

Resveratrol para cosméticos no clareamento da pele

Resveratrol for cosmetics on skin whitening

Solange Costa Peretti¹, Maria Aparecida Lima Moreira², Geisi Rojas Barreto³, Carla Aparecida Pedriali Moraes⁴

Resumo. A epiderme além dos queratinócitos, é constituída por células sem queratina como os melanócitos. Os melanócitos são as células que sintetizam a melanina, responsável pela pigmentação da pele. Um dos fatores externos interferem na atividade dos melanócitos, é a radiação solar. Manchas escuras na pele causam desarmonia na sua tonalidade. As hiperpigmentações mais comuns na qual as pessoas procuram tratamentos tópicos cosméticos são: sardas, melasmas, olheiras, lentigos solares, hiperpigmentações fototóxicas e pós inflamatórias. Os agentes clareadores podem agir por diferentes mecanismos de ação. Polifenóis são substâncias que contém anéis fenólicos múltiplos. Os estilbenos são uma classe de polifenóis. O resveratrol, 3,5,4'- tri-hidróxiestilbeno é um estilbeno de capacidade antioxidante elevada, encontrado naturalmente. A utilização do resveratrol em cosméticos vem de suas propriedades antioxidantes estudadas primeiramente no "Paradoxo Francês". Ele é utilizado atualmente em produtos anti-idade e clareamento de pele. O resveratrol utilizado pela indústria cosmética é sintético mas no Brasil existe um potencial de extração de polifenóis, incluindo o resveratrol, de origem natural pelo aproveitamento dos resíduos da produção de vinhos tintos. Este ativo com a função de clareamento de manchas. Para alguns pesquisadores é eficaz, tem resultados positivos *in vitro* e *in vivo*, mas para outros não, sugerem como um ativo secundário para atuar em sinergia com outros.

Palavras-chave: resveratrol, melanogênese, tirosinase.

Abstract. Besides keratinocytes, epidermis comprises cells without keratin as melanocytes. Melanocytes are cells that synthesize melanin, responsible for skin pigmentation. One of the external factors that affect the melanocytes activity is solar radiation. Dark spots on the skin causes disharmony in tonality. The most common hyperpigmentation in people seeking topic cosmetic treatments are: Freckles, melasma, dark spots, solar lentigines, phototoxic and post inflammatory. Lightning agents may act by different mechanisms of action. Polyphenols are substances that contain multiple phenolic rings. The stilbenes are a class of polyphenols. Resveratrol, 3,5,4'- trihydroxystilbene is a strong antioxidant found naturally. The use of resveratrol in cosmetics comes from its antioxidant properties previously studied in the "French Paradox". It is currently used in anti-aging and skin lightening products. The resveratrol used in cosmetic industry is synthetic but in Brazil there is a potential of extraction of

¹ Química Especialista em Cosmetologia – Pesquisa e Desenvolvimento de Produtos Cosméticos, Instituto Racine – São Paulo - SP.

² Química Especialista em Administração Industrial, docente do Instituto Racine – São Paulo - SP.

³ Mestre e farmacêutica em Nanociências e Materiais Avançados, docente do Instituto Racine – São Paulo - SP.

⁴ Doutora e farmacêutica em Ciências na área de Produção e Controle Farmacêuticos – USP – São Paulo, docente do Instituto Racine e SENAC – São Paulo - SP. {capedriali@hotmail.com}

polyphenols, including resveratrol a natural origin with the utilization of wastes from the production of red wines. This active with whitening function for some researchers is effective, has positive results in vitro and in vivo, but not to others that suggest it as a secondary active to act in synergy with others.

Key words: *resveratrol, melanogenesis, tyrosinase.*

1. Introdução

A uniformidade da cor da pele, seja no rosto, colo e membros superiores é considerada um atributo estético muito importante nas culturas ocidentais e orientais. A pigmentação irregular é um dos sinais do fotoenvelhecimento (DRAELOS, 2009).

Hipercromias são responsáveis pelas manchas escuras. Segundo Baumann (2004), discromias (hiper e hipocromias) são desordens da produção de melanina, pigmento que confere a cor da pele e dos cabelos, produzida nos melanócitos. Também se devem à transferência elevada de melanossomas dos melanócitos das camadas basal e suprabasal da epiderme para os queratinócitos. O processo de síntese de melanina é conhecido por melanogênese. As principais hipercromias são as sardas, melasmas, os pós inflamatórios e as fototóxicas de acordo com Ribeiro (2006). As discromias são causadas principalmente por exposição solar, distúrbios hormonais, processos inflamatórios de pele e contato com substâncias fotossensibilizantes.

São várias substâncias utilizadas no tratamento das hipercromias como a hidroquinona e seus derivados, vários ácidos e extratos que possuem propriedades de clareamento da pele. Esfoliação da pele, seja mecânica ou química, inibição do hormônio estimulador dos melanócitos (CASTRO *et al*, 1997) e inibição de processos inflamatórios são outros mecanismos que também ajudam no clareamento da pele.

Segundo Zheng e colaboradores, (2012) e Kim e colaboradores, (2002) o resveratrol demonstrou grande poder de inibição da tirosinase pela forma não competitiva.

O objetivo deste trabalho é apresentar o resveratrol como alternativa para o clareamento de pele. Para tal, foi feita uma pesquisa descritiva com revisões bibliográficas, banco de dados *online*, informativos técnicos de empresas de matérias-primas, livros e periódicos relacionados com o tema.

2. Objetivo geral

Analisar criticamente o resveratrol como alternativa para o clareamento de pele.

3. Revisão de literatura

3.1 A pele humana

O corpo humano possui em média 1,80 m² de pele, correspondendo a 15% do peso corporal e esta apresenta como funções isolar o corpo, de um lado impedindo a entrada de substâncias nocivas, de outro evitando a evaporação que levaria à desidratação. Nutrição, pigmentação, termo-regulação e transpiração (CORRÊA, 2012; SOUZA, 2003) também são outras funções. Além dessas a pele possui função de percepção (tato, calor, pressão, dor) e secreção de lipídeos (STEVENS; LOWE, 2001).

