

Projeto de Intervenção Profissional II

O Papel do Estresse Oxidativo na Melanogênese e o Uso do Resveratrol no Controle do Melasma

Marciele Terezinha Bock¹, Camila Borges Polesso².

Resumo

O melasma é uma condição estética recorrente, agravada pela exposição à radiação ultravioleta (UV), que promove estresse oxidativo e ativa a melanogênese. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) compromete o funcionamento dos melanócitos, intensificando a hiperpigmentação. Esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo investigar os efeitos da radiação UV e do estresse oxidativo na disfunção do melasma, bem como analisar o potencial terapêutico do resveratrol como agente cosmético. Estudos indicam que a aplicação tópica do resveratrol, especialmente na forma nanoencapsulada, potencializa os efeitos clareadores e antienvelhecimento, com boa tolerabilidade e baixa toxicidade.

Palavras-chave: “Hiperpigmentação”, “Estresse oxidativo”, “Radiação ultravioleta”, “Antioxidantes”, “Resveratrol”.

1. Introdução

O melasma afeta cerca de 1% da população geral, mas sua prevalência pode ser significativamente maior, variando entre 9% e 50% em grupos considerados de alto risco como mulheres com idade média entre 20 e 30 anos ou acima dos 40 anos, especialmente aquelas com fototipos III e IV de Fitzpatrick (OGBECHIE-GODEC *et al.*, 2017). Na América Central e do Sul, estima-se que entre 4% e 10% dos pacientes que procuram atendimento dermatológico apresentam essa condição. O distúrbio é mais comum em mulheres em idade fértil, sendo que, no Brasil, a média de início dos sintomas ocorre por volta dos 28 anos (DA FONSECA SANCHE *et al.*, 2024)

A Hiperpigmentação é uma resposta protetora à exposição à radiação ultravioleta. Apenas a UVB, com o comprimento de onda que varia entre (290-320nm), e a, UVA com o comprimento de onda que varia entre (320-400nm), têm a capacidade de atingir a superfície terrestre e causar danos à pele e à saúde (VALEJO COELHO *et al.*, 2016). A radiação UVB, sobrepõe-se ao espectro de absorção do DNA o que o torna capaz de causar danos diretos à estrutura genética, já a radiação UVA por não ser absorvida diretamente pelo DNA gera estresse oxidativo, promovendo a

¹ Acadêmica do Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética da Universidade de Caxias do Sul.

² Docente do Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética da Universidade de Caxias do Sul.

produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) intercelulares por meio de reações fotoquímicas (RYTER, Stefan W. *et al.*, 2007).

A produção excessiva de EROs e a alteração na produção e distribuição de melanina nos melanócitos, devido à exposição prolongada à radiação UV, estão entre os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento de condições como o melasma, que é uma forma de hiperpigmentação. O melasma é um distúrbio comum adquirido de hipermelanose focal, resultante da hiperatividade da melanina na epiderme e derme, em áreas mais expostas como a face e prevalente mais em mulheres, principalmente aquelas na idade reprodutiva. Outros fatores como genética, sensibilidade a hormônios, gravidez, e também alguns medicamentos podem influenciar no desenvolvimento (DA FONSECA SANCHE *et al.*, 2024).

Há diversos tratamentos e ativos seguros, todavia, existe um alto índice de reincidência. Hoje no mercado encontramos um polifenol natural com efeito antioxidante extraído de mais de 70 espécies de plantas como a da casca da uva, frutas vermelhas, romã e até de nozes, conhecido como resveratrol (SHAITO, Abdullah *et al.*, 2020). O resveratrol atua inibindo a enzima tirosinase, tem potencial na inibição da melanogênese, processo responsável pela formação da melanina e reduz a expressão de proteínas como TRP-1, TRP-2 e MITF (Na, JUNG-I *et al.*, 2019).

2. Objetivo

Investigar, por meio de revisão da literatura, os efeitos da radiação ultravioleta (UV) e do estresse oxidativo sobre a pele na disfunção do melasma, bem como analisar o potencial terapêutico do resveratrol como agente cosmético.

3. Materiais e métodos

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, com o objetivo de reunir e analisar publicações científicas relevantes relacionadas ao tema proposto. O desenvolvimento da pesquisa ocorreu nos meses de Março a Junho através da busca de artigos científicos, nas bases de dados Google acadêmico e PubMed, na língua portuguesa e inglesa. Os critérios de pesquisa foram refinados no período de 2010 a 2025 e os termos utilizados foram “melasma”, “radiação UVA e UVB”, “resveratrol” e “hiperpigmentação da pele”. A partir disso foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos. Os critérios de inclusão levaram em consideração publicações com relevância acerca do tema desta revisão. Dessa forma, foram excluídas teses, dissertações e artigos que não estavam disponíveis integralmente e que não se relacionavam com propósito deste estudo. Embora o recorte temporal adotado tenha sido de 2015 a 2025, um artigo publicado em 2010 foi incluído por apresentar conteúdo relevante e fundamentação teórica significativa para a compreensão do tema.

4. Melasma

O melasma é um distúrbio comum adquirido de hipermelanose focal, resultante da hiperatividade do melanócito e do depósito de melanina na epiderme e derme como resposta fotoprotetora à exposição à radiação UV em áreas mais expostas como a face. Embora o melasma esteja interligado mais a exposição solar, outros fatores podem estar relacionados com o seu desenvolvimento como genética, sensibilidade a hormônios, gravidez e alguns medicamentos. Diversos estudos identificaram que os fototipos III e IV de Fitzpatrick em mulheres são mais prevalentes ao desenvolverem o melasma. Clinicamente, o melasma se apresenta como manchas planas sem relevos em tamanhos variados, assimétricos em tons marrom claro e marrom

acinzentado, e pode ser classificado como epidérmico, dérmico ou misto (DA FONSECA SANCHE *et al.*,2024).

