

**“ESTUDO DA EFICÁCIA DO RESVERATROL SOBRE A PELE DE  
*RATTUS NOVERGICOS ALBINUS* DA LINHAGEM WISTAR”**

**Autor: Samuel Boskovich Madeira, Biomedicina UniFMU  
Co-autora: Cíntia dos Santos Lourenço, Biomedicina UniFMU**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Jeanete Moussa Alma  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Adriana Ivete Cornita de Carvalho**

**São Paulo  
2005**

# **“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

## **Resumo**

**Introdução:** O resveratrol (3,5,4' – trihidroxiestilbeno) é um antioxidante fenólico natural encontrado em diversas plantas, em particular na uva da família *Vitaceae*, estando presente na dieta humana principalmente através do consumo de vinho tinto. Dentre os diversos benefícios atribuídos a este agente ativo, podemos citar sua ação anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora, antitumorgênica e ação protetora cutânea contra os danos causados pela radiação ultravioleta. **Objetivo:** Devido a estes atributos encontrados em literatura, o presente estudo se propôs a observar a ação do trans-resveratrol como auxiliar na minimização dos aspectos causados pela involução na pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar, quando aplicado topicamente. **Metodologia e desenvolvimento:** Para o experimento utilizou-se 25 ratos machos, distribuídos em: grupo I controle (5 ratos) e grupo II propósito (20 ratos). As aplicações foram realizadas diariamente na região da coxa posterior direita e esquerda, durante 12 dias consecutivos, correspondendo ao metâmero lombar. Após esse período os animais foram sacrificados e as biopsias obtidas submetidas à bateria de inclusão e coloração por hematoxilina e eosina. **Resultados:** Ao comparar-se as lâminas do grupo 1 (controle) às lâminas do grupo 2 (propósito), notou-se diversas alterações morfológicas na arquitetura normal da epiderme e derme; à saber: adelgaçamento da epiderme, fibras da derme desorganizadas, falta de vilosidades da camada basal, descamação do estrato córneo, grande quantidade de folículos pilosos, falta de nitidez entre as camadas da epiderme, em especial o limite entre basal e granulosa, melanócitos dispersos, falta de uniformidade da espessura ao longo da camada basal, infiltrado leucocitário intenso e fibras da derme espessadas. **Conclusão:** pelos achados histológicos, uma emulsão de 15% de trans-resveratrol aplicada sobre a epiderme de ratos senis, sugere uma melhora, pois a presença de descamação seguida de infiltrado pode acenar para a possibilidade de uma renovação celular acelerada, que em estágios mais avançados da involução torna-se desejável.

**Unitermos:** trans-resveratrol, involução e epiderme.

# **“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

## **1.0 Introdução**

Plantas, como o eucalipto e uvas, em especial da família Vitaceae, apresentam um composto químico chamado Trans-Resveratrol. (CELOTTI *et al.*, 1996).

Sua síntese resulta da condensação de uma molécula de 4-coumaroyl-CoA e 3 moléculas de malonyl-CoA (SCHRODER & SCHRODER, 1990).

O resveratrol é um polifenol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) natural conhecido como fitoalexina, com propriedades antioxidantes (ROBERTI *et al.*, 2003).

O vinho tinto representa a maior fonte para a dieta humana, devido ao seu processo de produção, área de cultivo, etc., onde a concentração do isômero trans é mais predominante (CELOTTI *et al.*, 1996).

No plasma, ele mostrou-se interagindo com lipoproteínas, como a albumina, favorecendo a união de trans-resveratrol à albumina na presença de ácidos graxos (JANNIN *et al.*, 2004).

O trans-resveratrol possui diversas funções biológicas, dentre elas eliminador de radicais livres; promotor do relaxamento muscular (KIZILTEPE *et al.*, 2004); agente antiinflamatório (KIM *et al.*, 2004); protetor cardíaco (BURYANOVSKYY *et al.*, 2004); confere proteção contra a oxidação de LDL (SOLEAS *et al.*, 1997); atenua a formação intracelular de espécies reativas de oxigênio (CHEN *et al.*, 2004); atua na proliferação celular (MNJOYAN & FUJISE, 2003); confere proteção aos danos cutâneos mediados por radiação ultravioleta, em queratinócitos (ADHAMI *et al.*, 2003).

