

FACULDADE DA SAÚDE E ECOLOGIA HUMANA

**UTILIDADE TERAPÊUTICA DO RESVERATROL COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER: uma revisão
narrativa.**

Vespasiano

2023

LÍVIA ADAMI PARREIRA DE ALMEIDA
MARIA LUÍSA CIRÍACO LIMA
PAULA KARINI BARROS DISCACCIATI
RODRIGO ENGLER DUTRA

**UTILIDADE TERAPÊUTICA DO RESVERATROL COMO
COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER: uma revisão
narrativa.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a
Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina

Orientadora: Profa. Soraia Aparecida da Silva

**Vespasiano
2023**

U89 Utilidade terapêutica do Resveratrol como coadjuvante no tratamento do câncer: uma revisão sistemática. /Lívia Adami Parreira de Almeida... [et al.]. – Vespasiano, 2023.

13f.

Orientadora: Soraia Aparecida da Silva.

Trabalho de conclusão de curso (Medicina) – Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH, 2023.

Outros autores: Maria Luísa Ciríaco Lima, Paula Karini Barros Discacciati, Rodrigo Engler Dutra.

1. Câncer. 2. Resveratrol. I. Almeida, Lívia Adami Parreira de. II. Lima, Maria Luísa Ciríaco. III. Discacciati, Paula Karini Barros. IV. Dutra, Rodrigo Engler. V. Faculdade da Saúde e Ecologia Humana. VI. Título.

CDD 616.994

Bibliotecária responsável: Denise Cristina de Castro – CRB6/1941.

FOLHA DE APROVAÇÃO

LÍVIA ADAMI PARREIRA DE ALMEIDA

MARIA LUÍSA CIRÍACO LIMA

PAULA KARINI BARROS DISCACCIATI

RODRIGO ENGLER DUTRA

UTILIDADE TERAPÊUTICA DO RESVERATROL COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DO CÂNCER: uma revisão narrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade da Saúde e Ecologia Humana como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

FASEH 2023

Vespasiano 2023

Profª. Soraia Aparecida da Silva (Orientadora) – FASEH

Prof.FulanodeTal–INSTITUIÇÃO

Prof.FulanodeTal–INSTITUIÇÃO

AGRADECIMENTO

À nossa orientadora, a professora Soraia Aparecida da Silva, gostaríamos de expressar sincera gratidão pela sua orientação, apoio e dedicação durante todo o processo de elaboração deste trabalho. Sua vasta experiência e conhecimento na área de Clínica Médica e Medicina Baseada em Evidência foram fundamentais para o nosso sucesso. Suas sugestões, críticas construtivas e paciência foram essenciais para que pudéssemos aprimorar nosso trabalho e alcançar nossos objetivos acadêmicos. Suas palavras de encorajamento e sua orientação atenciosa nos deram confiança para enfrentar os desafios e superar as dificuldades encontradas no caminho. Sua postura profissional, comprometimento e dedicação em nos orientar foram excepcionais e são dignos de reconhecimento. Agradeço por todos os seus esforços e nos ter inspirado a ir além de nossas capacidades. Saiba que, graças à sua ajuda e orientação, aprendemos muito e estamos prontos para enfrentar os desafios que virão em nossa trajetória profissional. Mais uma vez, muito obrigado por tudo

o que você fez por nós.

RESUMO

O câncer é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e, apesar dos avanços na medicina, ainda representa um grande desafio no tratamento para a saúde pública. O resveratrol, um composto encontrado em várias plantas, tem sido amplamente estudado por seu potencial terapêutico no tratamento do câncer. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica recente sobre o uso do resveratrol no tratamento do câncer. Foi realizada uma busca na literatura, utilizando os descritores "Resveratrol e Câncer" nas bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane, incluindo artigos em língua inglesa e portuguesa. A pesquisa foi realizada entre os períodos de 10 de agosto de 2022 a 10 de maio de 2023. Foram identificados 4.482 artigos em língua inglesa, dos quais foram selecionados 56 artigos que dispunham de acesso liberado, se enquadraram como estudo de metanálise, revisão sistemática de literatura e ensaio clínico, e se limitavam às publicações entre 2011 e 2023. Por fim, foram selecionados 11 artigos que se relacionaram diretamente com o tema. Os estudos revisados sugeriram que o resveratrol apresenta propriedades antitumorais em diversos tipos de câncer. Além disso, o resveratrol pode atuar em diferentes fases do desenvolvimento do câncer, inibindo a proliferação celular, induzindo a apoptose e suprimindo a angiogênese. Outros estudos também apontam que o resveratrol pode melhorar a eficácia da quimioterapia e radioterapia, reduzindo os efeitos colaterais desses tratamentos. A revisão narrativa da literatura realizada neste trabalho sugere que o resveratrol pode apresentar potencial terapêutico no tratamento do câncer, atuando em diferentes fases do desenvolvimento da doença e melhorando a eficácia dos tratamentos convencionais. No entanto, são necessários estudos clínicos em humanos para confirmar esses resultados e definir a dosagem e forma de administração mais adequadas. O resveratrol pode representar uma opção terapêutica promissora no tratamento do câncer.