O melasma epidérmico distribui o pigmento de forma regular em uma coloração acastanhada e se encontra nas camadas superficiais, principalmente na camada basal. Já o melasma dérmico tem uma distribuição irregular com coloração cinza-azulada instalado em melanófagos, macrófagos que fagocitam a melanina na derme papilar. Já no melasma misto encontramos ambas as características presentes, o que é o mais frequente (MACEDO J. R. B., 2019).

O melasma pode se manifestar em diferentes áreas do rosto, sendo classificado de acordo com a sua localização. O tipo centrofacial é o mais comum, acometendo regiões como testa, nariz, bochechas, queixo e lábio superior. Já o padrão malar afeta especialmente as laterais das bochechas. O mandibular é caracterizado pelo surgimento de manchas na linha da mandíbula inferior. Além dessas formas, existe o melasma extra facial, que é menos frequente e geralmente aparece em regiões fora do rosto. Ele costuma surgir em mulheres em idade mais avançada, especialmente após a menopausa. Um estudo indicou que 81% das pacientes com esse tipo de melasma estavam menopausadas, com média de idade de 56,7 anos no momento do diagnóstico (DA FONSECA SANCHE *et al.*,2024).

Jiang *et al.* (2017) realizaram uma pesquisa com seis pacientes diagnosticados com melasma moderado a grave, aplicando um questionário contendo treze perguntas relacionadas à autoestima, interação social, relacionamentos e autorreflexão. Todos os pacientes relataram que o melasma impactou negativamente sua vida em algum momento. A maioria expressou sentimentos de diminuição da autoestima e evitação de atividades ao ar livre, como andar de bicicleta, correr e ir à piscina principalmente pelo medo de piora com a exposição solar. Alguns pacientes relataram que optaram pelo melasma em suas costas ao invés da face, onde é visto todos os dias o que impacta o emocional diariamente, além de ter alguns conflitos internos que são intensificados por conta de comentários de terceiros como família e parceiros (as).

4.1 Melanogênese

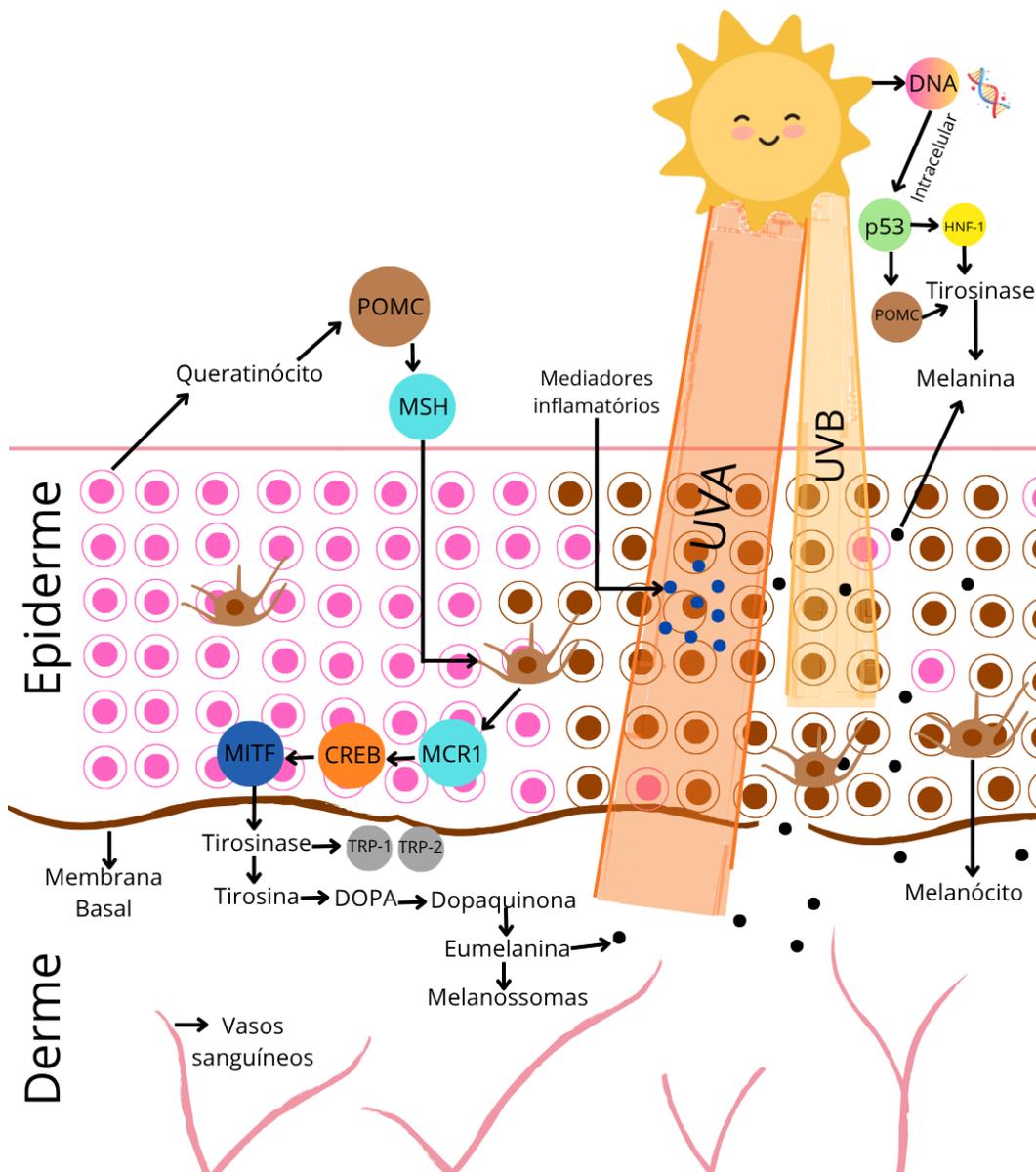
Na epiderme das áreas afetadas, os melanócitos estão mais ativos, ou seja, produzem mais pigmento, mas sem aumentar em número, também apresentam maior tamanho, mais melanossomas e prolongamentos celulares mais extensos, que facilitam a distribuição do pigmento para outras células da pele, como os queratinócitos. Já na Derme há incidência de ruptura na camada basal, aumento de metaloproteinases de matriz (MMPs 2 e MMPs 9) que degradam o colágeno e facilitam a chegada dos melanócitos na derme, por esta razão o melasma dérmico e misto tem o seu tratamento mais desafiador (*Da Fonseca Sanches et al.*,2024).

