



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CAMPUS UFRJ-MACAÉ
Professor Aloísio Teixeira



CENTRO MULTIDISCIPLINAR UFRJ-MACAÉ
Instituto de Ciências Farmacêuticas

NICOLAS OLIVEIRA LASHERAS

APLICAÇÃO DE VINHO EM COSMÉTICOS ANTI-IDADE:
DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS OBTIDAS DIRETAMENTE DE
VINHO TINTO E REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE APLICABILIDADE
COSMÉTICA DO VINHO E SEUS COMPONENTES.

MACAÉ, RJ
2022

NICOLAS OLIVEIRA LASHERAS

Aplicação de Vinho em Cosméticos Anti-idade: desenvolvimento de nanopartículas obtidas diretamente de vinho tinto e revisão integrativa sobre aplicabilidade cosmética do vinho e seus componentes.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Farmacêuticas do Centro Multidisciplinar UFRJ – Macaé como parte dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Edison Luis Santana Carvalho

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Carolina Gonçalves Pupe

MACAÉ, RJ

2022

CIP - Catalogação na Publicação

L343

Lasheras, Nicolas Oliveira

Aplicação de vinho em cosméticos anti-idade: desenvolvimento de nanopartículas obtidas diretamente do vinho tinto e revisão integrativa sobre aplicabilidade cosmética do vinho e seus componentes / Nicolas Oliveira Lasheras - Macaé, 2022.

98 f.

Orientador(a): Edison Luis Santana Carvalho.

Coorientador(a): Carolina Gonçalves Pupe.

Trabalho de conclusão de curso (graduação) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus Macaé Professor Aloisio Teixeira, Bacharel em Farmácia, 2022.

1. Nanopartículas. 2. Vinho. 3. Cosméticos. 4. Polifenóis.
I. Carvalho, Edison Luis Santana, orient. II. Pupe, Carolina Gonçalves, coorient.
III. Título.

CDD 615.19

NICOLAS OLIVEIRA LASHERAS

Aplicação de Vinho em Cosméticos Anti-idade: desenvolvimento de nanopartículas obtidas diretamente de vinho tinto e revisão integrativa sobre aplicabilidade cosmética do vinho e seus componentes

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) defendido e aprovado como requisito para obtenção do título de farmacêutico.

Macaé-RJ, 10 de janeiro de 2022.

Comissão Avaliadora:

Prof. Dr. Edison Luis Santana Carvalho

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé - Instituto de Ciências Farmacêuticas

<http://lattes.cnpq.br/9758359850182569>

Prof. Dr. Arídio Mattos Júnior

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé - Instituto de Ciências Farmacêuticas

<http://lattes.cnpq.br/8768895227036467>

Prof. Dr. Gilberto Dolejal Zanetti

Centro Multidisciplinar UFRJ-Macaé - Instituto de Ciências Farmacêuticas

<http://lattes.cnpq.br/8098497373301208>

Dedico esse trabalho a Deus; à Santíssima Virgem Maria; aos meus pais, Carlos e Márcia e ao meu irmão, Gabriel. Sem a Graça de Deus, dispensada por Maria, e sem a minha família – que é fruto dessa Graça – de nada eu seria capaz.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelo dom da vida, pela saúde e por todas as Graças por Ele concedidas, que me sustentaram nas minhas misérias, fraquezas e desânimos, me mostrando que, apesar de quaisquer obstáculos, *“omnia in bonum!”*

À Santíssima Virgem Maria, Saúde dos Enfermos, Refúgio dos Pecadores, Consoladora dos Aflitos e Despenseira de Todas as Graças por sua intercessão junto ao Seu Santíssimo Filho, Nosso Senhor Jesus Cristo.

Aos meus amados pais, que me sustentaram por toda essa empreitada, se mantendo confiantes apesar dos empecilhos, e ao meu irmão, pela amizade e companheirismo ao longo de todos esses anos. Que Deus nos mantenha sempre unidos e conserve nossa saúde e nosso amor.

À Santa Igreja Católica, em especial à Paróquia Nossa Senhora da Saúde, meu lar e refúgio. Ao meu pároco, padre Alexandre e ao padre Matheus, pelo amor paterno e direcionamento espiritual, tão importantes no meu amadurecimento e formação de caráter. Também ao GEAD, pela amizade que lá encontro e ao padre Felipe, pela sabedoria transmitida nos recolhimentos em Itaboraí.

A todos os meus amigos e colegas de curso, sobretudo à Beatriz, Elisa, Léslie e Luccas, que estiveram bem próximos a mim em Macaé, desde o primeiro dia até essa etapa final. Um dia compraremos nossos próprios copos do *BK*.

A todos os demais amigos por todas as caronas, auxílios, companhias e por compartilhar as pequenas angústias e alegrias. São tantos aos quais me refiro, que não me atrevo a citar nomes por receio de me esquecer de alguém, dada a importância de cada um. Agradeço por tornaram mais leve esse fardo.

Aos meus queridos orientadores, Edison e Carolina, por todo o auxílio, cuidado, confiança e oportunidades a mim concedidas, bem como pela orientação na construção desse TCC e por todo o auxílio prestado nos eventos científicos.

Às minhas queridas ex-orientadoras: Magdalena, por tudo o que fez por mim e por ter me dado a minha primeira oportunidade de estágio em IC; Suzana, por ter me selecionado e orientado no projeto de extensão. Muito obrigado.

Aos membros da banca avaliadora, por aceitarem o convite.

Aos demais docentes do curso de Farmácia, pelo excelente trabalho prestado, com amor e dedicação. Sem dúvidas o trabalho de todos vocês contribui para o avanço da nossa nação, fornecendo à sociedade profissionais capacitados eticamente e intelectualmente. *“If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants”* – Isaac Newton, 1675.

A Marcos Graciani, pela gentileza e solicitude e a Pablo Perini e Vinícola Casa Perini, por fornecer tão gentilmente as amostras de vinho utilizadas no presente trabalho.

Ao CNPq e PIBIC, pelo fomento a este trabalho e à pesquisa brasileira.

“Tuus totus ego sum, et omnia mea tua sunt.”

São Luís Maria Grignion de Montfort

RESUMO

Introdução: O vinho é uma bebida rica em polifenóis, como por exemplo o resveratrol. Estudos demonstram atividade antioxidante e anti-inflamatória provenientes desses compostos. Apesar disso, existem limitações relacionadas ao consumo do vinho pela presença de álcool e problemas de estabilidade e biodisponibilidade oral de seus componentes. Uma solução encontra-se na incorporação do vinho a produtos cosméticos anti-idade de uso tópico, preferencialmente com utilização de sistemas nanoestruturados que protejam seus componentes da degradação e aprimorem sua liberação aos tecidos-alvo. **Objetivos:** Desenvolver e caracterizar nanopartículas obtidas diretamente de vinho tinto e realizar uma revisão integrativa da literatura sobre o uso de vinho em cosméticos anti-idade, sobretudo quanto aos efeitos do resveratrol em aplicações cosméticas. **Material e métodos:** As formulações nanoparticuladas foram preparadas à base de vinho tinto pela técnica descrita na patente PI0805156-9 A2, utilizando-se Span[®] 80 e/ou Tween[®] 80 como tensoativos. As formulações foram caracterizadas quanto ao diâmetro médio (DM) e índice de polidispersão (PDI) por espalhamento de luz dinâmico. Na continuação, foi realizada uma revisão integrativa sobre aplicação de vinho em cosméticos, pautada por uma questão norteadora sobre o assunto, e foram desenvolvidas estratégias de busca em bases de conteúdo científico. Após a seleção de termos e validação de um modelo de pesquisa, obteve-se a *string* de busca (*antiaging OR cosmetics*) AND (*resveratrol OR wine*), que foi utilizada em consultas a 4 bases de dados. As publicações resultantes dessas buscas foram filtradas após leitura de título, resumo e palavras-chave; as publicações pertinentes foram submetidas a critérios de seleção e leitura na íntegra. **Resultados e discussão:** Foram desenvolvidas 4 formulações (F1, F2, F3 e F4), e estas obtiveram um DM (nm ± Desvio padrão) e PDI, respectivamente, de: F1: 182,0 ± 2,17 (0,18); F2: 292,4 ± 4,99 (0,24); F3: 243,5 ± 4,56 (0,29) e F4: 720,0 ± 46,14 (0,50). As formulações F1, F2 e F3 apresentaram tamanhos e PDI promissores, sendo potenciais candidatas para otimização de formulações. Com a impossibilidade de continuar o trabalho prático devido à pandemia, foi realizada uma revisão sobre o assunto. Nela foram selecionadas 16 publicações conforme metodologia proposta. As informações extraídas apontam numerosas vantagens no emprego do vinho como ativo anti-idade, sobretudo devido ao potencial antioxidante e antimelanogênico atribuídos à presença de compostos fenólicos, como o resveratrol, que estão envolvidos nos mecanismos contra o envelhecimento cutâneo. Também foi evidenciada a capacidade de nanopartículas em aprimorar a estabilidade e permeação cutânea, em especial do resveratrol. Ademais, nenhuma das publicações consultadas apresentou produção de sistemas nanoparticulados diretamente de vinho, sugerindo ineditismo do método descrito no presente trabalho. **Conclusão:** O uso de vinho em cosméticos anti-idade se apresenta como uma possibilidade viável e inovadora. A incorporação dos componentes do vinho em sistemas nanoestruturados pode se mostrar eficaz na melhora da estabilidade e permeação cutânea de seus constituintes. **Perspectivas:** Pretende-se realizar a otimização das formulações e caracterização completa das nanopartículas obtidas assim que as condições sanitárias permitirem.

Palavras-chave: Nanopartículas; Vinho; Cosméticos; Anti-idade; Polifenóis; Resveratrol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Rota biossintética dos metabólitos secundários produzidos pelos vegetais.	18
Figura 2 - Esquema representativo das estruturas da uva e a distribuição de substâncias fenólicas em seus compartimentos	19
Figura 3 - Núcleo fundamental dos flavonoides	20
Figura 4 - Estrutura molecular do resveratrol.	22
Figura 5 - Solubilidade do resveratrol em diversos solventes.	23
Figura 6 - Nanocápsulas e nanoesferas carreando substâncias em diferentes compartimentos.....	30
Figura 7 - Esquema representativo das etapas de produção de nanopartículas a partir de vinho.....	43
Figura 8 - Sequência de procedimentos realizados para definição da string de busca	44
Figura 9 - Barra de busca utilizada no DeCS	45
Figura 10 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 1	47
Figura 11 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 2	48
Figura 12 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 3	49
Figura 13 - Conjunto representando o número de artigos selecionados para leitura completa em cada uma das bases de dados consultadas (CAPES, EBSCO, PMC e ScienceDirect).....	59
Figura 14 - Morfologia de fibroblastos submetidos a senescência induzida versus controle, ambos tratados com diferentes concentrações de resveratrol.	74
Figura 15 - Valores representativos da eficácia de extratos de arroz, arroz geneticamente modificado contendo resveratrol e resveratrol sobre os níveis de MMP-1, pró-colágeno, TGF- β e elastina em culturas de fibroblastos expostos a radiação UVB	76
Figura 16 - Sinais de degeneração ocular em moscas <i>Drosophila melanogaster</i> alimentadas com diferentes dietas.	78
Figura 17 - Tamanho médio e PDI das formulações NanoSolve de resveratrol armazenadas ao longo de 4 semanas.	83

Figura 18 - Percentual de resveratrol não-degradado restante nas formulações após o dia 1.85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Métodos utilizados na produção de nanopartículas poliméricas.	32
Tabela 2 - Formulações de nanopartículas produzidas e seus respectivos componentes.....	42
Tabela 3 - Valores de diâmetro médio e PDI das formulações produzidas.....	56
Tabela 4 - Número de resultados fornecidos e artigos selecionados para leitura completa após consulta nas bases de dados selecionadas.....	58
Tabela 5 - IC50 (média \pm desvio padrão) obtidos a partir de diferentes ensaios de citotoxicidade comparando-se os efeitos de nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados carregados ou não carregados com resveratrol.	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Relação entre o número de resultados obtidos a partir do uso de diferentes strings de busca em diferentes bases de dados.....	57
Quadro 2 - Título, base de dados, autor, ano de publicação, principais objetivos e metodologias das publicações selecionadas para a revisão.....	60

LISTA DE ABREVIações

- ABTS - Ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico
- CAFe - Comunidade Acadêmica Federada
- CH/GA - Nanopartículas de quitosana e goma arábica
- DCFH-DA - 2',7' diacetato de diclorofluoresceína
- DeCS - Descritores em Ciências da Saúde
- DJ - Arroz da variedade Dongjin
- DJ526 - Calo de arroz Dongjin transgênico, produtor de resveratrol
- DMN - Microagulhas dissolvíveis
- DPPH - 1,1-difenil-2-picrilhidrazil
- ERO(s) - Espécie(s) Reativa(s) de Oxigênio
- FOXO3a - *Forkhead box O3*
- FRAP - *Ferric-Reducing Ability of Plasma*
- HE - Hematoxilina-eosina
- IL-6 - Interleucina-6
- INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial
- MMP-1 - Metaloproteinase de matriz-1
- MTT - Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólio
- NF- κ B - Fator de Transcrição Nuclear *kappa beta*
- NLC - Carreadores lipídicos nanoestruturados
- O/A - Óleo em água
- PAMAM G4 - Poliamidoamina de quarta geração
- PDI - Índice de polidispersão
- PMC - PubMed Central
- PVP-K90 - Polivinilpirrolidona-K90
- RR - *Resveratrol Rice* (arroz modificado produtor de resveratrol)
- SA beta-gal - Beta-galactosidase associada a senescência
- Sir2 - *silent information regulator 2*
- SIRT1 - *silent information regulator 1*
- SLN - Nanopartículas lipídicas sólidas
- TBARS - *Thiobarbituric acid reactive substances*
- TGF- β - *Transforming growth factor beta*
- TM - Tricrômico de Masson
- TNF α - Fator de Necrose Tumoral Alfa
- UV - Ultravioleta (radiação)
- UVB - Radiação Ultravioleta B

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 O VINHO	15
1.1.1 História	15
1.1.2 Composição	17
1.1.3 Resveratrol e sua atividade biológica	21
1.1.4 Ação anti-idade	25
1.2 NANOPARTÍCULAS	28
1.2.1 Definições e características	28
1.2.2 Métodos de preparo de nanopartículas poliméricas	31
1.3 COSMÉTICOS	34
1.3.1 Histórico	34
1.3.2 Definição	35
1.3.3 Nanotecnologia em cosméticos	36
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4 MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1 MATERIAIS	41
4.1.1 Matérias Primas	41
4.1.2 Equipamentos	41
4.2 MÉTODOS	41
4.2.1 Seleção do vinho	41
4.2.2 Preparo dos sistemas nanoparticulados a partir de vinho	41
4.2.3 Caracterização dos sistemas nanoestruturados obtidos	43
4.2.4 Definição da <i>string</i> de busca	43
4.2.5 Padronização de descritores a partir de consulta a um vocabulário estruturado	44
4.2.6 Construção da <i>string</i> de busca	45
4.2.7 Validação das <i>strings</i> de busca obtidas	49
4.2.8 Busca sistematizada em bases de dados científicos	50
5 RESULTADOS	56

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS NANOESTRUTURADOS.....	56
5.2 DESCRITORES OBTIDOS A PARTIR DA BUSCA NO VOCABULÁRIO ESTRUTURADO DECS.	56
5.3 VALIDAÇÃO DA <i>STRING</i> DE BUSCA	57
5.4 BUSCA SISTEMATIZADA EM BASES DE DADOS CIENTÍFICAS	58
5.4.1 EBSCO.....	59
5.4.2 Periódicos CAPES.....	59
5.4.3 Pubmed Central.....	60
5.4.4 ScienceDirect.....	60
5.5 SÍNTESE DOS TRABALHOS SELECIONADOS	60
6 DISCUSSÃO	64
6.1 PERFIL DOS SISTEMAS NANOPARTICULADOS PRODUZIDOS	64
6.2 PERFIL DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	65
6.3 PROPRIEDADES DE EXTRATOS OBTIDOS DE REJEITOS DA PRODUÇÃO DE VINHO	65
6.3.1 Composição fenólica	65
6.3.2 Atividade antioxidante	67
6.3.3 Atividade inibitória de tirosinase e elastase	69
6.4 PROPRIEDADES ANTI-IDADE DO RESVERATROL.....	70
6.4.1 Estudos <i>in vitro</i>	70
6.4.2 Estudos <i>in vivo</i>.....	76
6.5 CITOTOXICIDADE E EVENTOS ADVERSOS GERADOS PELO USO DE RESVERATROL EM COSMÉTICOS	79
6.6 ESTUDOS DE PERMEAÇÃO DE RESVERATROL EM COSMÉTICOS	81
6.7 RELAÇÃO ENTRE RESULTADOS EXPERIMENTAIS E INFORMAÇÕES OBTIDAS DA REVISÃO INTEGRATIVA.....	87
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	89
8 PERSPECTIVAS.....	90

1 INTRODUÇÃO

1.1 O VINHO

1.1.1 História

O vinho é uma bebida consumida pela humanidade há milênios, tanto por suas qualidades medicinais quanto pelos efeitos gerados a seu consumidor. Pode-se dizer que a história do vinho teve início desde quando o homem passou a consumir e cultivar uvas, uma vez que o vinho pode ser obtido a partir da fermentação espontânea do suco de uvas, que é realizada por leveduras naturalmente presentes na fruta. Estima-se que o cultivo e domesticação de videiras teve início entre o sétimo e quarto milênio antes de Cristo, fato que explica o consumo de vinho pelo homem desde tempos tão remotos (TERRAL *et al.*, 2010).

O vinho é mencionado em textos muito antigos. Na Bíblia, em Gênesis 9:20-21, é mencionado que Noé plantou uma vinha e bebeu do vinho obtido. Em João 2:1-11 é narrado o Milagre das Bodas de Caná, onde Jesus Cristo transforma água em vinho. Vários outros textos antigos também fazem menção ao vinho. Um exemplo bastante antigo é o Código de Hamurábi, um documento talhado em rocha contendo leis, escrito em torno de 1750 a.C. (ESTREICHER, 2004).

Outro exemplo é o Papiro Ebers, um tratado médico escrito no Egito em torno de 1500 a.C., que recomenda o uso de vinho e preparações à base da bebida no tratamento de condições como asma, constipação, epilepsia e na prevenção de icterícia. Curiosamente, a prevenção de icterícia pode estar relacionada ao consumo de vinho substituindo a água, que frequentemente poderia estar contaminada com vírus causadores de hepatite em virtude das condições de higiene bastante precárias nesta época (ESTREICHER, 2004).

Em tempos antigos recomendava-se beber água misturada ao vinho para evitar enfermidades. A concentração de álcool presente no vinho é suficientemente alta para matar algumas bactérias patogênicas que estivessem presentes na água. As bactérias só foram descritas vários séculos depois, por Leeuwenhoek, em 1677 - apesar disso, a recomendação surtia efeito (FEHÉR; LENGYEL; LUGASI, 2007; LANE, 2015).

Uma das evidências mais antigas já descobertas acerca da produção de vinho é datada de 5400 – 5000 a.C., tratando-se de um jarro de cerâmica, encontrado em uma vila do período neolítico, em uma região do Irã. O jarro continha em seu interior um sal cálcico de ácido tartárico, além de uma resina amarelada derivada de *Pistacia atlantica* (árvore do pistache). A resina dessa árvore, tal qual a do terebinto (*Pistacia terebintus* L.), era amplamente utilizada como medicamento e conservante em vinhos, devido às suas propriedades antimicrobianas, cabendo destacar que o ácido tartárico ocorre naturalmente, em grandes quantidades, somente em uvas. O jarro encontrado apresentava um pescoço estreito e comprido e os resíduos foram encontrados apenas em sua metade inferior, o que leva a crer que o conteúdo em seu interior era originalmente líquido; nesse caso, vinho ou suco de uvas (MCGOVERN *et al.*, 1996).

O método de extração do suco de uvas nesta época era lento e as temperaturas nessa região eram elevadas, propiciando uma rápida fermentação do suco, levando a crer que o líquido já havia sido fermentado anteriormente ao enchimento do jarro. A adição da resina, solúvel em álcool, que foi encontrada na parte inferior do jarro, servia para inibir o crescimento de bactérias capazes de converter o vinho em vinagre, preservando seu aroma e sabor (MCGOVERN *et al.*, 1996).

No Brasil, particularmente, o histórico do vinho tem início por volta de 1532, quando Brás Cubas empenhou-se em cultivar videiras no litoral paulista, o que não se mostrou bem-sucedido. Em 1739, Portugal proibiu a produção de uvas e vinhos no Brasil. A proibição durou até 1822, época em que o Brasil se tornou independente. Ao final do século XIX, a indústria de vinhos no país começou a prosperar graças ao estabelecimento de imigrantes italianos na Serra Gaúcha (CAVALCANTE, 2016).

A partir da década de 50, teve início o plantio de uvas com finalidade de produção vinícola em escala industrial no nordeste brasileiro. Nessa mesma região, a partir de 1980, a produção de vinhos finos teve seu início na região do Vale do Rio São Francisco. Embora haja uma importante produção de vinhos nessa região, o Rio Grande do Sul permanece sendo líder em produção de vinhos no país, respondendo por mais de 90 % da produção nacional de vinhos e sucos de uva. (DE MELLO, 2015; VITAL, 2009).

Graças a um mercado interno com potencial de consumo de produtos com maior qualidade e valor agregado, a partir da década de 70 iniciou-se um aumento nos investimentos em prol da modernização das vinícolas. Tal modernização culminou em uma produção nacional de vinhos finos realizada com um nível tecnológico equiparável ao de países de vitivinicultura avançada (PROTAS; CAMARGO; MELLO, 2002).

1.1.2 Composição

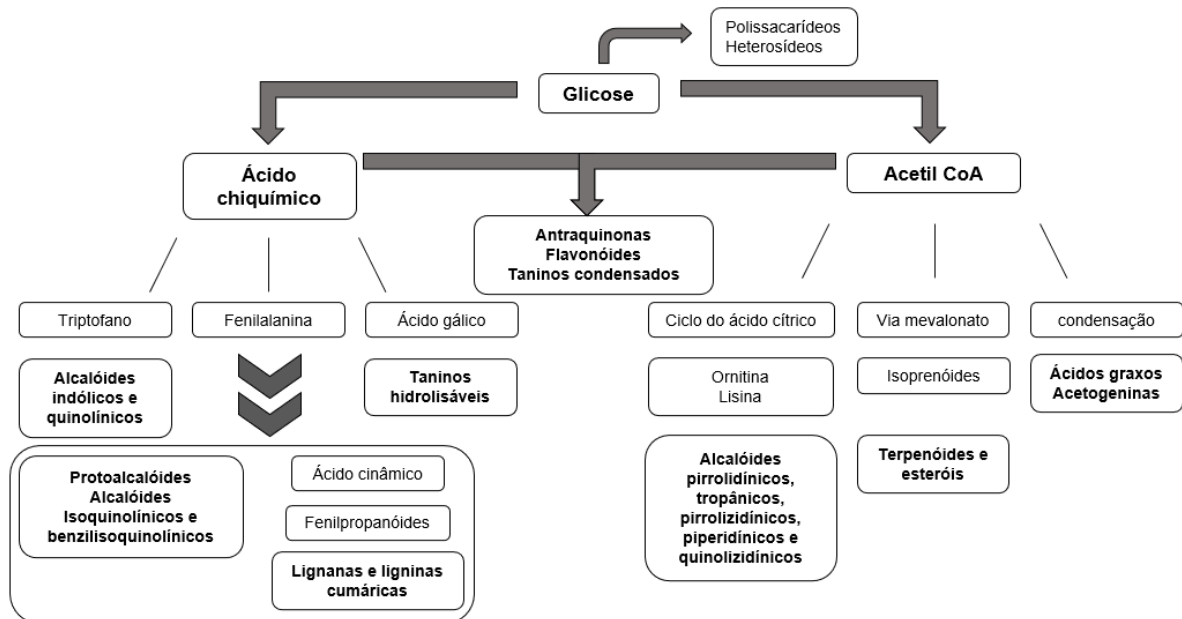
O vinho é composto principalmente por diversos açúcares, álcoois, polissacarídeos, minerais, ácidos orgânicos, compostos fenólicos, compostos nitrogenados, vitaminas, lipídeos e substâncias aromáticas (TIMACO, 2013).

Apesar de conter um grande número de substâncias, o vinho é composto em 98 % por uma mistura de água e etanol, em proporções que variam. Os outros 2 % restantes correspondem a diversas substâncias como glicerol, polissacarídeos e outros componentes traços (1 %); diferentes tipos de ácidos (0,5 %) e compostos voláteis (0,5 %) (MARKOSKI *et al.*, 2016).