Palavras-chave:

Câncer.

Resveratrol.

ABSTRACT

Cancer is a disease that affects millions of people around the world and, despite advances in medicine, it still represents a major challenge in terms of treatment for public health. Resveratrol, a compound found in several plants, has been widely studied for its therapeutic potential in treating cancer. In this context, this work aims to review the recent scientific literature on the use of resveratrol in the treatment of cancer. A literature search was performed, using the descriptors "Resveratrol and Cancer" in the Pubmed, Scielo and Cochrane databases, including articles in English and Portuguese. The research was carried out between the periods of August 10, 2022 to May 10, 2023. A total of 4,482 articles in English were identified, of which 56 articles were selected that had free access, which were classified as a meta-analysis study, a systematic review of literature and clinical trial, and were limited to publications between 2011 and 2023. Finally, 11 articles were selected that were directly related to the theme. The reviewed studies suggested that resveratrol has antitumor properties in several types of cancer. Furthermore, resveratrol may act at different stages of cancer development, inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis and suppressing angiogenesis. Other studies also point out that resveratrol can improve the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy, reducing the side effects of these treatments. The narrative review of the literature carried out in this work suggests that resveratrol may have therapeutic potential in the treatment of cancer, acting at different stages of the disease's development and improving the effectiveness of conventional treatments. However, clinical studies in humans are needed to confirm these results and define the most appropriate dosage and form of administration. Resveratrol may represent a promising therapeutic option in the treatment of cancer.

Keywords:

Cancer.

Resveratrol.

SUMÁRIO

1 9

2 10

3 11

4 13

5 165

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e, apesar dos avanços da medicina, ainda representa um desafio para os profissionais de saúde. Nesse contexto, o Resveratrol, um polifenol encontrado em algumas plantas, tem sido estudado como uma possível opção terapêutica para o tratamento do câncer. Embora alguns estudos tenham demonstrado que o Resveratrol pode ter propriedades anticancerígenas, a falta de evidências robustas sobre sua eficácia tem sido uma questão importante a ser abordada (ALMEIDA;VAZ-DA-SILVA, 2019;HOWELLSet al., 2011).

O resveratrol tem sido amplamente investigado em estudos in vitro e em modelos animais, demonstrando uma ampla gama de efeitos benéficos, como a inibição da proliferação celular, indução da apoptose, supressão da angiogênese e modulação de vias de sinalização celular relacionadas ao câncer. Além disso, estudos epidemiológicos e pré-clínicos sugerem que o resveratrol pode estar associado à redução do risco de diversos tipos de câncer, incluindo câncer de mama, cólon, próstata e pulmão (LI; LI; LIN, 2018; YANG et al., 2013).

No entanto, a eficácia do resveratrol como agente anticancerígeno ainda é objeto de debate na literatura científica. Alguns estudos relatam resultados promissores, indicando que o resveratrol possui atividade anticâncer significativa, enquanto outros estudos não conseguiram reproduzir esses efeitos ou até mesmo encontraram efeitos contrários (SMOLIGA; BAUR; HAUSENBLAS, 2011).

Essas contradições podem ser atribuídas a uma série de fatores, como diferenças metodológicas entre os estudos, variações na dosagem e tempo de exposição ao resveratrol, heterogeneidade dos tipos de câncer estudados e a complexidade do próprio câncer, que envolve múltiplas vias de sinalização celular. Além disso, as propriedades farmacocinéticas do resveratrol, como sua baixa biodisponibilidade e rápida metabolização, também podem influenciar seus efeitos observados.

Dessa forma, torna-se necessário realizar uma revisão narrativa para avaliar de forma abrangente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia do resveratrol como agente

anticancerígeno. Essa revisão irá analisar os estudos existentes, considerando suas metodologias, resultados e possíveis limitações, com o objetivo de fornecer uma visão mais clara sobre o potencial terapêutico do resveratrol no tratamento do câncer.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de investigar o papel do resveratrol no tratamento do câncer. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane. Os descritores utilizados foram "Resveratrol" e "Câncer". Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos. A pesquisa considerou apenas artigos publicados entre os anos de 2011 e 2023, em língua inglesa e portuguesa, que abordassem o tema proposto. Foram incluídos artigos de meta-análise, revisão sistemática de literatura e ensaio clínico, uma vez que esses tipos de estudos fornecem uma síntese abrangente e confiável das evidências disponíveis.