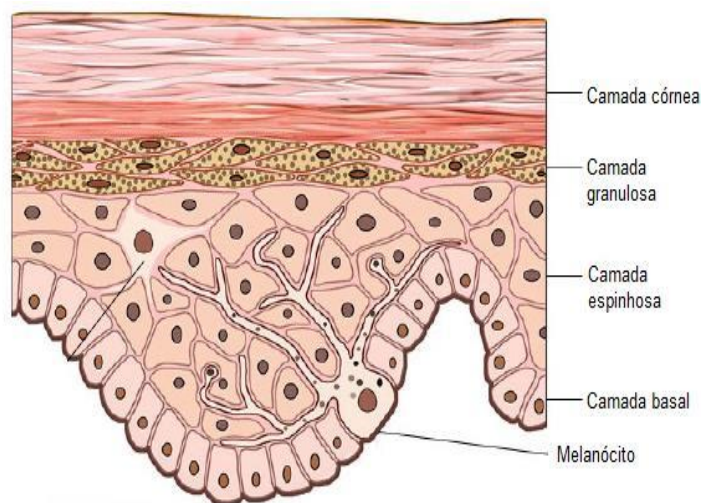
3.1.1. Macroestrutura

De acordo com Corrêa (2012), a característica principal individual da pele é cor, podendo ser clara, intermediária ou escura. Isso ocorre devido à densidade de melanina presente na epiderme, porém, fatores como a espessura da camada córnea, o número de vasos sanguíneos presentes na derme e o conteúdo em hemoglobina também podem modificá-la (CORRÊA, 2012).

3.1.2. Epiderme

É a camada externa da pele, de espessura variável, a camada superficial da epiderme é formada pelos queratinócitos que são células ricas em queratina, conforme a Figura 1 (SAMPAIO; RIVITTI, 2001).

Figura 1. Estrutura da epiderme adaptada de DermNet NZ.



3.1.3 Derme

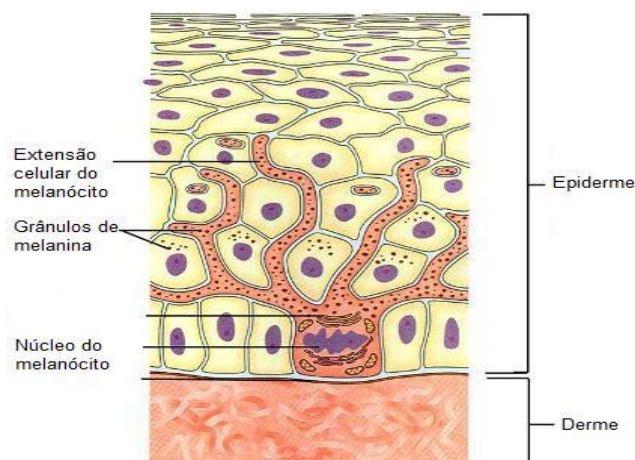
A derme representa a camada intermediária da pele medindo de um a três milímetros de espessura. Apresenta em sua constituição fibras colagênicas, vasos, nervos e anexos cutâneos (AZULAY; AZULAY, 1999).

3.2 Sistema pigmentar da pele

3.2.1 Melanócitos

São células responsáveis pela produção da melanina, conforme a Figura 2. Estão localizados na camada basal da epiderme, e segundo Ribeiro (2006), eles mantêm a transferência de melanina para os queratinócitos. De acordo com Ribeiro (2006), um dos fatores externos que interferem na atividade dos melanócitos é a radiação solar.

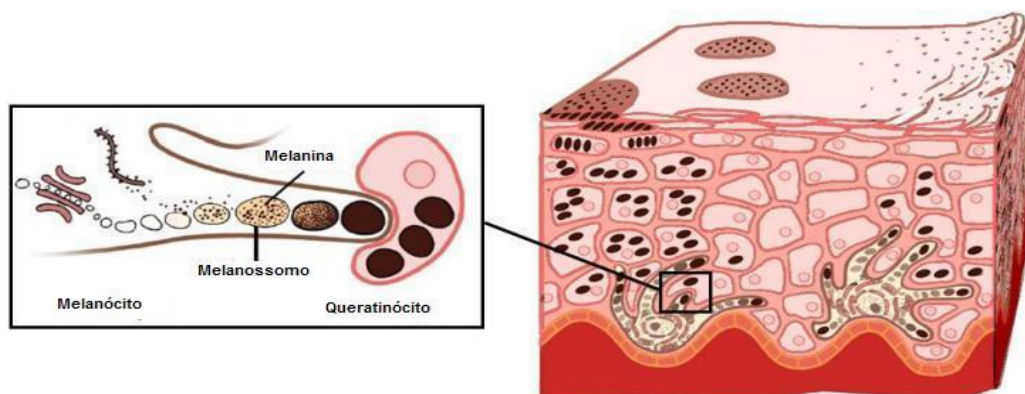
Figura 2. Melanócito adaptada de FreeThought Forum.



3.2.2 Melanogênese e Melanina

A melanina, é o principal pigmento, dá cor à pele, é sintetizada nos melanossomas, organelas produzidas dentro dos melanócitos, e a síntese deste pigmento é denominada como melanogênese conforme Figura 3. A sua degradação nos queratinócitos, se regula a síntese da melanina nos melanócitos. Sua função principal é a defesa da pele contra os raios solares, de acordo com Corrêa (2012).