Essas substâncias são provenientes de inúmeras rotas metabólicas que ocorrem constantemente nas células vegetais. Entende-se como metabolismo o conjunto de reações químicas que ocorre nas células vivas visando à manutenção da homeostase celular. Essas reações são normalmente catalisadas por enzimas e dão origem a diversas substâncias em rotas sintéticas estabelecidas. Normalmente o metabolismo das plantas é classificado em primário e secundário. As substâncias provenientes do metabolismo primário das plantas geralmente correspondem a uma maior parte da massa da planta, como é o caso da celulose, açúcares, lipídios, proteínas e outras. Os metabólitos secundários, por sua vez, geralmente são encontrados em menores concentrações, possuem baixa massa molecular e apresentam atividades biológicas que variam entre diferentes tipos de plantas (PEREIRA; CARDOSO, 2012).

Apesar de existir uma divisão entre metabolismo primário e secundário, o limite entre as duas é bastante tênue, uma vez que as reações que os compõem não ocorrem de maneira independente entre si, mas realizam-se de maneira intrincada (SIMÕES, 2007). A figura 1 demonstra, de maneira resumida, as diferentes classes de metabólitos secundários encontrados em plantas e as suas origens biossintéticas.

Figura 1 - Rota biossintética dos metabólitos secundários produzidos pelos vegetais.



Fonte: adaptado de SIMÕES, 2007.

A água que compõe o vinho é proveniente da uva utilizada em sua produção, e corresponde de 70 % a 90 % da bebida, sendo seu principal constituinte. Após o processo de fermentação, são produzidos diferentes álcoois, dentre os quais o etanol é o mais abundante e influencia na estabilidade do vinho, na extração de pigmentos e taninos durante a fermentação e na dissolução de compostos voláteis. Além desse, também se encontra presente o glicerol, que apresenta sabor adocicado e contribui para uma maior viscosidade da bebida. Os demais álcoois são encontrados em concentrações inferiores e apresentam importância majoritariamente sensorial (TIMACO, 2013).

O sabor do vinho é determinado principalmente pelo seu gosto e aroma apresentados. O gosto é estabelecido pelos compostos não voláteis presentes na bebida, como açúcares, sais e ácidos que, de modo geral, são substâncias provenientes do metabolismo primário (ou basal) das plantas. O aroma é mais complexo, sendo formado pela contribuição de dezenas ou centenas de substâncias voláteis que compõem o vinho. Apesar de comporem apenas uma pequena fração da bebida, as substâncias voláteis contribuem de maneira muito importante no seu sabor e qualidade (SANTOS, 2006).

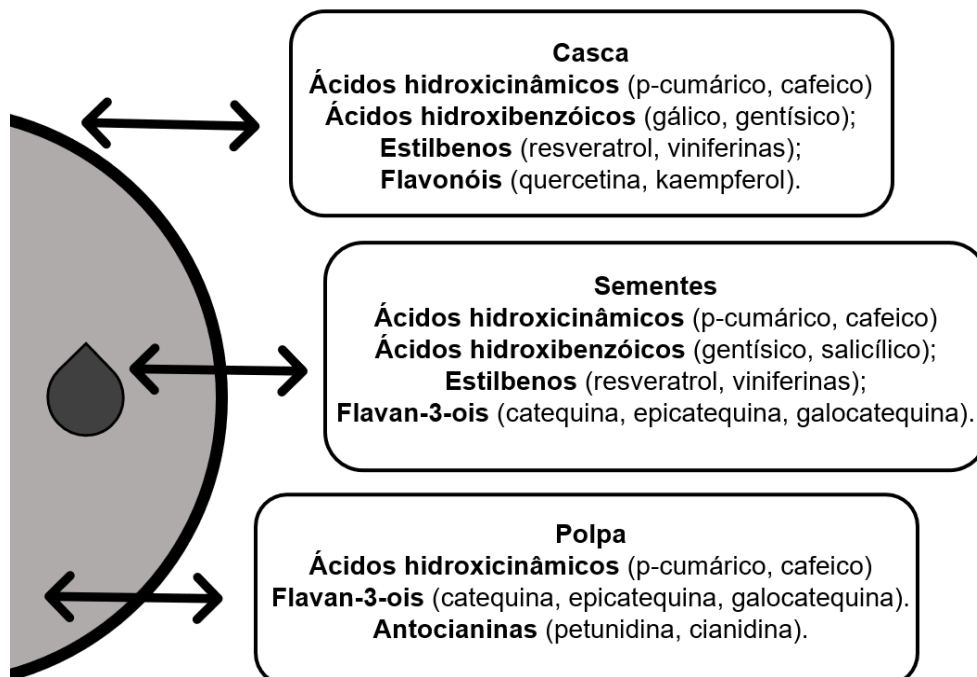
O sabor característico de cada vinho é determinado por muitas variáveis, incluindo a variedade de uva utilizada e sua metodologia de cultivo; o sistema de

fabricação do vinho, bem como sua maturação e estocagem; os tipos de micro-organismos utilizados no processo fermentativo, além de outros fatores. Todas essas condições influenciam nas proporções e nos tipos de substâncias presentes na bebida após a sua produção, produzindo efeitos diretos sobre suas características organolépticas, como cor, paladar e aroma (SUMBY; GRBIN; JIRANEK, 2010).

Com base em sua cor, dulçor, graduação alcoólica, variedade de uva, processo de fermentação, maturação e origem geográfica, os vinhos podem ser classificados como tinto, branco ou rosé. Os vinhos tintos contêm em torno de 10 vezes mais compostos fenólicos que vinhos brancos, o que é o resultado de seu processo fermentativo que utiliza as cascas e sementes das uvas, que são as partes da fruta com maior concentração dessas substâncias (MARKOSKI *et al.*, 2016).

A figura 2 apresenta um esquema simplificado das estruturas da uva (casca, sementes e polpa) e as principais substâncias encontradas em cada uma dessas partes.

Figura 2 - Esquema representativo das estruturas da uva e a distribuição de substâncias fenólicas em seus compartimentos

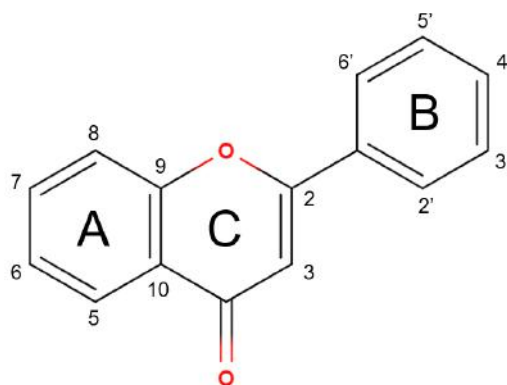


Fonte: adaptado de COSME; PINTO; VILELA, 2018.

Esses compostos contribuem de maneira importante com características organolépticas do vinho, como cor, aroma, adstringência, gosto, estrutura e corpo da bebida, tanto de forma direta quanto por meio de interações com proteínas, açúcares, ácidos orgânicos ou outros compostos fenólicos. Dentre essas substâncias encontram-se os flavonoides, que englobam os flavanóis, ou flavan-3-óis, (catequina, epicatequina e epigallocatequina) e os flavonóis (kaempferol, quercetina e miricetina), além das antocianinas e outras subclasses. Fora do grupo dos flavonoides, encontram-se os ácidos fenólicos, hidroxibenzóicos e hidroxicinâmicos e os estilbenos, estando o resveratrol incluído nesse último (TIMACO, 2013).

Existem diversas formas estruturais de flavonoides, sendo que a maioria das substâncias desse grupo, conforme mostrado na figura 3, são formadas por 15 átomos de carbono em seu núcleo fundamental, que é constituído por duas fenilas ligadas por três átomos de carbono entre si. Os flavonoides de origem natural geralmente são oxigenados e frequentemente são encontrados conjugados com açúcares; nessa forma, são chamados de heterosídeos. Dentre as funções dos flavonoides nas plantas estão a capacidade de protegê-las da radiação ultravioleta (UV); proteção contra insetos, fungos, bactérias e vírus; atração de animais polinizadores; função antioxidante e outras (SIMÕES, 2007).

Figura 3 - Núcleo fundamental dos flavonoides



Fonte: adaptado de SIMÕES, 2007.

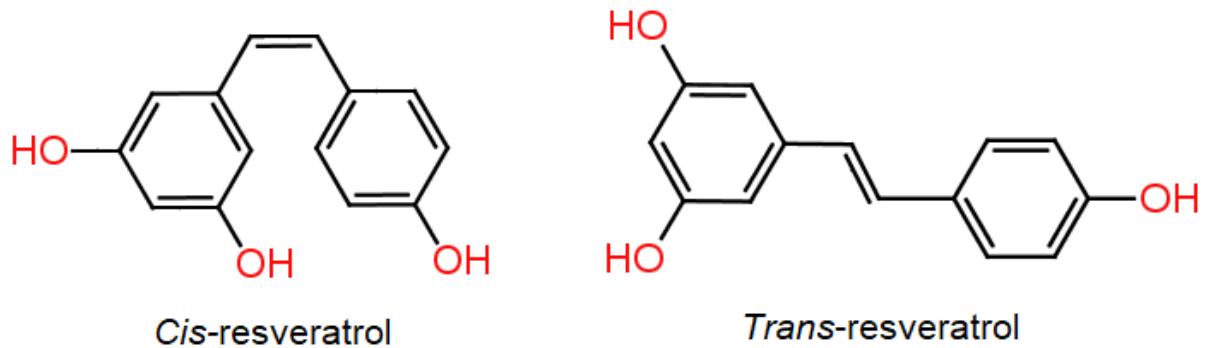
Estudos *in vitro* e modelos pré-clínicos demonstram a atividade de compostos fenólicos encontrados no vinho sobre a ativação de mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios. Os flavonoides, sobretudo as quercetinas, catequinas e taninos, além do resveratrol, demonstram atividade contra radicais livres, alergias, inflamações, úlceras, além de reduzir riscos de doenças cardíacas e acidente vascular cerebral. Além disso, essas substâncias apresentam atividade sobre células e tecidos adjacentes aos vasos sanguíneos, principalmente no endotélio (MARKOSKI *et al.*, 2016).

Os flavonoides e os demais derivados fenólicos apresentam uma proeminente atividade antioxidante, que é proveniente de mecanismos que envolvem a estabilização e supressão da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), além da inibição de enzimas e complexação com metais envolvidos na geração de radicais livres. A atividade antioxidante de um flavonoide é dependente da organização dos diferentes grupos funcionais que formam a sua estrutura molecular; dos grupos substituintes e sua localização na molécula, além de outros fatores como, por exemplo, o número de hidroxilas presentes. A presença das hidroxilas no anel B é bastante significativa quanto à capacidade dos flavonoides em estabilizar radicais livres devido à possibilidade de doação de hidrogênios e elétrons a radicais como hidroxila, peroxila e peroxinitrito, estabilizando-os. (KUMAR; PANDEY, 2013; PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016).

1.1.3 Resveratrol e sua atividade biológica

O resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno) é uma fitoalexina que apresenta uma estrutura polifenólica, conforme mostra a figura 4. Essa substância é encontrada nas uvas, no vinho tinto, frutas vermelhas e no amendoim. É um dos estilbenos naturais mais importantes, sobretudo quanto às suas propriedades de promoção à saúde e características antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, antidiabetes, dentre outras (ALBERTONI; SCHOR, 2015).

Figura 4 - Estrutura molecular do resveratrol.

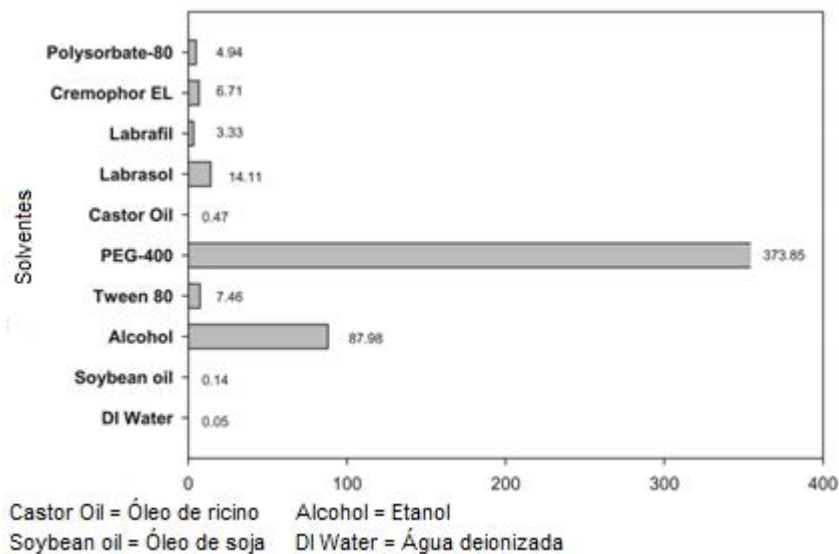


Fonte: do autor, 2021.

Sendo uma fitoalexina, o resveratrol é produzido pelas plantas em resposta às situações de estresse, como as causadas pela radiação solar, condições do solo ou ataque por patógenos, por exemplo. A substância ocorre naturalmente sob duas formas isoméricas: *trans-resveratrol* e *cis-resveratrol*. A forma *trans*, que é a mais biologicamente ativa, é a mais amplamente estudada e sofre isomerização, convertendo-se à forma *cis*, quando exposta à radiação UV (VACCARI; SOCCOL; IDE, 2009; FIGUEIRAS; NEVES-PETERSEN; PETERSEN, 2011).

Robinson e colaboradores (2015) desenvolveram estudos de pré-formulação com o resveratrol, e avaliaram a solubilidade do resveratrol em diversos solventes. Os resultados desse trabalho estão apresentados na figura 5. Foi constatada uma baixa solubilidade do resveratrol em água, de 0,05 mg/mL; em etanol, 87,98 mg/mL e em PEG-400 (polietilenoglicol 400), 373,85 mg/mL

Figura 5 - Solubilidade do resveratrol em diversos solventes.



Fonte: adaptado de ROBINSON; MOCK; LIANG, 2015

Nas últimas décadas, o resveratrol vem despertando grande interesse, principalmente em estudos relacionando o consumo de vinho e a incidência de doenças cardiovasculares. Esse fenômeno foi observado na população francesa, que apresentava baixos índices de doenças coronarianas apesar do consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas, como queijos e *Foie gras* (um patê gorduroso feito com o fígado dilatado de patos, gansos e marrecos), além de hábitos de vida pouco saudáveis. Tal fenômeno é conhecido como “Paradoxo Francês” (VACCARI; SOCCOL; IDE, 2009; SÉFORA-SOUSA; DE ANGELIS-PEREIRA, 2013).

Inicialmente, tais propriedades benéficas decorrentes do consumo de vinho eram atribuídas à presença do álcool na bebida, mas tornou-se evidente, por meio de estudos epidemiológicos, que a incidência de doenças cardiovasculares é inversamente proporcional ao consumo de polifenóis, dentre eles o resveratrol, presentes não somente no vinho, mas também na uva e em seus derivados (SÉFORA-SOUSA; DE ANGELIS-PEREIRA, 2013; MARTINS; NICOLETTI, 2016).

Estudos de Albertoni e Schor (2015) e Berman e colaboradores (2017) sugerem que o resveratrol seja um ativador de *silent information regulator 1* (SIRT1), que se trata de uma proteína da família de sirtuínas dependentes de NAD⁺, encontrada em mamíferos. A proteína foi originalmente identificada em *Saccharomyces cerevisiae*, sendo nomeada *silent information regulator 2* (Sir2). As

sirtuínas realizam deacetilação de resíduos de lisina em histonas, resultando em condensação de cromatina, gerando repressão transcricional de genes (ALBERTONI; SCHOR, 2015; BERMAN *et al.*, 2017; FUJITA; YAMASHITA, 2018).

Essas proteínas ganharam notoriedade por seu impacto fisiológico, sendo vistas como possíveis alvos em tratamento de doenças associadas ao envelhecimento (MICHAN; SINCLAIR, 2007). Sua atividade é ligada à regulação de variadas funções celulares, incluindo apoptose, adaptações ao estresse celular, metabolismo de glicose/lipídeos, inflamação, funções endoteliais, ritmo circadiano e senescência celular (ALBERTONI; SCHOR, 2015; BERMAN *et al.*, 2017).

O resveratrol também é reconhecido por sua potente atividade antioxidante, que lhe é conferida por sua estrutura molecular polifenólica, agindo como sequestrador de espécies reativas de oxigênio, tais como o radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito (VATAVUK-SERRATI *et al.*, 2019).

Uma das principais fontes de EROs nos organismos aeróbicos é a cadeia transportadora de elétrons, contida nas mitocôndrias. Nessa cadeia, elétrons são transferidos por diversos complexos presentes na membrana mitocondrial interna, sendo o oxigênio (O_2) o aceptor final de elétrons, reduzido a água (H_2O) no final da cadeia pelo complexo IV (citocromo C oxidase) (ZHAO *et al.*, 2019).

Apesar disso, a transferência de elétrons não é totalmente eficiente, ocorrendo o escape de elétrons ao longo desse processo. Esse escape é caracterizado pela saída de elétrons da cadeia transportadora, antes que os mesmos participem da etapa de redução de O_2 a H_2O . Como resultado, esses elétrons reagem com O_2 , originando o radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (JASTROCH *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2019).

O radical superóxido, em baixas concentrações, apresenta importância em processos de sinalização celular; no entanto, devido à sua alta reatividade, pode causar danos oxidativos quando em altas concentrações. De modo a controlar a concentração do radical superóxido, a enzima superóxido dismutase atua transformando esse radical em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e O_2 , sendo esse primeiro convertido a H_2O e O_2 , principalmente por ação da enzima catalase (JASTROCH *et al.*, 2010).

O exemplo citado demonstra o processo de formação de um tipo de ERO e um dos mecanismos biológicos antioxidantes que visa ao controle desses radicais.

Quando há um desbalanço entre a atividade das EROs e os mecanismos antioxidantes, ocorre o fenômeno do estresse oxidativo. O excesso de EROs está relacionado com diversas doenças, bem como com o processo de envelhecimento. Espécies como o radical hidroxila, peroxinitrito e superóxido atacam e danificam proteínas e ácidos nucléicos (KITADA; KOYA, 2013).

Em virtude disso, existem mecanismos de defesa contra os processos oxidativos. Esses mecanismos são desempenhados pelos antioxidantes, que são compostos capazes de impedir ou retardar a oxidação dos componentes celulares por meio da estabilização das EROs (NAHAR *et al.*, 2017).

Os antioxidantes podem ser classificados em endógenos e não-endógenos. Enzimas como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase; proteínas como ferritina e lactoferrina e algumas substâncias de baixa massa molecular, como glutathione e melatonina, são considerados antioxidantes endógenos. Vitamina C, carotenoides e substâncias fenólicas, que não são sintetizadas no organismo humano, são considerados antioxidantes exógenos. Essas substâncias são adquiridas principalmente através do consumo de alimentos e auxiliam na manutenção de níveis saudáveis entre radicais livres e potencial antioxidante celular, reduzindo, portanto, o estresse oxidativo (PISOSCHI *et al.*, 2021).

1.1.4 Ação anti-idade

Envelhecimento cutâneo, segundo Rose (1991), é definido como: “um declínio persistente nos componentes de aptidão específicos à idade de um organismo devido à deterioração fisiológica interna” (ROSE, 1991, tradução livre). Esse conjunto de modificações fisiológicas são irreversíveis e inevitáveis, acompanhadas de uma mudança do nível de homeostasia.

Essas ações são observadas ao passar do tempo e tornam-se aparentes sobretudo pelo aspecto da pele, que passa a apresentar linhas, rugas, manchas, despigmentações e desidratação, que costumam tornar-se mais evidentes conforme o indivíduo envelhece. O envelhecimento da pele pode ser classificado como envelhecimento intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco da pele habitualmente ocorre de forma lenta e se apresenta de maneira variada dentre diferentes populações, indivíduos de mesma etnia e em diferentes partes do corpo de um mesmo indivíduo (TOBIN, 2017).

De modo geral, o envelhecimento intrínseco se apresenta de forma mais intensa apenas em indivíduos de idade avançada, ocorrendo como consequência natural de alterações fisiológicas, que ocorrem em ritmos variáveis dentre diferentes indivíduos, sendo resultado de características genéticas destes (FARAGE; MILLER; MAIBACH, 2014; TOBIN, 2017).

É constatado que o envelhecimento intrínseco da pele ocorre, dentre outros fatores, como consequência de repetidas divisões celulares ao longo de anos, gerando o encurtamento de telômeros, que leva ao processo de senescência celular (KOSMADAKI; GILCHREST, 2004; SUGIMOTO; YAMASHITA; UEDA, 2006; GILCHREST; ELLER; YAAR, 2009).

O envelhecimento extrínseco é causado por fatores exógenos tais como exposição a radiações ionizantes, estresse físico e psicológico, consumo de álcool, alimentação desbalanceada e poluição ambiental, dentre outros. Estima-se que dentre todos esses fatores, a exposição à radiação ultravioleta (UV) seja responsável por 80 % dos danos causados (POLJŠAK; DAHMANE, 2012).

As partes do corpo mais comumente afetadas pelo fato de comumente permanecerem mais expostas à radiação são o rosto, pescoço, mãos, braços e pernas (TOBIN, 2017).

O dano causado pela radiação UV produz dímeros de timina e EROs nas células afetadas, causando danos ao DNA e promovendo mutações que podem originar neoplasias. A radiação UV danifica especialmente telômeros devido à grande proporção de timinas ligadas em dupla que compõem esta porção específica do cromossomo, que é formada por repetições da sequência TTAGGG (timina - timina - adenina - guanina - guanina - guanina), promovendo envelhecimento (KOSMADAKI; GILCHREST, 2004).

Os telômeros são porções terminais presentes nos cromossomos humanos e estão diretamente ligados ao envelhecimento celular. Essas estruturas possuem a função de proteger de degradação as regiões terminais dos cromossomos, além de outras funções. Sem eles, os cromossomos estariam expostos à instabilidade genética. Durante a replicação do DNA, os telômeros sofrem um encurtamento natural devido à incapacidade da enzima DNA polimerase em sintetizar completamente o terminal 5' na fita tardia de DNA. Deste modo é gerado um encurtamento nos telômeros a cada replicação de material genético. Este

encurtamento atua de forma a prevenir proliferação celular desregulada, como em neoplasias; no entanto, este mesmo mecanismo está intimamente relacionado ao envelhecimento celular (BUCKINGHAM; KLINGELHUTZ, 2011).

Diversos estudos demonstram que doenças inflamatórias, além de neoplasias, caracterizadas por contribuir com o aumento do estresse oxidativo, estão associadas com o processo de encurtamento de telômeros, promovendo senescência celular. Do mesmo modo, condições ambientais que geram aumento nos níveis de EROs também estão associadas ao encurtamento de telômeros (VALDES *et al.*, 2005; BABIZHAYEV *et al.*, 2011; STIER *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2016; BARNES; FOUQUEREL; OPRESKO, 2019).

A ingestão de antioxidantes nutricionais é capaz de promover a redução do estresse oxidativo (SILVA; FERRARI, 2011). Em virtude disto, devido à elevada atividade antioxidante apresentada pelo resveratrol e vários outros componentes presentes no vinho, é possível considerar que tais substâncias sejam eficazes na proteção dos telômeros frente à ação do estresse oxidativo promovido pelas EROs, apresentando, também por este mecanismo, ação anti-idade.

Uma outra forma pela qual o resveratrol pode ser capaz de exercer efeitos sobre o tamanho dos telômeros e a senescência celular é via ativação de SIRT1, citada anteriormente. Esta possibilidade se dá devido à influência da SIRT1 sobre a atividade da enzima telomerase. A telomerase é uma enzima polimerase de DNA com atividade dependente de RNA que catalisa a adição de bases nitrogenadas em sequências repetitivas nas extremidades cromossômicas, reduzindo seu encurtamento. Em células onde a atividade de telomerase é reduzida, o encurtamento de telômeros ocorre de forma mais pronunciada, até o ponto em que a célula entra em estado de senescência (SILVA; FERRARI, 2011; REICHERT; STIER, 2017).

A atividade da enzima telomerase é induzida por fator de necrose tumoral alfa (TNF α) em linfócitos (AKIYAMA *et al.*, 2004). Por sua vez, essa citocina é controlada por fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- κ B), que é influenciada pela atividade da SIRT1. Desse modo, a SIRT1 possui influência direta sobre a ativação de TNF α e atividade da telomerase (MCGUINNESS *et al.*, 2011).

Extrapolando essa informação, é possível considerar que o resveratrol seja capaz de reduzir o encurtamento dos telômeros por meio da ativação da SIRT1, pelo mecanismo sugerido.

Além disso, existem outras evidências que apontam a importante atividade da SIRT1 na manutenção do comprimento dos telômeros em camundongos não-jovens. Também foi demonstrado que a sua superexpressão promoveu o alongamento de telômeros em camundongos e a sua atividade sozinha ou em combinação com outras sirtuínas estabiliza telômeros e atenua distúrbios causados por desordens nesses (AMANO *et al.*, 2019; AMANO; SAHIN, 2019).

Adicionalmente, Wang e colaboradores (2011) demonstraram que o resveratrol aumenta significativamente, de forma dose-dependente, a atividade da telomerase, inibindo o início da senescência celular em células progenitoras endoteliais isoladas de sangue periférico humano (WANG *et al.*, 2011).