Diversas vias e estímulos estão envolvidos na melanogênese. A pele recebe a radiação ultravioleta, que estimula os queratinócitos a liberarem o hormônio estimulante de melanócitos (α-MSH), que atinge os melanócitos e se liga ao receptor melanocortina 1 (MCR 1) levando ao aumento da produção de melanina. Outra via induzida pela radiação UV quebra a proopiomelanocortina (POMC) no α-MSH e no hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esses hormônios estimulam o MC1-R desencadeando uma cascata de sinalização resultando nos níveis elevados de Adenosina Monofosfato Cíclico (AMPc). Como consequência, ocorre a fosforilação da proteína cAMP response Element-Binding protein (CREB), que atua ativando a expressão do gene Fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), um fator essencial para produção de

melanina (Rajanala *et al.*, 2019).

Após danos induzidos por UVB, a proteína p53 promove a transcrição do gene da (POMC) de forma independente, também regulando positivamente a transcrição do fator nuclear 1- alfa do hepatócito (HNF-1 α), que está associado ao aumento da expressão da tirosinase, consequentemente, a produção de melanina. As proteínas relacionadas a tirosinase 1 e 2 (TYRP1 e TYRP2) atuam junto à tirosinase como enzimas essenciais que catalisam a conversão da di-hidroxifenilalanina (DOPA). A expressão dessas enzimas é regulada pelo fator de transcrição MITF, considerado um elemento central no controle da melanogênese, como observado na figura 1(Lara Ali, Firas Al Niimi, 2025).

Figura 1 - Processo da melanogênese



Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

4.1.1 Melanina

O termo “melanina” foi introduzido em 1840 pelo químico sueco Berzelius, para descrever pigmentos encontrados em animais com coloração escura. Desde então, passou a ser amplamente utilizado para nomear diferentes tipos de pigmentos naturais de tonalidade preta ou marrom escura, independentemente de suas propriedades químicas específicas. No organismo humano, as melaninas desempenham diversas funções essenciais, como proteção contra a radiação UV, neutralização de radicais livres, regulação térmica, pigmentação da pele e participação em processos neurobiológicos. As melaninas são classificadas, principalmente, em dois grupos: eumelanina e feomelanina. A eumelanina é um pigmento de cor preta a castanho-escura, formado a partir da tirosina ou da L-DOPA, passando por intermediários como o 5,6-dihidroxi-indol. Já a feomelanina também se origina da tirosina ou da L-DOPA, porém com a presença da L-cisteína, o que resulta em estruturas contendo enxofre, como os monômeros de benzotiazina e benzotiazol. Esse tipo de melanina possui coloração que varia do vermelho escuro ao amarelo, sendo mais comum em pessoas ruivas (Paulin, João V. *et al*, 2021).

O tratamento do melasma necessita ser sistêmico e contínuo tendo como principal objetivo o clareamento gradual das manchas e a prevenção do surgimento de novas hiperpigmentações. Dentre as abordagens terapêuticas mais utilizadas, destacam-se os peelings químicos com substâncias como ácido tranexâmico, mandélico, kójico, glicólico, láctico, ascórbico e arbutin, que atuam inibindo a atividade dos melanócitos e o transporte e a transferência da melanina para os queratinócitos. Além disso, recursos como microagulhamento, lasers têm se mostrado eficazes. Já o uso de fotoprotetores é indispensável, assim como a aplicação de tratamentos tópicos, muitas vezes combinados, que potencializam os resultados e contribuem para a manutenção dos efeitos obtidos (BORGES, Maysa Coelho, 2021).

4.2 Radiação UV

A radiação ultravioleta (UV) é dividida em três categorias: UVA, UVB e UVC (MADDALENO *et al.*, 2021). No entanto, apenas os tipos UVA e UVB conseguem atingir a superfície terrestre, sendo responsáveis tanto por efeitos benéficos quanto prejudiciais à saúde e à pele (VALEJO COELHO *et al.*, 2016).

A exposição à radiação UV está associada à síntese de vitamina D. Estudos transversais mostram uma correlação entre baixos níveis dessa vitamina e alterações no metabolismo da glicose, como hiperglicemia, resistência à insulina e maior risco de desenvolvimento da diabetes tipo 2 (SONG *et al.*, 2013). Também associada com melanoma benigno e maligno e hiperpigmentações (Lindqvist *et al.*, 2022).

A hiperpigmentação é uma resposta protetora à exposição à radiação ultravioleta. A radiação UVB, sobrepõe-se ao espectro de absorção do DNA o que o torna capaz de causar danos diretos à estrutura genética, já a radiação UVA por não ser absorvida diretamente pelo DNA, gera estresse oxidativo, promovendo a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) intracelulares por meio de reações fotoquímicas (MIOT, L. D. B. *et al.*, 2009).

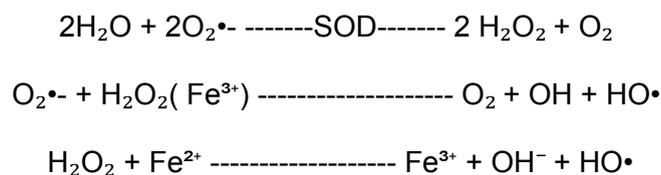
A exposição solar, no entanto, não se limita aos raios ultravioleta, a luz visível (LV) também é capaz de atingir profundamente a pele e contribuir para o agravamento das hiperpigmentações (KWON, 2019). Ainda assim, o papel da fotoproteção relacionada à luz visível não está completamente esclarecido, sendo que os protetores atuam principalmente na proteção UV sem considerar de forma sistemática a LV como um agente agravante da pigmentação (LAKHDAR H. *et al.*, 2007; CASTANEDO-CAZARES JP *et al.*, 2014).

