO, M. Desenvolvimento do protocolo de avaliação da eficácia da máscara plástica para aplicação pós-micro dermo abrasão. *In*: ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ, 10., 2016, Ribeirão Preto. **Anais eletrônicos** [...]. Ribeirão Preto: EIC, 2016. Disponível em: http://www2.baraodemaua.br/enic_anais/edicoes/2016/trabalhos2016/ENIC-2016-MARIA-JULIA-DE-OLIVEIRA-GERALDO.pdf?_ga=2.82540886.1559923911.1586810004-1954106963.1586810004. Acesso em: 25 ago. 2019.

GOMES, R. P.; PIMENTEL, V. P.; LANDIM, A. B.; PIERONI, J. P. Ensaio clínico no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, Brasil, n. 36, p. 45-84, set., 2012. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/1504>. Acesso em: 05 nov. 2020.

GUYATT, G. H.; OXMAN, A. D.; SULTAN, S.; GLASZIOU, P.; AKL, E. A.; ALONSO-COELLO, P.; ATKINS, D.; KUNZ, R.; BROZEK, J.; MONTORI, V.; JAESCHKE, R.; RIND, D.; DAHM, P.; MEERPOHL, J.; VIST, G.; BERLINER, E.; NORRIS, S.; FALCK-YTTER, Y.; MURAD, M. H.; SCHÜNEMANN, H. J., ... GRADE Working Group (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 12, p. 1311-316, dezembro, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802902/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

HIGGINS, J.; THOMAS, J. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. 6. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2019.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M.; VRIES, R. B. M.; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 1, p. 43, março, 2014.

Disponível em:
<https://bmcomedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-43>.
Acesso em: 03 jul. 2019.

HÜBNER, A. D. **Caracterização fitoquímica e eficácia fotoprotetora clínica de formulações cosméticas contendo extrato do bagaço de uva Cabernet Sauvignon**. Orientador: Prof^a Dra. Elfriede Marianne Bacchi, 2017. 161f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-31102017-165951/publico/Alexandra_de_Almeida_Hubner_ME_Corrigida.pdf. Acesso em: 07 jul. 2019.

KIM, J.; OH, J.; AVERILLA, J. N.; KIM, H. J.; KIM, J. S.; KIM, J. S. Grape peel extract and resveratrol inhibit wrinkle formation in mice model through activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 6, p. 1600-1608, maio, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1750-3841.14643>. Acesso em: 22 jul.2019.

LEPHART, E. D.; SOMMERFELDT, J. M.; ANDRUS, M. B. Resveratrol: influences on gene expression in human skin. **Journal of Functional Foods**, v. 10, p. 377-384, setembro, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S175646461400245X>. Acesso em: 22 jul. 2019.

LÓPEZ, V.; FERNÁNDEZ-ESPINAR, M. T.; BARRIO, E.; RAMÓN, D.; QUEROL, A. A new PCR-based method for monitoring inoculated wine fermentations. **International Journal of Food Microbiology**, v. 81, n. 1, p. 63-71, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423919>. Acesso em: 25 jul. 2019.

MANSUR, M. C. P. P. R. **Estudo preliminar das atividades fotoprotetora e antioxidante dos extratos das folhas de Bauhinia microstachya var. massambabensis Vaz numa formulação antissolar**. 2011. 145 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/764188.pdf>. Acesso em: 10 out. 2019.

MEI, Y.; LIU, R.; WANG, D.; WANG, X.; DAI, C. Biocatalysis and biotransformation of resveratrol in microorganisms. **Biotechnology Letters**, v. 37, n. 1, p. 9-18, 2014.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 3, p. 263-269, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n3/v84n03a08.pdf>. Acesso em: 12 out. 2019.

MOYANO-MENDEZ, J. R.; FABBROCINI, G.; DE STEFANO, D.; MAZZELLA, C.; MAYOL, L.; SCOGNAMIGLIO, I.; CARNUCCIO, R.; AYALA, F.; LA ROTONDA, M. I.; DE ROSA, G. Enhanced antioxidant effect of trans -resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 10, p. 1300-1307, 2014. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03639045.2013.817416>. Acesso em: 04 nov. 2019.

MURAD MH, ASI N, ALSAWAS M, ALAHDAB F. New evidence pyramid. **Evidence-based medicine**, v. 21, n. 4, p. 125-127, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975798/>. Acesso em: 05 nov. 2020.

NOVELLE, M. G.; WAHL, D.; DIEGUEZ, C.; BERNIER, M.; DE CABO, R. Resveratrol supplementation, where are we now and where should we go? **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 1-15, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835393/>. Acesso em: 09 nov. 2019.

PARK, K.; LEE, J. H. Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated HaCaT cells through attenuation of the caspase pathway. **Oncology Reports**, v. 19, n. 2, p. 413-417, 2008.

PINTO, M. S. S. **Fotoenvelhecimento: prevenção e tratamento**. 2014, 56f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Portugal, 2014. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/8225/1/Fotoenvelhecimento%20-%20Prevenção%20e%20Tratamento%20com%20assinatura%20digital%20%281%29.pdf>. Acesso em: 10 set. 2019.

PIRES, J.; TORRES, P. B.; SANTOS, D. Y. A. C.; CHOW, F. **Ensaio em microplaca do potencial antioxidante através do método de sequestro do radical livre DPPH para extratos de algas**. São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (USP), 2017. Disponível em: http://www2.ib.usp.br/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=72&Itemid=98. Acesso em: 02 out. 2019.

QUENTAL, C.; SALLES FILHO, S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 408-424, dez., 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2006000400002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 nov. 2020.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RATZ-ŁYKO, A.; ARCT, J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 2, p. 84-90, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14764172.2018.1469767>. Acesso em: 17 jul. 2019.

RIBEIRO, R. P. **Desenvolvimento e validação da metodologia de análise do teor de filtros solares e determinação do FPS *in vitro* em formulações fotoprotetoras comerciais**. 2004. 86f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/647378.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2019.

ROLIM, M. E. S.; PERREIRA, M. A.; ESKELTEN, M. W. Envelhecimento cutâneo “versus” efeitos do resveratrol: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, Santa Catarina, v. 2, n. 1, p. 69-82, 2013. Disponível em: <http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/431/330>. Acesso em: 10 dez. 2019.

ROSA, F. B. **Desenvolvimento de protetor solar com extrato de resveratrol**. Orientador: Suzana Bender. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Nome do curso ou departamento, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, 2018.

SALEHI, B.; MISHRA, A. P.; NIGAM, M.; SENER, B.; KILIC, M.; SHARIFI-RAD, M.; FOKOU, P. V. T.; MARTINS, N.; SHARIFI-RAD, J. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits. **Biomedicines**, v. 6, n. 3, p. 1-20, 2018.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552007000100013. Acesso em: 03 nov. 2019.

SANDERCOCK, P.; ROBERTS, I. Systematic reviews of animal experiments. **The Lancet**, v. 360, n. 9333, p. 586, 2002. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)09812-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)09812-4/fulltext). Acesso em: 22 ago. 2019.

SAUTTER, C. K.; DENARDIN, S.; ALVES, A. O.; MALLMANN C. A.; PENNA, N. G.; HECKTHEUER, L. H. Determinação de Resveratrol em sucos de uva no Brasil. **Ciência de Tecnologias de Alimentos**, Campinas, v. 25, n. 3, p. 437-442, 2005. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612005000300008. Acesso em: 13 dez. 2019.

SAYRE, R. M.; DOWDY, J. C.; MARLOWE, E. Commentary on ‘UVB-SPF’: the SPF labels of sunscreen products convey more than just UVB protection. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 24, n. 4, p. 218-220, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0781.2008.00360.x>. Acesso em: 10 jun. 2019.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 507-515, 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000300013. Acesso em: 22 jun. 2019.

SOUZA, R. **ICE analítica avançada**. Espectrometria Atômica – Teoria Geral e Aplicações, DQ – ICE, UFJF, 2011.

SOEUR, J. A. E. J. A. L. G. A. J. C. A. M. L. Skinresistancetooxidative stress inducedby resveratrol: From Nrf2 activationto GSH biosynthesis. **Free Radical Biologyand Medicine**, v. 78, p. 213-223, 2015. ISSN 1873-4596. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.510>. Acesso em: 17 jul.2019.

TIMMERS, S.; AUWERX, J.; SCHRAUWEN, P. The journey of resveratrol from yeast to human. **Aging**, v. 4, n. 3, p. 146-158, 2012.

URRA MEDINA, E.; BARRIA PAILAQUILEN, R. M. A revisão sistemática e a sua relação com a prática baseada na evidência em saúde. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 4, p. 824-831,2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-11692010000400023&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 28 out. 2019.

VELASCO, M. V. R.; BALOGH, T. S.; PEDRIALI, C. A.; KANEKO, T. M.; BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 732-742, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a16.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2019.

WU, Y.; JIA, L. L.; ZHENG, Y. N.; XU, X. G.; LUO, Y. J.; WANG, B.; CHEN, J. Z.; GAO, X. H.; CHEN, H. D.; MATSUNI, M.; LI, Y. H. Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 345-350,2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221158>. Acesso em: 18 set. 2019.

ZHOU, F.; HUANG, X.; PAN, Y.; CAO, D.; LIU, C.; LIU, Y.; CHEN, A. Resveratrol protects HaCaT cells from ultraviolet B-induced photoaging via upregulation of HSP27 and modulation of mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 499, n. 3, p. 662-668, 2018.

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Objetivos	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Cumprimento dos créditos			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Revisão bibliográfica sobre o tema						X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados						X	X	X	X	X	X	X

Objetivos	Meses											
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Cumprimento dos créditos			X	X	X	X						
Pesquisa de novos artigos	X	X	X	X	X	X						
Elaboração da dissertação para a qualificação	X	X	X									
Qualificação										X		
Apresentação trabalho em evento										X		
Correções e análises complementares										X	X	X
Elaboração da dissertação para a defesa										X	X	X

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Descritores das de bases de dados: Cochrane, Scielo, Science Direct, Pubmed, Web of Science e Scopus

Cochrane: 581

"resveratrol" in Title Abstract Keyword OR "transresveratrol" in Title Abstract Keyword AND "photoaging" in Title Abstract Keyword AND "antioxidant" in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date from Jan to present, in Trials (Word variations have been searched)

Science Direct: 25

"Resveratrol" OR "transrevertrol" AND "antioxidants" AND "phtoaging"

Article type

Review articles

Research articles

Conference abstracts

Publication title

Free Radical Biology and Medicine

Pubmed: 13

((("resveratrol"[MeSH Terms] OR "resveratrol"[All Fields]) OR transresveratrol[All Fields]) AND ("antioxidants"[Pharmacological Action] OR "antioxidants"[MeSH Terms] OR "antioxidants"[All Fields])) AND photoaging[All Fields] AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2020/03/31"[PDAT])

Web of Science: 14

(resveratrol) OR TÓPICO: (transresveratrol)

Refinado por: TÓPICO: (photoaging) AND TÓPICO: (antioxidants)

Tempo estipulado: 1999-2020. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

Scopus = 52

(TITLE-ABS-KEY (resveratrol) OR TITLE-ABS-KEY (transresveratrol) AND TITLE-ABS-KEY (antioxidants) AND TITLE-ABS-KEY (photoaging)) AND PUBYEAR > 1998

APÊNDICE 2 – Artigo: RESVERATROL EM PREPARAÇÃO DE USO TÓPICO COMO PREVENTIVA AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi MSc; Suelen Eloise Simoni MSc; Suzana Bender MSc; Andréia Cristina Conegero Sanches PhD; Luciana Oliveira de Fariña PhD.

Programa de Pós graduação em Ciência Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel/Paraná, Brasil.

Correspondência: Luciana Oliveira de Fariña – Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Rua Universitária, 2069. Bairro Universitário, Cascavel/Paraná, Brasil. CEP: 85.819-300. E-mail: luciana.farina@unioeste.br.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior (CAPES).

Resumo

Introdução: O aumento das pesquisas na área cosmética sobre o resveratrol, principalmente por sua ação antioxidante e a existência de poucos *estudos in vivo* comprovando sua ação efetiva contra o fotoenvelhecimento da pele por via tópica são os antecedentes desta pesquisa.

Objetivos: Avaliar por meio de revisão sistemática evidências científicas que comprovem a atividade antioxidante do resveratrol em preparação de uso tópico como preventiva ao fotoenvelhecimento.