Apesar de todos esses benefícios atribuídos à atividade do resveratrol, a substância apresenta notórios problemas quanto a sua solubilidade aquosa, o que pode contribuir para uma baixa biodisponibilidade, conforme citado anteriormente (ROBINSON; MOCK; LIANG, 2015). Além disso, o resveratrol também apresenta problemas de estabilidade, sendo suscetível a sofrer degradação quando exposto a luz e oxigênio (ZUPANČIČ; LAVRIČ; KRISTL, 2015). Diante desses problemas, uma possível solução que pode ser adotada é a incorporação do resveratrol em sistemas nanoestruturados, que podem aprimorar sua solubilidade aquosa e estabilidade (GOYAL *et al.*, 2016).

1.2 NANOPARTÍCULAS

1.2.1 Definições e características

Nanopartícula é um termo referente a partículas formadoras de sistemas coloidais, de qualquer formato, que apresentem dimensões compreendidas entre 10 e 1000 nm, embora a utilização desses limites na classificação de nanopartículas seja alvo de debate, existindo a possibilidade de que materiais com dimensões superiores também sejam considerados nanopartículas a depender de suas propriedades (MATHIOWITZ, 1999; VERT *et al.*, 2012).

Uma das principais características das nanopartículas está no fato de serem estruturas de diâmetro bastante reduzido. O termo “nano” tem origem do grego *nanos*, que significa anão, e é utilizado como prefixo em termos como nanômetro, nanograma e nanolitro, indicando grandezas da ordem de 10^{-9} (TIWARI; TIWARI; KIM, 2012).

Dentre os diferentes tipos de nanopartículas, encontram-se os materiais nanocristalinos, pontos quânticos, lipossomas, nanocarreadores lipídicos, nanopartículas poliméricas, nanocápsulas, nanoesferas, dendrímeros e outros (DEMETZOS, 2016).

Embora os estudos relacionados a sistemas nanoparticulados tenham se popularizado em tempos recentes, as nanopartículas apresentam aplicabilidade há centenas de anos, desde antes de Cristo. Artesãos mesopotâmios, desde o século nono a.C., aplicavam materiais finamente particulados em seus trabalhos, buscando a obtenção de efeitos cintilantes na superfície de vasos de cerâmica. Além disso, em períodos como a Idade Média e na Renascença, materiais nanoparticulados eram utilizados em obras de arte, sobretudo em corantes ou tintas compostas por partículas de diâmetro nanométrico suspensas em solventes (STRAMBEANU *et al.*, 2015).

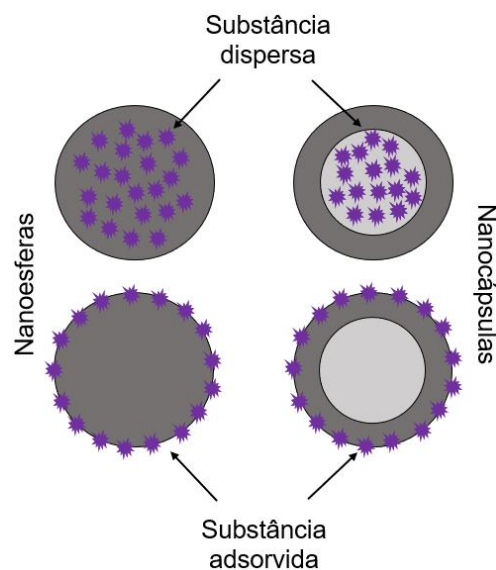
Atualmente, as nanopartículas são frequentemente aplicadas como nanocarreadores. Anteriormente, esses sistemas eram estudados principalmente em formulações destinadas às vias parenteral e oral; no entanto, nos últimos anos, a pele tem sido estudada como uma de suas principais vias de administração (NEUBERT, 2011).

Uma nanopartícula pode ter sua estrutura definida por três partes: uma superfície; um núcleo e uma membrana (*shell*), localizada entre as duas outras camadas. A superfície de uma nanopartícula pode ser modificada, carregando pequenas moléculas, íons, surfactantes ou polímeros, de modo a exercer diferentes funções. (WONG *et al.*, 2021)

A membrana define-se como uma camada externa ao núcleo e quimicamente distinta, sendo formada por um material diferente desse. O núcleo trata-se da região central de uma nanopartícula, e geralmente é relacionado a várias de suas propriedades. (CHRISTIAN *et al.*, 2008)

As nanopartículas poliméricas, particularmente, são formadas por componentes macromoleculares de origem sintética ou natural e, dependendo da metodologia de produção adotada, podem ser obtidas nanocápsulas ou nanoesferas. As nanocápsulas se apresentam como sistemas vesiculares contendo um núcleo, que se encontra envolto por uma membrana polimérica. É possível que princípios-ativos sejam dissolvidos ou dispersos no conteúdo nuclear das nanocápsulas ou adsorvidos em sua estrutura polimérica. As nanoesferas, por sua vez, são sistemas matriciais nos quais os princípios-ativos encontram-se dispersos uniformemente em sua matriz polimérica ou adsorvidos em sua região superficial (SINGH; LILLARD, 2009; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010). Na figura 6 podem ser observadas representações de nanocápsulas e nanoesferas e as diferentes possibilidades de associação que essas possuem com princípios-ativos.

Figura 6 - Nanocápsulas e nanoesferas carreando substâncias em diferentes compartimentos.



Fonte: adaptado de MATHIOWITZ, 1999.

No âmbito farmacológico, a nanotecnologia tem sido frequentemente aplicada no aprimoramento do índice terapêutico de diversos medicamentos, principalmente devido a uma gama de características inerentes às nanopartículas. Dessas características, as nanopartículas podem ser exploradas por sua grande área

superficial; resistência mecânica; atividade óptica; reatividade química e propriedades térmicas próprias. (JOSE *et al.*, 2018; KHAN; SAEED; KHAN, 2019)

Uma das mais proeminentes características é a grande relação área superficial/volume apresentada pelas nanopartículas. O valor da área superficial dividido por volume cresce de maneira inversamente proporcional ao raio de uma partícula esférica. Em outras palavras, quanto menor for uma partícula, maior será a sua área superficial em relação ao seu volume.

Considerando nanopartículas esféricas de 100 nm de diâmetro e densidade igual a 1g/cm^3 , com apenas 138 gramas desse material, a área superficial somada de todas as partículas iguala a de um campo de futebol com 8250 m^2 . Considerando partículas com a mesma densidade, porém, com diâmetro de 1 cm, seriam necessárias 13,8 toneladas de material para uma mesma área superficial.

O uso de nanopartículas em sistemas de liberação de fármacos pode oferecer diversas vantagens quando comparado a outros sistemas: melhoria na solubilidade e estabilidade de fármacos; liberação controlada de fármacos encapsulados; direcionamento de maiores doses de agentes terapêuticos a tecidos-alvo por meio de uma maior permeação e retenção; redução de eventos adversos e melhoria da eficácia de tratamentos medicamentosos por meio do uso de ligantes específicos para células-alvo e aprimoramento da capacidade de penetração de fármacos em camadas superficiais do estrato córneo (GOYAL *et al.*, 2016).

1.2.2 Métodos de preparo de nanopartículas poliméricas

Uma das formas de obtenção de nanopartículas poliméricas é por meio da utilização de polímeros pré-formados, naturais ou sintéticos, que podem ser aplicados em métodos de formulação que envolvam a emulsificação/evaporação de solvente; o deslocamento de solvente; *salting-out* e a emulsificação/difusão de solvente, dentre outras técnicas existentes. A escolha do método de preparo normalmente é feita levando-se em consideração a solubilidade do princípio-ativo em diferentes meios, bem como a sua rota de administração planejada e perfil de liberação adequado (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ZIELIŃSKA *et al.*, 2020). A tabela 1 lista os principais métodos de produção de nanopartículas poliméricas, que serão melhor detalhados nas seções seguintes.

Tabela 1 - Métodos utilizados na produção de nanopartículas poliméricas.

Nanopartículas poliméricas	Métodos de produção
Nanoesferas	Evaporação de solvente; Emulsificação- <i>salting-out</i> ; Emulsificação-difusão de solvente; Nanoprecipitação;
Nanocápsulas	Nanoprecipitação

Fonte: adaptado de ZIELIŃSKA *et al.*, 2020

1.2.2.1 Evaporação de solvente

Esse método requer o preparo de uma emulsão óleo em água (O/A). Para o preparo dessa emulsão, devem ser elaboradas as fases orgânica e aquosa, separadamente. A fase orgânica consiste em um solvente orgânico onde é solubilizado um polímero juntamente com a dispersão ou solubilização de um princípio ativo; na fase aquosa adiciona-se um tensoativo do tipo O/A (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012).

Na segunda etapa, realiza-se uma emulsificação por meio da adição da fase orgânica à fase aquosa e submete-se essa mistura a ultrassom ou homogeneização em alta velocidade, gerando uma dispersão de gotículas nanométricas, originando uma suspensão coloidal. Após isso, é realizada a remoção do solvente por evaporação lenta e sob agitação constante, promovendo a precipitação de nanoesferas em uma fase externa aquosa (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012).

1.2.2.2 Emulsificação-*salting-out*

Esse método consiste na separação entre um solvente orgânico hidromiscível, como etanol ou acetona, e uma solução aquosa, por meio de um efeito *salting-out*, resultando na formação de nanoesferas. Para isso é preparada uma emulsão O/A por meio da adição de uma fase orgânica a uma fase aquosa. A fase orgânica é formada por um polímero solubilizado por um solvente polar hidromiscível, juntamente com um princípio ativo; a outra fase é formada por uma solução aquosa contendo surfactante e um agente responsável pelo *salting-out* (usualmente MgCl₂, CaCl₂, dentre outros) (ZIELIŃSKA *et al.*, 2020).

A emulsão é preparada a partir de homogeneização vigorosa e, então, é submetida a uma diluição em água deionizada. Como resultado da diluição, o solvente orgânico se difunde até a fase externa, gerando precipitação do polímero e formação de nanoesferas, que são separadas por ultracentrifugação ou ultrafiltração. A fase interna se difunde até a fase externa diluída em virtude da saturação da solução aquosa preparada previamente; essa saturação reduz a solubilidade em água do solvente utilizado na fase interna, promovendo a sua difusão após a adição de água deionizada à emulsão (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ZIELIŃSKA *et al.*, 2020).

1.2.2.3 Emulsificação-difusão de solvente

Esse método consiste na produção de uma emulsão O/A formada por uma fase interna composta por um solvente hidromiscível, contendo polímero e princípio ativo, e uma fase externa, composta por água e um surfactante. A fase interna é previamente saturada com água. Sob agitação intensa, a fase interna é adicionada à fase externa, formando uma emulsão; subsequentemente é adicionada água ao sistema, promovendo a difusão do solvente orgânico para a fase externa. No final, obtém-se uma dispersão aquosa de nanopartículas após a evaporação do solvente ou ultrafiltração do sistema (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ZIELIŃSKA *et al.*, 2020).

1.2.2.4 Nanoprecipitação ou deslocamento de solvente

O método de nanoprecipitação ou deslocamento de solvente exige o uso de um par de solventes miscíveis (acetona-água ou etanol-água, por exemplo); um compondo a fase interna, solubilizando um polímero (e, opcionalmente, um tensoativo), e outro a fase externa de uma emulsão O/A. É realizada, de maneira lenta, a adição da fase interna sobre a fase externa. Devido à difusão espontânea da solução polimérica pela fase aquosa, ocorre a formação instantânea de nanopartículas a partir da precipitação do polímero como nanocápsulas ou nanoesferas. Segue-se realizando a remoção do solvente orgânico utilizado a partir da evaporação sob baixa pressão, que pode ser feita em um rotaevaporador. (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2012; ZIELIŃSKA *et al.*, 2020).

Quando o princípio-ativo é dissolvido ou disperso diretamente na solução polimérica, obtêm-se nanoesferas. Nanocápsulas serão obtidas quando o princípio-ativo for previamente solubilizado em um óleo, que deve ser emulsificado na solução polimérica previamente à sua adição sobre a fase externa durante a produção das nanopartículas (ZIELIŃSKA *et al.*, 2020).

1.3 COSMÉTICOS

1.3.1 Histórico

Desde 10.000 a.C. os egípcios já faziam uso de óleos e unguentos perfumados na pele, tornando-a mais suave, higienizando-a e amenizando os odores corporais desagradáveis. Óleos e cremes também eram utilizados para a proteção da pele contra o sol e para mantê-la hidratada, pois era afetada pelos ventos secos da região. Também eram produzidos perfumes a partir de vegetais como mirra, lavanda, lírio, óleo de amêndoas, rosas e vários outros ingredientes. Além dos usos cotidianos, esses perfumes também eram empregados em rituais religiosos e para embalsamar cadáveres. Também eram utilizados pigmentos para colorir a pele e os cabelos (CHAUDHRI; JAIN, 2009).

Por volta de 3000 a.C., os chineses pintavam as unhas com tipos primitivos de esmaltes com base em goma arábica, gelatina, cera de abelha e ovos. As cores desses esmaltes representavam a classe social de seus usuários. Os nobres da dinastia Chou, por exemplo, utilizavam cores douradas e prateadas, enquanto que pessoas de classe mais baixa utilizavam cores menos vibrantes e chamativas (CHAUDHRI; JAIN, 2009).

Posteriormente, por volta de 500 a.C., o uso de maquiagem foi aderido pelos gregos por influência de comerciantes e viajantes que importaram o costume do oriente. Nessa época os lábios eram pintados com algas marinhas ou raízes vegetais e o clareamento da pele era feito com pós faciais contendo chumbo, que é uma das substâncias tóxicas, além de outras, como arsênico e mercúrio, que estiveram amplamente presentes em cosméticos até os anos de 1800. Somente ao final do século XX, com uma regulamentação mais rígida sobre a produção de cosméticos e maior atenção a questões de segurança, essas substâncias deixaram de ser utilizadas para esses fins (CHAUDHRI; JAIN, 2009; EFFIONG *et al.*, 2019).

Nos últimos 20 anos, o mercado global de cosméticos cresceu a uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 4,5%, e tem demonstrado crescimento mesmo sob condições adversas, como em crises econômicas mundiais. Após a virada do último século, especialmente os países que compunham o BRIC (Brasil, Rússia, Índia e China), apresentaram um forte crescimento em seu mercado de cosméticos, representado, juntos, 21% da indústria global de cosméticos em 2010. Atualmente, observa-se que maioria dos grandes fabricantes internacionais de produtos de beleza está focada em expandir sua presença nesses países, e o ramo dos cosméticos continua a provar sua resiliência com o passar dos anos (ŁOPACIUK; ŁOBODA, 2013).

1.3.2 Definição

Com base na Resolução GMC nº 110/94 e na RDC nº 07/2015, produtos cosméticos são definidos como preparações feitas a partir de substâncias naturais ou sintéticas ou suas misturas, para uso externo em diversas partes do corpo como pele, cabelos, unhas, lábios, cavidade oral e órgãos genitais externos, com o objetivo principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência, corrigir odores ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2015).

A Lei nº 6.360/76 apresenta vários exemplos de produtos cosméticos, sendo alguns desses os pós faciais, talcos, cremes (de beleza, para as mãos e similares), máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem, batons, lápis, rímeis, sombras, tinturas e loções capilares, preparados para unhas e vários outros produtos (BRASIL, 1976).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da RDC nº 07/2015, agrupa os produtos cosméticos em dois grupos: produtos grau 1 e produtos grau 2. Os produtos grau 1 são artigos de higiene, cosméticos e perfumes que são caracterizados por possuírem propriedades básicas que não necessitem de comprovação e não exijam informações detalhadas acerca de sua utilização e restrições de uso. Os produtos grau 2, de maneira oposta aos demais, são aqueles cujas características exigem comprovação de segurança e eficácia e devem ser acompanhados de instruções detalhadas acerca de modo e restrições de uso (ANVISA, 2015).

1.3.3 Nanotecnologia em cosméticos

A nanotecnologia tem apresentado um crescente destaque no ramo de desenvolvimento de cosméticos de melhor impacto e eficácia. A aplicação de sistemas nanoparticulados no ramo dos cosméticos justifica-se por vários fatores, dentre os quais encontra-se o aumento da estabilidade de formulações, melhorias no aspecto da formulação e melhorias na absorção dos componentes da formulação pela pele, devido ao reduzido tamanho dos sistemas nanoparticulados (LOHANI *et al.*, 2014).

Vários produtos cosméticos produzidos em tempos atuais contêm componentes nanométricos. Por exemplo, desde 1986, a L'Oreal® produz diversas formulações anti-idade (cremes, loções, géis) contendo niossomas, que são vesículas produzidas a partir de tensoativos não-iônicos. Esse tipo de nanopartícula tem a capacidade de fundir-se aos lipídeos presentes no estrato córneo, melhorando a penetração e disponibilidade dos ingredientes ativos na pele. Outro exemplo da aplicação de nanotecnologia em cosméticos encontra-se, por exemplo, nos filtros solares. A coloração branca na pele após o uso de protetores contendo TiO₂ ou ZnO é muito mais evidente, quando comparada aos produtos que utilizam esses mesmos componentes em sua versão nanoparticulada. (MU; SPRANDO, 2010; DAUDT *et al.*, 2013).

A nanotecnologia em cosméticos também é aplicada em diversos outros produtos do mercado, como no caso de máscaras e sabonetes contendo nanopartículas de prata, com atividade antibacteriana; produtos para os lábios contendo vitamina E nanoencapsulada para a redução de sangramentos e rachaduras nos lábios, devido ao frio e desidratação; géis anti-idade contendo coenzima-Q10 nanoencapsulada, para aumento de biodisponibilidade, e vários outros exemplos. Nas indústrias de cosméticos brasileiras, a nanotecnologia também é aplicada em diversos produtos antienvhecimento, como em algumas linhas produzidas, por exemplo, pela empresa O Boticário® (DAUDT *et al.*, 2013; LOHANI *et al.*, 2014).

Tratando-se do tipo de compostos ativos a serem incorporados a sistemas nanoestruturados, destacam-se os compostos extraídos de vegetais. Os extratos vegetais são importantes fontes de substâncias bioativas, porém, os extratos brutos podem ter comprometimento de sua atividade antioxidante em virtude de

instabilidades físico-químicas e exposição a fatores degradantes (radiação, oxigênio, umidade, etc). Nesse contexto, os benefícios da aplicação de nanotecnologia se tornam ainda mais evidentes por meio do encapsulamento desses compostos., aumentando a sua estabilidade, atividade antioxidante e eficácia pelos motivos já apresentados anteriormente (DAUDT *et al.*, 2013).

2 JUSTIFICATIVA

O ramo de cosméticos está em constante crescimento, e existe um crescente apelo mercadológico por produtos cosméticos com ingredientes de origem natural. O valor global de cosméticos naturais em 2020 foi de aproximadamente 38 bilhões de dólares americanos, e previsões mostram que deverá ultrapassar os 50 bilhões de dólares até 2026. (“Global market value for natural/organic cosmetics and personal care in 2018-2027”, [s.d.]

Diversos estudos evidenciam os benefícios do vinho para a saúde humana e destacam a proeminente atividade antioxidante dos componentes polifenólicos presentes no vinho, sobretudo do resveratrol.

Apesar disso, existem limitações acerca do consumo de resveratrol, principalmente relacionadas a uma baixa biodisponibilidade oral ocasionada por sua reduzida solubilidade em água e propriedades farmacocinéticas desfavoráveis, ocasionadas sobretudo por uma proeminente biotransformação hepática e intestinal. Além disso, o resveratrol apresenta baixa estabilidade, podendo sofrer degradação fotocatalítica, dentre outras formas de decomposição. (LIPPI; FRANCHINI; GUIDI, 2010; SILVA *et al.*, 2013; ROBINSON; MOCK; LIANG, 2015; ZUPANČIČ; LAVRIČ; KRISTL, 2015).

Ademais, o consumo de vinho, embora benéfico quando realizado de forma moderada, é acompanhado da ingestão de álcool, que é contraindicado para diversos indivíduos, como os menores de idade, os portadores de algumas doenças crônicas, etilistas, entre outros.

Em virtude disso, a incorporação do vinho em um produto cosmético se configura como possibilidade de exploração dos benefícios do vinho, sem que haja necessidade de ingestão alcoólica. Essa ação se daria por meio da incorporação do vinho em nanopartículas, que podem melhorar a estabilidade e solubilidade das substâncias presentes no vinho. Adicionalmente, o álcool presente na bebida atuará como solvente no processo de formação de nanopartículas pelo método de produção adotado.

Além disso, com a incorporação do vinho às nanopartículas, os efeitos do resveratrol e dos demais componentes fenólicos da bebida podem ser potencializados, tanto por efeitos sinérgicos entre os compostos, quanto pelo aprimoramento da liberação dessas substâncias nos tecidos-alvo, incluindo camadas

específicas da pele, que é um importante alvo de um produto cosmético com propriedades anti-idade.

Diante de uma variedade de informações, para que haja aprimoramento do conhecimento acerca do uso de vinho e/ou resveratrol em produtos cosméticos, se faz necessária uma coleta de informações atualizadas e confiáveis relacionadas a esse tema, que podem ser obtidas de maneira adequada por meio de uma revisão integrativa da literatura.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver nanopartículas empregando diretamente o vinho tinto e correlacionar as informações obtidas a partir da revisão da literatura com a aplicabilidade das formulações produzidas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Escolher o vinho a ser utilizado na produção dos sistemas nanoparticulados;
- Preparar os sistemas nanoparticulados;
- Caracterizar os sistemas obtidos por meio da determinação do tamanho e índice de polidispersão (PDI) das nanopartículas produzidas;
- Definir e validar uma *string* de busca para realização de uma revisão integrativa da literatura;
- Realizar uma busca sistemática em bancos de dados utilizando a *string* validada;
- Selecionar publicações para compor a revisão a partir de critérios de seleção previamente definidos;
- Correlacionar e discutir os dados obtidos experimentalmente com as informações coletadas a partir da revisão.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Matérias Primas

Água ultrapura grau I; monoleato de sorbitano (Span[®] 80) (SIGMA[®], BRASIL); monoleato de sorbitano polioxietileno (Tween[®] 80) (Vetec[®], BRASIL); acetona (Vetec[®], BRASIL); etanol (Vetec[®], BRASIL); policaprolactona (SIGMA[®], BRASIL); vinho Casa Perini, Fração Única, Cabernet sauvignon, safra 2015, gentilmente cedido pela vinícola Casa Perini.

4.1.2 Equipamentos

Balança analítica; ultrassonificador; agitador magnético (RO 10 – IKA[®]); rotaevaporador (R-215 BUCHI[®]); Zetasizer[®] (Malvern).

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Seleção do vinho

Para o desenvolvimento dos sistemas nanoparticulados foi efetuada uma busca livre na literatura científica sobre publicações relacionadas à concentração de resveratrol em diferentes tipos de vinhos. Foi selecionado o artigo de Caroline Dani e Orestes Andrade Júnior (2019), onde foram estudados, quanto ao conteúdo de resveratrol, diversos vinhos comerciais, nacionais e importados, produzidos com diferentes tipos de uvas. Os autores, ao mensurar os conteúdos de resveratrol, observaram que um vinho Cabernet sauvignon produzido na Serra Gaúcha, identificado no artigo como CSSG3, apresentava o maior conteúdo de resveratrol dentre os vinhos analisados, entre 3,5 e 4,5 mg/L. Na análise, o CSSG3 era o Fração Única, Cabernet sauvignon, da vinícola Casa Perini. Em contato com o produtor, foram solicitadas amostras desse vinho para o desenvolvimento das nanopartículas, tendo as mesmas sido gentilmente cedidas pela empresa.

4.2.2 Preparo dos sistemas nanoparticulados a partir de vinho

Foram produzidas quatro diferentes formulações contendo nanopartículas obtidas diretamente do vinho tinto. Os sistemas nanoestruturados foram obtidos pela aplicação da técnica de deslocamento de solvente (ou nanoprecipitação), descrita na patente intitulada “Nanoestrutura compreendendo extratos vegetais, processo de produção de nanoestrutura compreendendo extratos vegetais e composições compreendendo as mesmas”, depositada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) sob o número de pedido PI0805156-9 A2. (BASSANI et al., 2010)

A tabela 2 apresenta as quantidades dos componentes de cada uma das formulações desenvolvidas.