4.3 Espécies reativas de oxigênio e antioxidantes

A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) faz parte do processo fisiológico. No entanto, também podem ser produzidas por outros meios. Em sua maioria, são subprodutos provenientes do oxigênio (O₂) e podem ser radicais livres ou não, como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), o radical ânion superóxido (O₂•-) e o radical hidroxila (HO•), resultam de uma transformação incompleta do oxigênio, facilitando a formação de radicais livres (VELLOSA *et al.*, 2021).

O ânion superóxido (O₂•-) é um radical livre, é uma das principais fontes de sua produção é a mitocôndria. A enzima superóxido dismutase (SOD) catalisa a dismutação de duas moléculas de superóxido em peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e oxigênio (O₂). Entre os radicais livres, o hidroxila é o mais nocivo ao ser humano, é gerado de diversas maneiras, sendo a mais importante a reação de *Haber-Weiss-Fenton* que se transforma em duas etapas: a primeira reação que ocorre entre o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio na presença do íon férrico (Fe³⁺) como catalisador e a segunda, ocorre entre o íon ferroso (Fe²⁺) reagindo com o H₂O₂, gerando íon férrico (Fe³⁺), íon hidroxila (OH⁻) e o radical hidroxila (HO•), altamente reativo, como ilustrado na figura 2 (GUIJA-GUERRA, H. .; GUIJA-POMA, E., 2023).

Figura 2 - Fórmula Molecular do ânion superóxido, óxido nítrico e radical hidroxila.



As ERO podem ser produzidas de forma endógena por estruturas como a mitocôndria, os peroxissomos, a NADPH oxidase, o citocromo P-450 e a xantina oxidase, ou por fatores externos (exógenos) como radiação UV, infecções, poluição e outros agentes oxidantes (VELLOSA, *et al.*, 2021). Esse desequilíbrio resulta em estresse oxidativo, responsável por provocar danos celulares na pele (GUIJA-GUERRA, H. .; GUIJA-POMA, E., 2023). Tais danos estão associados à imunossupressão e ao envelhecimento precoce cutâneo (Gálvez MV., 2010).

Estudos comprovaram a ligação entre o estresse oxidativo e o funcionamento da pele (Bickers, D.R.; Athar, M., 2006). Compreende-se que a pele atua como barreira protetora e está diariamente exposta a danos como clima, poluição e radiação, que estimulam a geração de radicais livres (Poljšak, B.; Dahmane, R., 2012). Quando há um aumento excessivo na produção dessas espécies reativas ou uma redução na capacidade dos sistemas antioxidantes em neutralizá-las, que leva ao estresse oxidativo (DIZDAROGLU *et al.*, 2002). Esse desequilíbrio, além de acelerar o envelhecimento cutâneo, também pode desencadear ou intensificar processos

inflamatórios na pele (KWACK *et al.*, 2022).

De acordo com Cabanellos e Angeli (2024), as espécies reativas de oxigênio (ERO) são responsáveis por danos aos ácidos graxos poli-insaturados presentes na pele, levando à peroxidação lipídica um dos principais mecanismos envolvidos no envelhecimento cutâneo. Essa ação oxidativa sobre os tecidos justifica a crescente busca por substâncias antioxidantes capazes de prevenir tais danos e desacelerar o processo de envelhecimento

Antioxidantes são moléculas que atuam contra o estresse oxidativo, impedindo ou reduzindo os danos causados por radicais livres. Eles podem agir neutralizando essas espécies reativas, prevenindo sua formação ou reparando os danos celulares já causados (Gálvez MV, 2010). Muitos cosméticos disponíveis hoje no mercado incorporam antioxidantes em suas formulações com o objetivo de diminuir os sinais do envelhecimento precoce. Estudos analisam os efeitos protetores contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo causado pela radiação UV (Wang SQ, Balagula Y e Osterwalder U, 2010).

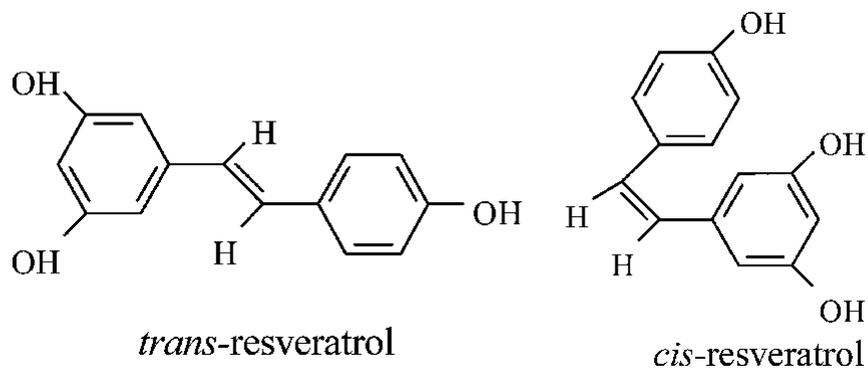
Além do uso tópico de antioxidantes, a adoção de um estilo de vida saudável também exerce influência significativa na prevenção do estresse oxidativo cutâneo. Fatores como alimentação balanceada, prática regular de exercícios físicos, sono adequado e consumo de vitaminas antioxidantes (como C e E) estão associados à melhora da função mitocondrial, à redução da inflamação e à preservação do colágeno dérmico. Esses hábitos favorecem não apenas a saúde geral, mas também contribuem diretamente para uma pele mais jovem, hidratada e resistente aos danos oxidativos causados pela radiação UV e outros agentes externos (CABANELLOS, Queli Defaveri Varela; ANGELI, Valeria Weiss., 2024).

4.4 Resveratrol

Polifenóis são substâncias naturais presentes em frutas, vegetais e sementes, conhecidas por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomodulatórias. Alguns estudos mostraram seu potencial ação no combate à inflamação, estresse oxidativo, danos ao DNA e supressão da resposta imune, induzidos pela radiação UV (Wang SQ, Balagula Y e Osterwalder U., 2010).