Metodologia: A pesquisa foi realizada nas bases de dados Cochrane, Scielo, Science Direct, Pubmed, Web of Science e Scopus, utilizando estudos *in vitro* e *in vivo* com aplicação de resveratrol na forma tópica. Foram considerados dados publicados de 1999 a março de 2020.

Resultados: Por meio das estratégias de busca apresentadas, foram encontrados 714 artigos nas bases de dados pesquisadas. Destes, 29 eram duplicados, restando,

então, 685 artigos. Após a leitura do título e resumo destes artigos por dois revisores, 30 artigos atenderam parcialmente aos critérios de inclusão e foram selecionados para a leitura na íntegra. Destes, 9 cumpriram todos os critérios e foram incluídos para a extração dos dados.

Conclusão: As preparações de uso tópico adicionadas de RSV atuaram como preventivas ao fotoenvelhecimento, e o principal mecanismo de prevenção em geral está ligado à sua atividade antioxidante. Também ficou evidenciado que essa ação antioxidante pode se tornar maior quando o RSV é aplicado em formulações associado a outros antioxidantes e em suas formas análogas sintetizadas.

Palavras-chave: Resveratrol; Trans-resveratrol; Antioxidantes; Fisiologia da pele.

1. INTRODUÇÃO

O Resveratrol ou 3,5,4'-tri-hidroxiestilbeno (RSV) é um polifenol encontrado naturalmente em várias frutas como uvas, nozes, romã, frutas silvestres, jaca e amendoim e em plantas como eucalipto, *Ko-jo-kon* e heléboro branco^{1,2}. Ele também é uma fitoalexina, ou seja, uma enzima que tem a função de proteger frutas e plantas de bactérias, fungos, irradiação, calor, toxinas e patógenos³. O RSV foi isolado pela primeira vez na década de 1940 das raízes de heléboro branco e no ano de 1963 das raízes de *knotweed* japonês (*Polygonum cuspidatum var. japonicus*)⁴.

Vários estudos têm demonstrado que o RSV pode prevenir ou retardar a progressão de uma ampla variedade de doenças humanas, como o câncer, observando-se efeitos contra células pré-cancerosas, sobre as quais ele tem ação nas 3 fases distintas da carcinogênese (iniciação, promoção e progressão)^{1,5,6}. O RSV também pode prevenir doenças cardiovasculares e lesões isquêmicas, promovendo efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, com o aumento da resistência ao estresse oxidativo^{1,7}.

O consumo de RSV pode ocorrer pela alimentação, pela suplementação da substância isolada e pelo uso de produtos de aplicação tópica. Destaca-se que nos últimos 20 anos, o número de pesquisas sobre o ativo, de maneira geral, teve um aumento considerável^{6,8}.

O fotoenvelhecimento é um processo cumulativo relacionado ao grau de exposição solar em que a pele se torna enrugada, amarelada, atrófica e com possibilidade de desenvolvimento de lesões carcinogênicas. Nosso corpo possui sistemas de defesa que incluem enzimas desintoxicantes de radicais livres e moléculas antioxidantes^{2,9}. A glutatona e o ácido úrico são exemplos de fontes endógenas em nossa pele, porém nem sempre são suficientes contra o estresse oxidativo e a formação de radicais livres. A obtenção de substâncias com o mesmo efeito, como vitaminas A, C e E, além de compostos polifenólicos, como RSV, também pode se dar por via exógena (oral ou tópica)^{4,10}. O uso de cosméticos antioxidantes é uma das formas de prevenir o fotoenvelhecimento devido à proteção frente aos radicais livres^{3,11,12}. O objetivo desse estudo foi avaliar por meio de revisão sistemática, evidências científicas que comprovem a atividade antioxidante do RSV em preparação de uso tópico como preventiva do fotoenvelhecimento da pele.

2. METODOLOGIA

2.1. Estratégia de Busca

As bases de dados Cochrane, Scielo, Science Direct, Pubmed, Web of Science e Scopus foram utilizadas como fonte de pesquisa de artigos e foram feitas buscas manuais em artigos de revisão e/ou artigos não publicados. Para a busca dos trabalhos foram utilizados os descritores ou *Mesh Terms*: "Antioxidants" AND "Resveratrol" OR "Trans-Resveratrol" AND "Photoaging". Os dados encontrados foram avaliados por meio de softwares gerenciadores de bibliografias para publicação de artigos científicos.

2.2. Critérios de Inclusão

Os artigos recuperados foram analisados por meio dos títulos e resumos e avaliados para atender os critérios de inclusão preestabelecidos, sendo eles, publicações com ensaios *in vitro* e *in vivo* de indivíduos sem comorbidades na pele, e suplementação exclusiva de resveratrol por via tópica como preventiva ao fotoenvelhecimento por mecanismos antioxidantes.

2.3.Extração dos Dados

A avaliação dos títulos, resumos e artigos na íntegra foram realizadas por dois revisores (B.A.S.M. e S.E.S.) e as dúvidas foram resolvidas com auxílio do terceiro revisor (S.B.). Os dados foram extraídos em tabelas pré-elaboradas no *Microsoft Office Word 2010*. Os dados coletados consistiram nas referências, data de publicação do estudo, país de origem da pesquisa, objetivo, métodos de análise e resultados do estudo.

3.RESULTADOS

3.1.Descrição dos estudos selecionados

Através das estratégias de busca apresentadas, foram encontrados 714 artigos nas bases de dados. Destes, 29 eram duplicatas, sobrando, então, 685 artigos. Após a leitura do título e resumo destes trabalhos por dois revisores, 29 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a leitura na íntegra. Destes, 8 foram incluídos para a extração dos dados. Na Figura 1 está descrito o processo de seleção dos estudos conforme os critérios de inclusão e exclusão.

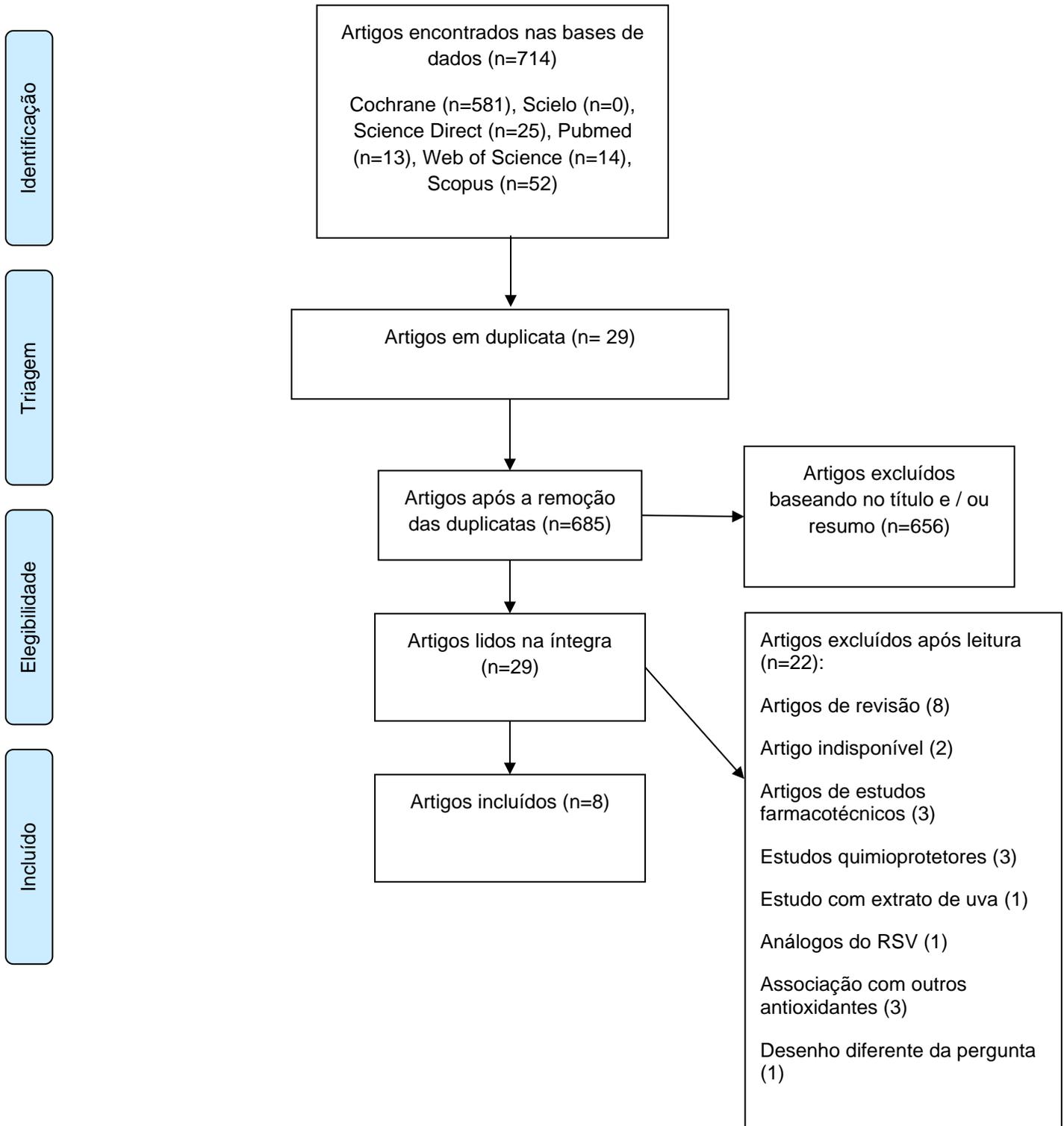


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos
Fonte: dados dos autores

3.2. Estudos incluídos

Os 9 (nove) artigos incluídos apresentaram os critérios estabelecidos, pois versaram sobre o uso tópico do RSV como fator de fotoproteção e/ou contra o fotoenvelhecimento e foram organizados nos Quadros 1, 2 e 3, de acordo com os desenhos da pesquisa.

Quadro 1 Estudos experimentais realizados em células relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referências	País	Objetivo	Alvo de Estudo	Resultados
Park e Lee, 2008 ¹³	Coreia	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCaT	Houve diminuição na produção de reativos de oxigênio pela aplicação de RSV.
Fabbrocini <i>et al.</i> , 2010 ¹⁴	Itália	Atividade antioxidante na pele	Cultura de células HaCaT	O RSV induziu a fosforilação do resíduo Ser-36 do gene p66Shc.
Moyano-Mendez <i>et al.</i> , 2014 ¹⁵	Itália	Analisar atividade de trans-resveratrol por via tópica in vivo e in vitro	Cultura de células HaCaT	Redução significativa da produção de EROs induzida por H ₂ O ₂ , principalmente com associação de bCD.
Soeur <i>et al.</i> , 2014 ¹⁶	França	Atividade antioxidante na pele	Queratinócitos humanos normais e pele humana reconstruída receberam concentrações de RSV	O RSV aumentou as concentrações de glutatona (85% para 10 e 20 mM) nas células queratolíticas e 55% no modelo tridimensional na concentração de 100 mmol.
Lephart; Sommerfeldt; Andrus, 2014 ¹⁷	EUA	Atividade antioxidante na pele	Cultura de células HaCaT	O RSV aumentou a produção e expressão do gene SIRT 1 em aproximadamente 180% em relação aos controles. 230% e colágeno tipo IV em 16%.

Zhou <i>et al.</i> , 2018 ³	China	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCat	O RSV inibiu a indução de apoptose aumentando a expressão de HSP27, reduzindo a produção de proteínas proapoptóticas, tais como p65, Bax e caspase-3 clivada.
Kim <i>et al.</i> , 2019 ¹⁸	Coréia	Fotoproteção da pele	Cultura de células HaCat	O tratamento com RSV ou GPE aumentou a expressão de HO-1 e Nrf2 em queratinócitos humanos HaCaT expostos a UVB.

Fonte: dados dos autores. HaCaT: queratinócitos humanos imortalizados; UVB: raios ultravioleta B; p66Shc: Proteína quinase Shc p66; EROs: espécies reativas de oxigênio; bCD: b-ciclodextrina; SIRT 1: sirtuína 1; HSP27: proteína de choque térmico 27; p65: fator de transcrição 65; Bax: regulador apoptótico; Caspase; GPE: extrato de casca de uva, HO-1: heme oxigenase 1; Nrf2: fator nuclear eritróide 2.