A involução cutânea é o resultado de fatores intrínsecos e extrínsecos, onde a radiação ultravioleta tem papel predominante por agir diretamente no DNA e através da formação de radicais livres.

O envelhecimento da pele é caracterizado pelo declínio de numerosas funções da pele (DANGOISSE, 2004), e para retardar esse processo e prevenir seus efeitos indesejáveis, podem-se promover mudanças nos hábitos cotidianos (PASSERON & ORTONNE, 2003).

Devido aos diversos benefícios encontrados em literatura, tais como ação antioxidante, o presente estudo se propôs a observar a ação do trans-resveratrol como auxiliar na minimização dos aspectos causados pela involução na pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar quando aplicado topicamente.

# **“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

## **2.0 Objetivo**

Estudar a eficácia do resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar.

# “Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”

## 3.0 Metodologia e Desenvolvimento

Utilizou-se 25 ratos machos da espécie *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar, com aproximadamente 24 a 26 semanas de idade, e peso de 350 gramas em média. Os ratos foram acomodados em gaiolas individuais, com ração controlada e água ad libidum. O ciclo circadiano foi respeitado, e as demais condições segundo o que institui as normas da COBEA<sup>1</sup> (VIEIRA *et al.*, 1999).

Os ratos foram distribuídos randomicamente em dois grupos denominados: Grupo 1 controle (5 amostras) e Grupo 2 propósito (20 amostras), segundo tabela 1 abaixo.

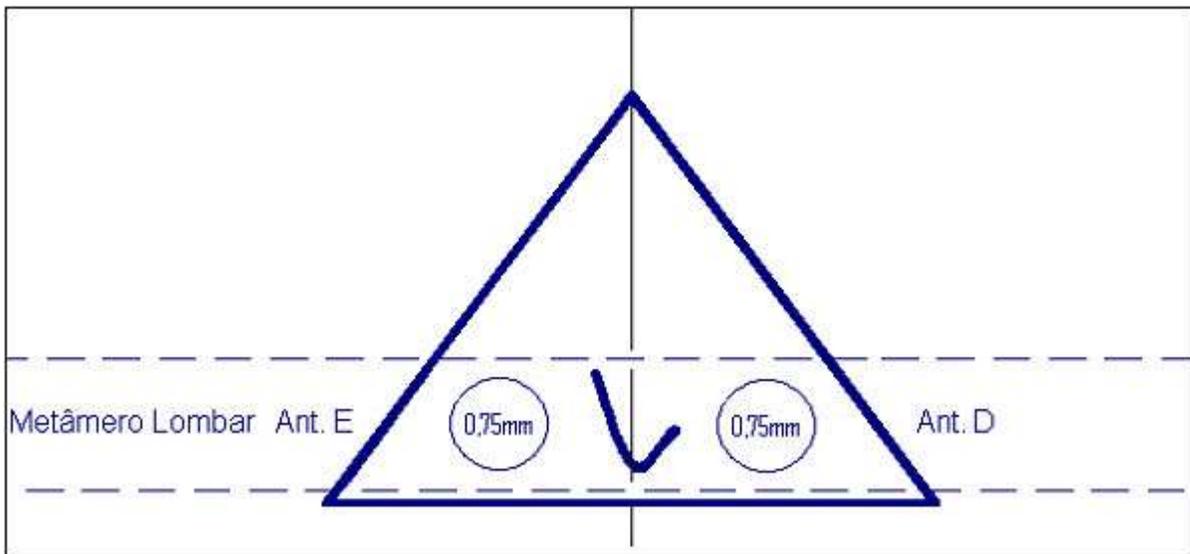
**Tabela 1:** Distribuição dos animais por grupo:

GRUPO	CARACTERÍSTICA	NÚMERO DE AMOSTRAS
GRUPO I – Controle	Grupo tratado com emulsão placebo, para que possa manter as mesmas condições do grupo 2.	05
GRUPO II – Emulsão de trans-resveratrol 15%	Grupo tratado com emulsão de trans-resveratrol, para que se possa avaliar a sua ação topicamente.	20

As aplicações foram realizadas diariamente na região da coxa posterior direita e esquerda, durante 12 dias consecutivos, no mesmo horário e por um único pesquisador. Tomou-se a coluna vertebral como parâmetro, sendo 0,75mm de área localizada no antímero direito e 0,75mm de área localizada no antímero esquerdo, perfazendo uma área total de 15cm<sup>2</sup> correspondente ao metâmero lombar. Por sobre a área foi utilizado uma máscara delimitadora. (VIEIRA *et al.*, 1999) (Figura 1).

<sup>1</sup> Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

**“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

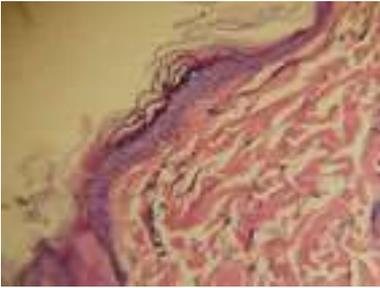


**Figura 1:** Aplicações realizadas na região da coxa posterior direita e esquerda, tendo como parâmetro a coluna vertebral, sendo 0,75mm de área localizada no antímero direito e 0,75mm de área localizada no antímero esquerdo, correspondentes ao metâmero lombar.

Após 12 dias consecutivos de tratamento, os animais foram sacrificados, e com auxílio de material cirúrgico esterilizado, removeu-se fragmentos do tecido nas regiões delimitadas e tratadas com a emulsão placebo e emulsão de trans-resveratrol. Seguidamente a remoção das biópsias, foram montadas lâminas histológicas para observação ao microscópio. (ALMA, 1999)

**“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

**4.0 Resultados**



**Figura 2:** Grupo Controle, aumento 100X: Limites dermo epidérmico definido. Fibras características de tecido normal na derme e epiderme com todas as camadas visíveis.



**Figura 3:** Grupo Propósito, aumento 100X: Nota-se adelgaçamento da epiderme quando comparada ao grupo controle. Fibras desorganizadas. Falta de vilosidades da camada basal. Descamação do estrato córneo.



**Figura 4:** Grupo Propósito, aumento 100X: Note a grande quantidade de folículos pilosos (seta) e o adelgaçamento da epiderme.



**Figura 5:** Grupo Propósito, aumento 400X. Observar a falta de nitidez entre as camadas da epiderme, em especial o limite entre basal e granulosa. Melanócitos encontram-se dispersos ao longo da camada basal.



**Figura 6:** Grupo Propósito, aumento 100X: Note a falta de uniformidade ao longo da camada basal. Descamação tênue, infiltrado leucocitário intenso, fibras espessadas e desorganizadas.

## **“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

### **5.0 Considerações Finais e Conclusão**

Ao comparar-se as lâminas do Grupo 1 controle às lâminas do grupo 2 propósito, nota-se diversas alterações morfológicas na arquitetura normal da epiderme e derme; à saber:

1. Adelgaçamento da epiderme;
2. Fibras da derme desorganizadas;
3. Falta de vilosidades da camada basal;
4. Descamação do estrato córneo;
5. Grande quantidade de folículos pilosos;
6. Falta de nitidez entre as camadas da epiderme, em especial o limite entre basal e granulosa;
7. Melanócitos dispersos;
8. Falta de uniformidade da espessura ao longo da camada basal;
9. Infiltrado leucocitário intenso;
10. Fibras da derme espessadas.

Conclui-se pelos achados histológicos, que uma emulsão de 15% de trans-resveratrol aplicada sobre a epiderme de ratos senis, sugere uma melhora, pois a presença de descamação seguida de infiltrado pode acenar para a possibilidade de uma renovação celular acelerada, que em estágios mais avançados da involução torna-se desejável.