O resveratrol (3,4',5-tri-hidroxi-trans-estilbeno) é um polifenol natural encontrado principalmente em uvas vermelhas e seus derivados. Como observado na figura 3, sua estrutura molecular é composta por dois anéis fenólicos ligados por uma ponte de etileno, formando dois isômeros geométricos: o isômero trans e o isômero cis (FIDALGO *et al.*,2022). O trans-resveratrol é uma isoforma mais estável, considerada mais ativa no organismo e encontrada comercialmente, o que não ocorre com o cis-resveratrol, composto instável e não usualmente encontrado para venda, podendo ser obtido a partir de trans-resveratrol, presença de luz solar ou radiação, altas temperaturas e baixo pH (PALADINli *et al.*,2020).

Figura 3 - Molécula do resveratrol



Estudos comprovaram um importante papel como agente terapêutico, quimiopreventivo em diversas doenças. O resveratrol atua no combate ao desenvolvimento do câncer ao inibir a proliferação de células cancerígenas (BUHRMANN *et al.*, 2016). Sua ação cardioprotetora está relacionada ao aumento da expressão do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), promovendo maior produção de óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador (XIA *et al.*, 2013). Além disso, demonstrou eficácia na melhora da sensibilidade à insulina e no controle do diabetes tipo 2 (CHEN *et al.*, 2018).

4.4.1 Resveratrol no controle do melasma

No contexto da pigmentação cutânea, o resveratrol atua como um inibidor direto da enzima tirosinase, funcionando como um substrato alternativo, e também como inibidor indireto, por interferir na transcrição e regulação pós-transcricional desta enzima. Além de sua ação antioxidante, o resveratrol tem demonstrado potencial na inibição da melanogênese, processo responsável pela formação de melanina. Ele atua bloqueando sinais celulares como o α -MSH, reduzindo a expressão de proteínas como TRP-1, TRP-2 e MITF, fatores essenciais na síntese de melanina, o que contribui para o clareamento de hiperpigmentações, como o melasma (Na, Jung-Im *et al.*, 2019).

O resveratrol aplicado topicamente pode penetrar e acumular-se na pele. Para melhorar a absorção cutânea do resveratrol, diferentes sistemas de nanoencapsulação têm sido empregados. Entre eles, destacam-se os lipossomas, niossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs), nanoemulsões, nanopartículas poliméricas e dendrímeros. Os lipossomas e niossomas são estruturas vesiculares compostas por bicamadas lipídicas e núcleo aquoso. Já as SLNs, NLCs e nanoemulsões são formuladas com lipídios, formando nanocarreadores com núcleos lipofílicos (Lin, Ming-Hsien *et al.*, 2021).

Montenegro *et al.* (2017) investigaram a capacidade de hidratação cutânea promovida por diferentes tipos de nanocarreadores SLNs, NLCs e nanoemulsões todos contendo 1% de resveratrol. Os diâmetros médios das partículas foram de 46 nm para as SLNs, 26 nm para as NLCs e 27 nm para as nanoemulsões. Os sistemas foram incorporados à hidrogéis e aplicados no antebraço de 12 voluntários saudáveis durante o período de uma semana. Observou-se um aumento na hidratação da pele com todos os tipos de nanocarreadores, com a seguinte ordem: a: SLNs, seguidas por NLCs e, por último, as nanomulsões. Se observou maior grau de cristalinidade nos SLNs do que nos outros nanossistemas, o que levou a um melhor efeito de oclusão.

Após a penetração, o resveratrol sofre glucuronidação e permanece detectável no plasma por mais tempo, ao contrário da administração oral, na qual o composto é rapidamente

metabolizado, reduzindo sua eficácia sistêmica (Na, Jung-Im *et al.*,2019). No entanto já foi observado, que por atuar tanto como inibidor quanto como substrato da enzima tirosinase, o resveratrol apresenta um risco teórico de induzir leucodermia. Esse risco se baseia no fato de que alguns agentes hipopigmentados, ao funcionarem como substratos da tirosinase, podem ser oxidados em ortoquinonas citotóxicas, provocando danos aos melanócitos (NISHIGORI, Chikako *et al.*,2015). Apesar disso, o resveratrol não demonstrou toxicidade para essas células e, ao contrário, mostrou-se eficaz na proteção contra o estresse oxidativo induzido pela radiação UV. Dessa forma, embora o risco teórico exista, os dados disponíveis indicam que o resveratrol é seguro, com baixa probabilidade de causar esse efeito adverso na prática (Na, Jung-Im *et al.*,2019).

Na cosmetologia, o resveratrol é utilizado em concentrações recomendadas de 0,1% a 1%, com pH ideal entre 3 a 7. Valores de pH mais elevados ou a presença de agentes oxidantes fortes podem levar à descoloração dos produtos cosméticos (KOSTIC, Antonia, 2023). O Oxiresveratrol é um derivado do Resveratrol, com efeitos antioxidantes mais potentes, apresentou maior inibição da oxidação da L-tirosina catalisada pela tirosinase (IC₅₀ = 52,7 µM) do que no composto original (IC₅₀ > 100 µM) (Boo YC.,2019). É encontrado em diversas plantas, como *Morus alba*, sua atividade antioxidante reduzindo o estresse oxidativo e as reações inflamatórias (LEE, H. S. *et al.*, 2015).

Estudos *in vivo* e ensaios clínicos relacionados à atividade clareadora e antienvhecimento do resveratrol estão sendo feitos. Em um modelo com suínos da península de Yucatán de pele escura, a aplicação tópica de 1% de resveratrol, duas vezes ao dia, cinco dias por semana, durante oito semanas, promoveu um clareamento cutâneo visível, sem sinais de irritação ou efeitos adversos observáveis. Em outro experimento, realizado com suínos da península de Yucatán de pele clara, o bronzeamento foi induzido por exposição à dose eritematosa mínima de radiação UVB, aplicada uma vez ao dia em três dias alternados. Nesse modelo, a aplicação tópica de 1% de resveratrol, uma vez ao dia por duas semanas, imediatamente após cada exposição à radiação e também nos dias sem exposição, resultou em redução significativa da deposição de pigmento induzida por UVB (LIN, C. B. *et al.*,2002).