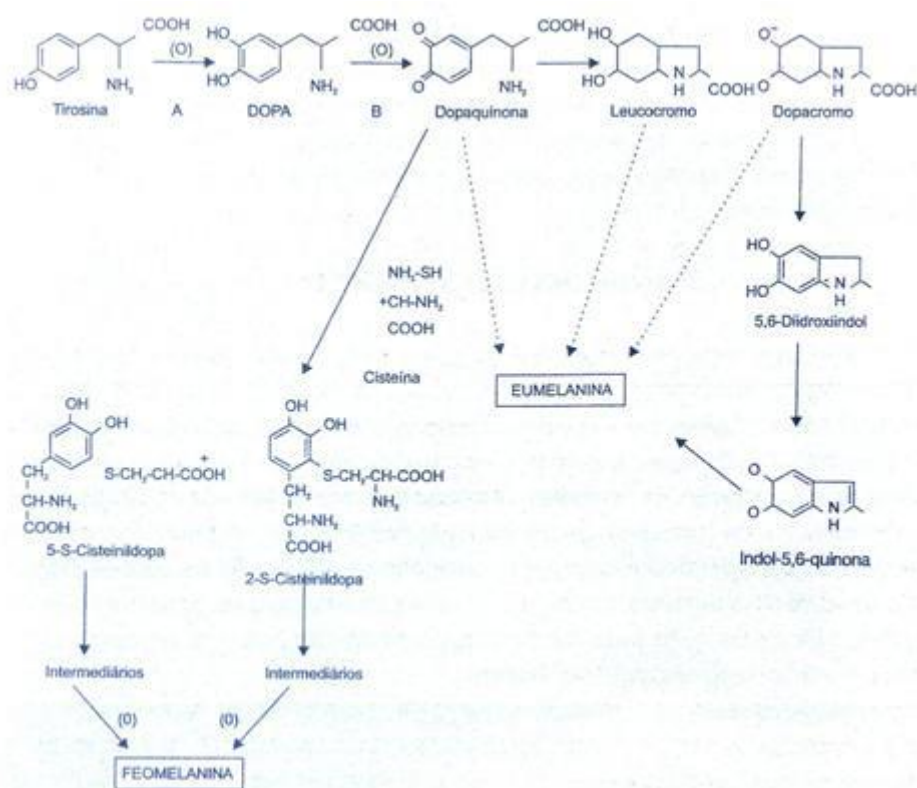
Figura 3. Difusão da melanina aos queratinócitos. Adaptada de ADDIACTIVE.



De acordo com Matheus e Kurebayashi (2002), a melanogênese consiste na oxidação da tirosina, a DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), é oxidada a dopaquinona, catalisada pela tirosinase. A radiação UVA/UVB e o hormônio estimulante do melanócito (MSH) aumentam a atividade da tirosinase e a síntese da mesma. A partir daí, a dopaquinona formada pode reagir com oxigênio ou enxofre da cisteína, sintetizando eumelanina ou feomelanina conforme Ribeiro (2006).

Na reação da dopaquinona com o oxigênio forma-se o 5,6 dihidroxiindol (DHI) em maior proporção, ou o ácido carboxílico 5,6-dihidroxiindol (DHICA) em menor quantidade, resultando na formação da eumelanina. Na presença do enxofre presente na cisteína, a dopaquinona reage formando cisteinildopa e intermediários transformando-se em feomelanina, conforme a Figura 4.

Figura 4. Reações de formação das melaninas a partir da tirosina. Adaptada de Matheus e Kurebayashi, 2002.



Segundo Ribeiro (2006), a tirosinase é uma metaloenzima que contém cobre em sua estrutura e dois sítios de ligação, um para a oxidação da DOPA e outro para a ligação da tirosina. É sintetizada na forma inativa nos ribossomos dos melanócitos, ativada e transferida para dentro dos pré-melanossomas (KIERSZENBAUM; TRES, 2012).

3.2.3. Alterações de pele mais comuns envolvendo à melanogênese

Manchas escuras na pele desuniformizam sua tonalidade. As hiperpigmentações mais comuns em que as pessoas procuram tratamentos tópicos cosméticos são: sardas, melasmas, olheiras, lentigos solares, hiperpigmentações fototóxicas e pós inflamatórias.

Hiperpigmentações epidermais: Estas ocorrem pelo aumento na produção de melanina (sardas e hiperpigmentação pós-inflamatória) ou aumento de melanócitos ativos (lentigos solares, bronzamento) (RIBEIRO, 2006). Hiperpigmentações dermais: Nesse caso, há presença de melanina na derme, seja por migração do pigmento da epiderme, para a derme, seja pela presença de melanócitos na derme (melasma dérmico).

3.3 Clareamento da pele

3.3.1 Mecanismos

Os agentes clareadores podem agir por diferentes mecanismos de ação:

- Inibidores competitivos da tirosinase: São substâncias que se ligam à enzima (tirosinase) de maneira a prevenir a ligação com a tirosina. Uma substância nessa classificação deve ser obrigatoriamente um sequestrante de cobre, não metabolizável, interferindo na síntese da melanina por inativação;
- Inibidores não competitivos da tirosinase: São substâncias que se ligam ao conjunto enzima-substrato (tirosinase-tirosina);
- Seletivos: Destroem ou descaracterizam os melanócitos. Os compostos antioxidantes podem alterar reações de fosforilação oxidativa pela diminuição de oxigênio disponível na célula;
- Interferência no transporte da melanina por inibição da fagocitose;
- Alteração da melanina na forma oxidada para uma cor mais clara na forma reduzida.

Para melhor eficácia dos produtos, a indústria cosmética opta por associar ativos atuando sinergicamente por diferentes mecanismos.

O resveratrol é um antioxidante forte segundo Zheng e colaboradores (2012). Kim *et al* (2002), demonstrou, o resveratrol tem poder de inibição da tirosinase pela forma não competitiva. O resveratrol utilizado atualmente para hiperpigmentações pela indústria cosmética é sintético, comercializado pela DSM – *Dutch State Mines*, companhia holandesa sob o nome comercial Regu®-Fade e pela ACTIchem, companhia francesa, sob o nome comercial de Vitisin® que é um extrato da raiz de parreiras da região de Bordeaux com alta concentração de resveratrol (5%) conforme Izard (2010).