Tabela 2 - Formulações de nanopartículas produzidas e seus respectivos componentes

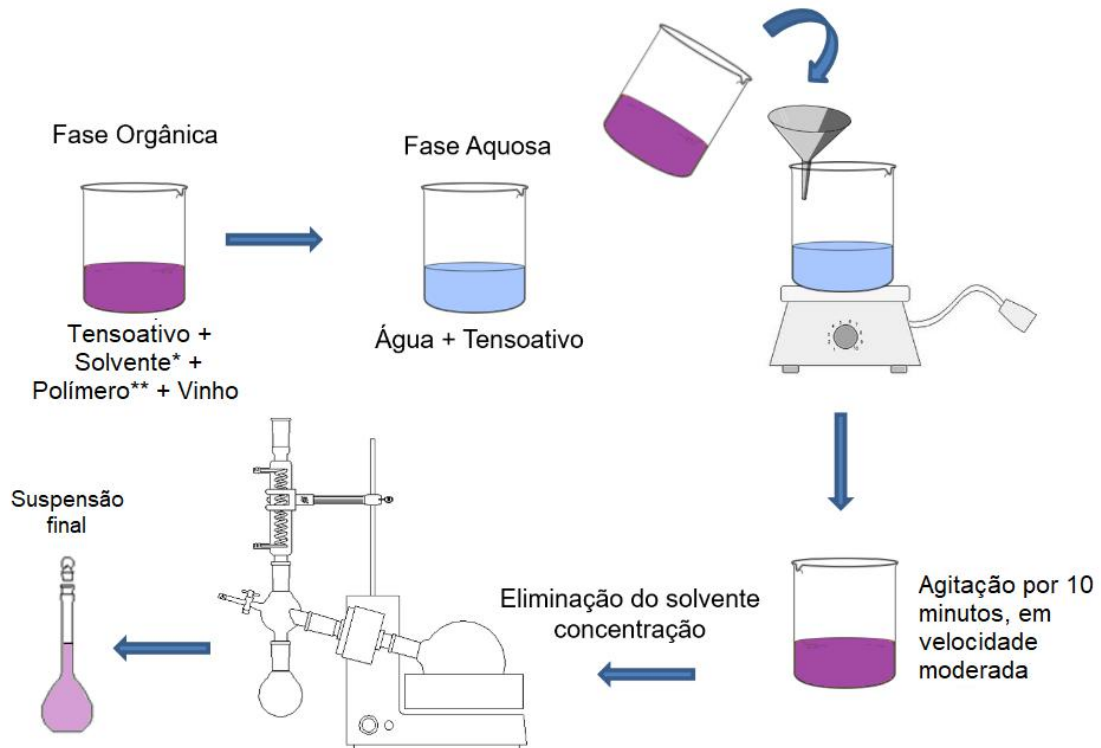
Formulação	Quantidade utilizada dos componentes						
	Vinho	Span [®] 80	Tween [®] 80	Etanol	Água ultrapura	Acetona	PCL
1	1 mL	150 mg	-	24 g	48 g	-	-
2	1 mL	150 mg	-	-	48 g	24 g	100 mg
3	1 mL	150 mg	125 mg	24 g	48 g	-	-
4	1 mL	150 mg	125 mg	-	48 g	24 g	100 mg

Fonte: do autor, 2021.

O preparo das nanopartículas foi realizado em duas etapas, uma contemplando o preparo de uma fase orgânica, e outra o preparo de uma fase aquosa. Na fase orgânica (composta por etanol ou acetona) foi realizada a dissolução do PCL, Span[®] 80 e vinho, em banho de ultrassom, conforme a composição descrita na tabela 2. Na fase aquosa foi realizada a adição de Tween[®] 80 à água ultrapura. Essa mistura foi submetida a homogeneização em placa de agitação magnética até completa dissolução do tensoativo.

Após o preparo das fases orgânica e aquosa, verteu-se, sob agitação branda, a fase orgânica sobre a fase aquosa, ocorrendo a formação do sistema disperso. Essa dispersão obtida foi mantida sob agitação por 10 minutos. Após transcorrido o tempo, o solvente é eliminado e o volume reduzido em rotaevaporador até o volume de 10 mL, como pode-se observar na figura 7.

Figura 7 - Esquema representativo das etapas de produção de nanopartículas a partir de vinho.



*Nas formulações 1 e 3, utilizou-se etanol. Nas formulações 2 e 4 utilizou-se acetona.
 ** Nas formulações 1 e 3 não foram utilizados polímeros.

Fonte: do autor, 2021.

4.2.3 Caracterização dos sistemas nanoestruturados obtidos

As formulações, após preparo, foram caracterizadas quanto ao seu aspecto e, após 24 horas, foram caracterizadas quanto ao seu diâmetro médio e PDI por meio da técnica de espalhamento de luz dinâmico no equipamento Zetasizer® Nano-ZS, da Malvern. Para isso, as suspensões foram diluídas 1:10 (v:v) em água ultrapura e os resultados foram determinados através da média de uma triplicata; o DPI foi avaliado pela dispersão da homogeneidade da distribuição da população, dado fornecido pelo equipamento (CARVALHO *et al.*, 2009).

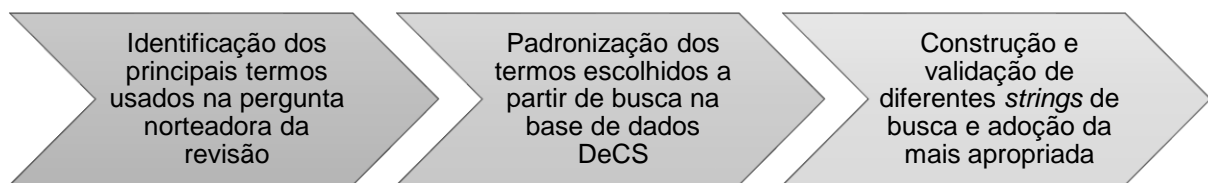
4.2.4 Definição da *string* de busca

Com base na pergunta norteadora: “Qual o atual estado da arte acerca do emprego de vinho e seu marcador, resveratrol, em cosméticos anti-idade?”, foram

desenvolvidas estratégias de busca que permitissem encontrar, em bases de dados, resultados compatíveis com o conteúdo de interesse. Foi realizada a padronização dos termos utilizados a partir de uma busca por descritores em um vocabulário estruturado. Com os termos padronizados, foi executada a construção e a validação de uma *string* de busca, que foi adotada na pesquisa de materiais para revisão.

A figura 8 ilustra os procedimentos adotados no processo de definição da *string* de busca, que é descrito de forma detalhada nas seções seguintes.

Figura 8 - Sequência de procedimentos realizados para definição da *string* de busca



Fonte: do autor, 2021.

4.2.5 Padronização de descritores a partir de consulta a um vocabulário estruturado

Partindo da pergunta norteadora, foram definidas como termos de busca as principais palavras que formulam a questão desenvolvida. As palavras extraídas da pergunta foram vinho; resveratrol; cosméticos e anti-idade. De modo a padronizar a busca de acordo com os termos comumente utilizados como descritores nos materiais de conteúdo científico, essas palavras foram utilizadas em uma consulta a um vocabulário estruturado de modo a encontrar seus correspondentes padronizados na língua inglesa.

Os termos foram pesquisados dentre os descritores presentes no vocabulário estruturado e multilíngue DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Os vocabulários estruturados são conjuntos de termos que atuam na interface entre a linguagem usual e a terminologia científica. Esses termos são organizados de acordo com um método, facilitando a pesquisa sobre determinados assuntos por meio de um direcionamento aos resultados de interesse (BRANDAU; MONTEIRO; BRAILE, 2005).

A pesquisa foi realizada no *site* do DeCS. Cada um dos termos foi introduzido na barra de busca apresentada, e a opção *qualquer termo* foi escolhida na caixa de

seleção à esquerda da barra de busca. A figura 9 exhibe a barra de busca, que fica localizada na parte superior do *site*.

Figura 9 - Barra de busca utilizada no DeCS

Fonte: do autor, 2021

4.2.6 Construção da *string* de busca

A pesquisa realizada no vocabulário DeCS deu origem a descritores padronizados, com os quais foi construída uma *string* de busca a ser utilizada nas bases de dados.

Uma *string* de busca é formada por um conjunto de termos conectados entre si por operadores booleanos. Os operadores mais comumente utilizados são *OR*, *AND* e *NOT*, que significam *OU*, *E* e *NÃO*, respectivamente. Esses operadores atuam fornecendo à base de dados as instruções necessárias para uma filtragem dos resultados de acordo com os interesses da pesquisa, informando ao sistema de busca quais combinações devem ser realizadas entre os descritores utilizados na *string* (MUHAMMAD, 2017).

Nesse sentido, o operador *OR* atua fornecendo a união entre conjuntos a serem pesquisados. Ex.: a *string* de busca *A OR B* fará com que a base de dados forneça resultados relacionados a *A*, resultados relacionados a *B* e resultados relacionados a ambos (*A* e *B*). De modo diferente, o operador *AND* atua fornecendo a interseção entre conjuntos a serem pesquisados. Ex.: a *string* de busca *A AND B* fará com que a base de dados forneça resultados relacionados a *A* e *B* combinados, excluindo resultados relacionados apenas a *A* ou apenas a *B* (MUHAMMAD, 2017).

A *string* foi construída a partir da ligação entre os componentes principais e secundários presentes na pergunta norteadora da revisão por meio de diferentes organizações dos operadores booleanos.

Os componentes considerados principais na pergunta norteadora são os cosméticos anti-idade. Os componentes considerados secundários são o vinho e o resveratrol, que são apontados como ingredientes presentes nos cosméticos em questão.

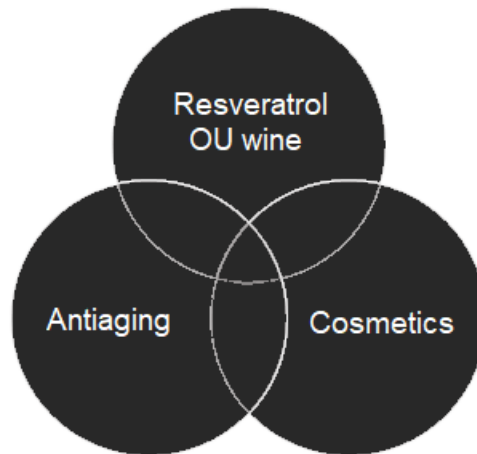
Foram construídas três diferentes *strings*: a *String 1*, mais abrangente, foi construída utilizando-se *OR* como único operador booleano. A *String 2*, menos abrangente que a primeira, foi construída a partir do uso dos operadores *AND* e *OR* combinados. A *String 3*, com abrangência intermediária, também foi construída por meio de uma combinação entre operadores *AND* e *OR*, porém diferente da anterior.

4.2.6.1 String 1

A *String 1* foi construída com o objetivo da coleta de *todo* o conteúdo relacionado aos descritores *antiaging*; *cosmetics*; *resveratrol* e *wine* que estivesse disponível nas bases de dados pesquisadas. Para a sua construção, foi utilizado o operador *OR* entre cada um dos termos de modo a coletar todos os trabalhos relacionados a qualquer um dos descritores usados. Como resultado, obteve-se a seguinte *string* de busca: *antiaging OR cosmetics OR resveratrol OR wine*.

A união dos três conjuntos representada no Diagrama de Venn exibido na figura 10 ilustra o conjunto de resultados abarcado pela *String 1*. É possível observar que os três conjuntos presentes no diagrama estão preenchidos com cinza escuro, representando que a *String 1* abarca todos os resultados relacionados a *resveratrol* OU *wine*, somados a todos os resultados relacionados a *antiaging* e a todos os resultados relacionados a *cosmetics*, abrangendo em sua totalidade os três conjuntos.

Figura 10 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 1



Fonte: do autor, 2021.

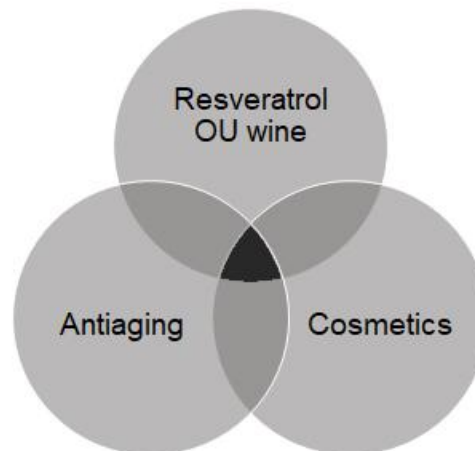
4.2.6.2 String 2

A *String 2* foi construída objetivando a coleta de resultados relacionados a cosméticos, necessariamente com aplicação antienvhecimento, contendo vinho e/ou resveratrol em sua composição.

Diante disso, o operador booleano *AND* foi utilizado para relacionar os termos *cosmetics* e *antiaging*. Além disso, esses dois termos foram conectados a *resveratrol* e *wine* também por meio da utilização do operador *AND*. Como consequência, a *string* resultante foi *antiaging AND cosmetics AND (resveratrol OR wine)*.

A região mais escura no Diagrama de Venn exibido na figura 11 ilustra o conjunto de resultados abarcado pela String 2. Observa-se que apenas a região central do diagrama é abarcada pela String 2, pois a mesma contempla apenas os resultados relacionados simultaneamente aos três conjuntos representados pelos círculos presentes na figura, não abarcando os resultados relacionados com apenas um ou dois dos três conjuntos em questão. As regiões em cinza claro e cinza médio não são abrangidas pela String 2.

Figura 11 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 2



Fonte: do autor, 2021.

4.2.6.3 String 3

A String 3 foi construída com o objetivo de coletar resultados relacionados a cosméticos, com efeito antienvelhecimento ou não, contendo resveratrol ou vinho. Além disso, essa *string* também abarca materiais com conteúdo relacionando antienvelhecimento com resveratrol ou vinho.

Para a construção dessa *string* de busca, foi executada uma combinação entre os operadores AND e OR de modo a gerar uma restrição de pesquisa intermediária entre as *strings* 1 e 2.).

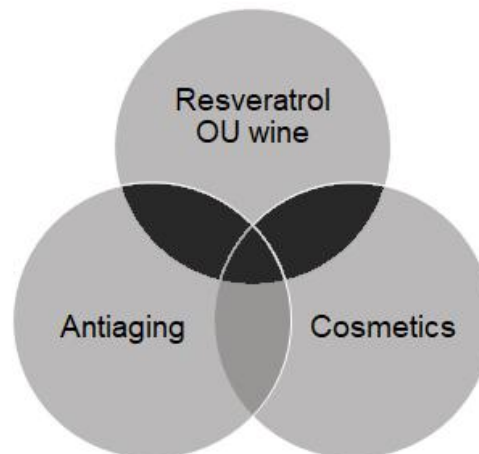
Perante o exposto, a String 2 foi modificada, e os termos primários (*cosmetics* e *antiaging*) foram introduzidos entre parêntesis e conectados entre si por meio do operador OR, resultando em (*antiaging OR cosmetics*) AND (*resveratrol OR wine*). Desse modo, criou-se uma abrangência superior à String 2 (que usa os operadores AND entre esses termos), pois os resultados fornecidos também incluirão cosméticos sem ação antienvelhecimento.

Essa estratégia foi executada por ser capaz de reduzir os vieses no processo de revisão por incluir outros efeitos causados pelo uso de resveratrol e/ou vinho em cosméticos que possivelmente não seriam coletados caso a *string* de busca abrangesse de maneira restrita apenas a atividade antienvelhecimento dos cosméticos.

O Diagrama de Venn exibido na figura 12 ilustra o conjunto de resultados abarcado pela String 3, marcado em cinza escuro. Observa-se que a String 3

abrange quaisquer resultados relacionados a *antiaging* OU *cosmetics*, desde que os mesmos estejam relacionados, também, a *resveratrol* OU *wine*. As regiões em cinza claro e cinza médio não são abarcadas pela String 3.

Figura 12 - Diagrama de Venn representando o conjunto de resultados abarcado pela String 3



Fonte: do autor, 2021.

4.2.7 Validação das *strings* de busca obtidas

A partir do uso de uma *string* de busca, pretende-se reduzir o número de resultados que não estejam relacionados ao interesse do trabalho, bem como evita-se a utilização de uma *string* excessivamente restritiva que gere como resultado a ocultação de materiais com potencial conexão ao presente trabalho.

Diante disso, optou-se pela realização de um procedimento de validação da *string* a ser utilizada nas pesquisas.

A metodologia adotada envolveu a construção e comparação de 3 diferentes formatos de *strings*. As *strings* resultantes foram utilizadas nas bases de dados da pesquisa (EBSCO, Periódicos CAPES, PMC e ScienceDirect).

Todas as *strings* testadas foram inseridas nas bases de dados sob as mesmas condições e mesmos filtros adicionais aplicados.

Adicionalmente, na base de dados PubMed Central (PMC), a busca realizada exigiu a utilização de *tags* de busca, que correspondem ao nome de um campo de busca entre colchetes.

As *tags* de busca utilizadas no PMC possuem a finalidade de sinalizar à base de dados em qual campo deverá ser pesquisado o termo adjacente à *tag*.

Em virtude da necessidade do uso das *tags*, as *strings* usadas no PMC são diferentes das *strings* usadas nas demais bases de dados, no entanto, a abrangência das buscas é similar e a lógica no uso dos operadores booleanos se mantém a mesma.

A partir de cada uma das pesquisas, foram fornecidos pelas bases de dados diversos materiais referentes ao assunto pesquisado.

O número de resultados obtidos foi contabilizado e serviu como fator de comparação da qualidade das diferentes *strings* utilizadas. Nessa comparação, considerou-se que buscas com número excessivo de resultados (acima de milhares) tendem a ser pouco precisas, e buscas com número reduzido de resultados (abaixo de 10), por serem excessivamente restritivas, tendem a ser pouco sensíveis.

No trabalho de Muhammad (2017), buscas efetuadas sem a aplicação de *strings* retornaram de centenas a milhões de resultados (a depender da base de dados consultada), o que impossibilitaria um processamento e seleção eficiente das publicações. Nesse mesmo trabalho, após o uso correto de conectores booleanos durante a busca, obteve-se uma redução de até 99 % no número de resultados obtidos, com a consequente obtenção de uma busca mais refinada, com poucas dezenas de resultados.

Em virtude do apresentado, espera-se obter como uma busca adequada aquela em que o número de resultados obtidos esteja compreendido entre dezenas e poucas centenas, preferencialmente entre 10 e 300 resultados por base de dados.

4.2.8 Busca sistematizada em bases de dados científicos

Para a pesquisa em todas as bases de dados foi utilizada apenas a string 3, uma vez que, dentre todas, essa foi a que forneceu o número de resultados mais adequado após o processo de validação descrito na seção 4.2.7. Os detalhes acerca da escolha da *string* mais apropriada estão contidos na seção de resultados.

4.2.8.1 Bases de dados consultadas

A busca foi realizada em 4 diferentes bases de dados: EBSCO, Periódicos CAPES, Pubmed Central (PMC) e ScienceDirect. Todas as bases de dados com conteúdo fechado foram acessadas com o uso de um *e-mail* institucional da UFRJ, possibilitando acesso a todo o conteúdo das plataformas.

Os trabalhos fornecidos como resultados pelas bases de dados foram submetidos à leitura de seu título e resumo. Foram selecionados para leitura completa de seu conteúdo os trabalhos que atenderam a critérios de inclusão, que foram previamente estabelecidos.

4.2.8.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados estabelecem os seguintes requisitos: a publicação dos trabalhos selecionados deve ter sido realizada nos últimos 5 anos (2016-2021); o texto completo deve estar disponível gratuitamente nas bases de dados consultadas; o título, palavras-chave ou resumo dos artigos consultados devem estar relacionados ao escopo da revisão e devem sugerir que o conteúdo do artigo apresenta informações relacionadas à pergunta norteadora da revisão.

Os artigos que satisfizeram os critérios de inclusão foram submetidos à leitura de seu conteúdo integralmente, e foram submetidos aos critérios de exclusão.

Seguindo os critérios de exclusão, foram eliminados os artigos indexados repetidamente em uma ou mais bases de dados consultadas. Adicionalmente, foram excluídos os artigos que não atenderam aos objetivos de busca por não apresentarem informações pertinentes à pergunta norteadora da revisão.

4.2.8.3 Busca sistematizada na base de dados EBSCO

O EBSCO foi acessado a partir de um *e-mail* institucional vinculado à Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), permitindo o acesso gratuito a trabalhos que normalmente seriam pagos.

Na página inicial do EBSCO, efetuou-se o *login* por meio da seleção do botão “*start your research*”, localizado na aba de *login*. No campo destinado à seleção da instituição vinculada, pesquisou-se por “Universidade Federal do Rio de Janeiro”. Nos resultados, foi selecionado o *link* correspondente à UFRJ e uma nova aba no navegador foi aberta, permitindo o *login* no sistema da CAFe. Nesse sistema, introduziu-se um *e-mail* institucional da UFRJ e sua senha correspondente.

Após efetuado o *login*, são apresentadas as possibilidades de escolha das bases de dados que serão acessadas pelo EBSCO durante as buscas. De modo a realizar uma busca mais abrangente, foi marcada a caixa com a inscrição

Seleccionar/desmarcar todos, permitindo que as buscas fossem efetuadas em todos os bancos de dados disponíveis na plataforma.

Ao clicar no botão “Continuar”, foi exibida uma nova página contendo uma barra de busca. Abaixo dela encontra-se um link de *busca avançada*. Acessando-o, foram exibidas três barras de busca vinculadas a três caixas de seleção de campo.

Desse modo, na primeira barra de busca foi inserida a *string (antiaging OR cosmetics) AND (resveratrol OR wine)*. Na caixa de seleção correspondente foi escolhida a opção *SU Termos do assunto*.

Mais abaixo, nessa mesma página, são encontradas outras opções de busca, dentre as quais está a opção de limitar resultados. Foi marcada a caixa *Texto completo* para que fossem fornecidos apenas resultados com texto completo disponível.

Ainda na mesma área da página foram preenchidas as lacunas intituladas *start year* e *end year* com os valores 2016 e 2021, respectivamente, de modo a restringir a busca por resultados publicados apenas nos últimos 5 anos. Por fim, selecionou-se o botão “buscar”.

4.2.8.4 Busca sistematizada na base de dados Periódicos CAPES

Foi acessado o Portal de Periódicos da CAPES. No quadro de busca encontrado na página inicial, selecionou-se o *link* intitulado “Busca avançada”, na aba de busca por assunto.

Após selecionado o link de busca avançada, uma nova página é exibida, contendo duas barras de busca e diversas caixas de seleção. Nas barras de busca devem ser inseridos os termos de busca.

Ao lado direito da primeira barra de busca encontra-se uma caixa de seleção com os operadores booleanos *AND*, *OR* e *NOT*. Ao lado esquerdo das barras de busca, encontram-se duas caixas de seleção para cada uma. Na primeira caixa (localizada mais à esquerda) deve ser selecionado o campo onde será realizada a pesquisa dos termos contidos na *string* de busca.

As opções de campo de busca disponíveis são: “qualquer”, para uma pesquisa mais abrangente que as outras opções, realizada em todos os campos disponíveis para busca; “no título”, para que os termos de busca sejam pesquisados dentre as palavras que compõem os títulos dos materiais; “como autor”, para que os

termos de busca sejam pesquisados dentre os autores dos materiais e “no assunto”, para que os termos de busca sejam pesquisados dentre as palavras contidas nos assuntos dos trabalhos.

Na segunda caixa de seleção (à direita da primeira) encontram-se opções de restrição da busca, que são três: “contém”; “é (exato) e “começa com”. Essas opções devem ser utilizadas em conjunto com o campo de busca selecionado na caixa anterior (título, assunto, autor ou qualquer), e delimitam a pesquisa de acordo com a função do termo de busca utilizado, que pode estar contido no campo de busca; ser exatamente o campo de busca, ou iniciar o campo de busca.

A estratégia de busca adotada utilizou os termos (*antiaging OR cosmetics*) na primeira barra de busca e (*resveratrol OR wine*), ambos entre parêntesis. A palavra AND foi selecionada na caixa de seleção de conectores booleanos, resultando no termo de busca que foi utilizado nas demais pesquisas nas outras plataformas.

Na primeira caixa de seleção, foi escolhida a opção “no assunto”. Na segunda caixa de seleção, foi escolhida a opção “contém”. As mesmas opções foram escolhidas nas caixas de seleção referentes à barra de busca inferior.

No item “data de publicação”, foi selecionada a opção “Últimos 5 anos”. Por fim, clicou-se no botão “Buscar”.

4.2.8.5 Busca sistematizada na base de dados PubMed Central

Foi acessado o endereço eletrônico do PubMed Central (PMC). Abaixo da barra de busca do *site* há um *link* com o texto “Advanced”, que guia para a ferramenta de busca avançada da plataforma, intitulada *PMC Advanced Search Builder*.

Nessa ferramenta, são apresentadas barras de pesquisa onde os termos de interesse podem ser digitados. Ao lado esquerdo dessas, encontram-se barras de seleção, que servem para restringir a busca a determinados campos, como: *title* (título); *abstract* (resumo); *all fields* (todos os campos), entre outros. Ao clicar em uma dessas barras, serão exibidas as diversas opções de campos de busca.

Há também uma barra contendo conectores booleanos (AND, NOT e OR), que têm a utilidade de conectar os termos inseridos em cada uma das barras de pesquisa disponíveis, resultando em uma busca mais restrita sobre o assunto de interesse.

Após adicionados os termos às barras de pesquisa e selecionados os conectores booleanos, é possível iniciar a busca clicando no botão *Search*.

A busca realizada não utilizou as barras de pesquisa da ferramenta de busca avançada, mas foi construída com uso de conectores booleanos para melhor seleção do conteúdo. Os termos utilizados foram (*antiaging*[Body - Key Terms] OR *cosmetics*[MeSH Terms]) AND (*resveratrol*[MeSH Terms] OR *wine*[MeSH Terms]).

As palavras entre colchetes “MeSH Terms” funcionam limitando a busca dos termos adjacentes a elas dentre os descritores MeSH relacionados aos resultados pesquisados. O termo *resveratrol*[MeSH Terms], por exemplo, restringirá a busca no banco de dados apenas por trabalhos que contenham o descritor *resveratrol* dentre seus descritores MeSH.