Estudos recentes analisaram os efeitos do resveratrol (Res) e do resveratrol encapsulado em nanolipossomas (Res-NLPs) sobre o envelhecimento cutâneo e a hiperpigmentação. Um dos trabalhos foi realizado utilizando um modelo de pele 3D desenvolvido *in vitro*, que apresenta características bioquímicas e estruturais semelhantes à pele humana *in vivo* (Randall *et al.*, 2018). Nesse estudo, tanto o Resveratrol quanto o Res-NLPs demonstraram eficácia na redução dos danos associados ao envelhecimento, com resultados mais expressivos no grupo tratado com Resveratrol nanoencapsulado. O tratamento com essa formulação resultou em maior deposição de colágeno tipo I e IV na pele, indicando melhor regeneração da matriz dérmica (Zhang, Xinchao *et al.*, 2023). No que se refere ao clareamento da pele, o resveratrol demonstrou inibir a atividade da enzima tirosinase, reduzindo a produção de melanina (LABERGE, Gregory S. *et al.*, 2020).

Os efeitos quantitativos após 14 e 28 dias mostraram que o grupo tratado com Res-NLPs apresentou redução no índice de rugas de 8,9% e 16,3%, respectivamente, e no índice de melanina de 6,5% e 13,2%. Já o grupo tratado com resveratrol apresentou reduções menores: 4,6% e 10,1% nas rugas, e 4,9% e 8,4% na melanina. Esses dados evidenciam que a nanotecnologia potencializou os efeitos do resveratrol, tanto no antienvhecimento quanto no clareamento cutâneo (Zhang, Xinchao *et al.*, 2023).

O resveratrol demonstrou ser um potente antioxidante *in vitro*, neutralizando espécies reativas de oxigênio e radicais livres sintéticos, como 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH) e 2,2'-azobis(2-amidinopropano) di-hidroclorato (AAPH) que são radicais livres sintéticos utilizados para avaliar a capacidade antioxidante de substâncias. Sua atividade antioxidante é muito superior à de compostos como coenzima Q10-idebenona, conforme evidenciado pelo teste Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) utilizado para medir a capacidade antioxidante. Além disso, mostrou-se eficaz na capacidade de prevenir a peroxidação lipídica e a oxidação de proteínas, com atividade antioxidante (95%) superior à da vitamina E (65%) e da vitamina C (37%) (RATZ-ŁYKO, Anna; ARCT, Jacek.,2019)

Há uma baixa biodisponibilidade oral do resveratrol (SHAUTO, Abdullah *et al.*, 2020). Devido à sua rápida eliminação do organismo, torna-se difícil manter os níveis terapêuticos adequados na corrente sanguínea (PARK, Eun-Jung; PEZZUTO, John M., 2015). O resveratrol é um composto rapidamente absorvido no intestino e metabolizado no fígado, sendo majoritariamente eliminado de 70 a 98% pela urina ou fezes em até 24 horas. Estudos indicam que sua ingestão matinal está associada a maior biodisponibilidade. No entanto, indivíduos com disfunções hepáticas ou renais, ou que façam uso de medicamentos que interfiram nesses sistemas, podem apresentar respostas diferentes à administração oral do composto. Além disso, é essencial que os produtos contendo resveratrol sejam protegidos da exposição ao oxigênio e à radiação ultravioleta durante a produção e o armazenamento, a fim de preservar sua biodisponibilidade (Alves ACL, Reis CP e Fitas M ,2015). Ensaio clínico indicam que a administração de 450 mg diários de resveratrol é considerada segura para indivíduos com cerca de 60 kg (MOON, Randall T. *et al.*,2004). Por outro lado, doses a partir de 1000 mg por dia podem interferir no metabolismo de fármacos, atuando como inibidores das isoenzimas do citocromo P450, como CYP3A4, CYP2C9 e CYP2D6, ao mesmo tempo em que promovem a ativação da CYP1A2, o que pode alterar a farmacocinética de medicamentos utilizados em conjunto (DETAMPEL, Pascal *et al.*, 2012).

Suplementos disponíveis para consumo geralmente utilizam doses orais diárias entre 100 mg e 250 mg, apesar da ausência de uma recomendação precisa sobre a dosagem ideal (PALADINI *et al.*, 2020).

De forma interessante, alguns estudos relatam que o consumo materno de resveratrol pode exercer efeitos benéficos em gestações humanas com complicações (DARBY, Jack RT *et al.*, 2019). A substância tem sido amplamente investigada em modelos experimentais com roedores como possível agente terapêutico em diferentes distúrbios gestacionais, como pré-eclâmpsia (PE), diabetes mellitus gestacional (DMG), restrição de crescimento fetal (RCF), resistência à insulina e dislipidemia (RAMLI, I. *et al.*,2023). Apesar dos resultados promissores, os mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos ainda não são completamente compreendidos (LACERDA, Diego Cabral *et al.*, 2023). Durante a gestação, um estudo experimental com macacos japoneses avaliou os efeitos da suplementação de resveratrol durante a gestação. No experimento, doses de 0,2, 0,5 e 1,0 mg de resveratrol diluídas em 5 mL foram aplicadas por infusão intravenosa. Os resultados demonstraram efeitos positivos na saúde materna, como redução do peso corporal, melhora na tolerância à glicose, aumento do fluxo sanguíneo na artéria uterina e diminuição da inflamação placentária, além da redução na deposição hepática de triglicerídeos no feto. No entanto, também foi observada uma elevação de 42% na massa pancreática fetal, indicando que, apesar dos benefícios maternos, placentários e hepáticos, o resveratrol pode provocar alterações preocupantes e ainda pouco compreendidas no

