

**Efeito da aplicação de resveratrol tópico em indivíduos com sinais de envelhecimento
cutâneo: uma revisão sistemática**

Effect of topical resveratrol application in individuals with signs of skin aging:
a systematic review

Victória Lima da Silva¹, Helena Schirmer¹

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul,
Brasil

Autor para correspondência: Helena Schirmer

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Departamento de Ciências Básicas da Saúde

Rua Sarmento Leite, 245, Centro Histórico, CEP 90.050-170

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Tel: +55 51 3303-8840

Email: helenasc@ufcspa.edu.br

Submetido em 11/11/2021

Aceito em 27/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.37034>

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é acompanhado por perda da elasticidade da pele, que resulta em flacidez, aparecimento de rugas finas ou profundas, além de se observar desidratação. Este processo pode ser acompanhado por uma diminuição gradual no número de melanócitos, associada por um aumento irregular da melanogênese que resulta em discromias tais como hipo ou hiperpigmentação. O interesse em novas substâncias com propriedades de rejuvenescimento cutâneo, especialmente de fontes naturais, tem aumentado nos últimos anos. Nesta linha, resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-estilbeno) é uma substância natural e vem sendo bastante utilizada na indústria cosmética devido ao seu potencial antioxidante, antiinflamatório e despigmentante. O objetivo do trabalho foi analisar o potencial do resveratrol tópico em promover o rejuvenescimento cutâneo. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas como MEDLINE e EMBASE por estudos que testaram a aplicação tópica de resveratrol em humanos e determinaram a eficácia no rejuvenescimento cutâneo. A busca resultou em dois artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Nos dois estudos foi observado melhora na aparência geral da pele, acompanhado na melhora de rugas finas, brilho, firmeza, vermelhidão e manchas. Apesar dos estudos comprovarem os benefícios da utilização do resveratrol, nenhum deles testou a substância isoladamente.

Palavras-chave: Resveratrol. Envelhecimento Cutâneo. Rejuvenescimento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

The skin age is accompanied by elasticity decrease which results in flaccidity, fine and deep wrinkles besides dehydration. This process can be accompanied by a gradual decrease in melanocytes number associated by an irregular increase of melanogenesis activity which results in discromias disorder as hypo or hyperpigmentation. The interest in new substances with skin rejuvenation properties, especially from natural sources, has increased in the last years. In this way, resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene) is a natural substance and has been increasingly in the cosmetic industry because of its antioxidant, anti-inflammatory and despigmenting properties. The aim of this systematic review was to analyze the potential of resveratrol in promoting skin rejuvenation. Medline and Embase were searched for studies that tested topical formulation with resveratrol in humans and measured the efficacy in skin rejuvenation. Two studies fulfilled the criteria of inclusion. In both studies the authors observed improvement in the global appearance accompanied by improvement in fine lines, shine, firmless, redness and pigmentation. Despite both studies showed the benefits of topical resveratrol, none of them used the substance alone.

Keywords: Resveratrol. Skin Aging. Rejuvenation. Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo composta por duas camadas principais: epiderme e derme, além dos anexos cutâneos (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014). Uma das preocupações dermatológicas e cosméticas mais comuns é o seu envelhecimento, um processo natural e complexo influenciado por dois mecanismos: envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco, principalmente acelerado pelo fotoenvelhecimento (MICHALAK et al., 2021).

O envelhecimento intrínseco é cronológico e resulta do acúmulo de dano celular. Este é acompanhado da diminuição de importantes constituintes da matriz extracelular da derme (colágeno, elastina, glicosaminoglicanas, entre outros), aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, associada à diminuição da capacidade de reparo celular (FARAGE et al., 2008; FARAGE et al., 2013; SHIN et al., 2019). Tais condições levam à diminuição da espessura da epiderme, perda da junção derme-epiderme e diminuição da sustentação do tecido (BERGFELD, 1997).

Já o processo de envelhecimento extrínseco é variável, controlável e inclui exposição à radiação ultravioleta, poluição, nicotina, movimento muscular repetitivo e estilo de vida associado à má alimentação, sono e estado de saúde em geral. À medida que a pele envelhece, esse processo também pode ser acompanhado por uma diminuição gradual do número de melanócitos que, no entanto, possui uma atividade melanogênica aumentada irregularmente, resultando em uma mistura desigual de hipo e hiperpigmentação (BOO, 2019).

A nível celular, com a idade, observa-se um acúmulo de células senescentes na pele. O papel primário das células senescentes é benéfico, respondendo aos eventos de cicatrização e prevenindo o desenvolvimento de lesões neoplásicas. O grande problema das células senescentes é que estas param de se proliferar, mas permanecem metabolicamente ativas secretando fatores conhecidos como fenótipo secretor associado à senescência (SASP), fatores estes que contribuem para induzir senescência nas células normais vizinhas (HERNANDEZ-SEGURA; NEHME; DEMARIA, 2018).