3.3.2 Resveratrol

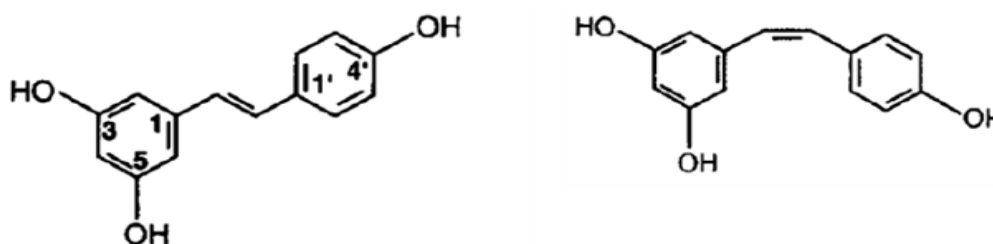
A utilização do resveratrol em cosméticos vem de suas propriedades antioxidantes estudadas primeiramente no “Paradoxo Francês” (IZARD, 2010). Os polifenóis presentes no vinho, principalmente o resveratrol, foram identificados como os agentes principais nessas populações para a manutenção de uma boa saúde cardiovascular (IZARD, 2010).

Polifenóis são substâncias que contêm anéis fenólicos múltiplos. Os estilbenos são uma classe de polifenóis. O resveratrol, 3,5,4'- tri-hidróxiestilbeno é um estilbeno de capacidade antioxidante elevada, encontrado naturalmente conforme Ndiaye e colaboradores (2011), em várias frutas como por exemplo, as uvas tintas em altas concentrações (BAE *et al*, 2013).

3.3.3 Estrutura

O resveratrol existe nas formas cis e trans (Figura 5). A forma trans é mais estável termodinamicamente, a forma cis é instável e é facilmente isomerizada à forma trans (NDIAYE *et al*, 2011). Por causa de sua propriedade fortemente antioxidante, 10.000 vezes mais do que a vitamina E, alguns estudos relatam os benefícios do resveratrol sobre a pele como por exemplo atuando como agente antienvelhecimento e inibidor da atividade da tirosinase (FRANCO *et al*, 2012).

Figura 5. Estruturas do trans-resveratrol (esquerda) e do cis-resveratrol (direita). Adaptada de Nemen, 2010.

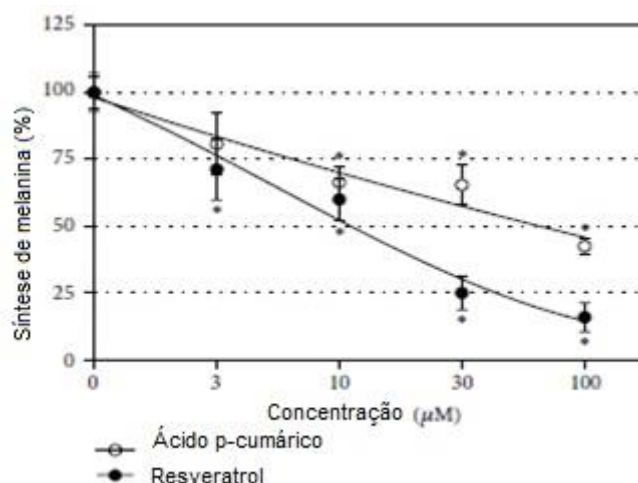


O trans-resveratrol é sensível à radiação UV mas este permanece estável por vários meses quando protegido da luz, exceto em pH alto (NEMEN, 2010). É de difícil solubilização nos solventes mais comuns utilizados em cosméticos e em concentrações elevadas produz precipitado insolúvel (PARK; BOO, 2013). É fotodegradado quando exposto à luz, o que pode reduzir sua estabilidade e eficácia. Com a utilização de filtros UV (orgânicos e/ou inorgânicos) como o octocrileno e o dióxido de titânio, há a prevenção e a redução da decomposição do resveratrol, o aumento da permeação cutânea, biodisponibilidade, e evita a sua recristalização de acordo com a patente da DSM (2013).

3.3.4 Estudos envolvendo o resveratrol e a melanogênese

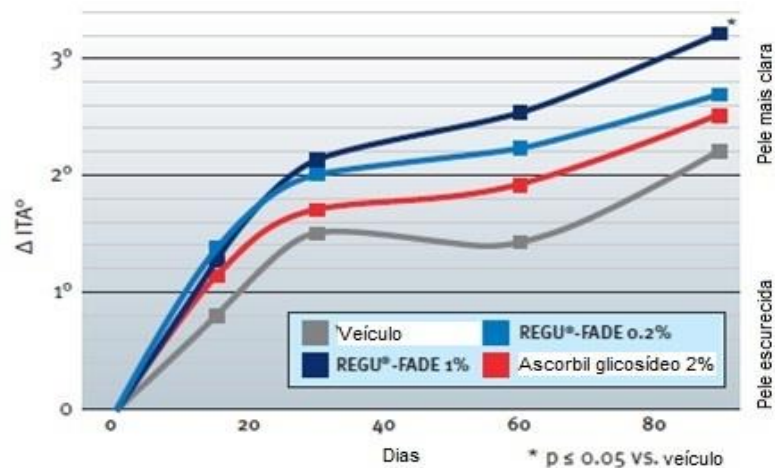
Para Park e Boo (2013), o resveratrol contido no extrato do caule de parreira apresenta IC_{50} (*Inhibitory Concentration* - média (50%) da concentração máxima inibitória da síntese de melanina) = 0,39 $\mu\text{g/mL}$, o ácido p-cumárico IC_{50} = 0,66 $\mu\text{g/mL}$ e o arbutin IC_{50} > 100 $\mu\text{g/mL}$, sugerindo o resveratrol como um potente inibidor seletivo da tirosinase. Também mostrou comparativamente que com o aumento da concentração das substâncias tem-se a diminuição da síntese de melanina, conforme Gráfico 1.

Gráfico 1. Relação entre concentração do ácido cumárico e do resveratrol na síntese de melanina. Adaptada de Park e Boo, 2013.