O termo “*antiaging*” não é listado como um descritor MeSH, portanto, foi pesquisado em outro campo de busca. Nesse caso, o campo de busca escolhido foi [Body - Key Terms], que se refere aos “termos-chave” ou “palavras-chave” contidos no corpo dos trabalhos.

A filtragem por data de publicação foi realizada por meio da seleção de itens disponíveis no menu localizado ao lado esquerdo da página, na seção intitulada “*publication date*”. Nessa seção, foi marcada a opção “5 years”, filtrando os resultados para publicações realizadas nos últimos 5 anos, como mencionado anteriormente.

4.2.8.6 Busca sistematizada na base de dados ScienceDirect

O ScienceDirect foi acessado a partir de um *e-mail* institucional vinculado à Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), permitindo o acesso gratuito a trabalhos que normalmente seriam pagos.

Na página inicial do ScienceDirect, selecionou-se a ferramenta de busca avançada pelo botão “*Advanced search*”, localizado ao lado direito dos campos de pesquisa contidos nessa página.

Na página de busca avançada, o campo de título “*Year(s)*” foi preenchido com os termos “2016-2021”, restringindo a busca por trabalhos publicados nos últimos 5 anos.

Abaixo da lacuna intitulada “*Volume(s)*” encontra-se o botão “*Show all fields*”, que permite aprimorar a busca por termos contidos nas referências dos trabalhos,

títulos, ISSN, ISBN ou por palavras-chave contidas no título, resumo ou especificadas pelo autor do trabalho.

Dentre as possibilidades citadas, escolheu-se efetuar a busca pelas palavras-chave contidas nos trabalhos. Desse modo, foi preenchido o campo “*Title, abstract or author-specified Keywords*” com o termo de busca “*(antiaging OR cosmetics) AND (resveratrol OR wine)*”. Por fim, selecionou-se o botão “*search*” para efetuar a busca no banco de dados da plataforma.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS SISTEMAS NANOESTRUTURADOS

Após realizada a produção da suspensão de nanopartículas, obteve-se um sistema líquido de aspecto leitoso (devido a refração da luz causada pelas nanopartículas em suspensão), homogêneo e coloração ligeiramente violácea, causada pela presença de vinho tinto na formulação. Especialmente a formulação 4 apresentou partículas suspensas de aspecto flocular e heterogeneidade de tamanho. A coloração obtida foi semelhante à das demais formulações.

Quanto ao diâmetro e PDI das nanopartículas, obtidos pela técnica de espalhamento de luz dinâmico, foram encontrados os resultados apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Valores de diâmetro médio e PDI das formulações produzidas

Formulação	Diâmetro médio (nm) ± DP	PDI
Formulação 1	182,0 ± 2,17	0,18
Formulação 2	292,4 ± 4,99	0,24
Formulação 3	243,5 ± 4,56	0,29
Formulação 4	720,0 ± 46,14	0,50

Fonte: do autor, 2021.

5.2 DESCRITORES OBTIDOS A PARTIR DA BUSCA NO VOCABULÁRIO ESTRUTURADO DECS.

O termo *vinho* retornou dois resultados, dentre os quais se enquadra no interesse da pesquisa o descritor em inglês *wine*. O termo *resveratrol* retornou um resultado, sendo o descritor em inglês idêntico à palavra em português: *resveratrol*. O termo *cosméticos* retornou 14 resultados, dentre os quais apenas um está relacionado ao escopo da pesquisa: o descritor em inglês *cosmetics*.

O termo *antienvelhecimento* não foi encontrado na plataforma como um descritor pertencente ao DeCS, no entanto, sua tradução em inglês, *antiaging*, foi adicionada à *string* de busca de modo a ampliar a abrangência da busca por materiais contendo informações sobre a capacidade antienvelhecimento do vinho e/ou do resveratrol.

Como resultado final, foram obtidos os descritores *cosmetics*; *antiaging*; *resveratrol* e *wine*. Esses termos foram organizados em uma *string* de busca que oferecesse materiais relacionados ao assunto de interesse como resultado das buscas nos bancos de dados.

5.3 VALIDAÇÃO DA STRING DE BUSCA

Os resultados das pesquisas realizadas nas bases de dados foram contabilizados e são exibidos no Quadro 1.

Quadro 1 - Relação entre o número de resultados obtidos a partir do uso de diferentes *strings* de busca em diferentes bases de dados

String de Busca	Base de dados	Número de resultados
String 1: <i>antiaging OR cosmetics OR resveratrol OR wine</i>	EBSCO	70.548
	Periódicos CAPES	39.434
	ScienceDirect	13.689
String 1 (PMC): <i>(antiaging[Body - Key Terms] OR cosmetics[MeSH Terms] OR resveratrol[MeSH Terms] OR wine[MeSH Terms])</i>	PubMed Central	6.486
String 2: <i>antiaging AND cosmetics AND (resveratrol OR wine)</i>	EBSCO	1
	Periódicos CAPES	0
	ScienceDirect	1
String 2 (PMC): <i>(antiaging[Body - Key Terms] AND cosmetics[MeSH Terms] AND (resveratrol[MeSH Terms] OR wine[MeSH Terms]))</i>	Pubmed Central	2
String 3: <i>(antiaging OR cosmetics) AND (resveratrol OR wine)</i>	EBSCO	26
	Periódicos CAPES	43
	ScienceDirect	53
String 3 (PMC): <i>(antiaging[Body - Key Terms] OR cosmetics[MeSH Terms]) AND (resveratrol[MeSH Terms] OR wine[MeSH Terms])</i>	PubMed Central	19

Fonte: do autor, 2021.

O número de resultados fornecidos em resposta ao uso da String 1 foi excessivamente grande e pouco preciso em todas as bases de dados consultadas, apresentando uma média superior a 32.500 resultados. Em virtude disso, a String 1 foi considerada inadequada para a finalidade proposta.

A String 2 utiliza o operador AND de modo a restringir o número de resultados, no entanto, o número de resultados fornecidos pelas bases de dados, quando utilizada essa *string*, foi nulo ou muito pequeno.

Esse ínfimo número de resultados é indicativo de uma restrição excessiva causada pelo uso dessa *string*, possivelmente ocasionando a ocultação de materiais relacionados ao interesse da pesquisa.

Em vista disso, a String 3, que foi construída de modo a gerar uma restrição intermediária entre a String 1 e 2, também foi testada. A precisão e o número de resultados obtidos a partir do uso dessa *string* foi satisfatório, com uma média de aproximadamente 35 resultados por base de dado consultada.

Diante do exposto, a String 3 foi escolhida para ser utilizada na pesquisa devido à satisfatória abrangência e precisão apresentada nos resultados da validação realizada.

5.4 BUSCA SISTEMATIZADA EM BASES DE DADOS CIENTÍFICAS

O resultado da busca sistematizada realizada nas bases de dados selecionadas (EBSCO, Periódicos CAPES, PubMed Central e ScienceDirect) encontra-se resumido na Tabela 4.

Tabela 4 - Número de resultados fornecidos e artigos selecionados para leitura completa após consulta nas bases de dados selecionadas

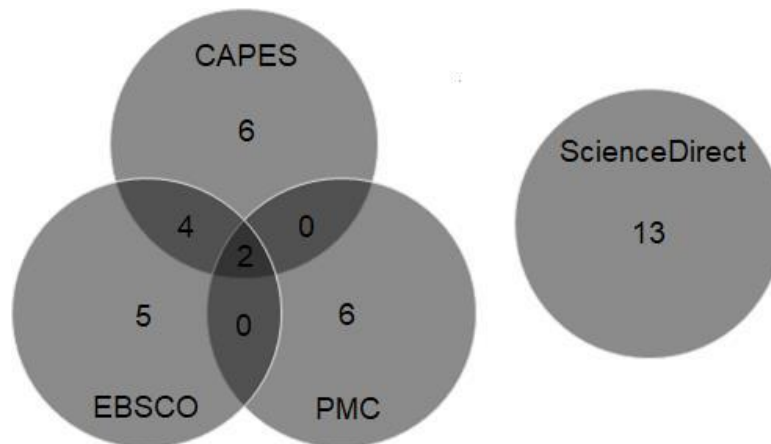
Base de dados	Resultados	Artigos selecionados para leitura completa
EBSCO	26	11
Periódicos CAPES	43	12
PubMed Central	19	8
ScienceDirect	53	13
Total	141	44

Fonte: do autor, 2021.

Na tabela 4 está contido o número de resultados obtidos após a busca em cada uma das bases de dados citadas e o número de artigos selecionados para leitura completa de seu conteúdo após seleção por meio da leitura de título, resumo e palavras-chave de todos os resultados.

Na Figura 13 são exibidos os conjuntos referentes aos artigos selecionados em cada uma das bases de dados. Observa-se que houve um total de 6 títulos indexados repetidamente dentre as bases, sendo 4 publicações indexadas simultaneamente nas bases CAPES e EBSCO e 2 publicações indexadas simultaneamente nas bases CAPES, EBSCO e PMC. Diante disso, foram eliminadas um total de 8 publicações, seguindo o critério de exclusão relacionado a materiais indexados repetidamente.

Figura 13 - Conjunto representando o número de artigos selecionados para leitura completa em cada uma das bases de dados consultadas (CAPES, EBSCO, PMC e ScienceDirect).



Fonte: do autor, 2021.

5.4.1 EBSCO

A busca efetuada na base de dados EBSCO, realizada no dia 21 de junho de 2021, retornou 53 resultados, que foram reduzidos para 26 após remoção automática de itens duplicados pela ferramenta de busca da EBSCO. Desses 26 resultados, 11 artigos foram selecionados para leitura completa.

5.4.2 Periódicos CAPES

A pesquisa efetuada no dia 01 de julho de 2021 retornou 43 resultados, dos quais, após leitura de título, resumo e palavras-chave, foram selecionados 12 artigos para leitura completa.

5.4.3 Pubmed Central

No dia 23 de maio de 2021, foram retornados 38 resultados pela ferramenta de busca. Foi selecionada a opção de filtrar os resultados por publicações realizadas apenas nos últimos 5 anos, reduzindo os resultados para 19 itens.

Dos 19 itens obtidos após a filtragem por data, foram selecionados 8 para posterior leitura completa de seus conteúdos.

5.4.4 ScienceDirect

Na busca realizada no dia 18 de junho de 2021, foram fornecidos 53 resultados pela ferramenta de busca, dentre os quais foram selecionados 13 artigos para posterior leitura completa.

5.5 SÍNTESE DOS TRABALHOS SELECIONADOS

No quadro 2 estão contidos os objetivos relacionados ao escopo do presente trabalho que foram extraídos das publicações selecionadas para compor a revisão. Juntamente aos objetivos, estão listadas as metodologias utilizadas pelos pesquisadores para a obtenção de seus resultados. Os números contidos na primeira coluna (Nº) do quadro 2 serão utilizados para referenciar os trabalhos correspondentes ao longo da discussão.

Quadro 2 - Título, base de dados, autor, ano de publicação, principais objetivos e metodologias das publicações selecionadas para a revisão.

Nº	Título	Base de dados	Autor, ano	Objetivo do estudo	Metodologia
1	Enhancement of transdermal delivery of resveratrol using Eudragit and polyvinyl pyrrolidone-based dissolving microneedle patches	ScienceDirect	AUNG <i>et al.</i> , 2021	Desenvolvimento de adesivos de microagulhas diluíveis aditivadas com resveratrol. Avaliação de dissolução <i>ex vivo</i> , permeação da pele <i>in vitro</i> e estabilidade do resveratrol.	<u>Permeação <i>in vitro</i></u> : realizado com sistema de células de Franz. <u>Estabilidade</u> : dissolução dos adesivos e HPLC. <u>Dissolução <i>ex vivo</i></u> : aplicação dos adesivos em pele suína.
2	Cosmetic Potential of a Liotropic Liquid Crystal Emulsion Containing Resveratrol	CAPEs	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2017	Avaliação da aplicabilidade cosmética de uma emulsão de cristais líquidos liotrópicos contendo resveratrol.	Uso do cosmético em voluntários humanos ao longo de 45 dias. Avaliou-se o tamanho dos poros e rugas na pele como sinais de envelhecimento.

3	Allergic contact dermatitis caused by resveratrol in a cosmetic cream.	EBSCO	DEGRAEUWE; JACOBS; HERMAN, 2020	Relato de caso de dermatite causada por resveratrol em uma paciente de 69 anos que utilizava um creme cosmético contendo a substância.	A reação ao resveratrol foi detectada a partir de testes de sensibilidade aos componentes do creme isoladamente.
4	Preparation and evaluation of trans-resveratrol NanoSolve	CAPEB	FANG; MA; XIA, 2016	Encapsulamento de resveratrol em carreadores e avaliação da estabilidade e permeação desse sistema <i>in vitro</i> .	<u>Estabilidade:</u> Avaliação de diâmetro médio, Pdl e Potencial Zeta ao longo de 28 dias. <u>Permeação:</u> realizado com sistema de células de Franz
5	<i>Scutellaria baicalensis</i> extract: a novel botanical allergen in cosmetic products?	EBSCO	GALLO <i>et al.</i> , 2016	Relato de caso de dermatite causada por resveratrol em uma paciente de 49 anos que utilizava um creme cosmético contendo a substância juntamente com extrato de <i>Scutellaria baicalensis</i>	Foram realizados testes de sensibilidade aos componentes do cosmético na paciente do caso e em um grupo controle com 15 voluntários.
6	The Resveratrol Rice DJ526 Callus Significantly Increases the Lifespan of <i>Drosophila</i>	EBSCO	KHAN <i>et al.</i> , 2019	Avaliação dos efeitos do consumo de calo de arroz geneticamente modificado DJ526 sobre a expectativa de vida de <i>Drosophila melanogaster</i> .	Os experimentos foram conduzidos sobre 4 diferentes grupos: grupo controle e grupos com dietas suplementadas com (1) resveratrol; (2) calo de arroz DJ526; (3) calo de arroz não modificado.
7	Depigmenting Effect of Resveratrol Is Dependent on FOXO3a Activation without SIRT1 Activation.	PMC	KWON <i>et al.</i> , 2017	Investigação da relação entre os efeitos despigmentantes do resveratrol e o papel da ativação de SIRT1 e FOXO3a sobre a melanogênese.	<u>Atividade antioxidante do resveratrol:</u> Ensaio DPPH. <u>Avaliação da atividade de SIRT1, FOXO3a e Tiosinase:</u> microscopia de fluorescência sobre cultura de melanócitos e Western Blot.
8	Potential application of grape (<i>Vitis vinifera</i> L.) stem extracts in the cosmetic and pharmaceutical	ScienceDirect	LEAL <i>et al.</i> , 2020	Avaliação da atividade antioxidante e composição fenólica de extrato de caule de videira.	A atividade antioxidante foi determinada pelos métodos ABTS ^{•+} , DPPH [•] e redução do ferro (FRAP).

	industries: Valorization of a by-product.				
9	Grape Cane Extracts as Multifunctional Rejuvenating Cosmetic Ingredient: Evaluation of Sirtuin Activity, Tyrosinase Inhibition and Bioavailability Potential	EBSCO	ANNA MALINOWSKA <i>et al.</i> , 2020	Avaliação do potencial antienvhecimento do extrato de vara de videira por meio dos mecanismos de inibição de tirosinase e ativação de SIRT1 e determinação da composição fenólica desse extrato.	<u>Avaliação da atividade de SIRT1</u> : Espectrofluorimetria <u>Ensaio de inibição de tirosinase</u> : espectrofotometria em leitor de ELISA. <u>Composição fenólica</u> : CLAE-DAD
10	Resveratrol Attenuates Copper-Induced Senescence by Improving Cellular Proteostasis	PMC	MATOS; GOUVEIA; ALMEIDA, 2017	Avaliação da capacidade do resveratrol em atenuar a senescência celular induzida por CUSO4.	<u>Expressão de SIRT1</u> : qPCR e Western Blot. <u>Morfologia celular</u> : microscopia óptica.
11	Grape pomace as a source of phenolic compounds and diverse bioactive properties	ScienceDirect	PEIXOTO <i>et al.</i> , 2018	Avaliação da composição fenólica de bagaço de uva e de suas propriedades antioxidantes.	<u>Composição fenólica</u> : HPLC, detecção de matriz de diodo e espectrometria de massa. <u>Atividade antioxidante</u> : ensaio de DPPH.
12	Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology	EBSCO	PENTEK <i>et al.</i> , 2017	Uso de poliamidoamina (PAMAM G4) no encapsulamento de resveratrol e avaliação da solubilidade, estabilidade e permeação transdérmica desse sistema.	<u>Dissolução</u> : formulação dissolvida em fluido gástrico e intestinal simulados e alíquotas desses analisadas via HPLC. <u>Estabilidade</u> : amostras da formulação foram mantidas e acompanhadas ao longo de 2 meses e o conteúdo de resveratrol foi monitorado via HPLC. <u>Permeação</u> : realizado com sistema de células de Franz
13	In vitro cytotoxicity evaluation of resveratrol-loaded nanoparticles: Focus on the challenges of in	ScienceDirect	ROCHA <i>et al.</i> , 2017	Avaliação toxicológica <i>in vitro</i> de nanopartículas lipídicas carregadas com resveratrol em queratinócitos	Ensaio de redução de MTT; de redução de Alamar Blue; de incorporação de Vermelho Neutro e

	vitro methodologies.			humanos.	de exclusão de Azul de Trypan.
14	A potential use of vine-shoot wastes: The antioxidant, antifeedant and phytotoxic activities of their aqueous extracts.	ScienceDirect	SÁNCHEZ-GÓMEZ <i>et al.</i> , 2017	Avaliação dos efeitos antioxidantes de extratos aquosos de brotos de videira.	A atividade antioxidante foi determinada pelos métodos de redução de DPPH e potencial quelante de ferro.
15	Enhancing trans-resveratrol topical delivery and photostability through entrapment in chitosan/gum Arabic Pickering emulsions	ScienceDirect	SHARKAWY <i>et al.</i> , 2020	Investigação da aplicabilidade de emulsões Pickering estabilizadas por nanopartículas de quitosana/goma arábica como veículo em formulações cosméticas contendo resveratrol.	<u>Liberação <i>in vitro</i>, retenção e permeação <i>ex vivo</i></u> : realizados em sistema de células de Franz e quantificação via HPLC. <u>Fotoestabilidade do resveratrol</u> : as amostras foram expostas à radiação proveniente de uma lâmpada UV por 4 horas. A quantificação de resveratrol foi realizada via HPLC.
16	Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades	PMC	SUBEDI <i>et al.</i> , 2017	Investigação da eficácia de arroz geneticamente modificado contendo resveratrol no tratamento do envelhecimento cutâneo.	<u>Citotoxicidade</u> : ensaio de redução de MTT com fibroblastos expostos a UVB. <u>Produção de EROs</u> : determinada com uso de DCFDA. <u>Determinação de MMP-1, pró-colágeno Tipo I, TNF-α e IL-6</u> : realizada a partir de kits para ELISA. <u>Expressão proteica</u> : analisada por western blot.

Fonte: do autor, 2021.

6 DISCUSSÃO

6.1 PERFIL DOS SISTEMAS NANOPARTICULADOS PRODUZIDOS

A caracterização das nanopartículas produzidas quanto ao tamanho e PDI forneceu resultados satisfatórios, sobretudo para as formulações F1, F2 e F3.

Segundo Danaei e colaboradores (2018), os mecanismos envolvidos na liberação transdérmica de substâncias dependem de fatores como composição química, carga superficial e tamanho das nanopartículas, dentre outros. Esses autores citam, por exemplo, que vesículas lipídicas com diâmetro superior a 600 nm não são capazes de liberar as substâncias encapsuladas em camadas mais profundas da pele, tendendo a permanecer no extrato córneo. Por outro lado, nanovesículas com diâmetro inferior a 300 nm são capazes de liberar seu conteúdo em camadas mais profundas da pele.

As formulações F1, F2 e F3 apresentaram nanopartículas com diâmetro inferior a 300 nm, sugerindo que exerçam uma permeabilidade considerável em diferentes camadas da pele. Formulações tais como a F4, embora exibam um diâmetro de partícula relativamente elevado (720 nm), podem apresentar aplicações, a depender da camada-alvo da pele, necessitando sofrer otimizações, sobretudo visando à adequação de seu PDI e redução do desvio-padrão do diâmetro médio.

Em relação ao PDI observado nas formulações produzidas, considera-se como satisfatórios os valores compreendidos entre 0,05 e 0,7. O PDI, que também pode ser entendido como o índice de heterogeneidade, representa o grau de não-uniformidade do tamanho das partículas analisadas; sendo assim, quanto menor o PDI observado, mais uniforme é a distribuição das partículas em relação ao seu tamanho. Valores inferiores a 0,05 geralmente são observados apenas em padrões produzidos de modo a apresentar uma elevada monodispersão, enquanto que valores superiores a 0,7 indicam que a amostra analisada apresenta uma distribuição muito ampla de tamanhos de partícula, o que é algo indesejável (DANAIEI et al., 2018).

Todas as formulações produzidas apresentaram valores de PDI inferiores a 0,7, com destaque para a formulação F1, que apresentou PDI de apenas 0,18, aliado a um diâmetro médio de somente $182,0 \pm 2,17$ nm. Os parâmetros observados indicam que as nanopartículas produzidas apresentam uma

considerável homogeneidade de tamanho, juntamente com um diâmetro favorável para aplicações cutâneas, restando otimizações das formulações em vista da obtenção dos parâmetros mais adequados possíveis com as técnicas de produção utilizadas, visando a uma futura aplicação desses sistemas em cosméticos anti-idade.

6.2 PERFIL DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Após leitura e seleção dos estudos, observou-se que a maior parte das publicações com conteúdo relacionado à aplicação cosmética do vinho explora as propriedades de partes de videira ou sementes e cascas de uva, sendo evidente a ausência de estudos explorando a aplicação cosmética do vinho propriamente dito.

É pouco provável que esse fato seja resultado de limitações de busca, haja visto que a mesma abrangeu quatro diferentes bases de dados e o termo *wine* (vinho, em inglês) foi utilizado nas *strings* de busca. Dito isso, a ausência de publicações desse tipo é sugestiva quanto ao ineditismo da prática apresentada no presente trabalho.

Existem possíveis justificativas para esse achado. Uma delas seria a atual busca pela exploração sustentável dos recursos naturais que, nesse caso, estimula o reaproveitamento dos rejeitos da produção de vinho, como bagaço de uva e partes de videira.

Outra justificativa está em um fato citado anteriormente nesse trabalho: a maior concentração de compostos fenólicos encontra-se em partes específicas da uva, como casca e sementes. Embora essas partes sejam utilizadas durante o processo produtivo do vinho, não são componentes do produto final.

6.3 PROPRIEDADES DE EXTRATOS OBTIDOS DE REJEITOS DA PRODUÇÃO DE VINHO

6.3.1 Composição fenólica

A composição fenólica de extratos obtidos de diferentes partes e variedades de videira (*Vitis vinifera* L.) foi avaliada por LEAL *et al.*, 2020 (8); MALINOWSKA *et al.*, 2020 (9) e SÁNCHEZ-GÓMEZ *et al.*, 2017 (14). Extratos obtidos de bagaço de uva foram avaliados por PEIXOTO *et al.*, 2018 (11).

No trabalho 8, foram analisados extratos obtidos de seis diferentes variedades de videira (Tinta Roriz, Touriga Nacional, Castelão, Syrah, Arinto, e Fernão Pires), e foram identificados e quantificados onze diferentes compostos fenólicos, pertencentes a classes distintas (ácidos hidroxibenzóicos e hidroxicinâmicos; flavanóis; flavonóis; estilbenos e antocianinas). Observou-se que, em todas as variedades, a catequina é o composto fenólico presente em maior quantidade (1,22 mg/g peso seco, em média), seguida de ácido caftárico (0,48 mg/g peso seco, em média) e quercetina-3-O-glicosídeo (0,34 mg/g peso seco, em média).

Na publicação 9 foi analisada, por Malinowska e colaboradores (2020), a composição de extratos obtidos de 5 diferentes variedades. Os pesquisadores encontraram a maior concentração de polifenóis totais no extrato seco obtido da variedade Villard Noir ($39,4 \% \pm 3 \%$), que também apresentou as maiores concentrações de *E-ε*-viniferina ($3,6 \% \pm 0,2 \%$) e *E*-vitisina B ($17,2 \% \pm 1 \%$), e a segunda maior concentração de resveratrol ($6,7 \% \pm 0,1 \%$), superada apenas pela variedade Savagnin Blanc ($7,2 \% \pm 2 \%$). Dos compostos identificados nos extratos, o piceatannol foi o mais abundante em três variedades (Magdeleine Noire des Charentes, Savagnin Blanc e Sauvignon); nas duas variedades restantes (Riesling e Villard Noir), vitisina-B foi a substância mais abundantemente encontrada.