Visualmente, o processo de envelhecimento isolado ou combinado leva ao aparecimento de diversas alterações estéticas associadas à firmeza, sustentação, pigmentação e desidratação, podendo se observar o desenvolvimentos de ríides faciais finas, fragilidade, perda de elasticidade e discromias (MAJEED et al., 2020).

Devido a importância da função cutânea, recentemente muita atenção foi concentrada na identificação de substâncias ativas que poderiam levar ao desenvolvimento de produtos que

promovam melhora nas alterações estéticas cutâneas associadas ao envelhecimento (WEN et al., 2020). Esta busca visa principalmente o uso de ingredientes naturais que, em comparação com produtos químicos sintéticos, são geralmente considerados mais baratos e mais amplamente disponíveis (RIBEIRO et al., 2015). Entre os ingredientes naturais, o resveratrol (3,4',5-tri-hidroxi-trans-estilbeno), vem sendo bastante utilizado na indústria cosmética por apresentar um amplo espectro de atividade biológica, tais como oxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antienvelhecimento e UV, melhorando as funções e aparência cutânea (WEN et al., 2020).

Resveratrol já teve sua ação clareadora demonstrada *in vitro*, através da capacidade de modular a atividade da tirosina quinase, enzima pertencente às oxirredutases, capazes de catalisar a oxidação da tirosina em L-DOPA (L-3-4-di-hidroxifenilalanina) e, após, em L-dopaquinona, etapas estas que fazem parte do processo de melanogênese (RATZ-ŁYKO & ARCT, 2019). Além disso, seus derivados de hidroxila como o oxiresveratrol também mostraram efeitos inibitórios potentes na atividade da tirosinase (ZIMMERMANN FRANCO et al., 2012).

Um estudo mostrou também que a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), devido a fatores internos, como produtos do metabolismo da atividade mitocondrial e, externos como radiação UV pode induzir danos oxidativos, inflamação e distúrbios relacionados a idade. O resveratrol, no entanto, pode atuar como um antioxidante, modulando as funções celulares na transdução de sinal e expressão gênica. Um estudo demonstrou que este mecanismo ocorre via Nrf2/elementos de resposta antioxidante (ARE), onde a molécula é capaz de dissociar esta ligação regulando positivamente a transcrição de enzimas antioxidantes (BOO, 2019). Em função do potencial clareador, antioxidante e antiinflamatório, atualmente encontra-se uma grande variedade de cosméticos que contém resveratrol em sua fórmula e que prometem melhorar as alterações estéticas associadas ao envelhecimento cutâneo. Dessa forma, buscou-se o compilado de resultados que relacionem a aplicação tópica de formulações contendo resveratrol e o efeito rejuvenescedor da pele.

MATERIAIS E MÉTODOS

Fontes de dados e estratégia de busca

A pesquisa foi conduzida para selecionar estudos desenvolvidos em humanos com sinal de envelhecimento cutâneo (flacidez, presença de rugas, manchas, diminuição da luminosidade da pele, entre outras) e que realizaram a aplicação tópica de resveratrol como intervenção para

o rejuvenescimento cutâneo. A revisão sistemática da literatura foi realizada em bases de dados eletrônicas como MEDLINE e EMBASE em junho de 2020. A seleção dos descritores foi baseada na pergunta de pesquisa utilizando a estratégia PICO onde P - população; I - intervenção; C - controle; O - desfecho. Foram excluídos os artigos que trabalharam com substâncias análogas ao resveratrol, que não o utilizavam na formulação tópica, estudos *in vitro* ou em animais, estudos que não possuíam envelhecimento cutâneo como foco de intervenção e artigos de revisão.

Para busca na MEDLINE os seguintes descritores, em língua inglesa, para a população, foram considerados: “skin aging”, “melanosis” e “hyperpigmentation”. Para os descritores da intervenção utilizamos “Resveratrol” e, por fim, para os descritores de desfecho, foram utilizados termos livres como “rejuvenation”, “skin rejuvenation” e “skin brightening”. Os mesmos descritores foram usados na plataforma EMBASE.

Extração dos dados e avaliação de qualidade

A lista de títulos e resumos resultantes da busca foi validada por dois investigadores independentes VL e HS. Discordâncias nesta etapa foram resolvidas por um terceiro avaliador, RV. Os estudos incluídos nos critérios de elegibilidade foram selecionados para serem lidos na íntegra. A qualidade dos artigos foi realizada utilizando-se a escala de Cochrane adaptada para os estudos incluídos.

Para inclusão dos artigos, a primeira informação observada foi a utilização do resveratrol tópico como forma de tratamento para alteração estética de rejuvenescimento. Nós utilizamos um formulário padronizado para extrair os dados dos artigos, que incluíam os seguintes critérios: desenho do estudo, substância utilizada, forma de apresentação do cosmético, alteração estética avaliada, tamanho da amostra, número de sessões e locais de aplicação.