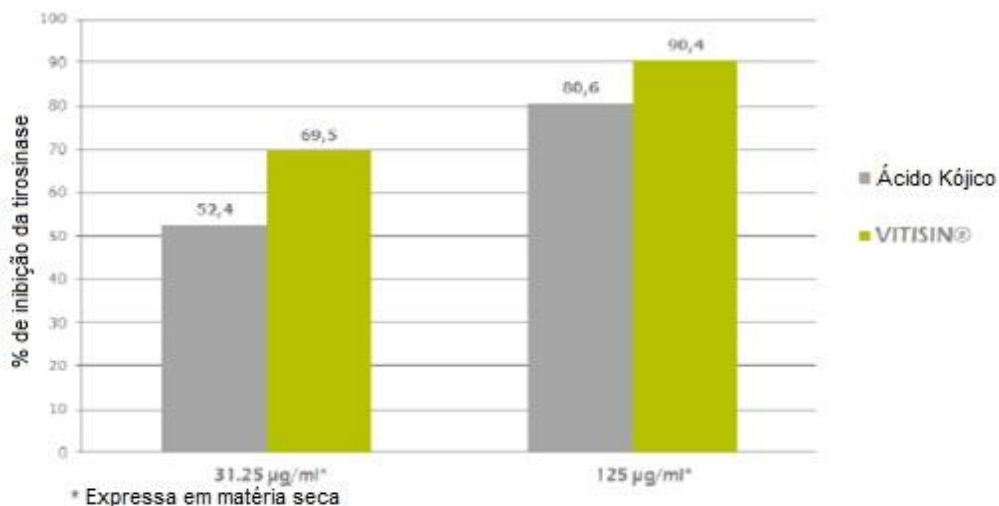
Yanagihara *et al*, (2012) relatou, o resveratrol é um potente inibidor, IC_{50} = 2,3 $\mu\text{g/mL}$. Segundo estudo realizado pela DSM com o seu ativo REGU®-Fade (INCI Name: Resveratrol), 52 voluntárias na Índia testaram um creme para uso tópico contendo o resveratrol a 1 e 0,2% e um fator de proteção solar – FPS 10 em um antebraço duas vezes ao dia e outro creme contendo 2% de ascorbil glicosídeo no outro antebraço. Medidas colorimétricas foram realizadas aos 14, 28, 60 e 90 dias comparativamente apresentando os seguintes resultados:

Gráfico 2. Resultados colorimétricos ao longo do tempo. Adaptada de DSM, 2013.



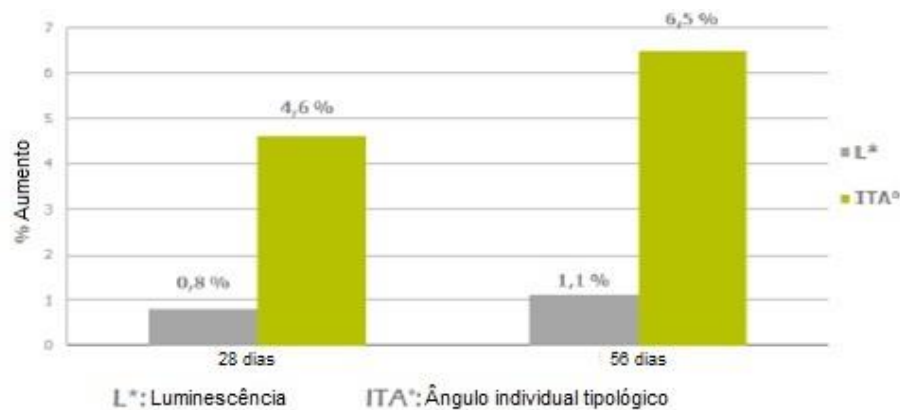
Estudo *in vitro* realizado pela ACTIchem com seu ativo Vitisin® que contém uma concentração elevada de resveratrol (5%) mostrou que é mais eficiente na inibição da tirosinase do que o ácido kójico em duas concentrações diferentes (Gráfico 3).

Gráfico 3. Inibição da tirosinase pelo ácido kójico e Vitisin®. Adaptada de ACTIchem, 2013.



Um creme para uso tópico contendo 3,0% de Vitisin® foi desenvolvido, utilizado por painelistas e medidas colorimétricas foram realizadas aos 28 e 56 dias de uso. 76% notaram clareamento da pele (Gráfico 4).

Gráfico 4. Resultados das medidas colorimétricas utilizando Vitisin®. Adaptada de ACTIchem, 2013.



Mas, Franco e colaboradores, (2012) e Kim e colaboradores, (2002) a IC_{50} do resveratrol é = $57,07\mu\text{g/mL}$ e $22,8\mu\text{g/mL}$, respectivamente, inibindo fracamente a enzima. Kim *et al*, (2002) ainda mostrou que o ácido kójico e o resveratrol têm níveis próximos de inibição da atividade da enzima (14,9 e 12,6 % respectivamente) a $10\mu\text{mol/L}$, 41,4 e 36,8% a $30\mu\text{mol/L}$ e 76,7 e 63,8% a $100\mu\text{mol/L}$, o que evidencia, o aumento da concentração é diretamente proporcional ao aumento da inibição da atividade da enzima. Newton *et al*, (2007) também relatou, o resveratrol inibiu a atividade da tirosinase humana em $IC_{50} = 20 \mu\text{g/mL}$. De acordo com Franco e colaboradores, (2012) o resveratrol inibe a tirosinase mas não inibe a síntese de melanina de uma forma que permita o seu uso por si só como um agente de clareamento da pele em produtos cosméticos, mas este atua sinergicamente com outros agentes de clareamento (FRANCO *et al*, 2012).

3.3.5. Uso tópico

Conforme Nemen (2010), a liberação tópica do resveratrol através de cremes e sérums, constitui uma alternativa à administração oral. Estudos de permeabilidade cutânea ainda não evidenciam resultados concretos quanto à obtenção de concentrações terapêuticas desta substância na pele, sugerindo que outros sistemas de liberação possam ser testados com o intuito de potencializar a permeação cutânea e obter preparações eficazes para tratamentos (NEMEN, 2010). Um caminho para a solução do problema de biodisponibilidade do resveratrol aplicado topicamente para alterações de pele envolvendo à melanogênese é incorporá-lo em cremes e óleos como micropartículas que prolongam sua liberação na pele. O inconveniente desta alternativa é que ela reduz a quantidade de resveratrol disponível para permear na pele, mas o uso de tensoativos não iônicos em nanosuspensões mostrou-se eficaz (NDIAYE *et al*, 2011).