Quadro 2 Estudos experimentais realizados em animais relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referência	País	Objetivo	População de estudo	Resultados
Afaq <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	EUA	Fotoproteção da pele	Ratos fêmeas, ausência de pelos no local de aplicação	O RSV apresentou significativa inibição dos níveis de H ₂ O ₂ sob radiação UVB; O RSV reduziu a peroxidação de gorduras.

Fonte: dados dos autores. UVB: raios ultravioleta B; H₂O₂: peróxido de hidrogênio

Quadro 3 Ensaios clínicos realizados em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Referência	País	Objetivo	População de estudo	Desenho da Pesquisa	Resultados
Moyano-Mendez <i>et al.</i> , 2014 ¹⁵	Itália	Atividade antioxidante na pele	Mulheres entre 40 e 70 anos	Aplicação, 1x ao dia, de creme à base de RSV. A evolução foi feita a partir de	Todos os pacientes mostraram uma melhora visível

				critérios de Corneometria, colorimetria e elastometria	dos sinais de envelhecimento.
--	--	--	--	--	----------------------------------

Fonte: dados dos autores. ssUVR; bCD: b-ciclodextrina; UV.

3.3. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados e viés de publicação

A sugestão oferecida pela Fundação Cochrane para a avaliação a qualidade dos estudos não se materializa numa *check-List* ou numa escala. A sua abordagem constitui uma avaliação em vários domínios (*Domain-based Evaluation*), que permite avaliar a influência dos potenciais vieses nos estudos (por tipos de vieses), cada potencial é avaliado e classificado em: baixo risco, alto risco e risco indeterminado^{20,21}. A ferramenta do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação de Animais de Laboratório (SYRCLE) é baseada na ferramenta Cochrane RoB e foi ajustada para aspectos particulares de viés que desempenham um papel nos estudos de intervenção em animais²².

Os Quadros 4 e 5 demonstram, respectivamente, o *Check-List* SYRCLE para estudos em animais, a ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos.

Quadro 4 Avaliação da qualidade dos estudos, seguindo a escala SYRCLE relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico em animais.

Ano/Autor	Viés de seleção			Viés de performance		Viés de detecção		Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Afaq <i>et al.</i> , 2003 ¹⁹	?	S	?	N	?	?	N	?	?	?

Fonte: dados dos autores. S - SIM (baixo risco de viés); N - não (alto risco de viés); ? - incerto (risco de viés incerto). 1 - Sequência de alocação: Não há descrição sobre aleatorização; 2- Características de base: Todos os animais receberam o mesmo tipo de dieta e climatização; 3 - Ocultamento da alocação: O artigo não descreveu se houve ocultamento na alocação dos grupos caso e controle; 4 - Alojamento aleatório: os grupos caso e controle foram expostos às mesmas condições; 5 - Cegamento: Não dados para determinar se o pesquisador teria conhecimento sobre quais animais recebiam cada tipo de intervenção; 6 - Avaliação aleatória do desfecho: Nenhum artigo descreveu se a avaliação do desfecho dos grupos caso e controle foi realizada aleatoriamente; 7 - Cegamento: O artigo descreveu quais os grupos que receberam as intervenções; 8 - Resultado do desfecho incompleto: Não fica evidente se há exclusão de animais na avaliação do desfecho; 9 - Relato seletivo do desfecho: Não foi realizado relato

seletivo de desfechos cujos resultados foram significativos; 10 - Outras fontes de viés: Não foi possível determinar outras fontes de viés.

Quadro 5 Ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos realizados em humanos relativos às propriedades antioxidantes contra o fotoenvelhecimento do RSV tópico

Ano/Autor	Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
	1	2	3	4	5	6	7
Moyano-Mendez <i>et al.</i> , 2014	?	S	N	?	?	S	S

Fonte: dados dos autores. S - SIM (baixo risco de viés); N - não (alto risco de viés); ? - incerto (risco de viés incerto). 1 – Geração da sequência aleatória: Não há descrição sobre aleatorização; 2- Ocultação de alocação: Os recipientes dos cremes foram identificados por letras; 3 - Cegamento de participantes e profissionais: O estudo foi realizado *single-blind*, isto é, houve cegamento apenas dos participantes; 4 - Cegamento de avaliadores de desfecho: Não há dados; 5 - Desfechos incompletos: Não há dados; 6 - Relato de desfecho seletivo: Os desfechos não foram pré-estabelecidos; 7 - Outros vieses: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

4. DISCUSSÃO

Nos experimentos realizados com células HaCaT, os resultados observados são promissores quanto ao efeito antioxidante do RSV com ênfase na atividade preventiva do fotoenvelhecimento. Esse modelo celular configura uma forma eficiente de reproduzir a pele humana em laboratório, uma vez que preservam as características de células basais²³.

Experimentos *in vivo* foram baseados na análise do aspecto físico da pele de voluntárias após um período de aplicações tópicas de um derivado do RSV. Nesses, foram demonstrados que as peles submetidas ao RSV tópico apresentaram menos eritema mesmo quando induzidas a isso e à diminuição do desenvolvimento de pigmentação²⁴ e sua associação com outros antioxidantes potencializaram sua ação, além de uma aparente melhora dos efeitos do envelhecimento, que configuram uma análise de corneometria, colorimetria e elastometria¹⁵.

Um ensaio clínico foi realizado por um grupo de Pesquisa e Inovação da *L'Oréal* e avaliou clinicamente os efeitos do RSV a 0,25%, associado ao tocoferol e baicalina, em comparação à formulação contendo apenas o veículo, no dorso do braço de 40 voluntários (45-65 anos) para verificação da densidade da pele. Após as aplicações, 2 (duas) vezes ao dia por 3 (três) meses, foi medido com um DensiScore® (avaliação do grau de dobras cutâneas usando uma escala fotográfica de 6 pontos) e foi observada uma diminuição importante do escore (-0,43) no braço onde se aplicou o RSV em comparação com aquele que só possuía o veículo ($P = 0,032$)²⁵.

Apesar dos diferentes focos de pesquisa de cada experimento analisado, os resultados apontam que o RSV possui atividade antioxidante quando utilizado por via tópica, demonstrado de diversas formas, como a redução da expressão de genes responsáveis pelo envelhecimento cutâneo e aumento de produção e expressão de genes responsáveis pela produção de colágeno¹⁷.

Os resultados da suplementação oral demonstram-se similares aos de uso tópico em relação ao envelhecimento da pele. Kim et al. (2019) evidenciou que o RSV e o extrato de casca de uva (GPE), fornecem proteção eficaz contra a formação de rugas na pele induzida por UV. A administração foi de 2g de GPE ou 2mg de RSV por kg de peso corporal em camundongos, três vezes na semana por duas semanas, os resultados demonstraram que a suplementação atenuou o espessamento epidérmico induzido por UVB (em cerca de 63% e 55% em comparação com o grupo controle) e teve um efeito protetor na formação de rugas¹⁸.

Outro estudo realizado de suplementação por via oral, com RSV e procianidina, em 50 indivíduos (25 tratados com suplementos e 25 com placebo) por 60 dias, demonstrou aumento do poder antioxidante na pele. Além disso, a hidratação e elasticidade melhoraram, enquanto a rugosidade da pele e profundidade das rugas diminuíram²⁶.

Os estudos da suplementação de RSV por via oral são a maioria, provavelmente devido a farmacotécnica menos trabalhosa, diferenças entre a epiderme dos animais e humanos, custo das pesquisas em células e a burocracia para conduzir estudos em humanos. Dessa forma, a baixa quantidade de ensaios clínicos impossibilitou a obtenção um volume de artigos com grande força de evidência para o desenvolvimento de uma metanálise.

O risco de viés tornou-se incerto, pois os estudos eram predominantemente experimentais e realizados em células, não há até o momento uma ferramenta de avaliação disponível para este tipo de parâmetro. No entanto, pode-se observar que estes trabalhos possuem métodos nos quais há o tratamento das células com RSV, emissão de radiação UV e comparativos entre os grupos controle e experimental.

Além disso, células HaCaT foram utilizadas e os resultados evidenciaram diminuição da apoptose das células, ativação do gene SRT1, responsável pela expressão de proteínas que aumentam a produção de células de colágeno¹⁶, assim como ativação da proteína quinase Shc p66, envolvida com o metabolismo do colágeno, e atividades antioxidantes^{14,18}, diminuindo a produção de células de colágeno e aumentando a produção de metaloproteinases (MMPs) que influenciaram no envelhecimento, diminuindo a formação de ROS e aumentando a expressão de HO-1 e Nrf2 o que demonstrou diminuição do estresse oxidativo¹⁸.

5. CONCLUSÃO

Por meio desta revisão sistemática foi possível reunir evidências científicas que indicam, conforme condições experimentais dos diferentes estudos avaliados, que preparações de uso tópico adicionadas de RSV atuaram como preventivas ao fotoenvelhecimento, e que o principal mecanismo de prevenção em geral está ligado à sua atividade antioxidante. Também ficou evidenciado que essa ação antioxidante pode se tornar maior quando o RSV é aplicado em formulações associado a outros antioxidantes e em suas formas análogas sintetizadas. Os estudos avaliados nesta revisão indicaram que existem disponíveis poucas pesquisas realizadas em humanos com metodologias padronizadas para possibilitar a verificação da qualidade dos estudos científicos por meio da metanálise.

Conflitos de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

À CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

ORCID

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi MSc - <https://orcid.org/0000-0001-5890-3411>

Suelen Eloise Simoni MSc - <https://orcid.org/0000-0002-8174-2668>

Suzana Bender MSc - <https://orcid.org/0000-0001-8913-1952>

Andréia Cristina Conegero Sanches PhD - <https://orcid.org/0000-0003-3064-0722>

Luciana Oliveira de Fariña PhD – <https://orcid.org/0000-0002-5466-4887>

REFERENCES

1. Chachay VS; Kirkpatrick CM; Hickman IJ; Ferguson M; Prins JB; Martin JH. Resveratrol – pills to replace a healthy diet? *Brit J Clinical Pharmacol.* 2011;72(1):27-38.
2. Alves ACL. O resveratrol como molécula anti-envelhecimento. Dissertação de Mestrado. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa. 2015:69p.
3. Zhou F; Huang X; Pan Y; Cao D; Liu C; Liu Y; Chen A. Resveratrol protects haca1 cells from ultraviolet B-induced photoaging via upregulation of HSP27 and modulation of mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway. *Biochem Res Commun.* 2018;499(3):662-668.
4. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J. Cosmetic Dermat.* 2008;7(1):2-7.
5. Timmers S; Auwerx J; Schrauwen P. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging.* 2012;4(3):146-158.
6. Ratz-Łyko A; Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019;21(2) 84-90.
7. Novelle MG; Wahl D; Dieguez C; Bernier M; De Cabo R. Resveratrol supplementation, where are we now and where should we go? *Ag. Research*

- Rev. 2015;21:1-15.
8. Salehi B; Misha AP; Nigam M; Sener B; Kilic M; Sharifi-Rad M; Fokou PVT; Martins N; Sharifi-had J. Resveratrol : A Double-Edged Sword in Health Benefits. 2018;6(3):91-111.
 9. Geraldo MJO; Maruno M. Desenvolvimento do protocolo de avaliação da eficácia da máscara plástica para aplicação pós-microdermoabrasão. *In: Encontro de Iniciação Científica do Centro Universitário Barão de Mauá.* 2016;10. Anais eletrônicos [...]. Ribeirão Preto: EIC.
 10. Adhami VM; Afaq F; Ahmad N. Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kb in human keratinocytes by Resveratrol. *Neoplasia.* 2003;5(1):74-82;
 11. Farris PK. Innovative Cosmeceuticals: Sirtuin Activators and Anti-Glycation Compounds. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011;30,163–166.
 12. Che DN; Xie GH; Cho BO; Shin JY; Kang HJ; Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2017;173,551–559.
 13. Park K; Lee JH. Protective effects of resveratrol on UVB-irradiated hacat cells through attenuation of the caspase pathway. *Oncol. Rep.* 2008;19, 413-417.
 14. Fabbrocini G; Kisslinger A; Ianelli P; Vitale N; Procaccini C; Sparaneo G; Chieffi P; Ayala F; Mancini FP; Tramontano D. Resveratrol regulates p66Shc activation in hacat cells. *Exp. Dermatol.* 2010;19,895–903.
 15. Moyano-Mendez JR; Fabbrocini G; De Stefano D; Mazzella C; Mayol L; Scognamiglio I; Carnuccio R; Ayala F; La Rotonda MI; De Rosa G. Enhanced antioxidant effect of trans-resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2014;40,1300–1307.
 16. Soeur J; Eilstein J; Léreaux G; Jones C; Marrot L. Skin resistance to oxidative stress induced by resveratrol: from Nrf2 activation to GSH biosynthesis. *Free Rad. Biol. Med.* 2015;78, 213-223.
 17. Lephart ED; Sommerfeldt JM; Andrus MB. Resveratrol: influences on gene expression in human skin. *J. Funct. Foods.* 2014;10,377–384.
 18. Kim J; Oh J; Averilla J; Kim HJ; Kim JS; Kim JS. Grape peel extract and resveratrol inhibit wrinkle formation in mice model through activation of Nrf2/HO-