Tabela 4 – Estudos sobre os efeitos do resveratrol

Autor (ano)	Objetivo do estudo	Modelo experimental	Forma de Uso do Resveratrol	Resultados Observados
Lin <i>et al.</i> (2002)	Estudar efeito do resveratrol em bronzeamento induzido por UVB	In vivo (suínos da península de Yucatán de pele escura)	Tópico (1% resveratrol, 2x/dia)	Clareamento visível sem efeitos adversos; redução de pigmento induzido por UVB
Moon <i>et al.</i> (2004))Detampel <i>et al.</i> (2012)	Segurança / interações medicamentosas	Ensaio clínico em humanos	Oral 450 – 1000 mg dia	450 mg/dia seguro (\approx 60 kg); \geq 1000 mg/dia inibe CYP3A4/2C9/2D6, ativa CYP1A2
Roberts <i>et al.</i> (2014)	Avaliar efeitos maternos e fetais do resveratrol em gestação	In vivo (primatas japoneses)	Intravenoso	Redução de peso, inflamação placentária e triglicerídeos hepáticos; aumento da massa pancreática fetal
Montenegro <i>et al.</i> (2017)	Avaliar hidratação cutânea promovida por diferentes nanocarreadores contendo resveratrol	In vivo (12 voluntários saudáveis)	Tópico - Hidrogel com SLNs, NLCs e nanoemulsões	Maior hidratação com SLNs; boa absorção e efeito oclusivo
Na, Jung-Im <i>et al.</i> (2019)	Analisar a ação hipopigmentado e antioxidante do resveratrol	In vitro e revisão	Tópico	Inibição da tirosinase, TRP-1, TRP-2 e MITF. Potencial clareador e antioxidante
Ratz-Lyko; Arct (2019)	Avaliar ação antioxidante comparada do resveratrol	In vitro	Tópico	Maior capacidade antioxidante que vitaminas C e E; potente neutralizador de radicais
Boo (2019)	Comparar resveratrol e oxiresveratrol	In vitro	Tópico	Oxiresveratrol tem IC50 menor e maior ação antioxidante e despigmentante

Shaito <i>et al.</i> (2020) / Park & Pezzuto (2015)	Biodisponibilidade oral	Revisão	Oral 100–250 mg (suplementos)	Absorção rápida; metabolismo hepático; eliminação 70–98 % em 24 h
Lin <i>et al.</i> (2021)	Avaliar bioatividades de derivados naturais do resveratrol na pele	Revisão	Tópico	Ação antioxidante, anti-inflamatória e clareadora
Zhang <i>et al.</i> (2023)	Comparar resveratrol livre e nanoencapsulado em pele 3D	In vitro (modelo 3D)	Tópico (Res vs Res-NLPs)	Redução de rugas e melanina; maior eficácia com nanoencapsulado

4.5 Prevenção do melasma

A fotoproteção é essencial para todos os tratamentos prescritos, pois existe uma série de mecanismos bioquímicos implicados nas alterações desenvolvidas por exposições aos raios UVA e UVB no corpo humano (MEDEIROS *et al.*, 2016).

O protetor solar se evidencia como principal método de prevenção, mas infelizmente, em sua maioria é utilizado de forma inadequada, implicando na sua eficácia (SANTOS, 2016). Atualmente, a maioria dos protetores solares não contempla de forma eficaz a proteção contra a luz visível, o que pode comprometer o tratamento de disfunções pigmentares como o melasma (CASTANEDO-CAZARES JP. *et al.*, 2014). Hoje na cosmética encontramos diversos tipos de protetores, entre eles, estão os inorgânicos (físicos), orgânicos (químicos) e o oral (MEDEIROS *et al.*, 2016). Os filtros físicos têm em sua composição óxido de zinco e dióxido de titânio, oferecendo proteção estendida contra a luz visível, diferentemente dos filtros químicos, cuja proteção é limitada à radiação UV. Dessa forma, o conhecimento das alterações provocadas pela LV é essencial para uma proteção solar adequada no melasma.

O fotoprotetor oral apresenta vantagens como a conveniência e facilidade de uso, além de oferecer proteção uniforme a todo o corpo, incluindo regiões de difícil aplicação tópica, como o couro cabeludo. Seu desempenho não é afetado por suor, vestuário, água ou outras condições externas, e pode apresentar maior aceitabilidade por parte dos pacientes, uma vez que não necessita de reaplicações frequentes como os protetores tópicos (SONTHALIA, 2015; NOVICK *et al.*, 2015)

5. Considerações Finais

O melasma é uma afecção estética de caráter crônico e recidivante que exige tratamento contínuo e medidas preventivas a longo prazo. Seu impacto vai além da hiperpigmentação cutânea, influenciando diretamente o bem-estar e a autoestima dos pacientes, especialmente das mulheres. Por isso, o tratamento deve considerar tanto fatores internos quanto externos para alcançar maior eficácia terapêutica.

O resveratrol, é um composto polifenólico com diversas propriedades benéficas à saúde, tem sido investigado no tratamento do melasma, por ser um excelente antioxidante, contribuindo na inibição do estresse oxidativo, atua no controle da melanogênese ao inibir a enzima tirosinase e

a expressão das proteínas TRP-1 e TRP-2, atua bloqueando sinais celulares como o α -MSH, fatores essenciais na síntese de melanina. Em seu uso oral mostrou ter eficácia na ação terapêutica, prevenção quimioterápica e cardioprotetora em diversas doenças.

No entanto, ainda são necessários mais estudos científicos que explorem aspectos como a concentração ideal, o pH adequado e a porcentagem segura e eficaz para o uso tópico diário. Dessa forma, é fundamental avançar nas pesquisas para estabelecer protocolos baseados em evidências, garantindo segurança e resultados consistentes.

Com base na literatura analisada, conclui-se que a radiação UV e o estresse oxidativo exercem influência direta na fisiopatologia do melasma, e que o resveratrol se apresenta como uma alternativa promissora no tratamento tópico, especialmente por seu potencial antioxidante e clareador.

6. Referências

ALI, Lara; AL NIAIMI, Firas. Pathogenesis of melasma explained. *International Journal of Dermatology*, 2025.

BALOGH, Tatiana Santana et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais brasileiros de Dermatologia*, v. 86, p. 732-742, 2011.