A busca inicial retornou um total de 56 artigos nas bases de dados selecionadas. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 45 artigos que não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. As razões para exclusão incluíram estudos que não abordavam diretamente o tema proposto, publicações fora do período estabelecido e idioma diferente de inglês ou português. Após a seleção inicial, os artigos remanescentes foram lidos na íntegra para análise mais detalhada. A partir da leitura e análise dos artigos selecionados, foram extraídos os dados relevantes, incluindo informações sobre os objetivos do estudo, métodos utilizados, população de estudo, intervenção com resveratrol, desfechos avaliados e principais resultados encontrados.

A síntese dos resultados foi realizada de forma sistemática, destacando as principais conclusões de cada estudo incluído. Quando apropriado, foi feita uma análise qualitativa e/ou quantitativa dos dados para identificar tendências e padrões consistentes na literatura revisada. É importante ressaltar que esta revisão sistemática possui limitações inerentes, incluindo a dependência dos estudos disponíveis nas bases de dados selecionadas e a possibilidade de viés de publicação. No entanto, a abordagem metodológica rigorosa adotada permite uma avaliação sistemática e imparcial das evidências disponíveis sobre o

tema em questão.

3 RESULTADOS

Os artigos Moutabian et al. (2022) e Wu et al. (2022) abordam o uso do resveratrol no tratamento do câncer colorretal. Ambos são revisões sistemáticas que exploram os efeitos terapêuticos do resveratrol e sua potencial aplicação na quimioterapia do câncer colorretal. No entanto, há diferenças significativas nos enfoques e objetivos de cada artigo.

Moutabian et al. (2022) têm como objetivo realizar uma revisão sistemática dos efeitos terapêuticos do resveratrol em combinação com o 5-fluorouracil (medicamento já utilizado como quimioterápico) durante o tratamento do câncer colorretal (CCR). A revisão incluiu 17 estudos e concluiu que a co-administração de resveratrol e 5-fluorouracil apresenta como efeito sinérgico, um potencial terapêutico na inibição do crescimento tumoral, com evidências de atividade apoptótica e anti-inflamatória.

Segundo Moutabian et al. (2022), nos estudos com um grupo de camundongos com CCR tratados somente com 5-FU enquanto o outro grupo recebeu a combinação, observou-se alguns resultados desta sinergia: aumento da inibição da proliferação celular, redução expressivas no tamanho e no volume do tumor em camundongos tratados com a combinação, em ambos os grupos houve interrupção nas fases S do ciclo celular das células HCT-116, e, em relação às alterações histológicas os tecidos do cólon possuíam menos células inflamatórias, mais epitélio de superfície intacto, entretanto, diminuição grave da densidade vascular.

Já Wu et al. (2022) tiveram como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o potencial terapêutico do resveratrol durante a quimioterapia do câncer colorretal em camundongos. A revisão incluiu 10 estudos para identificar os estudos que avaliaram a eficácia do resveratrol na melhoria da eficácia da quimioterapia e redução dos efeitos colaterais e concluiu que o resveratrol pode aumentar a eficácia da quimioterapia, reduzindo a resistência a medicamentos e melhorando a resposta imunológica contra as células tumorais.

O artigo de Agbele et al. (2020) avalia a proteção contra danos em tecidos normais causados pela radiação ionizante. Os autores examinaram estudos que investigaram o papel do resveratrol na prevenção da toxicidade induzida pela radiação. Sabendo que um dos principais mecanismos de resistência das células cancerosas à radioterapia é a autofagia. Eles observaram que através da inibição da mTOR, uma proteína quinase que desempenha um papel importante na regulação do crescimento celular e na resposta imune, o resveratrol demonstrou combater a autofagia em células de câncer de mama e próstata. Entretanto, a dose radioprotetora ideal do resveratrol ainda precisa ser elucidada, uma vez que o estudo também demonstrou que uma determinada dose do medicamento ao mesmo tempo que possui um efeito radioprotetor eficaz para o câncer de mama, pode não ser tão eficaz em outros tecidos.