- 1 signaling pathway. *J. Food Sci.* 2019;84,1600–1608.
19. Afaq F, Adhami VM; Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003;186, 28–37.
 20. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019. 728p.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
 22. Hooijmans CR; Rovers MM; Vries RBM; Leenaars M; Ritskes-Hoitinga M; Langendam MW. Syrcle's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2014;14(1)43.
 23. Colombo I; Sangiovanni E; Maggio R; Mattozzi C; Zava S; Corbett Y; Fumagalli M; Carlino C; Corsetto PA; Scaccabarozzi D; Calvieri S; Gismondi A; Taramelli D; Dell'Agli M. HaCaT Cells as a reliable in vitro differentiation model to dissect the inflammatory/repair response of human keratinocytes. *Mediators Inflamm.* 2017;1–12.
 23. Wu Y; Jia LL; Zheng NY; Xu XG; Luo YJ; Wang B; Chen JZS; Gao XH; Chen HD; Matsui M; Li YH. Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2013;27,345–350.
 25. Deloche C; Lavaud B; Zaouati DC; Segot-Chicq E; Dejean G; Jacquin J; Laboureau J. Antiaging potential of resveratrol upon clinical and biomechanical properties of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5)1, AB37.
 26. Buonocore D.; Lazzaretti A; Tocabens P; Nobile V; Cestone E; Santin, G; Bottone M; Marzatico, M. Resveratrol-procyanidin blend: Nutraceutical and antiaging efficacy evaluated in a placebo-controlled, double-blind study. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2012;5,159–165.

APÊNDICE 3 – Artigo: POTENCIALIDADES DO RESVERATROL EM PELE ACNEICA: UMA REVISÃO

Bruna Aparecida dos Santos Marubayashi MSc; Suelen Eloise Simoni MSc; Suzana Bender MSc; Andréia Cristina Conegero Sanches PhD; Luciana Oliveira de Fariña PhD.

Programa de Pós graduação em Ciência Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel/Paraná, Brasil.

Correspondência: Luciana Oliveira de Fariña – Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Rua Universitária, 2069. Bairro Universitário, Cascavel/Paraná, Brasil. CEP: 85.819-300. E-mail: luciana.farina@unioeste.br.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior (CAPES).

Resumo

Objetivo: Reunir evidências científicas, com base em revisão bibliográfica, que demonstrem as propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e anti-seborreicas do resveratrol contra o *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* para tratamento da *Acne vulgaris*.

Métodos: A pesquisa foi realizada nas bases de dados Cochrane, Pubmed e Scopus, utilizando estudos *in vitro* e *in vivo* em língua inglesa ou portuguesa, com aplicação de resveratrol na forma oral e tópica. Foram considerados dados publicados de janeiro de 2010 a maio de 2020.

Resultados: O resveratrol possui diversas atividades e potenciais mecanismos de ação que podem agir desde forma sistêmica quanto dermatológica. Os principais são as atividades anti-seborreicas atingidas através da combinação de suplementação

oral e dermatológica, e atividades antimicrobianas quando utilizado isoladamente ou associado a outro agente antibiótico. O resveratrol, por ser um potente antioxidante, combate as citocinas pró-inflamatórias, diminui a atividade antimicrobiana e a desintegração dos queratinócitos. Possui regulação negativa do mTORC1 e regulação positiva de FoxO1, nas quais respectivamente, há diminuição da lipogênese e supressão do receptor de androgênico e de outros importantes receptores da proliferação celular, biossíntese lipídica e citocinas inflamatórias. Inibe a proliferação de sebócitos SZ95 humanos, sendo o sebo um dos responsáveis pela proliferação da bactéria. Auxilia no combate da formação de biofilmes produzidos pela *C. acnes* e proliferação de colônias da mesma.

Conclusões: O resveratrol possui atividades importantes contra a formação de *Acne vulgaris* e diminuição de oleosidade da pele, sendo uma boa opção de tratamento complementar.

Palavras-chave: 3,5,4'- tri-hidroxiestilbeno; *Acne vulgaris*; Microbiologia; Cultura de Células; Fisiologia da pele.

Introdução

A acne vulgar (AV) é uma doença crônica que se instala nos folículos pilosebáceos e pode ser causada por inúmeros fatores, como hipersecreção sebácea, queratinização do canal folicular e colonização bacteriana por *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* (*C. acnes*), que podem levar a formação de comedões, pústulas, lesões nodulocísticas e processo inflamatório [1]. O público mais acometido por esta patologia são os adolescentes, cerca de 85% dos casos, devido à puberdade [1,2]. O tratamento pode se dar por via oral ou local, por meio de antibióticos

(tetraciclina, eritromicina e clindamicina), retinóides e por via tópica o peróxido de benzoíla [3].

Polifenóis são frequentemente usados em cosméticos em virtude da crescente preferência dos consumidores por itens sustentáveis e é particularmente adequado para tratar processos inflamatórios na pele, uma vez que suas propriedades antioxidantes funcionam bem contra os altos níveis de estresse oxidativo, em combate as citocinas pró-inflamatórias e atividade antimicrobiana [2,3].

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é um antioxidante polifenólico pertencente à família estilbenos [5]. Ele está presente em várias plantas, como amendoim, mirtilos e *cranberries*, *knotweed* japonês (*Polygonum cuspidatum*) e videiras e tem sido amplamente utilizado nos cosméticos e indústrias farmacêuticas por seu efeito anticarcinogênico, anti-inflamatório, antienvhecimento e despigmentante [4,6].

Este trabalho buscou reunir evidências científicas, com base em revisão bibliográfica, que demonstrem as propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas e anti-seborreicas do resveratrol (RSV) contra a *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* para tratamento da *Acne vulgaris*.

Método

A revisão bibliográfica foi construída a partir de pesquisa de artigos publicados, em língua inglesa ou portuguesa. A pesquisa ativa foi realizada usando-se as bases de dados Cochrane, Pubmed e Scopus e por meio de buscas manuais, sendo considerados os artigos publicados até maio de 2020. Para facilitar a pesquisa virtual, os termos estratégicos “Resveratrol” e “Acne” foram utilizados. A avaliação dos

trabalhos foi realizada no período de dezembro de 2019 a maio de 2020, com auxílio de segundo revisor (S.E.S) e os resultados estão apresentados a seguir.

Resultados

Mecanismos de ação sistêmicos e dermatológicos

A condução do tratamento da acne deve levar em consideração as condições individuais de cada paciente, tendo importância a circunstância médica atual, o grau da doença, funcionamento hormonal e os medicamentos de escolha do paciente (oral ou tópico) [7–9].

Fox et al. [9] relatam diferentes opções de tratamento para acne, incluindo tópicos, tratamentos sistêmicos e uso de medicamentos complementares e alternativos (CAM). O RSV é considerado um CAM e devido seu combate às citocinas pró-inflamatórias e atividade antimicrobiana [2].

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são geradas posteriormente a multiplicação da *P. acnes*, e sua formação excessiva ativa a infiltração de neutrófilos [7,10]. Em resumo, o aumento de ROS, juntamente com enzimas proteases levam a ruptura de glândulas sebáceas e alteração da composição de sebo. A hiperqueratinização é iniciada, bem como uma redução na descamação. Posteriormente, as citocinas pró-inflamatórias são liberadas causando microcomedões e estes podem evoluir para comedões e lesões inflamatórias [11].

No desenvolvimento da acne a bactéria *C. acnes* estimula a produção exacerbada dos ânions peróxidos pelos queratinócitos e estes, em combinação com o óxido nítrico, contribuem para a desintegração destas células e ocorrência de reação inflamatória [12]. O RSV por ter a presença de 03 (três) átomos de hidrogênio possui

atividade antioxidante, uma vez que estes átomos estão disponíveis para transportar espécies reativas de oxigênio [13,14] e ao interromper a cadeia oxidativa, há diminuição da desintegração dos queratinócitos e diminuição da reação inflamatória.

Os alimentos que contêm RSV auxiliam de forma sistêmica o organismo na regulação negativa do gene (mTORC1) que é mesmo alvo do mecanismo de ação do complexo 1 da rapamicina [15]. Quando este gene está ativo há aumento da lipogênese, isto é, acréscimo da oleosidade da pele, o que resulta em uma intensificação da acne. Dessa forma a suplementação via oral e a aplicação tópica do RSV teriam um efeito positivo na diminuição da oleosidade da pele.

Melnik [8] também descreveu em sua revisão ações semelhantes do resveratrol em relação à oleosidade. Segundo esse estudo, o RSV regula negativamente a sinalização de genes relacionados ao aumento da oleosidade da pele (um deles o mTORC1) e controla positivamente o fator de transcrição nuclear FoxO1, este relacionado a supressão do receptor de androgênico e de outros importantes receptores da proliferação celular, biossíntese lipídica e citocinas inflamatórias[16]. Ainda, segundo o experimento de Kim et al. [17], o RSV inibe a proliferação de sebócitos SZ95 humanos de forma e dose dependentes do tempo, atingindo a diminuição da linhagem de células após 72h na concentração de 50 µg/mL.

A capacidade do RSV de reduzir a oleosidade da pele acaba por ter um efeito sinérgico e potencializador contra a colonização e proliferação bacteriana. Isto ocorre porque o sebo é um dos responsáveis pela proliferação de bactérias, pois fornece um ambiente anaeróbico e rico em lipídios, o qual permite a hidrólise de triglicerídeos de sebo ao glicerol, o qual é consumido como substrato de crescimento pela *C. acnes*.

[18]

Experimentos in vitro

No trabalho de Coenye *et al.*[19] houve aplicação de extratos secos de plantas e também RSV e com eles se preparou soluções de diferentes concentrações e com elas, os pesquisadores analisaram a capacidade de combater a formação de biofilmes pela bactéria *C. acnes*. O RSV extraído da planta *P. cuspidatum* numa concentração inibitória de 0,5% atingiu os melhores resultados de inibição de biofilmes. Mais uma vez, observou-se que essa atividade é dose-dependente, pois ao reduzir a porcentagem do ativo os efeitos inibitórios foram reduzidos.

O ensaio de Taylor *et al.* [2] foi realizado com a finalidade de conhecer o potencial do RSV em comparação ao peróxido de benzoíla (PB) frente à proliferação de unidades formadoras de colônia de *C. acnes*. Foi observado que a utilização de RSV (concentração na faixa de 100µg/mL) isoladamente apresentava uma resposta inicial fraca, no entanto, mais duradoura em comparação ao PB. No entanto, a combinação entre os dois ativos atingiu níveis ainda melhores de inibição microbiana, pois enquanto o RSV reduz a proliferação dos micro-organismos a um longo prazo, o PB possui uma atividade bactericida inicial mais rápida. Além disso, ao observarem a estrutura celular bacteriana por microscopia eletrônica após o tratamento com o RSV, foi observado que este tem a capacidade de injuriar a bactéria alterando a conformação de membrana, causando a desorganização na estrutura das fímbrias e edema intramembranoso.

No segundo ensaio, os pesquisadores [2] utilizaram células de queratinócitos humanos imortalizados (HaCat) e monócitos a fim de observar a viabilidade destas frente ao RSV e ao PB utilizando características de citotoxicidade celular como ponto principal. O RSV apresenta menor toxicidade em monócitos comparado ao PB

(morte celular menor que 40% na concentração de 10µg/mL). Nas células HaCat a diferença não foi tão pronunciada, no entanto, ainda assim o RSV apresentou efeitos menos tóxicos que o outro antimicrobiano tópico.