**“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

**6.0 Referências Bibliográficas**

ADHAMI, V. M.; AFAQ, F.; AHMAD, N. **Suppression of ultraviolet B exposure-mediated activation of NF-kappaB in normal human keratinocytes by resveratrol.** Neoplasia. 2003 Jan-Feb;5(1):74-82.

ALMA, J. M. **A importância dos Métodos de Coloração Histológicas para Identificação de Lesões de Pele**, como método que auxilia na Formulação precisa de Cosmecêuticos. 1999.

BURYANOVSKYY, L.; FU, Y.; BOYD, M.; MA, Y.; HSIEH, T. C.; WU, J. M.; ZHANG, Z. **Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol.** Department of Biochemistry and Molecular Biology, New York Medical College, Valhalla, New York 10595, USA. Biochemistry. 2004 Sep 14;43(36):11417-26.

CELOTTI, E.; FERRARINI, R.; ZIRONI, R.; CONTE, L. S. **Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone.** J Chromatogr A. 1996 Apr 12;730(1-2):47-52.

CHEN, Z. H.; HURH, Y. J.; NA, H. K.; KIM, J. H.; CHUN, Y. J.; KIM, D. H.; KANG, K. S.; CHO, M. H.; SURH, Y. J. **Resveratrol inhibits TCDD-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1 and catechol estrogen-mediated oxidative DNA damage in cultured human mammary epithelial cells.** Carcinogenesis; 25(10):2005-13, 2004 Oct.

DANGOISSE, C. **Derma-cosmetics and prevention of skin aging.** Rev Med Brux. 2004 Sep;25(4):A365-70.

JANNIN, B.; MENZEL, M.; BERLOT, J. P.; DELMAS, D.; LANCON, A.; LATRUFFE, N. **Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake.** Biochem Pharmacol. 2004 Sep 15;68(6):1113-8.

**“Estudo da Eficácia do Resveratrol sobre a Pele de *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar”**

KIM, Y. A.; CHOI, B. T.; LEE, Y. T.; PARK, D. I.; RHEE, S. H.; PARK, K. Y.; CHOI, Y. H. **Resveratrol inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human breast carcinoma MCF-7 cells.** *Oncol Rep*; 11(2):441-6, 2004 Feb.

KIZILTEPE, U.; TURAN, N. N.; HAN, U.; ULUS, A. T.; AKAR, F. **Resveratrol, a red wine polyphenol, protects spinal cord from ischemia-reperfusion injury.** *J Vasc Surg*; 40(1):138-45, 2004 Jul.

MNJOYAN, Z. H.; FUJISE, K. **Profound negative regulatory effects by resveratrol on vascular smooth muscle cells: a role of p53-p21(WAF1/CIP1) pathway.** *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Nov 14;311(2):546-52.

PASSERON, T.; ORTONNE, J. P. **Skin ageing and its prevention.** *Presse Med*. 2003 Sep 27;32(31):1474-82.

ROBERTI, M.; PIZZIRANI, D.; SIMONI, D.; RONDANIN, R.; BARUCHELLO, R.; BONORA, C.; BUSCEMI, F.; GRIMAUDO, S.; TOLOMEO, M. **Synthesis and biological evaluation of resveratrol and analogues as apoptosis-inducing agents.** *J Med Chem*; 46(16):3546-54, 2003 Jul 31.

SCHRODER, J.; SCHRODER G. **Stilbene and chalcone synthases: related enzymes with key functions in plant-specific pathways.** *Institute fur Biologie II, Universitat Freiburg, Bundesrepublik Deutschland. Z Naturforsch [C]*. 1990 Jan-Feb;45(1-2):1-8.

SOLEAS, G. J.; DIAMANDIS, E. P.; GOLDBERG, D. M. **Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone?** *Clinical Biochemistry* 30:91-113, 1997.

VIEIRA, A. M.; AMORIM, C. R.; ALVES, D. O.; OLIVEIRA, K. C. R.; ALMA, J. M.; ALVES, F. O. **Aparelho de Anestesia Para Ratos: Sistema Anti-Poluição.** Catanduva, SP; III Congresso Médico Acadêmico; Inst. Promotora/financiadora: Faculdade de Medicina de Catanduva, 1999.