O desenvolvimento de sistemas micrométricos ou nanométricos pode ser uma alternativa interessante para explorar as propriedades desta substância (NEMEN; SENNA, 2011).

3.3.6 Nano suspensões contendo resveratrol

O uso da nanotecnologia resolve o possível problema de permeação cutânea dos polifenóis. NanoShine® é uma suspensão coloidal líquida, branca a levemente amarela e opaca de resveratrol a 0,1%, vitamina C e óleo de rosa mosqueta. Apresenta tamanho médio de partícula entre 100 e 300 nm (INVENTIVA, 2014). Setenta e um por cento dos voluntários percebeu uniformização do tom da face e 65% redução no tamanho das manchas com uso tópico de um sérum com NanoShine® a 5% por 21 dias. A avaliação de eficácia desta invenção teve como resultado a redução de melasmas, (redução média

no grau de intensidade da coloração e tamanho das manchas), de 9% e 11%, respectivamente, após tratamento por 21 dias consecutivos com NanoShine. Uso: de 3 e 10 %. Pode ser incorporado em géis, loções e cremes, tanto iônicos como não iônicos abaixo de 45°C. Pode-se adicionar álcool etílico até 20%. Não utilizar fenoxietanol como conservante da base em concentrações acima de 0,3% e parabens. É estável em pH 3 a 8.

NanoVitis RV[®] é uma suspensão coloidal líquida, branca a levemente rosada e opaca de resveratrol a 0,25% e óleo de semente de uva. Possui tamanho médio de partículas aproximadamente de 150 nm. O efeito antioxidante do resveratrol não encapsulado foi comparado com o resveratrol encapsulado (NanoVitis RV[®]). Testados na mesma concentração de resveratrol, sua forma não encapsulada apresentou efeito antioxidante de 48% enquanto o NanoVitis RV apresentou efeito antioxidante de 85%, (INVENTIVA, 2014). NanoVitis RV é indicado em concentração de 2 a 10%. Sua incorporação deve ser feita no final da formulação já resfriada. Deve ser armazenado abaixo de 30°C.

4. Metodologia

O presente trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica sobre artigos relacionados com o tema. É uma revisão sobre a aplicação do resveratrol no uso para clareamento de pele.

A delimitação temporal das publicações pesquisadas é de 1997 até os dias atuais em 2014 pela relevância de artigos sobre o tema. A pesquisa bibliográfica avançada para obtenção de artigos foi feita com consulta a banco de dados eletrônicos científicos como PubMed, Science Direct, Elsevier, Google Patent Search. Os fatores de inclusão para os artigos foram: artigos em português e inglês que contivessem pelo menos uma das palavras-chaves em seu conteúdo. Os fatores de exclusão foram: artigos somente com o resumo ou em outros idiomas como o francês por exemplo. Bibliotecas virtuais (acesso à dissertações e teses) de universidades como a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade de Caxias do Sul, Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade Federal do Paraná também foram fonte de consulta. A pesquisa foi baseada nos operadores booleanos "or" e "and" em português e em inglês: polifenóis, estilbenos, resveratrol, trans-resveratrol, tirosinase, clareamento de pele (*polyphenols, stilbenes, resveratrol, trans-resveratrol, tyrosinase, skin whitening*). Também, foram utilizados livros acadêmicos, revistas como a *Cosmetics & Toiletries* (Brasil), informativos técnicos de empresas de matérias-primas e de empresas de produtos acabados.

Após a pesquisa bibliográfica e a análise dos resultados encontrados, foi elaborado um trabalho de conclusão de curso que será utilizado como base para estudos futuros de aprofundamento do assunto.

5. Resultados e discussão

Os agentes clareadores agem por diferentes mecanismos. No entanto, a utilização de hidroquinona e ácido kójico estão associados com algumas reações adversas que pode agravar o aparecimento das manchas e prejudicar a saúde (FRANCO *et al.*, 2012). Além disso, efeitos colaterais destas substâncias ainda não foram completamente elucidados. Por estas razões, o uso de cosméticos que contêm hidroquinona é proibida na União Europeia e é controlada nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA). O ácido dióico é uma alternativa para tratar hiperpigmentações, com boa eficácia mas com efeitos colaterais similares aos da hidroquinona (FRANCO *et al.*, 2012).

De acordo com os fatores de inclusão e exclusão (artigos científicos encontrados que discorrem sobre o tema) estabelecidos na metodologia os resultados obtidos pelos pesquisadores para discussão utilizados neste trabalho estão apresentados na tabela 1:

Tabela 1. Resultados de IC₅₀ (Inhibitory Concentration) do resveratrol para a tirosinase.

PESQUISADORES	IC 50 µg/mL
	RESVERATROL
Park e Boo (2013)	0,39
Yanagihara et al (2012)	2,3
Franco et al (2012)	57,07
Kim et al (2002)	22,8
Newton (2007)	20

A utilização do resveratrol em cosméticos vem de suas propriedades antioxidantes. Pesquisadores como Park e Boo (2013) e Yanagihara e colaboradores (2012), obtiveram resultados positivos para o resveratrol como inibidor da tirosinase em análises *in vitro* e com medições espectrofotométricas. Sugeriram o resveratrol como um potente inibidor seletivo e também mostraram comparativamente que com o aumento da concentração do resveratrol no meio tem-se a diminuição da síntese de melanina. A DSM – *Dutch State Mines*, obteve resultados expressivos nas medidas colorimétricas realizadas *in vivo*, com o uso dos cremes para uso tópico, desenvolvidos com 0,2 e 1% de resveratrol a partir da segunda semana de uso. No estudo *in vivo* realizado pela ACTiChem com o ativo Vitisin® a três por cento em um creme para uso tópico, observou-se que em média, o ativo foi superior em inibição da tirosinase 13,5% em relação ao ácido kójico, resultados obtidos através de medidas colorimétricas.