Estudos in vivo

O trabalho de Santos et al. [3] buscou comprovar o potencial anti-inflamatório de compostos fenólicos frente a *C. acnes*. Ratos machos foram induzidos por *C. acnes*, através do tecido da orelha e divididos em 11 grupos de estudo, os foram tratados com oito diferentes concentrações de RSV, quercetina, ácido gálico e PB. Os resultados indicaram redução de 40% no edema de lesões crônicas, mas ação nula em relação ao inchaço na fase aguda. O RSV produziu um efeito anti-inflamatório através da redução de IL-1beta (50%) e níveis de mieloperoxidase (35%).

Fabbrocini et al. [20] demonstraram por meio do estudo *single-blind* com 20 participantes com AV, por via tópica por 60 dias que o hidrogel com RSV apresentou resultados positivos potenciais no tratamento contra esta patologia, demonstrando redução média de 53,75% da acne e de 66,7% dos microcomedões verificados.

Novas Pesquisas

Devido à baixa solubilidade e instabilidade do RSV, sensibilidade às temperaturas elevadas (>40°C), à radiação ultravioleta, à luz visível e ao pH, os sistemas de liberação contendo nanopartículas se tornam uma possibilidade no controle de sua liberação, proteção e ação farmacológica [21,22]. Caddeo *et al.* [23] observou que a aplicação do RSV em nanopartículas mostrou uma alta capacidade antioxidante *in vitro* contra a eliminação de radicais 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) associado ao potencial antioxidante de outros polifenóis.

Estudos têm mostrado que pré e probióticos consumidos por via oral podem reduzir marcadores sistêmicos da inflamação e do estresse oxidativo [24]. Desta forma a associação entre lactobacilos e RSV poderá potencializar os resultados tanto na ação antioxidante quanto na anti-inflamatória [25].

O RSV além de atuar como ativo antioxidante pode também ser usado como conservante em produtos farmacêuticos e cosméticos retardando a formação de produtos de oxidação, mantendo a qualidade do produto e prolongando sua vida útil [26]. Sendo assim, há possibilidade de formular cosméticos antiacne sem conservantes sintéticos e mais seguros.

Conclusão

O tratamento alternativo com uso do resveratrol, a partir dos estudos avaliados nesta revisão, se mostrou eficaz contra a *C. acnes* para o tratamento da *Acne vulgaris*. Os estudos demonstraram que o RSV possui atividade antibacteriana contra o *P. acnes*, sendo capaz de modificar a estrutura desses biofilmes bacterianos, exercendo ação antiinflamatória por diminuição da captação de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , a interleucina (IL-1) - β e IL-8. Também foi demonstrando potencial para a diminuição da formação do sebo (principal agente de nutrição da *C. acnes*).

Agradecimentos

Agradecimento a CAPES e Fundação Araucária.

Referências

1. Muizzuddin, N., Giacomoni, P. & Maes, D. Acne - a multifaceted problem. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* **5**, 1–6 (2008).

2. Taylor, E. J. M., Yu, Y., Champer, J. & Kim, J. Resveratrol Demonstrates Antimicrobial Effects Against *Propionibacterium acnes* In Vitro. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. **4**, (2014).
3. Dos Santos ZMQ, Dos Santos MQ, Zancanaro V, *et al.* Topical application of phenolic compounds suppresses *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory responses in mice with ear edema. *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* **392**, 529–540 (2019).
4. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, *et al.* Resveratrol Does Not Benefit Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 2092-2103 (2014).
5. Taylor, E. J. M., Yu, Y., Champer, J. & Kim, J. Resveratrol Demonstrates Antimicrobial Effects Against *Propionibacterium acnes* In Vitro. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. **4**, 249–257 (2014).
6. Ratz-Łyko, A & Arct, J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J. Cosmet. Laser Ther.* **21**, 84–90 (2019).
7. Muizzuddin, N., Giacomoni, P. & Maes, D. Acne - a multifaceted problem. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* **5**, e183–e188 (2008).
8. Melnik, B. C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **8**, 371–388 (2015).
9. Fox, L., Csongradi, C., Aucamp, M., du Plessis, J. & Gerber, M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* **21** (8):1063, (2016).
10. Gollnick, H. Current concepts of the pathogenesis of acne: Implications for drug treatment. *Drugs* **63**, 1579–1596 (2003).
11. Kanlayavattanakul, M. & Lourith, N. Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *Int. J. Cosmet. Sci.* **33**, 289–297 (2011).
12. Bergler-Czop, B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - What's new? *Int. J. Cosmet. Sci.* **36**, 187–194 (2014).
13. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J. Cosmetic Dermat.* **7**(1):2-7 (2008).
14. Chachay VS; Kirkpatrick CM; Hickman IJ; Ferguson M; Prins JB; Martin JH. Resveratrol – pills to replace a healthy diet? *Brit J Clinical Pharmacol.* **72**(1):27-38 (2011).
15. Melnik, B. C. The role of mTORC1 in acne pathogenesis and treatment. *Expert Rev. Dermatol.* **8**, 617–622 (2013).
16. Melnik, B. C. FoxO1 - The key for the pathogenesis and therapy of acne? *JDDG - J. Ger. Soc. Dermatology* **8**, 105–114 (2010).
17. Kim, S. Y., Hyun, M. Y., Go, K. C., Zouboulis, C. C. & Kim, B. J. Resveratrol exerts growth inhibitory effects on human SZ95 sebocytes through the

- inactivation of the PI3-K/Akt pathway. *Int. J. Mol. Med.* **35**, 1042–1050 (2015).
18. Vestergaard, M. & Ingmer, H. Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *Int. J. Antimicrob. Agents* **53**, 716–723 (2019).
 19. Coenye T, Brackman G, Rigole P, *et al.* Eradication of *Propionibacterium acnes* biofilms by plant extracts and putative identification of icariin, resveratrol and salidroside as active compounds. *Phytomedicine* **19**, 409–412 (2012).
 20. Fabbrocini, G., Staibano, S., De Rosa, G. *et al.* Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am. J. Clin. Dermatol.* **12**, 133–141 (2011).
 21. Soleymani S, Iranpanah A, Najafi F, *et al.* Implications of grape extract and its nanoformulated bioactive agent resveratrol against skin disorders. *Arch. Dermatol. Res.* **311**, 577–588 (2019).
 22. Cadena PG, Pereira MA, Cordeiro RB, *et al.* Nanoencapsulation of quercetin and resveratrol into elastic liposomes. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.* **1828**, 309–316 (2013).
 23. Caddeo C, Nacher A, Vassallo A, *et al.* Effect of quercetin and resveratrol co-incorporated in liposomes against inflammatory/oxidative response associated with skin cancer. *Int. J. Pharm.* **513**, 153–163 (2016).
 24. Berbel, C., Ferreira, K., Sampaio, L., Carreira, C. & Lonni, A. Probióticos No Tratamento De Dermatite Atópica E Acne Probiotics. *Visão Acadêmica* **45**, 94–115 (2016).
 25. Arcanjo NO, Andrade MJ, Padilla P, Rodríguez A, Madruga MS, Estévez M. Resveratrol protects *Lactobacillus reuteri* against H₂O₂- induced oxidative stress and stimulates antioxidant defenses through upregulation of the dhaT gene. *Free Radic. Biol. Med.* **135**, 38–45 (2019).
 26. Gülçin, İ. Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **11**, 210–218 (2010).

APÊNDICE 4 - TRATAMENTOS TÓPICOS PARA ACNE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TOPICAL TREATMENTS FOR ACNE: BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Resumo

Objetivo: Relacionar as terapias tópicas existentes para combate à acne, seus mecanismos de ação e particularidades, através de revisão bibliográfica, analisando as atividades antibacterianas, antiinflamatórias e anti seborreica destas substâncias. **Métodos:** A revisão bibliográfica foi construída a partir de pesquisas de artigos publicados e e/ou não publicados, em língua inglesa ou portuguesa, nas bases de dados Cochrane, Pubmed e Scopus, *in vitro*, *in vivo* e revisões bibliográficas demonstrando os métodos de tratamentos tópicos no combate da *Acne vulgaris*, considerando dados de 2010 a agosto de 2020. **Resultados:** A terapia tópica é baseada no tipo e gravidade da acne, nos casos leves a moderados ela é frequentemente tratada com retinóides tópicos ou com uma variedade de tratamentos diversos, como antibióticos, ácido azelaico, ácido salicílico, peróxido de benzoíla, niacinamida, entre outros, além dos medicamentos complementares e alternativos (CAM), como o resveratrol, vitamina C, óleo de melaleuca, entre outros. O tratamento tópico tem como vantagem a redução da absorção sistêmica e aumento da exposição dos folículos pilosebáceas ao tratamento. **Conclusões:** Os retinóides tópicos têm sido usados na terapia da acne há mais de quarenta anos, devido a sua eficácia demonstrada em diversos ensaios clínicos e o desenvolvimento dos retinóides de terceira geração, possibilitou diminuição dos efeitos colaterais, além da compatibilidade química e da estabilidade das formulações. Os outros tratamentos tópicos adotados buscam complementar os retinóides e antibióticos com mecanismos de ação antisséptica, anti-inflamatória e comedolítica e queratolítica. Eles costumam ser utilizados como segunda linha de tratamento e em alguns casos especiais de pacientes com sensibilidade e mulheres gestantes. A acne vulgar é uma doença crônica que não afeta só a pele, ela tem grande fator psicológico e financeiro nos pacientes acometidos. O acompanhamento clínico é importante por ser um tratamento exclusivo de longo prazo e o paciente precisa estar ciente disso.

Palavras-chave: *Propionibacterium acnes*; saúde da pele; terapêutica; comedolíticos; antimicrobianos; antissépticos.

Introdução

A acne vulgar (AV) é uma doença crônica que se instala nos folículos pilosebáceos, causada por múltiplos fatores, entre eles hipersecreção sebácea, queratinização do canal folicular e colonização bacteriana por *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes (C. acnes)*.^{1,2}

A multiplicação da *C. acnes* na pele tem como consequência aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) e esse processo juntamente com enzimas protease levam a ruptura de glândulas sebáceas e alteração da composição de sebo.^{3,4} A hiperqueratinização é iniciada, bem como uma

redução na descamação. Posteriormente, as citocinas pró-inflamatórias são liberadas causando microcomedões e estes podem evoluir para comedões e lesões inflamatórias.¹

Embora os principais alvos sejam adolescentes, há dados da presença de acne na vida adulta, cerca de 8% entre 25 e 34 anos e 3% com 35 a 44 anos.⁵ Os tratamentos atuais buscam abranger todos os fatores envolvidos na doença e de acordo com o grau da acne é escolhido o algoritmo adequado.

O tratamento tópico tem como vantagem a redução da absorção sistêmica e aumento da exposição dos folículos pilosebáceos ao tratamento. Apesar disso, uma consequência do uso de produtos antiacne topicamente é a irritação da pele. Os preparativos para aplicação tópica estão disponíveis em várias formulações, incluindo cremes, géis, loções, soluções e sabonetes.⁵⁻⁷

Neste trabalho buscamos relacionar as terapias tópicas existentes para combate à acne, seus mecanismos de ação e particularidades de cada ativo, através de revisão bibliográfica, analisando as atividades antibacterianas, antiinflamatórias e anti-seborreica destas substâncias.

Classificação da acne

A acne é constituída por um conjunto de lesões, as quais, isoladas ou em conjunto, definem o seu tipo e gravidade.⁸

- Comedão – surge em consequência da hipersecreção sebácea e retenção do folículo pilosebáceo. É a lesão elementar e primária da acne, conhecida como cravo;
- Pápula – surge como área de vermelhidão e inchaço ao redor do comedão, com pequenas dimensões (até 3 mm);
- Pústula – inflamação da pústula com conteúdo purulento;
- Nódulo – tem estrutura idêntica à pápula, mas é de maiores dimensões, até 2 cm;
- Quisto – grande comedão que sofre várias rupturas e recapsulações;
- Cicatriz – depressão irregular coberta de pele atrófica e avermelhada, resultante da destruição do folículo pilo-sebáceo por reação inflamatória.