No trabalho 14, Sánchez-Gómez e colaboradores (2017) analisaram extratos obtidos de rejeitos de videira da variedade Airén. Foram empregados três diferentes métodos de extração (extração sólido-líquido convencional; extração sólido-líquido dinâmica e extração assistida por micro-ondas). Foram quantificadas algumas substâncias fenólicas nos extratos, e observou-se que os métodos de extração sólido-líquido convencional e extração por micro-ondas foram mais eficazes em extrair substâncias fenólicas. As substâncias mais abundantemente encontradas foram a catequina ($30,56 \pm 0,67 - 214,90 \pm 14,16$ mg/L); epicatequina ($25,19 \pm 0,38 - 131,86 \pm 18,14$ mg/L) e pirogalol ($9,96 \pm 0,11 - 18,65 \pm 0,37$ mg/L).

Na publicação 11, produzida por Peixoto e colaboradores (2018), onde foram avaliados extratos obtidos do bagaço de uva (sementes e cascas), observou-se que, dos compostos fenólicos obtidos dos extratos hidrometanólicos de sementes, os mais abundantes foram os flavanóis, sobretudo diferentes dímeros, trímeros e tetrâmeros de catequina e epicatequina. Nos extratos obtidos das cascas foram encontrados, majoritariamente, os flavonóis laricitrina, quercetina, siringetina e seus

derivados, além de derivados do ácido *p*-cumárico e diversos compostos antociânicos, como derivados de malvidina, petunidina, delphinidina e peonidina.

Proestos e colaboradores (2012) analisaram a composição fenólica de 24 amostras de vinho de diversas variedades, brancos e tintos, e concluíram que os tintos contêm a maior quantidade de compostos fenólicos, não tendo sido encontradas diferenças significativas na composição fenólica de vinhos de uma mesma variedade. Das substâncias analisadas, as mais abundantes foram catequina (13,5-72,4 mg/L), ácido gálico (0,40-99,47 mg/L) e ácido cafeico (0,87-33,48 mg/L).

Especificamente em relação ao vinho Cabernet Sauvignon analisado pelo grupo, que é da mesma variedade utilizada para a produção do sistema nanoparticulado do presente trabalho, foram detectadas quantidades consideráveis de catequina ($46,21 \pm 1,19$ mg/L); epicatequina ($42,01 \pm 1,07$ mg/L); hidroxitirosol ($48,44 \pm 0,90$ mg/L); quercetina ($14,10 \pm 0,34$ mg/L); ácido cafeico ($12,33 \pm 0,30$) e outras substâncias (PROESTOS; BAKOGIANNIS; KOMAITIS, 2012); por conseguinte, é evidente que o perfil fenólico dos vinhos é semelhante ao de partes de videira ou bagaço de uva quanto às substâncias encontradas e quanto ao caráter antioxidante dessas, portanto, espera-se que apresentem semelhanças em seu potencial antioxidante e em algumas de suas atividades biológicas, que serão discutidas nas seções seguintes deste trabalho.

6.3.2 Atividade antioxidante

A atividade antioxidante de extratos de videira foi avaliada por LEAL *et al.*, 2020 (8) e SÁNCHEZ-GÓMEZ *et al.*, 2017 (14). PEIXOTO *et al.*, 2018 (11) avaliaram o potencial antioxidante de extratos obtidos do bagaço de uva.

Foram utilizados vários métodos de avaliação do potencial antioxidante dos extratos; um desses, foi o de redução de 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH). O DPPH é um radical livre estável, e o método em questão avalia a capacidade de compostos em eliminar essa substância; quanto maior o potencial de eliminação, maior tende a ser a atividade antioxidante do composto analisado (OLIVEIRA, 2015). O potencial antioxidante dos compostos também foi avaliado por outros métodos, como o do ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico (ABTS); *Ferric-Reducing Ability of*

Plasma – Habilidade Redutora do Ferro pelo Plasma (FRAP) e atividade quelante de cobre.

Como resultado, ambos os trabalhos identificaram uma relevante capacidade antioxidante dos extratos analisados. Na publicação 8, de Leal e colaboradores (2020), foram avaliados os extratos obtidos de videiras das variedades Tinta Roriz, Touriga Nacional, Castelão, Syrah, Arinto e Fernão Pires. Observou-se que a variedade Touriga Nacional apresentou o maior potencial antioxidante dentre as variedades analisadas (os valores a seguir estão expressos em unidades de mmol de Trolox por grama de peso seco: $0,84 \pm 0,06$; $0,64 \pm 0,05$ e $1,03 \pm 0,06$ mmol T/g ps nos métodos de ABTS, DPPH e FRAP, respectivamente). A menor atividade foi observada nos extratos da variedade Arinto ($0,35 \pm 0,00$; $0,15 \pm 0,01$ e $0,35 \pm 0,02$ mmol T/g ps em ABTS, DPPH E FRAP, respectivamente).

A significativa discrepância de atividade antioxidante observada dentre as variedades de videira pode ser explicada pela diferença em seus conteúdos polifenólicos. Observou-se que a variedade Touriga Nacional, que exibiu a melhor atividade antioxidante, também foi a que apresentou as maiores concentrações de 7 das 11 substâncias fenólicas mensuradas (ácido protocatecúico, catequina, epicatequina, ácido *trans*-cinâmico, ácido caftárico, quercetina-3-O-rutinosídeo, resveratrol e viniferina). Por sua vez, a variedade Arinto apresentou concentrações mais discretas dessas mesmas substâncias, possuindo a menor de todas as concentrações de epicatequina, quercetina-3-O-rutinosídeo e viniferina, dentre as variedades analisadas.

Na publicação 14, de Sánchez-Gómez e colaboradores (2017), observou-se que os extratos obtidos por extração sólido-líquido convencional e extração assistida por micro-ondas apresentaram as melhores atividades sequestrantes de DPPH ($IC_{50} = 32$ ug/mL - 36 ug/mL), quando comparados aos extratos obtidos por técnica de extração sólido-líquido dinâmica ($IC_{50} = 125 - 141$ ug/mL). Conforme mencionado anteriormente, os dois primeiros métodos apresentaram-se como os mais eficazes na extração de componentes fenólicos, portanto a atividade antioxidante dos extratos está diretamente relacionada ao seu conteúdo fenólico.

A atividade quelante de ferro dos extratos, também avaliada na publicação 14, atingiu valores inferiores a 50 % nas concentrações testadas (50-400 ug/mL), impedindo o cálculo de IC_{50} . As substâncias fenólicas predominantemente

encontradas nesses extratos (catequina e epicatequina) apresentam uma pobre atividade quelante de ferro, o que corrobora os resultados encontrados nesse parâmetro.

Na publicação 11, produzida por Peixoto e colaboradores (2018), foram realizados ensaios de sequestro de DPPH; potencial redutor de Fe^{3+} para Fe^{2+} ; avaliação da inibição do branqueamento de β -caroteno e avaliação da inibição de peroxidação lipídica (ensaio de TBARS). Os valores relacionados foram expressos como EC_{50} , que corresponde à concentração capaz de gerar 50 % da atividade antioxidante máxima detectada.

O estudo demonstrou que os extratos produzidos a partir das sementes presentes no bagaço de uva apresentaram os menores valores de EC_{50} em todos os ensaios citados (23, 110, 208 e 49,6 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente). Em concordância com as constatações feitas na publicação 14, esses resultados estão significativamente relacionados à presença de compostos fenólicos nos extratos ($R^2 \geq 0,817$), o que pode ser observado pela maior concentração dessas substâncias nas sementes, quando comparadas com as cascas das uvas.

6.3.3 Atividade inibitória de tirosinase e elastase

Os trabalhos de Leal (8) e Malinowska (9) apresentam resultados sobre as propriedades anti-idade dos extratos de caule e extratos de vara de videira, respectivamente. Ambos os grupos avaliaram a atividade de inibição desses extratos sobre a enzima tirosinase. O grupo de Leal avaliou, também, a atividade inibitória de elastase.

A enzima tirosinase é responsável pela síntese de melanina em melanócitos humanos. Os sinais de envelhecimento vão além de rugas, ressecamento da pele e outros, mas também são associados à hiperpigmentação da pele, como nos casos de manchas senis (ou lentigo solar), melasma e outros.

A enzima elastase promove a hidrólise de elastina, que é uma proteína com importante função estrutural das fibras elásticas. Em virtude disso, em casos de atividade exacerbada dessa enzima ou baixa produção de elastina, a pele tende a sofrer prejuízos estruturais, perdendo firmeza e elasticidade.

Leal e colaboradores (2020) verificaram que extratos de diferentes variedades de uva apresentaram percentuais de inibição de tirosinase e elastase entre 41,37 %

- 53,83 % e 67,98 % - 98,02 %, respectivamente. A variedade Syrah apresentou as melhores atividades de inibição. Não foi possível encontrar, com os dados fornecidos pelos pesquisadores, uma relação direta entre a atividade observada e o perfil fenólico dessa variedade. É possível que a atividade seja proveniente de substâncias presentes no extrato que não tenham sido quantificadas ou, inclusive, da proporção entre os compostos encontrados.

No artigo 9, de Malinowska e colaboradores (2020), observou-se que as variedades Riesling e Villard Noir foram as mais ativas (62,5 % e 58,5 % de inibição, respectivamente), enquanto que a menos ativa foi a variedade Sauvignon (30,4 % de inibição). É possível verificar uma relação entre o conteúdo fenólico dos extratos e sua atividade inibitória de tirosinase, pois, conforme mencionado anteriormente, a variedade Villard Noir foi a com maior conteúdo fenólico total, enquanto que Sauvignon apresentou a menor quantidade de substâncias fenólicas.

A variedade Riesling, mesmo sendo a mais ativa, apresentou um conteúdo fenólico total inferior a Villard Noir, no entanto, possui quantidades superiores de ampelopsina A (~6x), hopeafenol (~2x) e miyabenol C (15x). É possível que uma dessas substâncias seja responsável por aumentar a atividade de inibição de tirosinase do extrato, mas para confirmar essa hipótese, seria necessária uma identificação mais abrangente do conteúdo fenólico dos extratos, aliada a uma verificação das atividades das substâncias citadas e das possíveis atividades sinérgicas das mesmas.

Independentemente das causas da discrepância verificada entre as diferentes variedades de *Vitis vinífera L.* nas atividades de inibição de tirosinase e elastase, ambos os grupos de pesquisa observaram uma considerável atividade inibitória de todos os extratos, demonstrando que as substâncias fenólicas presentes nos mesmos podem ser aplicadas em cosméticos anti-idade com mecanismos de redução de manchas e preservação de elasticidade e firmeza da pele, estando essas presentes não somente em partes da videira, mas também no bagaço de uva e, conseqüentemente, no vinho.

6.4 PROPRIEDADES ANTI-IDADE DO RESVERATROL

6.4.1 Estudos *in vitro*

Das publicações selecionadas, os estudos de KWON *et al.*, 2017 (7); MATOS *et al.*, 2017 (10) e SUBEDI *et al.*, 2017 (16) avaliaram algumas propriedades anti-idade do resveratrol por métodos *in vitro*.

6.4.1.1 Ativação de SIRT1 e atividade despigmentante

Kwon e colaboradores (2017) (7) investigaram os efeitos do resveratrol em melanócitos humanos *in vitro*. Como resultado, foi observado que o resveratrol foi capaz de aumentar a atividade de SIRT1 e FOXO3a (*Forkhead box O3*) nos melanócitos a partir de concentrações de 50 μM . FOXO3a é um fator de transcrição envolvido em processos de sinalização que reduzem o envelhecimento celular por meio de respostas a estímulos gerados por insulina, fator de crescimento semelhante a insulina, EROs e citocinas, além de atuar como um mediador de processos de despigmentação da pele (KWON *et al.*, 2017).

Kwon e colaboradores (2017) também observaram que a ativação de FOXO3a pela presença de resveratrol ocorre anteriormente à ativação de SIRT1, e que os efeitos despigmentantes do resveratrol são mediados não pela ativação direta de SIRT1, mas, de maneira significativa, pela mediação de FOXO3a. Sendo assim, os pesquisadores concluíram que, embora os efeitos anti-idade do resveratrol tenham como um de seus mecanismos a ativação direta de SIRT1, os seus efeitos despigmentantes, no entanto, não estão diretamente associados a esse mesmo mecanismo.

Em relação à atividade despigmentante do resveratrol, foi investigada a ação inibitória dessa substância sobre a enzima tirosinase, que é uma enzima envolvida com o processo de melanogênese. Os resultados obtidos demonstraram que o resveratrol atua sobre a tirosinase por meio de vias de sinalização, não tendo sido detectada a inibição direta da enzima por concentrações de até 500 μM de resveratrol. Apesar disso, foi detectada uma significativa supressão da atividade de tirosinase de maneira dose-dependente a partir de 10 μM de resveratrol, bem como foi observada uma redução na produção de melanina, também de forma dose-dependente.

Resultados relacionados à ativação de SIRT1 por resveratrol também foram obtidos por Matos e colaboradores (2017) (10). Nesse trabalho, foi utilizada uma cultura de fibroblastos fetais (WI-38), que foram expostos à ação de CuSO_4 (Sulfato

de Cobre II) por 24 horas, com a finalidade de induzir senescência na cultura celular, reduzindo, conseqüentemente, a expressão de SIRT1 pelos fibroblastos.

Após induzida a senescência, o grupo investigou a capacidade do resveratrol em mitigar esse fenômeno. Observou-se que a adição de 10 μM de resveratrol atenuou a redução dos níveis de SIRT1 a patamares semelhantes aos de células jovens do grupo controle, enquanto que a incubação de culturas não submetidas à ação de CUSO_4 , com 5 e 10 μM de resveratrol por 72 horas, gerou um respectivo aumento de 1,6 e 1,3 vezes dos níveis de SIRT1 em relação ao controle.

Com as informações fornecidas por ambos os trabalhos, é possível verificar que um dos mecanismos anti-idade do resveratrol tem como via a ativação de SIRT1; apesar disso, como demonstrado na publicação 7, sua atividade despigmentante, embora presente, não é realizada por essa mesma via.

6.4.1.2 Atividade antioxidante

Subedi e colaboradores (2017) (16) analisaram o potencial anti-idade de extratos metanólicos de arroz geneticamente modificado capaz de produzir resveratrol (RR). Uma cultura de fibroblastos humanos, extraídos da derme de um doador, foi exposta à radiação ultravioleta B (UVB) por 24 horas, de modo a induzir a produção de EROs. Após esse período, a cultura celular foi tratada com o marcador 2',7' diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA), que é oxidada a diclorofluoresceína pela atividade de EROs, permitindo a detecção dos mesmos. Foi observado que a produção de EROs na cultura de fibroblastos tratada com extrato de RR foi significativamente reduzida, com maior efetividade que o tratamento com extratos de arroz comum e resveratrol puro, em concentrações de 10 e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Os resultados apresentados na publicação 16 coincidem com aqueles encontrados por Kwon e colaboradores (2017) (7). Em seu estudo, melanócitos humanos foram pré-tratados com 50 μM de resveratrol por 24 horas, e depois foram expostos a 50 μM de peróxido de hidrogênio por 24 horas adicionais. Utilizando o mesmo método empregado por Subedi (16), a cultura celular foi tratada com DCFH-DA e examinada por microscopia de fluorescência. Como resultado, observou-se que a adição de resveratrol 50 μM foi capaz de reduzir drasticamente a atividade das EROs.

Kwon e colaboradores (2017) investigaram, ainda, a atividade sequestrante de radicais livres exercida pelo resveratrol. Verificaram, por meio do ensaio de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), que com apenas 0,1 μM de resveratrol foi obtida apenas 20 % da atividade máxima, que aumentou notavelmente em resposta ao aumento da concentração de resveratrol.

Diante dos resultados corroborativos obtidos pelos dois grupos de pesquisa, é seguro afirmar que o resveratrol apresenta satisfatória atividade antioxidante em modelos *in vitro*, tendo sido capaz de mitigar danos celulares em melanócitos e fibroblastos humanos por meio do sequestro de EROs, sendo esses dois tipos celulares importantes alvos de terapias anti-idade.

6.4.1.3 Atividade sobre fibroblastos

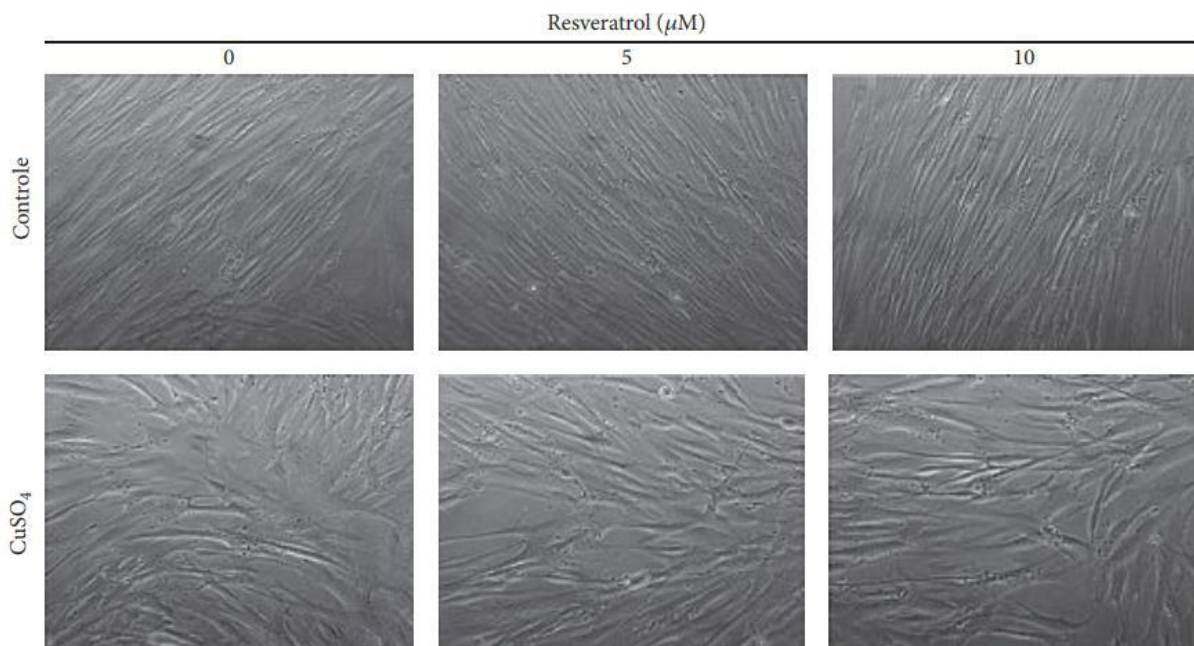
Nos artigos de Matos *et al.* (2017) (10) e Subedi *et al.* (2017) (16), diferentes culturas de fibroblastos foram analisadas quanto a sua morfologia e bioquímica após tratamento com resveratrol sob determinadas condições, de modo a verificar os efeitos dessa substância sobre a manutenção das características normais dessas células.

No estudo desenvolvido por Matos e colaboradores (2017), foi realizada uma avaliação morfológica de culturas de fibroblastos submetidos a senescência induzida por cobre. As células senescentes apresentam alterações morfológicas típicas, juntamente com elevados níveis de beta-galactosidase associada a senescência (SA beta-gal) e inibição da proliferação celular. A proliferação celular foi estabelecida por meio de contagem de células viáveis em diferentes tempos após remoção do cobre; a morfologia foi verificada após 72 horas, juntamente com a quantificação de células SA beta-gal positivas.

De acordo com o demonstrado na figura 14, adaptada de MATOS *et al.*, (2017), os fibroblastos apresentaram morfologia senescente nas ocasiões em que foram expostos ao cobre na ausência de resveratrol. Nessas imagens, obtidas por um microscópio invertido, as características observáveis que indicam senescência celular são as alterações no formato das células, que passam a se apresentar aumentadas e achatadas, abandonando o formato normal, que é menor e fusiforme. As células que foram tratadas com resveratrol (5 e 10 μM), por outro lado, apresentaram menores sinais de senescência, apresentando formato fusiforme

melhor preservado, estando menos dispersas e com as bordas melhor definidas, sobretudo na concentração de 10 μM de resveratrol. Também é notável que mesmo no grupo de células não expostas ao cobre, a presença de resveratrol também influenciou morfológicamente os fibroblastos, tornando as células mais compactas e com limites mais nítidos.

Figura 14 - Morfologia de fibroblastos submetidos a senescência induzida *versus* controle, ambos tratados com diferentes concentrações de resveratrol.



Fonte: adaptado de MATOS *et al.*, 2017

Subedi e colaboradores (2017) (16) também investigaram os efeitos de RR sobre culturas de fibroblastos submetidas a radiação UVB, usada para simular os danos causados pelo fotoenvelhecimento. Para avaliar os efeitos da radiação sobre os fibroblastos, as culturas celulares foram coradas por hematoxilina-eosina (HE) ou tricrômico de Masson (TM), e analisadas por microscopia. Adicionalmente, foram quantificados, por kits de ELISA, os níveis de metaloproteinase de matriz-1 (MMP-1), pró-colágeno tipo-1, TNF- α e interleucina-6 (IL-6).

Por meio da coloração por HE, não foram observados efeitos tóxicos provenientes da aplicação de extratos de arroz comum ou RR; porém, em

concentrações de 100 μM , as culturas tratadas com resveratrol puro apresentaram redução de viabilidade celular, atingindo um patamar próximo a 50% em relação ao grupo controle não-tratado e exposto a UVB. Além disso, foram detectadas alterações morfológicas, detectadas, respectivamente, por ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) e microscopia. A coloração por TM revelou decomposição e ruptura de fibras colágenas nas culturas expostas a UVB; porém, nas culturas tratadas com RR, observou-se uma maior abundância e densidade das fibras colágenas, indicando que RR exerceu efeitos protetores contra os danos causados pela radiação UVB.

Em relação a MMP-1, sabe-se que é responsável pela degradação de colágeno nos tecidos e sua atividade é regulada positivamente em resposta a radicais livres, que podem ser produzidos pela ação de UVB, gerando redução da produção de pró-colágeno e TGF- β (fator de crescimento transformante beta - controla positivamente a produção de pro-colágeno), além de redução na produção de elastina, que é uma importante formadora da matriz extracelular da pele. Todos esses fatores concomitantes contribuem para o fotoenvelhecimento da pele, sobretudo quanto à formação de rugas e linhas de expressão devido à degradação de elastina (SUBEDI *et al.*, 2017)

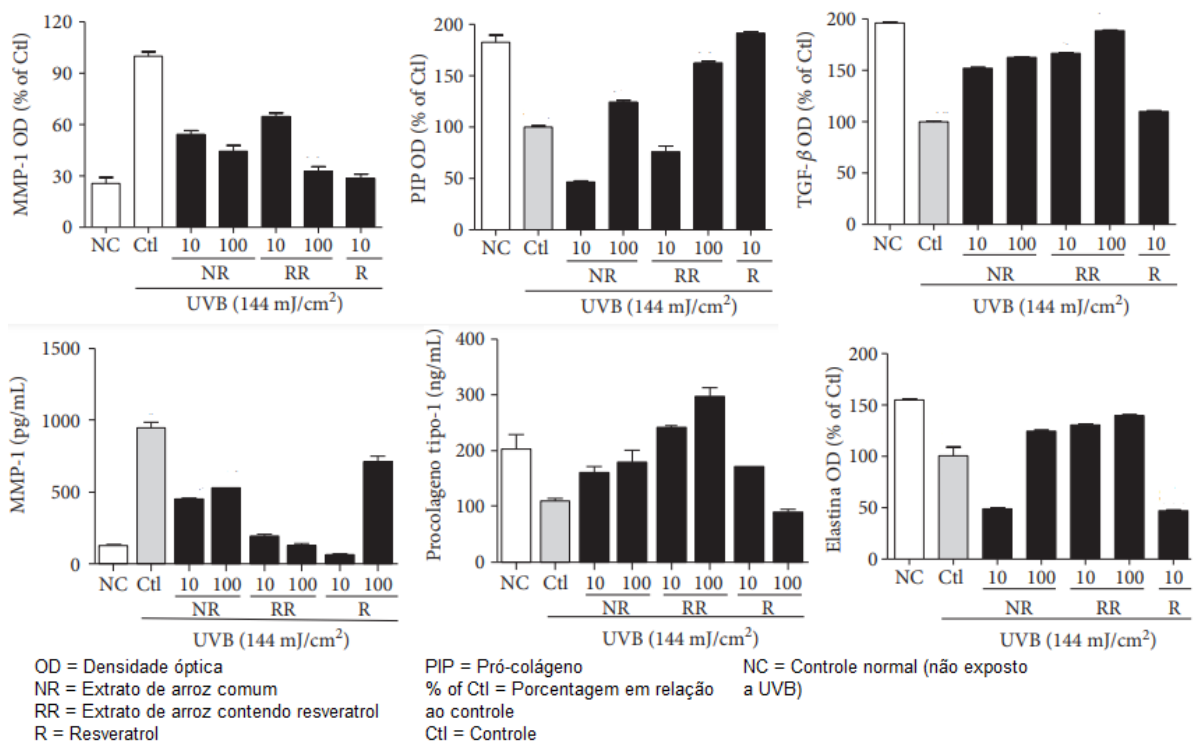
Observou-se que todas as amostras testadas reduziram significativamente a produção de MMP-1, sendo o extrato de RR mais potente que o de arroz comum e resveratrol. De maneira contraintuitiva, altas concentrações de resveratrol (100 $\mu\text{g/mL}$) resultaram em uma produção aumentada de MMP-1, enquanto que em concentrações de apenas 10 $\mu\text{g/mL}$, o resveratrol foi mais eficaz que 100 $\mu\text{g/mL}$ de extrato de RR. Esse e os demais resultados obtidos são apresentados na figura 15.