Mas Franco *et al* (2012) e Kim *et al* (2002) relataram que o resveratrol inibe a atividade da tirosinase fracamente (*in vitro*) e com metodologias distintas. Kim *et al* (2002) evidencia no seu trabalho que o aumento da concentração do resveratrol é diretamente proporcional ao aumento da inibição da atividade da enzima. De acordo com Franco *et al* (2012), o resveratrol inibe a tirosinase mas não inibe a síntese de melanina de uma forma que permita o seu uso por si só como um agente de clareamento da pele em produtos cosméticos, mas este atuando sinergicamente com outros agentes de clareamento (FRANCO *et al.*, 2012).

Conforme o estudo *in vitro* feito por Franco e colaboradores (2012), com azoresveratrol (resveratrol modificado por síntese orgânica com inserção de nitrogênio na dupla ligação) e com uma hidroxilação no carbono 4 do anel, obtiveram como resultado uma IC₅₀ = 28,66µg/mL para inibição da tirosinase, e para o resveratrol sintético IC₅₀ = 57,05µg/mL, ou seja, a simples hidroxilação de um dos anéis de um azoresveratrol, tem-se uma inibição duas vezes maior do que só o resveratrol. Resultados para inibição da tirosinase foram obtidos através de espectrofotometria.

No estudo *in vitro* feito por Kim e colaboradores (2002), foi observado, o oxiresveratrol mostrou-se um ótimo inibidor da tirosinase, 32 vezes maior que o ácido kójico, e tem seu poder de inibição similar ao resveratrol segundo os mesmos pesquisadores. Eles também mostraram que o oxiresveratrol inibiu a tirosinase em 50% na concentração de 1,0 x 10² µmol/L. Outro resultado pertinente foi de que o oxiresveratrol a 100µmol/L teve 97,3% de inibição da tirosinase, enquanto o resveratrol, na mesma concentração, 63,8% de inibição com medidas espectrofotométricas.

Essas divergências de resultados entre os pesquisadores citados nas análises envolvendo o resveratrol se devem aos diferentes métodos utilizados para se determinar a inibição da tirosinase (*in vitro* ou *in vivo*). Mesmo as metodologias *in vitro* sendo parecidas, envolvendo passos como soluções de tirosina ou tirosinase em solventes orgânicos na presença de soluções de resveratrol ou moléculas similares em solventes orgânicos seguindo-se de medidas espectrofotométricas, há diferenças nas concentrações das amostras, condições de análise, substratos, equipamentos, entre outros, evidenciando que por diferentes metodologias de análise há interferência nos resultados.

Verifica-se a necessidade de uma padronização de métodos para se obter resultados mais confiáveis entre os pesquisadores. Também pode-se verificar pelos artigos dos pesquisadores contrários aos resultados positivos em relação ao resveratrol, uma tentativa de promoção de moléculas derivadas (modificadas por síntese orgânica) do próprio resveratrol.

O desenvolvimento de sistemas micrométricos ou nanométricos é uma alternativa interessante para explorar as propriedades desta substância topicamente (NEMEN; SENNA, 2011) já exploradas nas suspensões coloidais NanoShine® e NanoVitis RV® (INVENTIVA, 2014) com resultados significativos em testes *in vivo*, mencionados no capítulo sobre o resveratrol.

6. Conclusão

O cuidado com a pele é algo recorrente nas culturas ocidentais e orientais. A utilização de métodos para clareamento de manchas, principalmente as causadas pela exposição solar, é crescente principalmente métodos não invasivos como o uso tópico de sérums, loções e cremes contendo ativos com ação clareadora.

Conclui-se do trabalho apresentado que o uso do resveratrol (forte antioxidante) em cosméticos com a função de clareamento de manchas para alguns pesquisadores é eficaz, mas para outros não, que o sugerem como um ativo secundário para atuar em sinergia com outros. Verifica-se a necessidade de padronização de métodos para o estudo do resveratrol como inibidor da melanogênese. O resveratrol atua pela forma não competitiva com a tirosinase (inibidor "suicida"), ou seja, na presença de oxigênio sua forma oxidada se liga ao conjunto enzima – substrato (tirosinase – tirosina) quelando-o, impedindo que a reação se complete. Sistemas micrométricos e nanométricos para o ativo são alternativas interessantes a serem exploradas em produtos comerciais. Outros estilbenos derivados do resveratrol apresentaram resultados superiores para inibição da tirosinase.

Referências

ACTICHEM. **Vitisin®**. Informativo técnico. Actichem, 2013. Disponível em: < http://www.actichem.fr/fiches/Vitisin_ACTICHEM.pdf >. Acesso em: 22 nov. 2013.

ADDIACTIVE. **Zoom Technique**. Addiactive link different.2014. Disponível em:< <http://www.addiactive.com/Comprendre/Zoomtechnique/Lessecretsdunepeauclaireretdiaphane/tabid/1018/Default.aspx> >. Acesso em 07 abr. 2014.

AZULAY, R.; AZULAY, D. **Dermatologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 05-12.

BAE, S. et al. A novel synthesized tyrosinase inhibitor: (E) - 2-((2,4-Dihydroxyphenyl) diazenyl) phenyl 4- Methylbenzenesulfonate as an Azo-Resveratrol analog. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, s.l. v.77 (1), p.65-72, 2013. Disponível em: < https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/77/1/77_120547/_pdf >. Acesso em: 10 nov. 2013.

BAUMANN, L. **Dermatologia cosmética: princípios e prática**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. p. 31-45.

CASTRO, A.; PIMENTEL, L.; DORANDE, I. Tratamento da Hiperpigmentação: Uva-ursina versus Hidroquinona. **Cosmetics & Toiletries (Brasil)**, São Paulo, v. 9, p. 39-43, 1997.

CORRÊA, Marcos. **Cosmetologia Ciência e Técnica**, 1 ed. São Paulo: Medfarma, 2012. p. 409-417.