O número de lesões, as áreas atingidas e a gravidade do quadro permitem classificar a acne em ligeira, moderada ou grave, servindo-nos como base para um algoritmo do seu tratamento (figura 1).⁸

Figura 1. Algoritmo de tratamento para acne

Acne leve	Comedonal	Retinóide tópico e remoção física de comedões	OU •Outro retinóide tópico •Ácido azelaico •A-hidroxiácido •B-hidroxiácido • Combinações	Manutenção com um retinóide tópico	
	Papulo-postular	Retinóides tópicos e / ou peróxido de benzoíla	OU •Outro retinóide tópico, Antimicrobiano tópico •Ácido azelaico	Manutenção com um retinóide tópico	
Acne moderada	Papulo-postular	Antibiótico oral e um retinóide tópico/peróxido de benzoíla	OU Isotretinoína Oral	Manutenção com um retinóide tópico +/- peróxido de benzoíla	Mulheres: tratamento hormonal e um retinóide tópico +/- peróxido de benzoíla
	Nodular	Antibiótico oral e um retinóide tópico e peróxido de benzoíla	OU Isotretinoína Oral	Manutenção com um retinóide tópico +/- peróxido de benzoíla	Mulheres: tratamento hormonal e um retinóide tópico +/- antibiótico oral
Acne severa		Isotretinoína Oral	Antibiótico oral de alta dose e retinóide tópico e peróxido de benzoíla	Manutenção com um retinoide tópico +/- peróxido de benzoíla	Mulheres: tratamento hormonal e um retinoide tópico

					+/- antibiótico oral
--	--	--	--	--	-------------------------

Fonte: Katsambas *et al.* (2004)

Método

Estratégia de Busca

A revisão bibliográfica foi construída a partir de pesquisa de artigos publicados e e/ou não publicados, em língua inglesa ou portuguesa. A pesquisa ativa foi realizada através de base de dados (Cochrane, Pubmed e Scopus) e em buscas manuais, e foram considerados os artigos publicados até maio de 2020. Para facilitar a busca virtual, termos estratégicos foram utilizados (“tratamento tópico” e “Acne). A avaliação dos trabalhos foi realizada no período de dezembro de 2019 a agosto de 2020, com auxílio de segundo revisor (S.E.S) e os resultados estão apresentados a seguir.

Resultados

A terapia tópica é baseada no tipo e gravidade da acne, nos casos leves a moderados ela é frequentemente tratada com retinóides tópicos ou com uma variedade de tratamentos diversos, como ácido azelaico, ácido salicílico, peróxido de benzoíla, entre outros, além dos agentes anti-inflamatórios e antibióticos tópicos.^{2,4,7} Nos casos graves há a necessidade da associação entre o tratamento oral e tópico para garantir que o tratamento superficial na pele tenha eficácia. Abaixo observaremos os principais ativos antiacne disponíveis no tratamento tópico da doença.

Retinóides

Os retinóides tópicos podem ser usados como monoterapia para acne inflamatória, em combinação com formas mais graves de acne ou como tratamento de manutenção.⁹ Atuam como comedolíticos e anticomedogênicos, podem ter efeitos anti-inflamatórios e facilitam a penetração de outros agentes tópicos. Os mais comuns são o adapaleno, a tretinoína e o tazaroteno.^{10,11}

Todos os retinóides são contraindicados na gravidez e na amamentação. As mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos eficazes.⁸

Tretinoína

A tretinoína é uma forma de vitamina A. É um agente comedolítico padrão usado no tratamento da acne para regular a descamação do epitélio, o que evita o bloqueio de unidades pilosebáceas.² Também parece ter propriedades anti-inflamatórias. Como potenciais efeitos adversos, irritação, intolerância solar e secura cutânea, necessitando ser aplicadas à noite.^{3,4,7}

Adapaleno

O adapaleno é um análogo retinóide sintético que é mais frequente no tratamento de primeira linha para AV. Normaliza a diferenciação celular do epitélio folicular e evita a formação de comedões. Também mostra ação anti-inflamatória nas lesões de acne.^{2,4}

O adapaleno está associado a menor potencial irritante e é mais estável à luz podendo ser aplicado pela manhã.¹⁰

Tazaroteno

O tazaroteno é um retinóide acetilênico do qual é convertido pelo organismo o ácido tazarotênico, seu metabólito ativo ao nível dos queratinócitos.^{2,10} Afeta a diferenciação e proliferação de queratinócitos no tecido epitelial e também pode mostrar propriedades anti-inflamatórias.^{2,12} Se torna escolha após a ineficácia do tratamento com tretinoína ou adapaleno, pois pode causar irritação mais intensa que os demais retinóides.^{10,13}

Antibióticos

Antibióticos tópicos são geralmente usados para acne inflamatória leve a moderada.⁴ Os mais populares são a eritromicina e a clindamicina, porém nos últimos anos, o uso contínuo desses antibióticos levou ao aumento do desenvolvimento de resistência às cepas de *C. acnes*.^{14,15}

Portanto, a melhor indicação do uso dos antibióticos tópicos é no máximo por 12 semanas, e em associação com outras alternativas tópicas como o peróxido de benzoíla, zinco ou retinóides para evitar resistência bacteriana. O uso de antibióticos orais e tópicos em combinação no tratamento da acne deve ser evitado.¹⁶

Eritromicina

A eritromicina é um antibiótico macrolídeo que se liga à unidade ribossômica 50S da bactéria e impede a translocação, necessária para a síntese proteica das bactérias.¹⁴ É ativo contra *C. acnes* e reduz a colônia na superfície da pele e nos folículos. Foi considerada muito eficaz na

terapia da acne, mas recentemente foi descoberta resistência de até 60% de sua ação pela *C. acnes*.¹⁷

Clindamicina

A clindamicina é classificada como um antibiótico lincosamida. É um derivado semissintético do agente antimicrobiano, lincomicina, seu mecanismo de ação é o mesmo que o da eritromicina.^{11,17}

Tratamentos diversos

São outros tratamentos tópicos adotados antiacne, buscam complementar os retinóides e antibióticos com mecanismos de ação antisséptica, anti-inflamatória e queratolítica.

Ácido salicílico

É um esfoliante, com características queratolíticas capaz de dissolver o cimento intercelular, podendo associar-se a retinóides tópicos no tratamento da acne comedônica ou como tratamento de segunda linha.^{18,19} Tem um efeito anti-inflamatório menor, melhora a penetração de outros medicamentos tópicos e, em baixas concentrações, é fungistático e bacteriostático. O ácido salicílico é encontrado em vários produtos de venda livre para tratamento da acne.¹⁹

Peeling químico com hidroxiácidos

Os peelings químicos envolvem a remoção das camadas da pele, provocando uma reação inflamatória controlada, seguido de reparação e reepitelização tecidual.²⁰ Esta terapia pode ser dividida em diferentes grupos de acordo com a profundidade de penetração e destruição. Os alfa-hidroxiácidos (AHA) foram desenvolvidos para peelings mais superficiais, indicados para o tratamento de hiperqueratose. Eles são divididos em alfa-hidroxiácidos (isto é, ácido glicólico e ácido láctico), beta-hidroxiácidos (isto é, ácido salicílico) e poli-hidroxiácidos. As concentrações variam de 10 a 30%, dependendo do ácido e frequência de tratamento.^{20,21} O peeling químico deve ser um tratamento complementar e não um tratamento de primeira escolha.⁴

Peróxido de benzoíla

É um agente comedolítico e antimicrobiano, podendo ser usada isoladamente ou em associação com retinóides tópicos ou antibióticos tópicos ou orais.^{5,11,20}

A maioria dos retinóides sofrem oxidação pelo peróxido de benzoíla (PB), desta forma, o ideal é aplicar o PB pela manhã e os retinóides à noite, uma exceção é o adapaleno que por ser mais estável pode ser aplicado em conjunto.¹⁸

A associação entre o PB e antibióticos criam um sinergismo no combate da *C. acnes*, pois a ação bactericida do PB promove um menor desenvolvimento de resistência bacteriana e melhor tolerabilidade do tratamento.^{17,18}

Tem como reação adversa a descamação e irritação da pele, sendo indicado uso em baixas concentrações (2,5% ou 5%).¹⁸

Ácido azeláico

Possui propriedades bacteriostáticas, comedolíticas, antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo usado como segunda linha. É um ácido dicarboxílico natural que inibe a síntese de proteínas das espécies de *C. acnes*.¹² Pode ser usado na gestação e pode ser utilizado no verão por não apresentar fotossensibilidade. A aplicação inicial deve ser noturna e posteriormente pode-se aumentar até 2 a 3 vezes por dia.^{5,19} O ácido azeláico auxilia na uniformidade do tom da pele.¹⁸

Enxofre

O enxofre é um produto químico que demonstrou ter propriedades queratolíticas, adstringentes e bacteriostáticas leves.^{22,23} Quando usado junto com peróxido de benzoíla ou sulfacetamida de sódio, o enxofre mostra um melhor efeito terapêutico na AV.²⁴ Seu uso pode causar alergia em pessoas com sensibilidade ao mineral e deve ser usado de 1 a 2 vezes ao dia. Não é recomendado o uso em gestantes devido sua excreção no leite materno.²³

Niacinamida

A Niacinamida, também conhecida como nicotinamida, é a forma amida ativa da vitamina B3 associada ao ácido nicotínico. Possui propriedades anti-inflamatórias devido ao seu efeito inibidor na produção de interleucina-8 (IL-8).²⁰

Alguns trabalhos sugerem inibição das secreções sebáceas o que resulta na menor oleosidade da pele. A aplicação tópica da niacinamida a 4% levou a melhorias significativas na doença.^{4,20,22} Clique ou toque aqui para inserir o texto.

Triclosan

O triclosan é um agente antibacteriano (antisséptico) que pode ser usado no tratamento da acne. Foi determinado que as populações bacterianas não desenvolveram resistência ao triclosan em condições clínicas. Ele é utilizado em sabonetes e loções no processo de higienização da pele acneica.^{4,25}

Sulfacetamida de sódio

Este agente pertence ao grupo antibacteriano sulfonamida.²⁴ É bacteriostático inibindo a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) através de antagonismo competitivo do ácido para-aminobenzóico (PABA).⁴ Muitas vezes é combinado com enxofre para tratar acne rosácea e dermatite seborreica além de AV.^{24,26}

Dapsona

O dapsona possui atividade antibacteriana e anti-inflamatória, e tradicionalmente o medicamento é utilizado contra *Mycobacterium leprae*.²⁷ O mecanismo de ação sugerido para sua ação contra acne seria a inibição da migração de leucócitos e subsequente liberação de citocinas, e alteração da ação de *C. acnes* no folículo piloso.¹¹ O gel de dapsona (5%) pode ser usado para reduzir lesões inflamatórias e não inflamatórias da acne.²⁸ É utilizado como segunda linha de tratamento.

Resveratrol

Há diferentes opções de tratamento para acne, incluindo tópicos, tratamentos sistêmicos e uso de medicamentos complementares e alternativos (CAM). O RSV é considerado um CAM e devido seu combate as citocinas pró-inflamatórias e atividade antimicrobiana.^{4,18} Por sua ação antioxidante tem capacidade de transportar espécies reativas de oxigênio e ao interromper a cadeia oxidativa, há diminuição da desintegração dos queratinócitos e diminuição da reação inflamatória.^{29,30} Há estudos sobre a regulação negativa do gene do alvo mecanístico do complexo 1 da rapamicinam (mTORC1), resultando diminuição da oleosidade da pele,³¹ e regula positivamente o fator de transcrição nuclear FoxO1, este relacionado a supressão do receptor de androgênico e de outros importantes receptores da proliferação celular, biossíntese lipídica e citocinas inflamatórias.³²

Vitamina C

O ácido ascórbico ou vitamina C, o antioxidante mais conhecido, apresenta propriedades anti-inflamatórias, prevenindo a oxidação do sebo que contribui para diminuição da inflamação e queratinização folicular. A vitamina C demonstrou prevenir o sebo induzido por UVA oxidação até 40%²⁰. É utilizada como terapia complementar.

Chá verde

O chá verde é derivado da planta *Cammelia sinensis* e contém potentes compostos polifenólicos chamados catequinas que possuem antioxidantes e propriedades antiinflamatórias.^{12,20}

Óleo de Melaleuca

É produzido a partir das folhas da árvore *Melaleuca alternifolia*, uma planta originária da Austrália e é tradicionalmente usada para tratar infecções, pois possui propriedades antissépticas.⁴ Numerosos estudos mostraram que os o óleo de melaleuca diminuem número de lesões em pacientes com acne leve a moderada.³³

Conclusão

Os retinóides tópicos têm sido usados na terapia da acne há mais de quarenta anos, devido a sua eficácia demonstrada em diversos ensaios clínicos, mesmo apresentando algumas desvantagens como irritação cutânea, instabilidade química e fotossensibilidade. O desenvolvimento dos retinóides de terceira geração, adapaleno e tazaroteno, possibilitou diminuição dos efeitos colaterais, além da compatibilidade química e a estabilidade que permitiu a combinação com outros fármacos o que auxiliam na terapêutica da acne.