Observa-se que os extratos produzidos a partir de RR foram os mais eficazes em aumentar a produção e pró-colágeno tipo I, TGF- β e elastina; além disso, em alguns casos, o resveratrol foi incapaz de promover os mesmos níveis de efeito que o extrato de RR, e quando usado em concentrações elevadas, apresentou atividade indesejável. A partir disso, é possível inferir que exista um efeito sinérgico entre o resveratrol e as demais substâncias presentes no extrato de arroz, diminuindo a toxicidade do mesmo e melhorando a atividade.

Essa constatação justifica a aplicação de produtos naturais como alternativa ao uso do resveratrol como único princípio ativo em cosméticos anti-idade; sendo

assim, um composto vegetal com alto teor de resveratrol, como o vinho utilizado na produção dos sistemas nanoparticulados do presente trabalho, se apresenta como uma matéria-prima viável para a produção de cosméticos anti-idade.

Figura 15 - Valores representativos da eficácia de extratos de arroz, arroz geneticamente modificado contendo resveratrol e resveratrol sobre os níveis de MMP-1, pró-colágeno, TGF- β e elastina em culturas de fibroblastos expostos a radiação UVB



Fonte: adaptado de SUBEDI *et al.*, 2017

6.4.2 Estudos *in vivo*

Das publicações selecionadas, os trabalhos de OLIVEIRA *et al.* (2017) (2) e KHAN *et al.* (2019) (6) avaliam os efeitos do resveratrol em organismos vivos, sendo o estudo de Oliveira realizado com voluntários humanos, enquanto que o trabalho de Khan foi produzido com *Drosophila melanogaster*, vulgarmente conhecida como mosca-das-frutas.

No trabalho de Oliveira e colaboradores (2019) (2), foram selecionados 30 voluntários humanos, que aplicaram um creme contendo cristais líquidos liotrópicos e resveratrol 10 % na região da face duas vezes por dia, durante 45 dias consecutivos. Ao fim do experimento, apenas 24 voluntários permaneceram até a

conclusão do período estipulado. Foram mensurados, além de outros parâmetros, o tamanho dos poros, a pigmentação, rugas e linhas de expressão na pele dos voluntários, pois todos esses parâmetros estão relacionados ao envelhecimento cutâneo.

Quanto ao tamanho dos poros da pele, 79 % (n=19) apresentaram redução no tamanho dos poros na região da testa, e 58 % (n =14) apresentaram redução no tamanho dos poros nas bochechas em momentos durante os testes; no entanto, ao término do experimento, foi observada a redução do tamanho dos poros apenas na testa de alguns voluntários.

Em relação à pigmentação da pele, 11 voluntários apresentaram alterações na pigmentação da pele na região da testa, enquanto apenas 9 apresentaram alterações na pigmentação da pele na região da bochecha; desses, 7 demonstraram uma redução da pigmentação na testa e 4 na região da bochecha, enquanto os demais apresentaram um aumento na pigmentação dessas mesmas regiões da pele (4 na testa e 5 na bochecha). O aumento da pigmentação pode ter sido gerado em virtude da suspensão do uso de filtro solar pelos voluntários para participação no experimento.

Também foram avaliadas as rugas e linhas de expressão. Observou-se que não ocorreram mudanças significativas nesse parâmetro, que também não ocorreriam mesmo que os voluntários com poucas rugas no início do estudo fossem excluídos

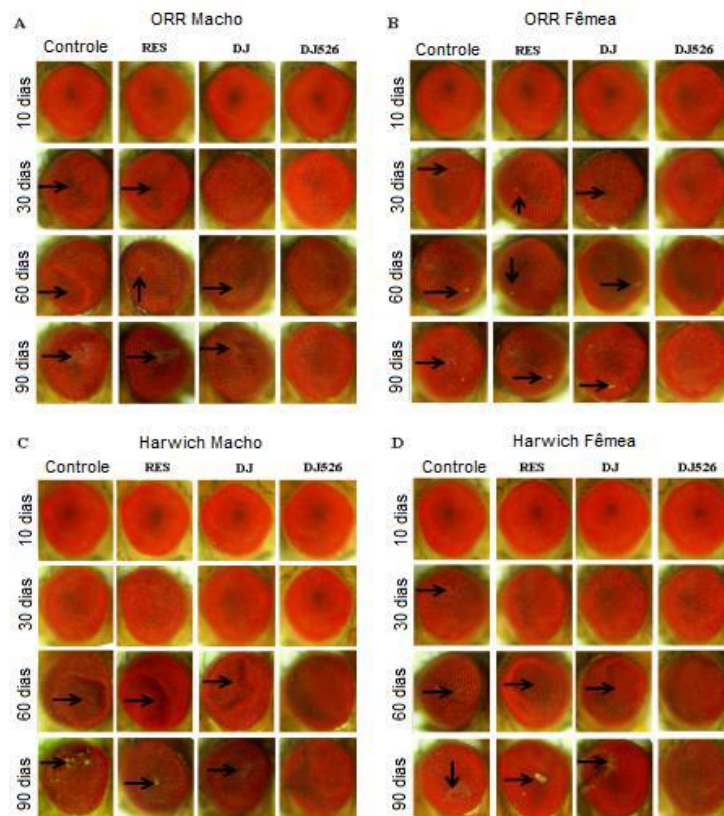
Conclui-se do estudo de Oliveira e colaboradores (2019) (2) que as emulsões de cristal líquido liotrópico contendo resveratrol apresentaram resultados limitados em relação às suas atividades anti-idade. É possível que os resultados obtidos sejam fruto de um pequeno número de candidatos e do curto período de duração dos estudos, sendo o tempo mínimo de 5 meses mais apropriado para a detecção de mudanças do tipo. É possível, ainda, que outros tipos de formulações contendo resveratrol sejam mais apropriadas para esse fim e para uso tópico, como é o caso de sistemas nanoparticulados, que provavelmente apresentariam um melhor perfil de liberação e entrega do resveratrol aos seus alvos.

Ainda sobre os efeitos anti-idade do resveratrol *in vivo*, Khan e colaboradores (2019) (6) avaliaram, dentre outros fatores, a expectativa de vida e o aspecto dos olhos (perda de pigmentação, danos e aspereza) de *D. melanogaster*. Sabe-se que

os olhos desse inseto apresentam algumas características em resposta ao envelhecimento do indivíduo estudado, tornando esse órgão um bom modelo para análises sobre envelhecimento. Foram utilizadas duas diferentes estirpes de *D. melanogaster*: ORR e Harwich, que foram divididas em quatro grupos, alimentados com diferentes dietas: dieta padrão (controle); dieta padrão suplementada com resveratrol (RES); calo de arroz (*Oryza sativa*) variedade Dongjin (DJ) e calo de arroz Dongjin transgênico, produtor de resveratrol (DJ526).

Observou-se uma perda progressiva da pigmentação ocular, além de outras alterações morfológicas, a partir do trigésimo dia de vida de algumas moscas, com a maioria dos indivíduos afetados a partir do sexagésimo dia de vida; apesar disso, moscas alimentadas com DJ526 apresentaram esses sinais com frequência muito menor, mesmo ao nonagésimo dia de vida, algo que não foi observado em nenhum dos outros grupos, como é observável na figura 16.

Figura 16 - Sinais de degeneração ocular em moscas *Drosophila melanogaster* alimentadas com diferentes dietas.



Além disso, a expectativa de vida dos indivíduos também foi avaliada. Para isso, as cobaias foram alimentadas com quatro diferentes dietas: dieta com ração comum (controle); dieta contendo 50 % de ração substituída por calo de arroz DJ526 (DJ526); dieta contendo 50 % de ração substituída por calo de arroz Dongjin (DJ) e dieta de ração suplementada com resveratrol em quantidades equivalentes à dieta DJ526 (RES).

Como resultado, observou-se que os grupos alimentados com DJ526, quando comparado aos grupos controle, tiveram sua expectativa de vida significativamente aumentada em ambas as estirpes testadas (ORR macho, em 30 %; ORR fêmea, em 20 %; Harwich macho, em 50 % e Harwich fêmea, em 36 %). Os grupos que receberam alimentação suplementada com resveratrol não apresentaram aumentos significativos em sua expectativa de vida em relação ao controle, e os grupos alimentados com DJ não apresentaram aumentos tão substanciais quanto o grupo alimentado por DJ526. Em virtude desses resultados, é possível verificar que os efeitos produzidos podem ser resultantes de um efeito sinérgico entre o resveratrol e as substâncias presentes no arroz DJ.

6.5 CITOTOXICIDADE E EVENTOS ADVERSOS GERADOS PELO USO DE RESVERATROL EM COSMÉTICOS

As publicações de Degrauwe (2020) (3), Gallo (2016) (5) e respectivos colaboradores apresentam relatos de caso acerca de eventos adversos ocorridos em decorrência do uso de cosméticos contendo resveratrol. O estudo de Rocha *et al.* (2017) (13) avalia a citotoxicidade *in vitro* de nanopartículas carregadas com resveratrol.

No estudo 3, Degrauwe e colaboradores (2020) relatam que uma mulher, 69 anos, sem histórico de eczema ou dermatite atópica, apresentou recorrentemente dermatite no rosto e pescoço. A paciente foi submetida a diversos testes de sensibilidade, e detectou-se sensibilidade a um creme cosmético. Suspendendo-se o uso do cosmético por 1 semana, a dermatite deixou de ocorrer. Meses depois, foram realizados testes de sensibilidade aos componentes do creme, e foi detectada reação positiva ao resveratrol 10 % com parafina, sendo a paciente diagnosticada com dermatite de contato alérgica causada por resveratrol. Três outros pacientes

foram submetidos ao mesmo teste com a mesma amostra e não demonstraram reações.

Gallo e colaboradores (2016) (5) relataram um caso similar, ocorrido com uma mulher de 49 anos de idade que apresentou eczema na face após efetuar uso de um creme cosmético contendo resveratrol ao longo de semanas. A dermatite cessava ao descontinuar o uso, mas reincidia após retomada. Testes de sensibilidade aos componentes do cosmético foram realizados, indicando reações alérgicas ao extrato de *Scutellaria baicalensis* 0,5 % e reações ao resveratrol 1 %. Ambos os componentes foram testados em 15 pacientes como controle, não tendo sido observadas reações nesse grupo. Após o incidente, a paciente deixou de utilizar cosméticos contendo ambos os ingredientes citados, e não ocorreram novos casos de dermatite.

Rocha e colaboradores (2017) (13) prepararam nanopartículas lipídicas carregadas com resveratrol e avaliaram sua citotoxicidade frente a uma linhagem celular de queratinócitos (HaCaT). Foram produzidos carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC) e nanopartículas lipídicas sólidas (SLN). As células foram incubadas com resveratrol e com diferentes diluições dos sistemas nanoparticulados; carregados ou não com resveratrol (RSV). A viabilidade celular foi avaliada pelos ensaios de redução do MTT e *Alamar Blue*® (avaliam a atividade metabólica), incorporação do vermelho neutro (avalia integridade lisossomal) e exclusão do azul de Trypan (avalia integridade membranar).

Os resultados foram apresentados em IC_{50} , que representa a concentração capaz de gerar redução de 50 % no número de células viáveis, e encontra-se exposto na tabela 5. Observa-se que os resultados obtidos por meio de diferentes métodos nem sempre foram concordantes, tanto por analisarem diferentes mecanismos de morte celular quanto por diferenças em condições experimentais.

Tabela 5 - IC₅₀ (média ± desvio padrão) obtidos a partir de diferentes ensaios de citotoxicidade comparando-se os efeitos de nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados carregados ou não carregados com resveratrol.

Ensaio de citotoxicidade	Redução do MTT		Redução de Alamar Blue®		Incorporação de vermelho neutro		Exclusão do azul de Trypan	
	IC ₅₀	*	IC ₅₀	*	IC ₅₀	*	IC ₅₀	*
SLN não-carregadas (mg/mL)	0,3 ± 0,2	0,1	>1	0,1	0,8 ± 0,1	0,5	>1	1
SLN-RSV (mg/mL)	<0,1	0,1	>1	0,5	0,8 ± 0,1	0,5	>1	0,5
NLC não-carregadas (mg/mL)	0,7 ± 0,2	0,1	>1		>1	1	>1	1
NLC-RSV (mg/mL)	0,9 ± 0,05	0,1	>1		>1	0,5	>1	1
RSV (uM)	174,5 ± 11,2	100	387,3 ± 6,9	350	383,2 ± 53,8	25	412,6 ± 14,8	200

* Concentração mínima capaz de promover redução significativa da viabilidade celular, comparada ao grupo controle.

Fonte: adaptado de ROCHA *et al.*, 2017

É possível verificar que as formulações contendo NLC apresentaram IC₅₀ relativamente elevado, o que pode ser indicativo de uma menor citotoxicidade apresentada por essas formulações. Adicionalmente, no mesmo estudo, foram utilizadas concentrações crescentes de resveratrol. Foi observado que a citotoxicidade dessa substância cresceu de maneira dose-dependente, com reduções significativas de viabilidade celular sendo alcançadas em concentrações superiores a 100 uM.

Conforme observado, os casos de sensibilidade ao resveratrol são raros, tendo sido encontrados apenas dois relatos de caso em todos os bancos de dados consultados, considerando o período adotado (2016-2021) e os métodos de busca aplicados. Apesar da relativa segurança apresentada pelo uso de resveratrol em cosméticos, deve-se considerar a possibilidade de aprimorá-la, sendo possível que o encapsulamento da substância em sistemas nanoestruturados se apresente como uma estratégia eficaz para maior segurança no uso do resveratrol em cosméticos.

6.6 ESTUDOS DE PERMEAÇÃO DE RESVERATROL EM COSMÉTICOS

As publicações de AUNG *et al.* (2021) (1), FANG *et al.* (2016) (4), PENTEK *et al.* (2017) (12) e SHARKAWY *et al.* (2020) (15) abordam parâmetros de estabilidade

e permeação do resveratrol *in vitro* ou *ex vivo*. O primeiro grupo desenvolveu microagulhas dissolvíveis contendo resveratrol; os demais grupos desenvolveram sistemas nanoparticulados contendo essa substância.

No estudo de Aung e colaboradores (2021), foram desenvolvidos dois tipos de adesivos contendo microagulhas dissolvíveis (DMN) impregnados com resveratrol. Os adesivos foram produzidos com base em copolímeros (Eudragit® E100 ou Eudragit® RS100) e polivinilpirrolidona-K90 (PVP-K90), um polímero amorfo frequentemente utilizado em sistemas de liberação transdérmicos de fármacos.

O objetivo do estudo foi avaliar a liberação do resveratrol pelos sistemas produzidos; para isso, DMN (carregados e não-carregados com resveratrol) foram inseridos em peles extraídas de porcos recém-nascidos. Os DMN carregados com resveratrol dissolveram completamente na metade do tempo dos DMN não-carregados; isso sugere que a incorporação do resveratrol aos polímeros alterou seus parâmetros de dissolução.

Foram preparados dois diferentes géis a partir de Eudragit® E100 e Eudragit® RS100 e seus perfis de permeação e acumulação foram comparados aos dos DMNs por meio de ensaios realizados em células de Franz. Observou-se que o acúmulo de resveratrol na pele suína foi aproximadamente 5,7 e 12,6 vezes maior com a aplicação dos DMN Eudragit RS100 / DMN Eudragit E100, respectivamente, quando comparado com o acúmulo obtido com as formulações em gel. Estudos de permeação também foram realizados a partir do mesmo esquema de células de Franz e pele suína. Observou-se que a quantidade de resveratrol liberada pelos DMN Eudragit RS100 / DMN Eudragit E100, respectivamente, foi 3,4 e 3,8 vezes maior que as quantidades entregues pelas formulações em gel.

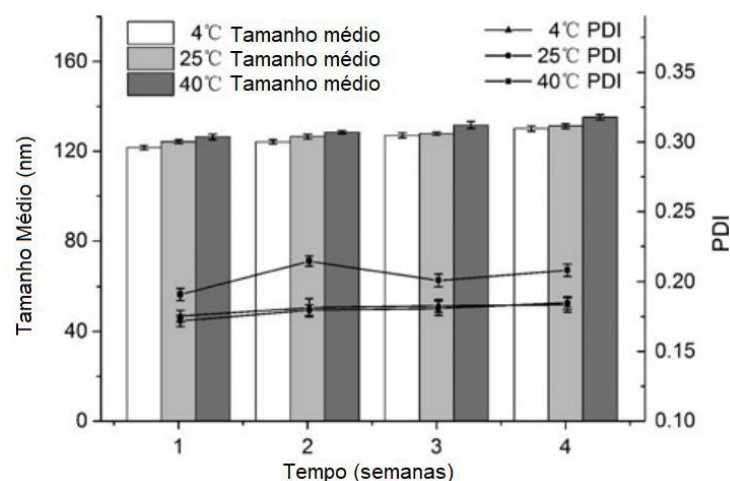
Além disso, foram realizados testes de estabilidade que demonstraram recuperação integral das quantidades de resveratrol iniciais das formulações após armazenagem a 25 °C durante 4 semanas. Em virtude dos resultados obtidos, conclui-se que as formulações produzidas foram eficazes em preservar a estabilidade do resveratrol, e a perfuração da pele promovida pelas microagulhas promove uma maior entrega e acúmulo dessa substância no tecido cutâneo.

Nos demais estudos citados na atual seção (4, 12 e 15), foram utilizados sistemas nanoestruturados para a produção das formulações. No estudo 4, de Fang e colaboradores (2016), o resveratrol foi encapsulado através do sistema

NanoSolve, de modo a aprimorar sua estabilidade e solubilidade aquosa. NanoSolve é um sistema capaz de solubilizar substâncias lipofílicas por meio de uma matriz contendo água, fosfolípídeos e polióis ou carboidratos, produzido via homogeneização por alta pressão. Nesse estudo, foram investigadas a estabilidade e a permeação *in vitro* do sistema produzido.

Durante o teste de estabilidade, as amostras das formulações preparadas foram armazenadas em frascos de vidro e mantidas a 4 °C, 25 °C e 40 °C em intervalos de 7, 14, 21 e 28 dias. Analisou-se o tamanho médio e PDI das partículas em suspensão, e não foram observadas mudanças significativas nesses parâmetros ao longo do experimento, conforme pode ser observado na figura 17. O tamanho das nanopartículas permaneceu entre 120 – 140 nm, enquanto o PDI permaneceu abaixo de 0,22. Os resultados obtidos indicam uma boa estabilidade do produto sob as condições às quais foi submetido.

Figura 17 - Tamanho médio e PDI das formulações NanoSolve de resveratrol armazenadas ao longo de 4 semanas.



Fonte: adaptado de FANG *et al.*, 2016

Quanto ao ensaio de permeação, o mesmo foi realizado utilizando-se células de Franz e pele suína. Uma solução de etanol anidro contendo resveratrol a 3 % foi utilizada como controle. Após 24 horas de ensaio, apenas $21,13 \pm 1,01$ % do resveratrol contido na solução controle foi detectado na pele suína; em paralelo, $82,02 \pm 1,29$ % do resveratrol presente nas nanopartículas foi detectado na pele suína. Esses resultados demonstram que o encapsulamento do resveratrol em

nanopartículas com a característica apresentada foram capazes de aprimorar consideravelmente a permeação da substância na pele testada.

Algumas das formulações produzidas no presente trabalho apresentam características similares às produzidas por Fang e colaboradores (2016) (4), como observa-se no tamanho médio e PDI das partículas contidas principalmente na Formulação 1 ($182,0 \pm 2,17$ nm; PDI = 0,18). Apesar de várias outras características serem importantes na determinação de estabilidade, permeação e outros parâmetros das nanopartículas; supõe-se que o tamanho das mesmas seja um fator preponderante em sua capacidade de permeação da pele, o que sugere que as nanopartículas produzidas no presente trabalho apresentem parâmetros adequados de estabilidade e permeação, semelhantes aos observados por Fang.

No trabalho de PENTEK *et al.* (2017) (12), também foram observados resultados positivos em relação ao aprimoramento da estabilidade e permeação do resveratrol por meio do encapsulamento da substância em um sistema nanoparticulado. Nesse trabalho foram produzidos dendrímeros de poliamidoamina de quarta geração (PAMAM G4) para o encapsulamento de resveratrol e foi avaliada a estabilidade, permeação e solubilidade desse complexo.

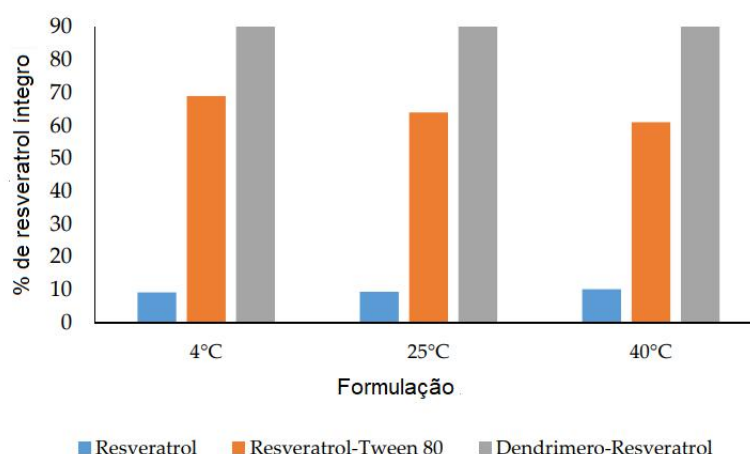
Os estudos de permeação foram realizados em pele de ratos acopladas a células de Franz. A formulação contendo resveratrol em dendrímeros foi comparada a uma formulação controle, contendo apenas resveratrol. Ambas as formulações atingiram a permeação transdérmica máxima em 20 minutos, porém, quantidades significativamente maiores de resveratrol permaneceram depositadas na pele (53,78 % *versus* 21,9 %) ou no compartimento doador da célula de Franz (8,88 % *versus* 0 %) nos ensaios realizados com as formulações controle, comparadas às formulações contendo resveratrol complexado. Além disso, não foram detectados picos relacionados aos dendrímeros em análises do compartimento receptor por HPLC, indicando que os dendrímeros não atravessam a pele, mas facilitam a permeação do resveratrol.

Na mesma publicação, foi conduzido um estudo de estabilidade do resveratrol em três diferentes temperaturas, com três diferentes formulações: resveratrol em metanol, resveratrol em Tween[®] 80 e complexo dendrímero-resveratrol. Observou-se, conforme ilustrado na figura 18, que a primeira formulação foi a que menos forneceu estabilidade ao resveratrol, que sofreu degradação próxima aos 100 % no

segundo dia; uma estabilidade intermediária foi obtida na formulação contendo Tween® 80, enquanto que a formulação dendrímero-resveratrol forneceu uma considerável estabilidade, mesmo após 60 dias de análises.

Vale ressaltar que, conforme exibido na figura 18, a presença de Tween® 80 na formulação foi capaz de exercer efeito protetor sobre o resveratrol. Essa informação é relevante pois algumas das formulações produzidas na etapa prática deste trabalho empregam Tween® 80 como tensoativo, portanto, os resultados obtidos por Pentek e colaboradores (2017) indicam que essas formulações podem reduzir a degradação do resveratrol.

Figura 18 - Percentual de resveratrol não-degradado restante nas formulações após o dia 1.



Fonte: adaptado de PENTEK *et al.*, 2017

A estabilidade superior obtida pela formulação dendrímero-resveratrol se dá principalmente pelo encapsulamento do resveratrol na estrutura nanométrica, reduzindo a exposição dessa substância ao solvente, minimizando sua degradação. Em um paralelo com o presente trabalho, evidências como as obtidas por meio da revisão integrativa da literatura reforçam os conceitos já apresentados sobre a estabilidade do resveratrol em sistemas nanoestruturados, sugerindo que as formulações produzidas na etapa prática do trabalho sejam capazes de fornecer maior estabilidade ao resveratrol e aos demais componentes do vinho.

Além desses, foram conduzidos estudos de dissolução em soluções gástrica e intestinal simuladas. Como resultado, os complexos de dendrímero-resveratrol

atingiram dissolução completa em 20 minutos nos dois ensaios de dissolução; comparativamente, o tempo de dissolução do resveratrol não-complexado superou o tempo total do experimento, de 4 horas e 30 minutos.

Por fim, Sharkawy e colaboradores (2020) analisaram o potencial uso de emulsões Pickering estabilizadas com nanopartículas de quitosana e goma arábica (CH/GA) como veículos livres de surfactantes para produção de formulações de aplicação tópica de resveratrol. Emulsões Pickering são formulações estabilizadas por partículas sólidas em suspensão, eliminando a necessidade de surfactantes.

Dentre as análises conduzidas nesse estudo, foram realizados estudos de liberação em células de Franz e retenção e permeação *ex-vivo*, além de análise de fotoestabilidade do resveratrol. Para isso, foram produzidas emulsões contendo 0,5 % e 1,5 % massa/volume (m/v) de nanopartículas de CH/GA como modelos de baixa e alta concentração de nanopartículas, respectivamente. O resveratrol foi incorporado à fase oleosa das emulsões em concentrações de 0,1 % m/v. Os resultados foram comparados aos obtidos com uma solução etanólica de resveratrol.