O estudo de Fischer et al. (2018) também se concentra na proteção contra danos causados pela radiação ionizante e destaca que o resveratrol apresenta propriedades antioxidantes e apoptóticas. Quanto às propriedades antioxidantes, são mediadas por sua capacidade de eliminar radicais livres e promover a atividade de antioxidantes como glutathione, superóxido dismutase e catalase. Já a apoptose é induzida pelo resveratrol pela regulação positiva da sinalização de CD95-CD95L e ativação da caspas e em células HL60 humanas. A indução da parada do ciclo celular na fase G0/G1 foi observada de maneira específica da concentração e do tecido. Apesar de algumas expectativas, o resveratrol não aumentou o reparo do DNA. Além disso, seu efeito na síntese de DNA ainda precisa ser esclarecido.

O estudo Souza e Ferreira (2022) avaliou os efeitos do resveratrol nas células cancerígenas. Eles analisaram estudos pré-clínicos e clínicos que avaliaram que o resveratrol tem a capacidade de oferecer diversos benefícios, tais como prevenir mutações na proteína p53, que é encontrada em cerca de 60% dos tumores, combater os radicais livres, reduzir o processo de envelhecimento prematuro e impedir a formação de tumores em órgãos como o estômago, fígado, mamas e sistema linfático. Em situações em que o câncer já está presente, o resveratrol pode reduzir o crescimento do tumor e ter a capacidade de eliminar as células cancerosas (Souza & Ferreira, 2022). No quesito quimioterápico, ele tem como alvo alguns componentes das vias de sinalização intracelular, como interruptores tumorais angiogênicos e metastáticos, mediadores pró-inflamatórios e reguladores de sobrevivência e apoptose celular, modulando um conjunto distinto de fatores de transcrição.

Nome Autores	Tipo de estudo	Modelo	Tipo de Câncer
Agbele, A.T. et al.	Revisão Sistemática	1 clínico 7 In vitro e 25 In vivo (camundongos e cél. humanas e cél. animais)	Câncer de mama e de próstata
FISCHER, N.; SEO, EJ.; EFFERTH, T.	Revisão Sistemática	Estudos com cél. humanas e cél. animais	Não especificado
LIN, M.H. et al.	Artigo de Revisão	Estudos in vitro e in vivo (cél. humanas e cél. animais)	Câncer de pele
MOUNTABIAN, H. et al.	Revisão Sistemática	Camundongos	Câncer colorretal
SOUZA, G.N.B.; FERREIRA, J.C.S.	Revisão Sistemática	Estudos in vitro e in vivo (cél. humanas e cél. animais)	Não especificado
WU, X.Y. et al.	Revisão Sistemática	Camundongos	Câncer colorretal

Tabela 1. Sumário dos artigos incluídos na revisão narrativa.

4 DISCUSSÃO

O resveratrol, de acordo com a literatura revisada, mostra potencial como coadjuvante no tratamento do câncer. Alguns autores favoráveis a essa abordagem incluem Moutabian et al. (2022) e Wu et al. (2022), que investigaram o uso de resveratrol em combinação com 5-fluorouracil no tratamento do câncer colorretal, destacando suas atividades oxidantes, apoptóticas e anti-inflamatórias. Esses estudos sugerem que o resveratrol pode ter efeitos terapêuticos promissores no contexto do tratamento do câncer.

Por outro lado, é importante destacar que a literatura também apresenta estudos que apontam limitações e contradições em relação ao uso do resveratrol no tratamento do câncer. Por exemplo, Fischer et al. (2018) discutem a prevenção de danos causados pela

radiação e mencionam que os efeitos protetores do resveratrol contra danos teciduais induzidos por radiação ainda precisam ser investigados mais profundamente.

Além dos efeitos terapêuticos do resveratrol no tratamento do câncer, outros achados importantes foram identificados nos estudos revisados. Lin et al. (2021) exploraram as atividades do resveratrol e de seus derivados naturais na pele, fornecendo informações sobre seu potencial antioxidante e anti-inflamatório, bem como seus efeitos benéficos na cicatrização e envelhecimento cutâneo. Esses resultados sugerem que o resveratrol pode ter aplicações terapêuticas em diversas áreas, além do câncer.

Outros autores também abordaram a importância do resveratrol na proteção contra danos causados pela radiação. Agbele et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática sobre a proteção contra danos teciduais induzidos pela radiação e destacaram o potencial do resveratrol como um agente radioprotetor.

É importante reconhecer os limites do presente estudo, que se trata de uma revisão da literatura. Embora essa abordagem permita uma visão abrangente das evidências científicas disponíveis, há algumas limitações a serem consideradas. Por exemplo, a revisão depende da disponibilidade e qualidade dos estudos incluídos, bem como de possíveis vieses de publicação e heterogeneidade nos métodos e resultados dos estudos revisados. Além disso, é importante ressaltar que a revisão não incluiu pesquisas primárias originais, limitando-se a analisar os estudos existentes.