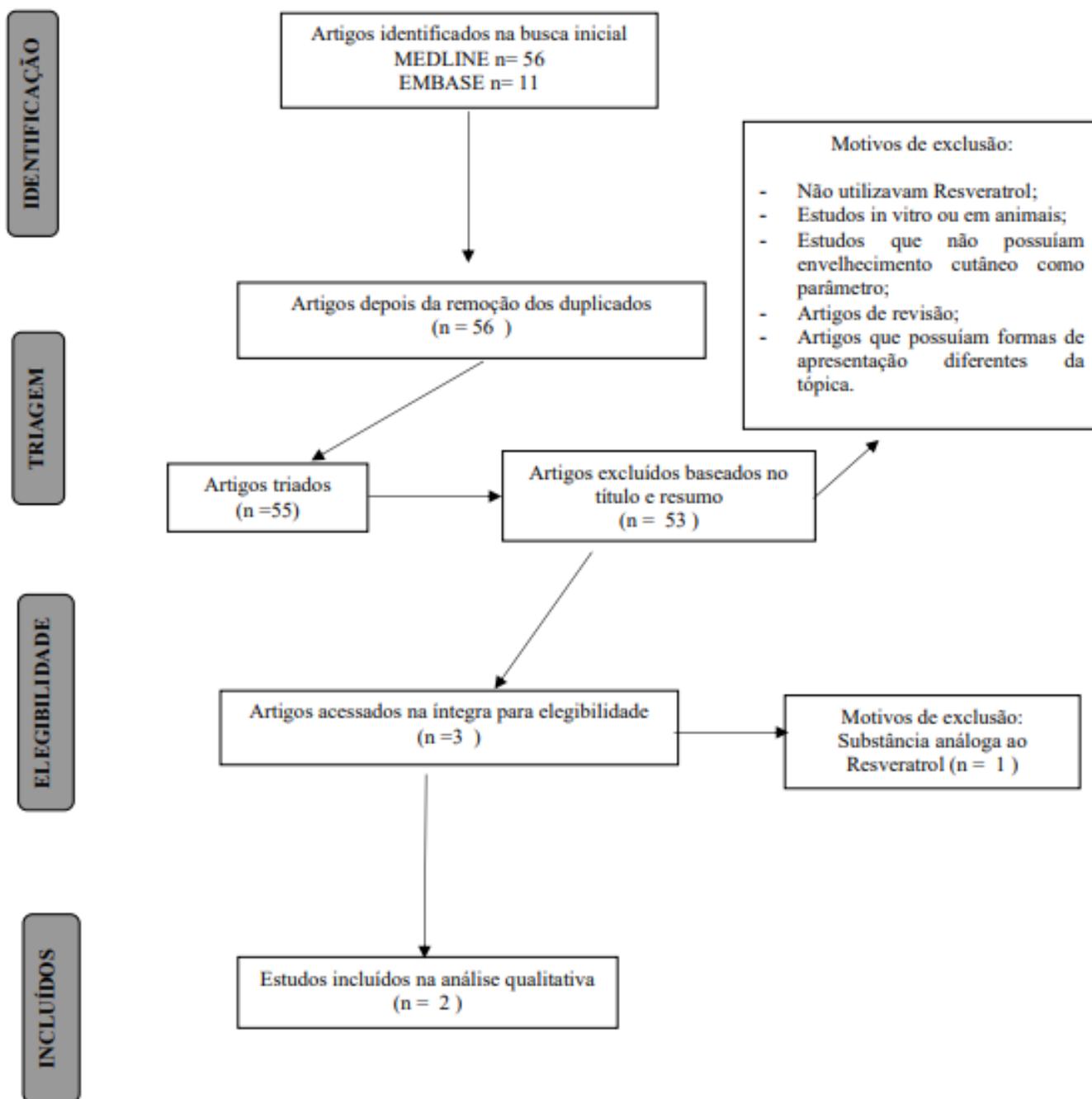
RESULTADOS

Resultados da busca

Através do procedimento de busca, realizado em junho de 2020, foram identificados, inicialmente, 66 artigos potencialmente elegíveis para a inclusão nesta revisão. Em seguida, uma análise inicial foi realizada com base nos títulos e nos resumos das publicações e todos aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão foram descartados. Ao final, 2 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão: FARRIS et al. (2014, 2016) (Figura 1).

Em Janeiro de 2021 a busca foi atualizada mas nenhum trabalho novo foi incluído no estudo.

Figura 1. Fluxograma PRISMA resumando os estudos identificados durante a busca na literatura e análise dos resumos.