No ensaio de liberação *in vitro*, foram utilizadas membranas de acetato de celulose com porosidade de 0.2 μm acopladas a células de Franz. Nesse ensaio, verificou-se que, após 24 horas, 53,7 % do resveratrol foi liberado da formulação estabilizada com 0,5 % m/v de CH/GA, enquanto que apenas 38,5% do resveratrol foi liberado da formulação estabilizada com 1,5 % m/v CH/GA. A diferença observada pode ser explicada pela presença de um maior número de nanopartículas na segunda formulação; essas nanopartículas são adsorvidas às gotículas de óleo presentes na emulsão, gerando impedimento na liberação do resveratrol, presente na fase oleosa.

Sobre os ensaios de permeação e retenção *ex vivo*, os autores do trabalho consideram que os ingredientes ativos devem penetrar as camadas da pele moderadamente, de forma a evitar que seja alcançada a circulação sanguínea, gerando maior entrega dos ingredientes ativos aos seus alvos; portanto, Sharkawy e colaboradores (2020) (15) consideram a retenção do resveratrol mais eficiente em uma aplicação cosmética que sua completa permeação pela pele.

Os ensaios de permeação foram executados com o uso de pele extraída de orelhas suínas acopladas a células de Franz. Após 24 horas de exposição da pele às emulsões Pickering, foram detectadas pequenas concentrações de resveratrol no

fluido receptor, que foram de 2,20 % e 3,16 % da dose total, respectivamente às emulsões estabilizadas por 0,5 % e 1,5 % m/v CH/GA. A retenção na pele foi de, respectivamente, 11,60 % e 10,82 %. A solução controle apresentou 11,62 % de permeação do resveratrol até o fluido receptor e apenas 2,86 % de retenção pela pele.

Os resultados indicam que as emulsões Pickering produzidas foram capazes de retardar a difusão do resveratrol através da pele, aumentando a retenção da substância pela pele e reduzindo a quantidade que a permeia completamente. A aplicação de resveratrol em solução etanólica com finalidade cosmética aparentemente não é uma opção eficaz, por apresentar permeabilidade elevada e baixa retenção da substância nos ensaios realizados.

Por fim, também foi avaliada a fotoestabilidade do resveratrol em diferentes formulações. Observou-se que 68,15 % do resveratrol na solução controle foi degradada após 4 horas de exposição a UV, enquanto que a quantidade de resveratrol nas emulsões Pickering permaneceu inalterada, demonstrando que essas formulações foram eficazes em proteger o resveratrol da fotodegradação.

6.7 RELAÇÃO ENTRE RESULTADOS EXPERIMENTAIS E INFORMAÇÕES OBTIDAS DA REVISÃO INTEGRATIVA.

Diante dos resultados obtidos pela revisão integrativa da literatura, é possível inferir que os sistemas nanoestruturados produzidos na etapa prática do presente trabalho possivelmente exibem propriedades semelhantes às aquelas observadas nos sistemas apresentados pelas publicações selecionadas na revisão.

Essa afirmativa se justifica por alguns fatores, como, por exemplo, o diâmetro médio na ordem de 10^2 nm e PDI próximo a 0,2, que são valores também observados por Fang e colaboradores (2016) nas nanopartículas produzidas em seu trabalho. Nesse caso, os sistemas desenvolvidos por esse grupo foram capazes de aprimorar a estabilidade do resveratrol, além de aumentar consideravelmente a sua solubilidade aquosa; algo que é esperado das nanopartículas produzidas no presente trabalho, devido às semelhanças com as que foram produzidas pelo grupo de Fang.

Além disso, espera-se que os sistemas nanoparticulados produzidos sejam capazes de aprimorar a permeabilidade cutânea do resveratrol, conforme observado

nos trabalhos de Aung (2021) (1), Fang (2016) (4), Pentek (2017) (12), Sharkawy (2020) (15) e seus respectivos colaboradores. Haja visto que a permeação do resveratrol foi aprimorada por diversos tipos de sistemas nanoparticulados com características diferentes, é provável que os sistemas produzidos na etapa prática do presente trabalho também sejam capazes de produzir efeitos similares, de preferência não apenas em relação ao resveratrol, mas também aos demais compostos fenólicos presentes no vinho.

Em relação ao emprego do vinho nos sistemas nanoestruturados, é importante ressaltar que se apresenta como uma escolha praticamente indispensável em virtude da presença de álcool na bebida, que é importante no processo de formação das nanopartículas por deslocamento de solvente. Além disso, a partir de vários trabalhos selecionados por meio da revisão integrativa, observou-se que os compostos fenólicos presentes no vinho apresentam considerável capacidade antioxidante, despigmentante e atividade inibitória de elastase, que são de grande valia no processo de combate ou prevenção ao envelhecimento cutâneo.

Adicionalmente, observou-se em alguns trabalhos, como nos produzidos por Khan e colaboradores (2019) (6) e Subedi e colaboradores (2017) (16), que é possível que as atividades do resveratrol sejam potencializadas por um efeito sinérgico com outras substâncias. Essa informação justifica por mais uma via o uso do vinho em cosméticos, uma vez que a bebida contém uma grande variedade de substâncias diferentes, ampliando a possibilidade de atuação sinérgica desses componentes entre si ou com o resveratrol.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concatenando as informações obtidas a partir da revisão de literatura e baseando-se nos parâmetros de tamanho médio e PDI das nanopartículas obtidas experimentalmente, é possível concluir que a aplicação de vinho em cosméticos anti-idade se constitui como uma possibilidade viável e inovadora, sobretudo aliada aos benefícios relacionados ao uso da nanotecnologia em cosméticos, que se mostra como uma estratégia inédita, ao considerarmos a produção de sistemas nanoestruturados a partir de vinho tinto, e garante maior estabilidade aos componentes ativos, melhor permeação cutânea e melhor entrega dessas substâncias aos sítios de ação.

As informações obtidas pela revisão foram condizentes com o conteúdo teórico apresentado nas seções introdutórias do presente trabalho. Esse fato reforça a confiabilidade das informações apresentadas, pois as mesmas foram obtidas por vias e de formas diferentes, em bancos de dados diferentes e, apesar disso, não foram detectadas divergências importantes em suas conclusões, algo que sugere robustez dos dados obtidos.

A revisão de literatura poderá servir como arcabouço teórico no avanço das etapas práticas iniciadas no presente trabalho, podendo ser explorados os diversos tipos de formulações analisadas nas publicações selecionadas, bem como as diversas fontes de compostos fenólicos, incluindo rejeitos da produção de vinho, que são bastante abundantes e apresentam baixo custo, por serem materiais usualmente destinados ao descarte.

8 PERSPECTIVAS

Como perspectiva futura, após a normalização das atividades laboratoriais no Campus Macaé, pretende-se realizar a otimização das formulações por meio de um planejamento fatorial; caracterização completa das nanopartículas obtidas (incluindo avaliação morfológica por microscopia eletrônica e potencial zeta); determinação do conteúdo de resveratrol presente nas formulações; avaliação da estabilidade das formulações; perfis de liberação e permeação *ex vivo* e incorporação dos sistemas nanoestruturados em bigéis, seguida da avaliação de irritabilidade *in vitro* e avaliação das propriedades sensoriais.

REFERÊNCIAS

- ALBERTONI, G.; SCHOR, N. Resveratrol desempenha importante papel no mecanismo de proteção na doença renal - mini-revisão. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, p. 106–114, mar. 2015.
- AMANO, H. et al. Telomere dysfunction induces sirtuin repression that drives telomere-dependent disease. **Cell metabolism**, v. 29, n. 6, p. 1274- 1290.e9, 4 jun. 2019.
- AMANO, H.; SAHIN, E. Telomeres and sirtuins: at the end we meet again. **Molecular & Cellular Oncology**, v. 6, n. 5, p. e1632613, 3 set. 2019.
- ANNA MALINOWSKA, M. et al. Grape Cane Extracts as Multifunctional Rejuvenating Cosmetic Ingredient: Evaluation of Sirtuin Activity, Tyrosinase Inhibition and Bioavailability Potential. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 9, 8 maio 2020.
- AUNG, N. N. et al. Enhancement of transdermal delivery of resveratrol using Eudragit and polyvinyl pyrrolidone-based dissolving microneedle patches. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102284, 1 fev. 2021.
- BABIZHAYEV, M. A. et al. Telomere Length is a Biomarker of Cumulative Oxidative Stress, Biologic Age, and an Independent Predictor of Survival and Therapeutic Treatment Requirement Associated With Smoking Behavior. **American Journal of Therapeutics**, v. 18, n. 6, p. e209, nov. 2011.
- BARNES, R. P.; FOUQUEREL, E.; OPRESKO, P. L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. **Mechanisms of Ageing and Development**, Molecular aspects of aging and longevity. v. 177, p. 37–45, 1 jan. 2019.
- BASSANI, V. L. et al. **Nanoestrutura compreendendo extratos vegetais, processo de produção de nanoestrutura compreendendo extratos vegetais e composições compreendendo as mesmas**. Depositante: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (BR/RS). BR nº PI 0805156-9 A2. Depósito: 20 nov. 2008. Publicação: 17 ago. 2010.
- BERMAN, A. Y. et al. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. **npj Precision Oncology**, v. 1, n. 1, p. 1–9, 25 set. 2017.
- BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Descritores em Ciências da Saúde. **Página inicial**. Disponível em: <<https://decs.bvsalud.org>>. Acesso em: 08 out. 2021.
- BRANDAU, R.; MONTEIRO, R.; BRAILE, D. M. Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 20, n. 1, p. VII–IX, mar. 2005.
- BRASIL. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de vigilância Sanitária. Resolução nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. **Diário Oficial da União: seção 1**, Brasília, DF, p.39, fev. 2015.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 2015. Regulamento dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **DOFC**. Brasília, DF, p. 12647, set. 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm>. Acesso em: 02 fev. 2022.

BUCKINGHAM, E. M.; KLINGELHUTZ, A. J. The role of telomeres in the ageing of human skin. **Experimental Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 297–302, 2011.

CARVALHO, E. L. S. et al. Chapter 15 Mucosal Delivery of Liposome–Chitosan Nanoparticle Complexes. In: **Methods in Enzymology**. Methods in Enzymology. [s.l.] Academic Press, 2009. v. 465p. 289–312.

CAVALCANTE, C. M. An institutional approach to the history of wine in Brazil. **BIO Web of Conferences**, v. 7, p. 03025, 2016.

CHAUDHRI, S. K.; JAIN, N. K. History of cosmetics. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 164, jul. 2009.

CHRISTIAN, P. et al. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behaviour in environmental media. **Ecotoxicology**, v. 17, n. 5, p. 326–343, jul. 2008.

COSME, F.; PINTO, T.; VILELA, A. Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Grape Juices: A Chemical and Sensory View. **Beverages**, v. 4, n. 1, p. 22, mar. 2018.

DANAEI, M. et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, p. 57, jun. 2018.

DANI, C.; ANDRADE JUNIOR, O. Conteúdo de trans-resveratrol em vinhos importados e nacionais comercializados no mercado brasileiro. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 10, n. 2, p. 170, 31 dez. 2019.

DAUDT, R. M.; EMANUELLI, J.; KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28–31, 2013.

DE MELLO, L. M. R. Vitivinicultura brasileira: panorama 2018. **EMBRAPA - Comunicado Técnico**, v. 210, p. 12, 2015.

DEGRAEUWE, A.; JACOBS, M.; HERMAN, A. Allergic contact dermatitis caused by resveratrol in a cosmetic cream. **Contact Dermatitis (01051873)**, v. 82, n. 6, p. 412–413, jun. 2020.

DEMETZOS, C. Application of Nanotechnology in Drug Delivery and Targeting. In: DEMETZOS, C. (Ed.). **Pharmaceutical Nanotechnology**. Singapore: Springer Singapore, 2016. p. 77–145.

EBSCO. **Página inicial**. Disponível em: <<https://www.ebsco.com>>. Acesso em: 21 jun. 2021.

EFFIONG, D. E.; UWAH, T. O.; JUMBO, E. U.; AKPABIO, A. E. Nanotechnology in Cosmetics: Basics, Current Trends and Safety Concerns — A Review, **Advances in Nanoparticles**, v. 9, p. 1–22, dez. 2019.

ESTREICHER, S. K. **WINE the past 7,400 years**. [s.l: s.n.]. v. 4

FANG, Q.; MA, C.; XIA, Q. Preparation and evaluation of trans-resveratrol NanoSolve. **Integrated Ferroelectrics**, v. 169, n. 1, p. 7–14, 12 fev. 2016.

FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; MAIBACH, H. I. Degenerative Changes in Aging Skin. In: FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; MAIBACH, H. I. (Eds.). . **Textbook of Aging Skin**. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. p. 1–18.

FEHÉR, J.; LENGYEL, G.; LUGASI, A. The cultural history of wine - theoretical background to wine therapy. **Open Medicine**, v. 2, n. 4, p. 379–391, 1 dez. 2007.

FIGUEIRAS, T. S.; NEVES-PETERSEN, M. T.; PETERSEN, S. B. Activation Energy of Light Induced Isomerization of Resveratrol. **Journal of Fluorescence**, v. 21, n. 5, p. 1897–1906, set. 2011.

FUJITA, Y.; YAMASHITA, T. Sirtuins in Neuroendocrine Regulation and Neurological Diseases. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 778, 2018.

GALLO, R. et al. Scutellaria baicalensis extract: a novel botanical allergen in cosmetic products? **Contact Dermatitis (01051873)**, v. 75, n. 6, p. 387–388, dez. 2016.

GILCHREST, B. A.; ELLER, M. S.; YAAR, M. Telomere-Mediated Effects on Melanogenesis and Skin Aging. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 14, n. 1, p. 25–31, 1 ago. 2009.

Global market value for natural/organic cosmetics and personal care in 2018-2027. Disponível em: <<https://www.statista.com/statistics/673641/global-market-value-for-natural-cosmetics/>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

GOYAL, R. et al. Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 240, p. 77–92, 28 out. 2016.

JASTROCH, M. et al. Mitochondrial proton and electron leaks. **Essays in biochemistry**, v. 47, p. 53–67, 2010.

JOSE, C. et al. Polymeric Lipid Hybrid Nanoparticles: Properties and Therapeutic Applications. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 35, n. 6, p. 555–588, 2018.

KHAN, I.; SAEED, K.; KHAN, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 7, p. 908–931, 1 nov. 2019.

KHAN, M. et al. The Resveratrol Rice DJ526 Callus Significantly Increases the Lifespan of *Drosophila* (Resveratrol Rice DJ526 Callus for Longevity). **Nutrients**, v. 11, n. 5, 29 abr. 2019.

KITADA, M.; KOYA, D. Renal Protective Effects of Resveratrol. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. e568093, 28 nov. 2013.

KOSMADAKI, M. G.; GILCHREST, B. A. The role of telomeres in skin aging/photoaging. **Micron**, Morphological and functional changes in aging skin. v. 35, n. 3, p. 155–159, 1 abr. 2004.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. e162750, 29 dez. 2013.

KWON, S.-H. et al. Depigmenting Effect of Resveratrol Is Dependent on FOXO3a Activation without SIRT1 Activation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1213, 7 jun. 2017.

LANE, N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1666, p. 20140344, 19 abr. 2015.

LEAL, C. et al. Potential application of grape (*Vitis vinifera* L.) stem extracts in the cosmetic and pharmaceutical industries: Valorization of a by-product. **Industrial Crops and Products**, v. 154, p. 112675, out. 2020.

LIPPI, G.; FRANCHINI, M.; GUIDI, G. C. Red wine and cardiovascular health: the "French Paradox" revisited. **International Journal of Wine Research**, v. 2, p. 1–7, 19 jan. 2010.

LOHANI, A.; VERMA, A.; JOSHI, H.; YADAV, N.; KARKI, N. Nanotechnology-Based Cosmeceuticals. **ISRN Dermatology**, v. 2014, p. 1–14, 2014.

ŁOPACIUK, A.; ŁOBODA, M., Global Beauty Industry Trends in The 21st Century, *in: Management, Knowledge and Learning International Conference*, Zadar, Croácia: [s.n.], jun. 2013.

MARKOSKI, M. M. et al. Molecular Properties of Red Wine Compounds and Cardiometabolic Benefits. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 9, p. 51–57, 2 ago. 2016.

MARTINS, P. P.; NICOLETTI, M. A. Polifenóis no vinho: resveratrol e seus benefícios. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 4, p. 216–225, 27 dez. 2016.

MATHIOWITZ, E. **Encyclopedia of controlled drug delivery**. New York: John Wiley & Sons, 1999.

MATOS, L.; GOUVEIA, A. M.; ALMEIDA, H. Resveratrol Attenuates Copper-Induced Senescence by Improving Cellular Proteostasis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 3793817, 2017.

MCGOVERN, P. E. et al. Neolithic resinated wine. **Nature**, v. 381, n. 6582, p. 480–481, jun. 1996.

MCGUINNESS, D. et al. Sirtuins, Bioageing, and Cancer. **Journal of Aging Research**, v. 2011, p. e235754, 30 jun. 2011.

MICHAN, S.; SINCLAIR, D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. **The Biochemical journal**, v. 404, n. 1, p. 1–13, 15 mai. 2007.

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 385, n. 1, p. 113–142, 29 jan. 2010.

MU, L.; SPRANDO, R. L. Application of Nanotechnology in Cosmetics. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 8, p. 1746–1749, 2010.

MUHAMMAD, A. Efficiency of Boolean Search strings for Information Retrieval. **American Journal of Engineering Research**, v. 6, p. 216–222, 25 nov. 2017.

NAHAR, M.; HASAN, W.; RAJAK, R.; JAT, D. Oxidative Stress and Antioxidants: an overview. **International Journal of Advanced Research and Review**, v. 2, n. 9, p. 110–119, 2 set. 2017.

NEUBERT, R. H. H. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 1, p. 1–2, 1 jan. 2011.

OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 36–44, mar. 2015.

OLIVEIRA, L. B. A. et al. Cosmetic Potential of a Liotropic Liquid Crystal Emulsion Containing Resveratrol. **Cosmetics**, v. 4, n. 4, p. 54, dez. 2017.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, p. e47, 29 dez. 2016.

PEIXOTO, C. M. et al. Grape pomace as a source of phenolic compounds and diverse bioactive properties. **Food Chemistry**, v. 253, p. 132–138, jul. 2018.

PENTEK, T. et al. Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 22, n. 1, 14 jan. 2017.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. DAS G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 4, p. 146–152, 2012.

PISOSCHI, A. M. et al. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 209, p. 112891, 1 jan. 2021.

PMC - NCBI. **Página inicial**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

POLJŠAK, B.; DAHMANE, R. Free Radicals and Extrinsic Skin Aging. **Dermatology Research and Practice**, v. 2012, p. e135206, 29 fev. 2012.

Portal Periódicos CAPES. **Página inicial**. Disponível em: <<http://www-periodicos-capes-gov-br.ezl.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 30 jun. 2021.

PROESTOS, C.; BAKOGIANNIS, A.; KOMAITIS, M. Determination of Phenolic Compounds in Wines. **International Journal of Food Studies**, v. 1, n. 1, 18 abr. 2012.

PROTAS, J. F. DA S.; CAMARGO, U. A.; MELLO, L. M. R. DE. A Viticultura brasileira: realidade e perspectivas. **SIMPÓSIO MINEIRO DE VITICULTURA E ENOLOGIA**, p. 17–32, 2002.

REICHERT, S.; STIER, A. Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review. **Biology Letters**, v. 13, n. 12, p. 20170463, 31 dez. 2017.

ROBINSON, K.; MOCK, C.; LIANG, D. Pre-formulation studies of resveratrol. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 41, n. 9, p. 1464–1469, set. 2015.

ROCHA, V. et al. In vitro cytotoxicity evaluation of resveratrol-loaded nanoparticles: Focus on the challenges of in vitro methodologies. **Food and Chemical Toxicology**, v. 103, p. 214–222, maio 2017.

ROSE, M. R. **Evolutionary biology of aging**. New York: Oxford University Press, 1991.

SÁNCHEZ-GÓMEZ, R. et al. A potential use of vine-shoot wastes: The antioxidant, antifungal and phytotoxic activities of their aqueous extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 97, p. 120–127, mar. 2017.

SANTOS, B. A. C. DOS. Compostos voláteis e qualidade dos vinhos secos jovens varietal cabernet sauvignon produzidos em diferentes regiões do Brasil. 2006.

ScienceDirect. **Página inicial**. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 18 jun. 2021.

SÉFORA-SOUSA, M.; DE ANGELIS-PEREIRA, M. C. Mecanismos moleculares de ação anti-inflamatória e antioxidante de polifenóis de uvas e vinho tinto na aterosclerose. **Revista Brasileira de Plantas Medicináveis**, v. 15, p. 617–626, 2013.

SHARKAWY, A. et al. Enhancing trans-resveratrol topical delivery and photostability through entrapment in chitosan/gum Arabic Pickering emulsions. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 147, p. 150–159, 15 mar. 2020.

SILVA, C. G. et al. Photochemical and photocatalytic degradation of trans-resveratrol. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 12, n. 4, p. 638–644, 2013.

SILVA, W. J. M. DA; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 3, p. 441–451, 2011.

SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis; Porto Alegre: Editora da UFSC; Editora da UFRGS, 2007.

SINGH, R.; LILLARD, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and molecular pathology**, v. 86, n. 3, p. 215–223, jun. 2009.

SOUTO, E. B.; SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A. Preparação de nanopartículas poliméricas a partir de polímeros pré-formados: parte II. **Polímeros**, v. 22, p. 101–106, 2012.

STIER, A. et al. Starting with a handicap: effects of asynchronous hatching on growth rate, oxidative stress and telomere dynamics in free-living great tits. **Oecologia**, v. 179, n. 4, p. 999–1010, dez. 2015.

STRAMBEANU, N. et al. Nanoparticles: Definition, Classification and General Physical Properties. **Nanoparticles' Promises and Risks**. p. 3–8, 1 jan. 2015.

SUBEDI, L. et al. Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 8379539, 2017.

SUGIMOTO, M.; YAMASHITA, R.; UEDA, M. Telomere length of the skin in association with chronological aging and photoaging. **Journal of Dermatological Science**, v. 43, n. 1, p. 43–47, 1 jul. 2006.

SUMBY, K. M.; GRBIN, P. R.; JIRANEK, V. Microbial modulation of aromatic esters in wine: Current knowledge and future prospects. **Food Chemistry**, v. 121, n. 1, p. 1–16, 1 jul. 2010.

TERRAL, J.-F. et al. Evolution and history of grapevine (*Vitis vinifera*) under domestication: new morphometric perspectives to understand seed domestication syndrome and reveal origins of ancient European cultivars. **Annals of Botany**, v. 105, n. 3, p. 443–455, mar. 2010.

TIMACO, A. C. E. Impacto de diferentes tempos de maceração na qualidade físico-química e aceitação de vinhos 'Syrah' produzidos no Vale do São Francisco. **JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA EMBRAPA SEMIÁRIDO**, v. 8, p. 321–327, 2013.

TIWARI, J. N.; TIWARI, R. N.; KIM, K. S. Zero-dimensional, one-dimensional, two-dimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced electrochemical energy devices. **Progress in Materials Science**, v. 57, n. 4, p. 724–803, 1 maio 2012.

TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**, v. 26, n. 1, p. 37–46, 1 fev. 2017.

VACCARI, N. F. DE S.; SOCCOL, M. C. H.; IDE, G. M. Compostos fenólicos em vinhos e seus efeitos antioxidantes na prevenção de doenças. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v. 8, n. 1, p. 71–83, 2009.

VALDES, A. M. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. **The Lancet**, v. 366, n. 9486, p. 662–664, 20 ago. 2005.

VATAVUK-SERRATI, G. et al. Efeitos da suplementação de resveratrol sobre fatores de risco cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 88–93, 1 mar. 2019.

VERT, M. et al. Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). **Pure and Applied Chemistry**, v. 84, n. 2, p. 377–410, 11 jan. 2012.

VITAL, T. Vitivinicultura no Nordeste do Brasil: situação recente e perspectivas. **Revista Econômica do Nordeste**, v. 40, n. 3, p. 499–524, 2009.

WANG, X.-B. et al. Resveratrol-induced augmentation of telomerase activity delays senescence of endothelial progenitor cells. **Chinese Medical Journal**, v. 124, n. 24, p. 4310–4315, dez. 2011.

WONG, J. et al. The Potential Translational Applications of Nanoparticles in Endodontics. **International journal of nanomedicine**, v. 16, p. 2087–2106, 9 mar. 2021.

ZHANG, J. et al. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. **Ageing Research Reviews**, v. 25, p. 55–69, 1 jan. 2016.

ZHAO, R.-Z. et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 44, n. 1, p. 3–15, 1 jul. 2019.

ZIELIŃSKA, A. et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 16, p. E3731, 15 ago. 2020.

ZUPANČIČ, Š.; LAVRIČ, Z.; KRISTL, J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 93, p. 196–204, jun. 2015.