O trabalho de revisão da literatura é fundamental para fornecer uma visão geral das evidências científicas disponíveis sobre determinado assunto. No caso específico do resveratrol e seu potencial terapêutico no tratamento do câncer, essa revisão ajuda a compilar os resultados de diferentes estudos e a identificar lacunas na literatura existente. Com base nesses resultados, sugere-se a realização de mais pesquisas, como estudos clínicos controlados, para investigar os efeitos do resveratrol em diferentes tipos de câncer e em diferentes estágios da doença. Além disso, é importante explorar as formas de melhorar a biodisponibilidade e a eficácia do resveratrol, bem como identificar possíveis interações com outros medicamentos utilizados no tratamento do câncer.

5 CONCLUSÃO

Após a análise dos estudos sobre o uso do resveratrol no tratamento do câncer, podemos concluir que, apesar de apresentar alguns resultados promissores em experimentos *in vitro* e em animais, a eficácia dessa substância ainda não foi comprovada em estudos clínicos em humanos. Além disso, a maioria dos estudos realizados apresentam limitações metodológicas e divergências nos resultados. Portanto, é necessário que sejam realizados mais estudos para avaliar a eficácia do resveratrol no tratamento do câncer em humanos, para que possamos ter mais segurança e embasamento científico ao utilizar essa substância no combate à doença. Enquanto isso é importante que os pacientes busquem tratamentos comprovadamente eficazes e que sigam as orientações médicas.

REFERÊNCIAS

AGBELE, A.T. et al. Protection against ionizing radiation-induced normal tissue damage by resveratrol: a systematic review. **Eurasian J Med.**, v. 52, n. 3, p. 298-303.2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7651762/>. Acesso em: 11 mar. 2023. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.20143.

ALMEIDA, L.; VAZ-DA-SILVA, M. Resveratrol: a dietary polyphenol with multiple biochemical and physiological effects. **Frontiers in physiology**, v.10, p.245. 2019.

FISCHER, N.; SEO, E.J.; EFFERTH, T. Prevention from radiation damage by natural products. **Phytomedicine**, v. 47, p.192-200. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711317301678?via%3Dihub>. Acesso em: 13 nov. 2022. DOI:10.1016/j.phymed.2017.11.005.

HOWELLS, L. M., et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. **Cancer prevention research**, v. 4, n. 9, p. 1419-1425. 2011. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/4/9/1419/49879/Phase-I->

Randomized-Double-Blind-Pilot-Study-of. Acesso em: 14 nov. 2022. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0148.

LI, Y. R.; LI, S.; LIN, C. C. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. **Biofactors**, [S.l.], v. 44, n. 1, p. 69-82, 2018.

LIN, M.H. et al. The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. **J Food Drug Anal**, v.29, n.1, p.15-38. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9261849/>. Acesso em: 11 nov. 2022. DOI:10.38212/2224-6614.1151.

MOUTABIAN, H. et al. A systematic review of the therapeutic effects of resveratrol in combination with 5-fluorouracil during colorectal cancer treatment: with a special focus on the oxidant, apoptotic, and anti-inflammatory activities. **Cancer Cell Int.**, v.22, n.1, p.142. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8976963/>. Acesso em: 11 mar. 2023. DOI:10.1186/s12935-022-02561-7.

SMOLIGA, J. M.; BAUR, J. A.; HAUSENBLAS, H. A. Resveratrol and health – a comprehensive review of human clinical trials. **Molecular Nutrition & Food Research**, [S.l.], v. 55, n. 8, p. 112.

SOUZA, G.N.B.; FERREIRA, J.C.S. Resveratrol effects on cancer cells. **Research, Society and Development**, v.11, n.6, p.e3711628841. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/28841>. Acesso em: 11 mar. 2023. DOI: 10.33448/rsd-v11i6.28841.

TAKAOKA, M.; MIKI, Y.; MURAKAMI, Y. Anticancer effects of resveratrol in human breast cancer: a review of in vitro and in vivo studies. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n.3, p. 1103. 2021.

WU, X.Y. et al. A Systematic review of the therapeutic potential of resveratrol during colorectal cancer chemotherapy. **Mini Rev Med Chem.**, v. 23, n.10, p.1137-1152. 2023. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/126200>. Acesso em: 11 nov. 2022.

DOI: 10.2174/1389557522666220907145153.