Os outros tratamentos tópicos adotados buscam complementar os retinóides e antibióticos com mecanismos de ação antisséptica, anti-inflamatória e comedolítica e queratolítica. Eles costumam ser utilizados como segunda linha de tratamento e em alguns casos especiais de pacientes com sensibilidade e mulheres gestantes.

A acne vulgar é uma doença crônica que não afeta só a pele, ela tem grande fator psicológico e financeiro nos pacientes acometidos. Apesar de ser mais prevalente na adolescência, pode continuar na idade adulta. Há uma variedade de produtos disponíveis para venda livre no mercado, mas sem a orientação adequada nem sempre há resultados positivos. O acompanhamento clínico é importante, pois em casos mais graves a monoterapia é

insatisfatória, além de ser um tratamento exclusivo de longo prazo e o paciente precisa estar ciente disso.

Referências

1. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8:371-388.
2. Muizzuddin N, Giacomoni P, Maes D. Acne - a multifaceted problem. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2008;5(2).
3. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018;4(2):56-71.
4. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8).
5. Silva AMF da, Costa FP da, Moreira M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2014;9(30):54-63.
6. Soleymani S, Farzaei MH, Zargaran A, Niknam S, Rahimi R. Promising plant-derived secondary metabolites for treatment of acne vulgaris: a mechanistic review. *Archives of Dermatological Research*. 2020;312(1):5-23.
7. Gollnick, H. Current concepts of the pathogenesis of acne: Implications for drug treatment. *Drugs* 63, 1579–1596 (2003).
8. Figueiredo A, Massa A, Picoto A. Avaliação e tratamento do doente com acne - ParteII. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*. 2011;27(1):66-76.
9. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
10. Oliveira RF de. Adapaleno e Tazaroteno: uma revisão sobre o uso destes retinóides de terceira geração Trabalho. 2011;(3).
11. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2009;14(4):649-659.

12. Kanlayavattanakul M, Lourith N. Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *International Journal of Cosmetic Science*. 2011;33(4):289-297.
13. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - What's new? *International Journal of Cosmetic Science*. 2014;36(3):187-194.
14. Shaw, Lindsay & Kennedy, Cameron. (2003). The treatment of acne. *Paediatrics and Child Health*. 2007
15. Coenye T, Brackman G, Rigole P, *et al*. Eradication of Propionibacterium acnes biofilms by plant extracts and putative identification of icariin, resveratrol and salidroside as active compounds. *Phytomedicine*. 2012;19(5):409-412.
16. Lavers I. Clinical Focus Diagnosis and Management of Acne Vulgaris.; 2014. www.pcids.org.uk
17. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Torres O, Weinberg JM. Macrolides in dermatology. Disease-a-month : *DM*. 2004;50(7):350-368.
18. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012;379:361-372.
19. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clinics in Dermatology*. 2004;22(5):439-444.
20. Zeichner JA. Practical Applications for Cosmeceuticals Cosmeceuticals for the Treatment of Acne Vulgaris.; 2014.
21. Kim RH AA. Current state of acne treatment: highlighting lasers, photodynamic therapy, and chemical peels. *Dermatol Online J*. 2011;17.
22. Liu H, Yu H, Xia J, *et al*. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(5).
23. Akhavan, A., & Bershada, S. (2003). Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *American journal of clinical dermatology*, 4(7), 473–492.
24. Del Rosso J. The Use of Sodium Sulfacetamide 10%-Sulfur 5% Emollient Foam in the Treatment of Acne Vulgaris. *Clinical and aesthetic Dermatology*. 2009;2.

25. Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM, Escobar-Chávez JJ, Calderón-Lojero IO, Quintanar-Guerrero D, Ganem A. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles intended to be used for the treatment of acne. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011;79(1):102-107.
26. Well D, Levine SR. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2014;6(6):302-309.
27. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Archives of Dermatological Research*. 2014;306(2):103-124.
28. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapson gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(3):439.e1-439.e10.
29. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: Review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2008;7(1):2-7.
30. Chachay et al. 2011. Resveratrol – pills to replace a healthy diet? Published online 2011.
31. Melnik BC. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermato-Endocrinology*. 2012;4(1):20-32.
32. Melnik BC. FoxO1 - The key for the pathogenesis and therapy of acne? *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2010;8(2):105-114.
33. Hammer KA. Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: A review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;45(2):106-110.

ANEXOS

ANEXO 1 – PRISMA Checklist

As recomendações *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) se baseia em uma lista de verificação de 27 itens devidamente descritos e exemplificados e um diagrama de fluxo dividido em 4 (quatro fases). Os 27 itens guiam os autores de revisões sistemáticas sobre as informações que devem ser claramente descritas no manuscrito, incluindo instruções específicas para o título, resumo, métodos, resultados e apoio financeiro (BRASIL, 2012).

Seção/Tópico	#	Checklist	Relatado na página nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos	
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	5 Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	

Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	

Conclusões	2 6	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	2 7	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.	
<p><i>From:</i> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097</p> <p>For more information, visit: www.prisma-statement.org.</p>			

ANEXO 2 – Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos

Viés de seleção

1. Geração da sequência aleatória

Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.

Baixo risco de viés:

Tabela de números randômicos;
Geração de números randômicos por computador;
Arremesso de moeda;
Embaralhamento de cartões ou envelopes;
Jogando dados; Sorteio; Minimização.

Alto risco de viés:

Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;
Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;
Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;
Alocação pelo julgamento do profissional;
Alocação pela preferência do participante;
Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;
Alocação pela disponibilidade da intervenção.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.

2. Ocultação de alocação

Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes.

Baixo risco de viés:

Ocultação de alocação por uma central;
Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;
Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.

Alto risco de viés:

Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);

Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);

Alternância ou rotação;

Data de nascimento;

Número de prontuário;

Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

Viés de performance**3. Cegamento de participantes e profissionais**

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos) Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.

Baixo risco de viés:

Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;

Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

Alto risco de viés:

Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;

Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;

O estudo não relata esta informação.

Viés de detecção

4. Cegamento de avaliadores de desfecho

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)
Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.

Baixo risco de viés:

Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;
Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

Alto risco de viés:

Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;
Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;
O estudo não relata esta informação.

Viés de atrito

5. Desfechos incompletos

Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)
Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.

Baixo risco de viés:

Não houve perda de dados dos desfechos;
Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;
Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;

Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;

Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;

Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.

Alto risco de viés:

Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção;

Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;

Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.

Risco de viés incerto:

Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).

Viés de relato

6. Relato de desfecho seletivo

Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.

Baixo risco de viés:

O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;

O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.

Alto risco de viés:

Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;

Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;

Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);

Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;

O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.

Outros vieses

7. Outras fontes de viés

Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.

Baixo risco de viés:

O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

Alto risco de viés:

Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo;

ou Foi alegado como fraudulento;

Teve algum outro problema.

Risco de viés incerto:

Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe;

ou Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.

ANEXO 3 – Ferramenta do SYRCLE para avaliar o risco de viés em estudos experimentais em animais

Item	Tipo de viés	Domínio	Descrição do domínio	Revisar o julgamento dos autores
1	Viés de seleção	Geração de sequência	Descreva os métodos utilizados, se houver, para gerar a sequência de alocação em detalhes suficientes para permitir uma avaliação se deve produzir grupos comparáveis.	A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente? (*)
2	Viés de seleção	Características base	Descreva todos os possíveis fatores prognósticos ou características dos animais, se houver, que são comparados para avaliar se os grupos de intervenção e controle foram ou não semelhantes no início do experimento.	Os grupos foram semelhantes na linha de base ou foram ajustados para fatores de confusão na análise?
3	Viés de seleção	Ocultação de alocação	Descreva o método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes suficientes para determinar se as alocações de intervenção poderiam ter sido previstas antes ou durante a inscrição.	A alocação foi ocultada adequadamente? (*)
4	Viés de desempenho	Habitação aleatória	Descreva todas as medidas usadas, se houver, para abrigar os animais aleatoriamente na sala de animais.	Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento?
5	Viés de desempenho	Cegamento	Descreva todas as medidas usadas, se houver, para cegar cuidadores e pesquisadores de saber qual intervenção cada animal recebeu. Forneça todas as informações relacionadas à eficácia do cegamento pretendido.	Os cuidadores e / ou investigadores foram cegados pelo conhecimento de que intervenção cada animal recebeu durante o experimento?
6	Viés de detecção	Avaliação de resultados aleatórios	Descreva se os animais foram ou não selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados e quais métodos para selecionar os animais, se houver, foram utilizados.	Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?
7	Viés de detecção	Cegamento	Descreva todas as medidas usadas, se houver, para cegar avaliadores de resultados de saber qual intervenção cada animal recebeu. Forneça todas as informações relacionadas à eficácia do cegamento pretendido.	O avaliador de resultados foi cego?
8	Viés de atrito	Dados de resultado incompletos	Descreva a integridade dos dados do resultado para cada resultado principal, incluindo atrito e exclusões da análise. Declare se foram relatados atritos e exclusões, os números em cada grupo de intervenção (em comparação com o total de animais randomizados), razões para atritos ou exclusões e	Os dados incompletos dos resultados foram tratados adequadamente? (*)

			quaisquer re-inclusões nas análises para a revisão.	
9	Viés de relatório	Relatório de resultado seletivo	Declare como o relatório de resultados seletivos foi examinado e o que foi encontrado.	Os relatórios do estudo estão livres de relatórios de resultados seletivos? (*)
10	De outros	Outras fontes de viés	Declare qualquer preocupação importante sobre o viés não coberto por outros domínios na ferramenta.	O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? (*)

* Itens de acordo com os itens da ferramenta Risco de viés da Cochrane.

Fonte: Hooijmans *et al.* (2014)

Perguntas de sinalização

As perguntas adicionais de sinalização estão incluídas para auxiliar o julgamento. "Sim" indica baixo risco de viés; "Não" indica alto risco de viés; e "incerto" indica um risco incerto de viés. Se uma das perguntas relevantes de sinalização for respondida com "não", isso indica alto risco de viés para essa entrada específica.

1) A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente?

* Os investigadores descreveram um componente aleatório no processo de geração de sequência, como:

- Referindo-se a uma tabela de números aleatórios;
- Usando um gerador de números aleatórios no computador.

Informação adicional:

Exemplos de uma abordagem não aleatória:

- Alocação por julgamento ou por preferência do investigador;
- Alocação baseada nos resultados de um teste de laboratório ou de uma série de testes;
- Alocação pela disponibilidade da intervenção;
- Sequência gerada por data de nascimento ímpar ou par;
- Sequência gerada por alguma regra com base no número do animal ou número da gaiola.

2) Os grupos foram semelhantes na linha de base ou foram ajustados para fatores de confusão na análise?

* A distribuição das características relevantes da linha de base foi equilibrada para os grupos de intervenção e controle?

* Se relevante, os pesquisadores ajustaram adequadamente a distribuição desigual de algumas características relevantes da linha de base na análise?

* O momento da indução da doença foi adequado?

Informação adicional:

O número e o tipo de características da linha de base dependem da pergunta de revisão. Antes de iniciar sua avaliação de risco de viés, portanto, os revisores precisam discutir quais características da linha de base precisam ser comparáveis entre os grupos. Em um SR que investiga os efeitos da hipotermia no tamanho do infarto, por exemplo, a distribuição por gênero, o peso do ventrículo esquerdo e a frequência cardíaca e a pressão arterial devem ser semelhantes entre os grupos no início do estudo.