BOO, Yong Chool. Human skin lightening efficacy of resveratrol and its analogs: from in vitro studies to cosmetic applications. *Antioxidants*, v. 8, n. 9, p. 332, 2019.

BORGES, Maysa Coelho. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. *Health of Humans*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 8–19, 2021. DOI: 10.6008/CBPC2674-6506.2021.001.0002. Disponível em: <https://sapientiae.com.br/index.php/healthofhumans/article/view/CBPC2674-6506.2021.001.0002>. Acesso em: 6 maio. 2025.

BRAND, Rhonda M. et al. Targeting mitochondrial oxidative stress to mitigate UV-induced skin damage. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 920, 2018.

DA FONSECA SANCHES, M. H.; ABRAHÃO MELO, A. C.; EDUARDO REAL FERNANDES, C.; CARLA DE GODOY COSTA, G. Melasma: Epidemiologia, patogênese, apresentação clínica e diagnóstico. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 1580–1597, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p1580-1597. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3887>. Acesso em: 11 abr. 2025.

FIDALGO, Javier; BARROS, Ana Novo; CASAS, Ana. Resveratrol: A Promising Antiaging Agent for Cosmetic Skin Treatments. In: *Resveratrol-Recent Advances, Application, and Therapeutic Potential*. IntechOpen, 2022.

GUIJA-GUERRA, Henry; GUIJA-POMA, Emílio. Radicais livres e sistema antioxidante. *Horiz. Med.*, Lima, v. 2, e2158, abr. 2023. Disponível em <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2023000200013&lng=es&nrm=iso>. acesso em 22 de maio de 2025. Epub 30-Mayo-2023. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2023.v23n2.12>.

Jiang, J et al. "The effect of melasma on self-esteem: A pilot study." *International journal of women's*

dermatology vol. 4,1 38-42. 8 Dec. 2017, doi:10.1016/j.ijwd.2017.11.003

kercher, D., Girardi, B., & Viero, F. (2023). Alternativas terapêuticas para o tratamento do melasma: revisão de literatura. *Revista Terra & Cultura: Cadernos De Ensino E Pesquisa*, 39(76), e2575. Recuperado de <http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2575/2591>

KWON,S.H.,Na,J.I.,Choi,J.Y.,Park,K.C.Melasma:Updatesandperspectives.*ExpDermatol*.n.28,v.6,pa gs.704-708,2019doi:10.1111/exd.13844.

Lin, Ming-Hsien et al. "The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin." *Journal of food and drug analysis* vol. 29,1 15-38. 15 Mar. 2021, doi:10.38212/2224-6614.1151

LINDQVIST, Pelle G.; EPSTEIN, Elisabeth; LANDIN-OLSSON, Mona. Sun exposure-hazards and benefits. *Anticancer research*, v. 42, n. 4, p. 1671-1677, 2022.

Marko, Monika, and Rafał Pawliczak. "Resveratrol and Its Derivatives in Inflammatory Skin Disorders-Atopic Dermatitis and Psoriasis: A Review." *Antioxidants (Basel, Switzerland)* vol. 12,11 1954. 2 Nov. 2023, doi:10.3390/antiox12111954

MONTENEGRO, Lucia et al. Resveratrol-loaded lipid nanocarriers: Correlation between in vitro occlusion factor and in vivo skin hydrating effect. *Pharmaceutics*, v. 9, n. 4, p. 58, 2017.

MOON, Randall T. et al. WNT and β -catenin signalling: diseases and therapies. *Nature reviews genetics*, v. 5, n. 9, p. 691-701, 2004.

NA, Jung-Im et al. Resveratrol como agente hipopigmentante tópico multifuncional. *Revista internacional de ciências moleculares*, v. 20, n. 4, p. 956, 2019.

NOVICK, Rachel et al. Factors that influence sunscreen application thickness and potential preservative exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*,v. 31, n. 4, p. 12-23, 2015.

PALADINI, Andreia Medeiros; LOPES, Talita Durante; MACHADO, Karina Elisa. Benefícios do resveratrol como ativo cosmético na prevenção do envelhecimento cutâneo. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 32, n. 4, p. 319-328, 2020.

PAULIN, João V. et al. Melanina, um pigmento natural multifuncional. *arXiv preprint arXiv:2107.12481*, 2021.

Ramli I, Posadino AM, Giordo R, Fenu G, Fardoun M, Iratni R, Eid AH, Zayed H, Pintus G. Efeito do resveratrol na gravidez, complicações pré-natais e alterações estruturais associadas à gravidez. *Antioxidantes*. 2023; 12(2):341. <https://doi.org/10.3390/antiox12020341>

RATZ-ŁYKO, Anna; ARCT, Jacek. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: A review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 21, n. 2, p. 84-90, 2019.

RYTER, Stefan W. et al. Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, v. 9, n. 1, p. 49-89, 2007.

SONTHALIA, Sidharth. Polypodium leucotomos: The latest "oral sunscreen" on the block. *Pigment International*, v.2, n. 2, p. 104-107, 2015.

TUFFI, L. C.; GARCIA, C. E. R. Propriedades do resveratrol em pesquisas clínicas e na indústria

alimentícia / Resveratrol properties in clinical research and food industry. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 35067–35076, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-156. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/11259>. Acesso em: 29 maio. 2025.

VELLOSA, JCR; BIAVATTI, M.; FRANÇA, PCO; DE MELLO, BJ; DE ALMEIDA, AC; BUENO, GE Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte / Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. Revista Brasileira de Desenvolvimento, [S. l.], v. 1, pág. 10152–10168, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n1-688. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/23823>. Acesso em: 19 maio. 2025

CABANELLOS, Queli Defaveri Varela; ANGELI, Valeria Weiss. Capítulo 13: Estresse oxidativo e envelhecimento cutâneo. In: BRANCO, Cátia dos Santos (org.). *Radicais livres* [recurso eletrônico]: nem tão radicais, nem tão livres. Caxias do Sul, RS: Educs, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.18226/9786558073949>. Acesso em: 09 jul. 2025.