DERMNET NZ. **Structure of epidermis**. DermNet NZ. 2014. Disponível em: < [http:// www.dermnetnz.org/doctors/principles/epidermis.html](http://www.dermnetnz.org/doctors/principles/epidermis.html) >. Acesso em: 03 mar. 2014.

DRAELOS, Zoe. **Cosméticos em Dermatologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 245-246.

DSM (Estados Unidos da América). Mareike Beck; Kerstin Den Brave; Juana-Lucia Flores-Candia; Yingzi Lu. **Cosmetic composition for skin whitening comprising resveratrol**. US 2013/0315848 A1, 17 nov.2011, 28 nov.2013. Disponível em: < <http://www.google.com/patents/US20130315848> >. Acesso em: 05 jan. 2014.

DSM. **Regu®- Fade**. Informativo técnico. DSM, 2013. Disponível em: < http://www.cosmeticsonline.com.br/subcategorias/SUB20_DSM%20REGU-FADE.pdf >. Acesso em: 22 nov. 2013.

FRANCO, D. et al. Inhibitory Effects of Resveratrol Analogs on Mushroom Tyrosinase Activity. **Molecules**, s.l., v.17, p. 11816-11825, 2012. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1420-3049/17/10/11816> >. Acesso em 14 ago. 2013.

INVENTIVA. **NanoShine®**. Informativo Técnico. Inventiva, 2014.

INVENTIVA. **NanoVitis®**. Informativo Técnico. Inventiva, 2014.

IZARD, J.C.GRAPE VINE RESVERATROL: HEALTH AND BEAUTY BENEFITS. In: International Conference of Resveratrol and Health, 1st, 2010, s.l. **Poster...s.l**: s.n., 2010. S.p. Disponível em: < http://www.actichem.fr/fiches/Resveratrol_2010_Poster.pdf >. Acesso em: 20 mai. 2014.

KIERSZENBAUM, A.; TRES, L. **Histologia e Biologia Celular**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 01-17.

KIM, Y.M. et al. Oxyresveratrol and Hydroxystilbene Compounds Inhibitory Effect on Tyrosinase and Mechanism of Action. **The Journal of Biological Chemistry**, s.l., v. 277, n.18, p. 16340-16344, mai. 2002. Disponível em: [http://www.jbc.org/content/277/ 18/1 6340.long](http://www.jbc.org/content/277/18/16340.long). Acesso em: 22 dez. 2013.

MATHEUS, L.; KUREBAYASHI, A. **Fotoproteção a radiação ultravioleta e sua influência na pele e nos cabelos**. 1 ed. São Paulo: Tecnopress, 2002. p. 34.

NDIAYE, M. et al. The Grape Antioxidant Resveratrol for Skin Disorders: Promise, Prospects, and Challenges. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, s.l., v. 15; 508(2), p.164-170, abr.2011. Disponível em:< [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles /PMC3060 966/pdf/nihms262990.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060966/pdf/nihms262990.pdf) >. Acesso em: 11 out. 2013.

NEMEN, D. **Sistemas nanoestruturados lipídicos contendo resveratrol: Preparação, caracterização e avaliação da penetração cutânea.** 2010. 152f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010. Disponível em: < <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/93866/282460.pdf?sequence=1> >. Acesso em 13 jan. 2014.

NEMEN, D.; SENNA, E.L. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Química Nova**, s.l., v. 34, n.3, p. 408-413, 2011. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v34n3/08.pdf> >. Acesso em 02 fev. 2014.

NEWTON, R. et al. Post-Transcriptional Regulation of Melanin Biosynthetic Enzymes by cAMP and Resveratrol in Human Melanocytes. **Journal of Investigative Dermatology**, s.l., v.127, p. 2216-227, 2007. Disponível em: < <http://www.nature.com/jid/journal/v127/n9/pdf/5700840a.pdf> >. Acesso em: 23 mai. 2014.

PARK, J.; BOO, Y.C. Isolation of Resveratrol from Vitis Viniferae Caulis and Its Potent Inhibition of Human Tyrosinase. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, s.l., v. 2013, p. 1-11, 2013. Disponível em: < <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/645257/> >. Acesso em: 10 nov. 2013.

PRESTA, M.A. **Determinação de flavonóides e resveratrol em vinho empregando cromatografia de fluxo turbulento LC-MS.** 2008. 107f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008. Disponível: < http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_arquivos/6/TDE-2008-06-04T140239Z-1566/Publico/MICHELEPRESTA.pdf >. Acesso em: 11 out. 2013.

RIBEIRO, C. Pele. In:_____. **Cosmetologia aplicada a dermocosmética.** 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006. cap. 2, p. 09-25.

RIBEIRO, C. Hiperpigmentação. In:_____. **Cosmetologia aplicada a dermocosmética.** 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006. cap. 8, p. 131-144.

SAMPAIO, S.A. P.; RIVITTI, E. A.; **Dermatologia.** 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. p. 03-13.

SOUZA, D.M. et al. Periorbital Hyperchromia. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, s.l., v.3(3), p. 233-239, 2011. Disponível em: < <http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/158/Hiperpigmentacao-periorbital> >. Acesso: 01 nov. 2013.

STEVENS, A.; LOWE, J.S. **Histologia Humana.** 2 ed. São Paulo: Manole, 2001. p. 52-57.

YANAGIHARA, M. et al. Inhibitory Effect of Gnetin C, a Resveratrol Dimer from Melinjo (*Gnetum gnemon*), on Tyrosinase Activity and Melanin Biosynthesis. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, s.l., v. 35(6), p. 993-996, 2012. Disponível em: < https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/35/6/35_b12-00157/_pdf >. Acesso em: 23 mai. 2014.

ZHENG, Z.P.; TAN, H.Y.; WANG, M. Tyrosinase inhibition constituents from the roots of *Morus australis*. **Fitoterapia**, s.l., v.83, n. 6, p.1008-13, 2012.

Recebido em 17/12/14 e Aceito em 26/02/15.