Uma descrição das características da linha de base e / ou fatores de confusão geralmente contém:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ O sexo, idade e peso dos animais ■ Valores basais dos resultados que são de interesse no estudo 	
Momento da indução da doença:	
Em alguns estudos de prevenção, a doença é induzida após a alocação da intervenção. Por exemplo, em um experimento sobre suplementação preventiva de probióticos na pancreatite aguda, a pancreatite é induzida após a alocação dos animais ao grupo probiótico ou controle. Para reduzir o desequilíbrio da linha de base, o momento da indução da doença deve ser igual nos dois grupos de tratamento.	
Exemplos de tempo adequado de indução da doença:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ A doença foi induzida antes da randomização da intervenção. ■ A doença foi induzida após a randomização da intervenção, mas o momento da indução da doença foi aleatório, e o indivíduo que induziu a doença foi cegado adequadamente por saber qual intervenção cada animal recebeu. 	
3) A alocação para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada durante?	
* O pesquisador que alocava os animais ao grupo de intervenção ou controle não previa a atribuição devido a um dos seguintes métodos ou métodos equivalentes?	Sim / Não / Claro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Codificação de terceiros da alocação experimental e de grupo de controle 	
Aleatorização centralizada por terceiros	
Envelopes opacos e selados numerados sequencialmente	
Informação adicional:	
Exemplos de investigadores que alocam os animais que podem prever tarefas:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Agenda de randomização aberta ■ Envelopes sem proteção adequada ■ Alternância ou rotação ■ Alocação baseada na data de nascimento ■ Alocação baseada no número de animais ■ Qualquer outro procedimento explicitamente não oculto de uma abordagem não aleatória 	
4) Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento?	
* Os autores colocaram aleatoriamente as gaiolas ou animais dentro da sala / instalação de animais?	Sim / Não / Claro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Os animais foram selecionados aleatoriamente durante a avaliação dos resultados (use as perguntas de sinalização da entrada 6). 	
* É improvável que o resultado ou a medição do resultado tenham sido influenciados por não abrigar aleatoriamente os animais?	Sim / Não / Claro
Os animais dos vários grupos experimentais vivem juntos em uma gaiola / pasto (por exemplo, as condições de alojamento são idênticas).	
Informação adicional:	
Exemplos de investigadores que usam uma abordagem não aleatória ao colocar as gaiolas:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Grupos experimentais foram estudados em vários locais (por exemplo, grupo A no laboratório A ou na prateleira A; Grupo B no laboratório B ou na prateleira B). 	
5) Os cuidadores e / ou investigadores ficaram cegos ao saber que intervenção cada animal recebeu durante o experimento?	
* O cegamento de cuidadores e investigadores foi garantido e era improvável que o cegamento pudesse ter sido quebrado?	Sim / Não / Claro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Os cartões de identificação de animais individuais ou rótulos de gaiola / animal são codificados e têm aparência idêntica. ■ Os contêineres numerados sequencialmente são idênticos na aparência. ■ As circunstâncias durante a intervenção são especificadas e semelhantes nos dois grupos (#). ■ As condições de alojamento dos animais durante o experimento são randomizadas dentro da sala (use os critérios da entrada 4). 	
Informação adicional:	
Exemplos de ofuscamento inadequado:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Etiquetas coloridas na gaiola (vermelho para o grupo A, amarelo e grupo B) ■ Diferenças esperadas nos efeitos visíveis entre os grupos controle e experimental 	

<ul style="list-style-type: none"> ■ As condições de alojamento dos animais não são randomizadas dentro da sala durante o experimento; use os critérios da entrada 4 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ O indivíduo que prepara o experimento é o mesmo que conduz e analisa o experimento 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ As circunstâncias durante a intervenção não são semelhantes nos dois grupos (#) 	
Exemplos em que as circunstâncias durante a intervenção não foram semelhantes:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ O tempo de administração do placebo e da droga exp foi diferente. 	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Os instrumentos usados para conduzir o experimento diferem entre o grupo experimental e o controle (por exemplo, experimento sobre efeitos da pressão abdominal; o grupo exp recebe operação e a agulha para aumentar a pressão, enquanto o grupo controle somente possui a operação). 	
<i>** A relevância dos itens acima mencionados depende do experimento. Os autores da revisão precisam julgar por si mesmos quais dos itens acima mencionados podem causar vies nos resultados quando não forem semelhantes. Estes devem ser avaliados.</i>	
6) Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?	
* Os pesquisadores escolheram aleatoriamente um animal durante a avaliação de resultados ou eles usaram um componente aleatório na geração de sequência para avaliação de resultados?	Sim / Não / Claro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Referindo-se a uma tabela de números aleatórios; ■ Usando um gerador de números aleatórios por computador; ■ Etc. 	
7) O avaliador de resultados foi cegado?	
* O cegamento do avaliador de resultados foi garantido e era improvável que o cegamento pudesse ter sido quebrado?	Sim / Não / Claro
<ul style="list-style-type: none"> ■ Os métodos de avaliação de resultados foram os mesmos nos dois grupos. ■ Os animais foram selecionados aleatoriamente durante a avaliação dos resultados (use as perguntas de sinalização da entrada 6). 	
* O avaliador de resultados não ficou cego, mas os autores da revisão julgam que o resultado provavelmente não será influenciado pela falta de cegamento? (por exemplo, mortalidade)	Sim / Não / Claro
Informação adicional:	
Este item precisa ser avaliado para cada resultado principal.	
8) Os dados incompletos dos resultados foram tratados adequadamente? (*)	
* Todos os animais foram incluídos na análise?	Sim / Não / Claro
* As razões para a falta de dados de resultados provavelmente não estão relacionadas ao resultado verdadeiro? (por exemplo, falha técnica)	Sim / Não / Claro
* Os dados de resultados ausentes são equilibrados em números nos grupos de intervenção, com motivos semelhantes para os dados ausentes nos grupos?	Sim / Não / Claro
* Os dados de resultados ausentes são imputados usando métodos apropriados?	Sim / Não / Claro
9) Os relatórios do estudo estão livres de relatórios de resultados seletivos? (*)	
* O protocolo do estudo estava disponível e todos os resultados primários e secundários pré-especificados do estudo foram relatados no manuscrito atual?	Sim / Não / Claro
* O protocolo do estudo não estava disponível, mas estava claro que o relatório publicado incluía todos os resultados esperados (isto é, comparação de métodos e seção de resultados)?	Sim / Não / Claro

Informação adicional:	
Relatório de resultado seletivo:	
- Nem todos os resultados primários pré-especificados do estudo foram relatados;	
- Um ou mais resultados primários foram relatados usando medições, métodos de análise ou subconjuntos de dados (por exemplo, subescalas) que não foram pré-especificados no protocolo;	
- Um ou mais resultados primários relatados não foram pré-especificados (a menos que uma justificativa clara para o seu relatório tenha sido fornecida, como um efeito adverso inesperado);	
- O relatório do estudo falha ao incluir resultados para um resultado importante que seria esperado que fosse relatado para esse estudo.	
10) O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés? (*)	
* O estudo estava livre de contaminação (uso de medicamentos)?	Sim / Não / Claro
* O estudo estava livre de influência inadequada dos financiadores?	Sim / Não / Claro
* O estudo estava livre de erros de unidade de análise?	Sim / Não / Claro
* Os riscos de viés específicos do projeto estavam ausentes?	Sim / Não / Claro
* Foram adicionados novos animais aos grupos controle e experimental para substituir as desistências da população original?	Sim / Não / Claro

Fonte: Hooijmans *et al.* (2014)

ANEXO 4 – Artigos Excluídos após a leitura na íntegra

- Artigos de revisão (8)

Timmers, Silvie et al. **“The journey of resveratrol from yeast to human.”** Aging vol. 4,3 (2012): 146-58. doi:10.18632/aging.100445

Salehi, Bahare et al. **“Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits.”** Biomedicines vol. 6,3 91. 9 Sep. 2018, doi:10.3390/biomedicines6030091

Ndiaye, Mary et al. **“The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges.”** Archives of biochemistry and biophysics vol. 508,2 (2011): 164-70. doi:10.1016/j.abb.2010.12.030

Ratz-Łyko, Anna & Arct, Jacek. (2018). **Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: A review.** Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 21. 10.1080/14764172.2018.1469767.

Chachay, Veronique S et al. **“Resveratrol--pills to replace a healthy diet?.”** British journal of clinical pharmacology vol. 72,1 (2011): 27-38. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03966.x

Marchal, Julia et al. **“Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span.”** Annals of the New York Academy of Sciences vol. 1290 (2013): 67-73. doi:10.1111/nyas.12214

Farris, Patricia et al. **“Resveratrol: a unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin.”** Journal of drugs in dermatology : JDD vol. 12,12 (2013): 1389-94.

Baxter, Richard A. **“Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation.”** Journal of cosmetic dermatology vol. 7,1 (2008): 2-7. doi:10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x

- Artigo indisponível (2)

Deloche, C.; Lavaud, B.; Zaouati, D. C.; Segot-Chicq, E.; Jacquin, J.; Laboureau, J. **Antiaging potential of resveratrol upon clinical and biomechanical properties of the skin.** Journal of the American Academy of Dermatology, v. 70, n. 5, p. AB37, 2014. ISSN 01909622.

Jagdeo J, Adams L, Lev-Tov H, Sieminska J, Michl J, Brody N. **Dose-dependent antioxidant function of resveratrol demonstrated via modulation of reactive oxygen species in normal human skin fibroblasts in vitro.** J Drugs Dermatol. 2010 Dec;9(12):1523-6. PMID: 21120261.

- Artigos de estudos farmacotécnicos (3)

Lephart, Edwin D. **“Resveratrol, 4' Acetoxy Resveratrol, R-equol, Racemic Equol or S-equol as Cosmeceuticals to Improve Dermal Health.”** International journal of molecular sciences vol. 18,6 1193. 3 Jun. 2017, doi:10.3390/ijms18061193

Alonso, Cristina & Martí, Meritxell & Barba, Clarides & Carrer, Victor & Rubio, Laia & Coderch, L.. (2017). **Skin permeation and antioxidant efficacy of topically applied resveratrol.** Archives of dermatological research. 309. 10.1007/s00403-017-1740-5.

Bastianetto, Stéphane et al. **“Protective action of resveratrol in human skin: possible involvement of specific receptor binding sites.”** PloS one vol. 5,9 e12935. 23 Sep. 2010, doi:10.1371/journal.pone.0012935

- Estudos quimioprotetores (3)

SCHUCH, A. P. et al. **Sunlight damage to cellular DNA: focus on oxidatively generated lesions.** Free Radical Biology & Medicine, v. 107, p. 110-124, 2017.

Vitale, Nicoletta et al. **“Resveratrol couples apoptosis with autophagy in UVB-irradiated HaCaT cells.”** PLoS one vol. 8,11 e80728. 19 Nov. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0080728

Adhami, Vaqar Mustafa et al. **“Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kappaB in normal human keratinocytes by resveratrol.”** Neoplasia (New York, N.Y.) vol. 5,1 (2003): 74-82. doi:10.1016/s1476-5586(03)80019-2

- Estudo com extrato de uva (1)

Che, Denis Nchang & Xie, Guang & Cho, Byoung Ok & Shin, Jae Young & Kang, Hyun & Jang, Seon Il. (2017). **Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 173. 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.042.

- Análogos do RSV (1)

Wu, Youxian & Jia, L.-L & Zheng, Y.-N & Xu, X.-G & Luo, Y.-J & Wang, B & Chen, J.Z.S. & Gao, Xing-Hua & Chen, H.-D & Matsui, Mary & Li, Y.-H. (2012). **Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 27. 10.1111/j.1468-3083.2011.04414 x.

- Associação com outros antioxidantes (3)

Subedi, Lalita & Lee, Taek Hwan & Wahedi, Hussain & Baek, So-Hyeon & Kim, Sun. (2017). **“Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades. Oxidative”.** Medicine and Cellular Longevity. 2017. 1-15. 10.1155/2017/8379539.

Buonocore, Daniela et al. **“Resveratrol-procyanidin blend: nutraceutical and antiaging efficacy evaluated in a placebocontrolled, double-blind study.”** Clinical,

cosmetic and investigational dermatology vol. 5 (2012): 159-65.
doi:10.2147/CCID.S36102

Farris, Patricia et al. **“Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin.”** Journal of drugs in dermatology: JDD vol. 13,12 (2014): 1467-72.

- Desenho diferente da pergunta (1)

Acquaviva, Rosaria & Russo, A. & Campisi, Agata & Sorrenti, Valeria & Giacomo, Claudia & Barcellona, Maria & Avitabile, M. & Vanella, Angelo. (2006). **Antioxidant Activity and Protective Effect on DNA Cleavage of Resveratrol.** Journal of Food Science. 67. 137 - 141. 10.1111/j.1365-2621.2002.tb11373.x.