Na Tabela 1 estão apresentadas algumas características gerais em relação aos estudos selecionados para a análise. Ambos foram publicados na revista *Journal of Drugs in Dermatology* nos anos 2014 e 2016.

Resultados dos estudos

Ambos estudos utilizaram como intervenção a aplicação de formulações tópicas onde um dos ativos era resveratrol, substância foco desta revisão. O artigo 1 utilizou a combinação de resveratrol, baicalina e vitamina E, enquanto o artigo 2 utilizou uma formulação contendo retinol, niacinamida, hexilresorcinol, além de resveratrol. Nos dois estudos as participantes eram mulheres, na faixa entre 35 a 65 anos, que apresentavam alteração estética associada ao processo de envelhecimento cutâneo, conforme descrito na tabela 1.

Nos trabalhos, as alterações estéticas associadas ao rejuvenescimento de cada paciente foram avaliadas em diferentes encontros. As alterações avaliadas, bem como os resultados satisfatórios observados em semanas estão apresentados na tabela 2. É importante destacar, que a maior diferença foi observada na melhora da aparência geral. Segundo Farris e colaboradores (2016), na semana 4 já foi possível observar melhora significativa na aparência geral, enquanto Farris e colaboradores (2014), o resultado significativo foi relatado na semana 8.

Em ambos artigos foi utilizado um comparativo antes e durante a utilização do produto, onde foi elaborado um questionário em escala de 4 pontos (FARRIS et al., 2014) e escala de 10 pontos (FARRIS et al., 2016). O estudo 1 apresentou melhor detalhamento em relação à metodologia utilizada e orientação das participantes. Neste estudo, a aplicação do produto foi realizada no período da noite e a cada encontro, antes da análise visual, a maquiagem era removida e as participantes permaneciam por até 15 minutos em um ambiente com controle de temperatura e umidade para manutenção das mesmas condições nos diferentes dias. Ainda, nos dois estudos foi realizado registro fotográfico em cada encontro.

Um dos parâmetros analisados pelos autores foi referente à sensibilidade ao produto. No estudo 2 os participantes relataram menor tolerância, inclusive alguns apresentando uma dermatite retinoide leve. Já no estudo 1, os resultados de tolerabilidade foram positivos tanto para os pesquisadores quanto para os participantes.

Tabela 1. Ficha de avaliação de elegibilidade. Leitura completa dos artigos. Fonte: As Autoras, 2021.

| Número dos Artigos | Autor, ANO | Delineamento | Formulação utilizada | Forma de apresentação | Alterações estéticas avaliadas | Tamanho da amostra | Sexo | Faixa etária das participantes | Tempo de Intervenção | Técnica de aplicação | Melhora global | Expressão gênica |
|--------------------|--------------|--------------|--|-----------------------|--|--------------------|----------|--------------------------------|----------------------|---|--|--|
| 1 | Farris, 2014 | Transversal | Resveratrol; Vitamina E; Baicalin. | Não informado | Linhas finas; Rugas; Firmeza; Elasticidade; Tônus; Densidade tátil; Radiância; Rugas táteis; Aparência geral; Hiperpigmentação; Flacidez | 55 | Feminino | 40 à 50 anos | 12 semanas | Face e pescoço antes de dormir | Semana 8: 3,0% Semana 12: 6,2% | COL1A1, COL3A1, PRKAA1, SOD, VEGFA e HO-1 |
| 2 | Farris, 2016 | Transversal | Retinol; Niacinamida; Hexylresorcinol; Resveratrol. | Serum/hidratante | Hiperpigmentação; Linhas finas; Aparência; Luminosidade; Clareza; Suavidade da pele; Tônus; Rugas | 25 | Feminino | 35 à 65 anos | 10 semanas | Toda face, evitando pescoço e olhos (manhã e noite) | Média: 5.30 +- 0.90 Semana 10: 4.43 +- 0.84 | Não realizada |

Tabela 2. Comparação entre os parâmetros analisados em ambos os artigos.

| Alterações cutâneas estéticas | Semana 2 | Semana 4 | Semana 6 | Semana 8 | Semana 10 |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <i>Linhas finas</i> | | | | | |
| Farris 2014 | | X | x | x | x |
| Farris, 2016 | X | x | x | x | x |
| <i>Brilho</i> | | | | | |
| Farris, 2014 | | X | x | x | x |
| Farris, 2016 | X | x | x | x | x |
| <i>Rugas</i> | | | | | |
| Farris, 2014 | | X | x | x | x |
| Farris, 2016 | | | X | x | x |
| <i>Firmeza</i> | | | | | |
| Farris, 2014 | | X | x | x | x |
| Farris, 2016 | | | X | x | x |
| <i>Hiperpigmentação</i> | | | | | |
| Farris, 2014 | | X | x | x | x |
| Farris, 2016 | | X | x | x | x |
| <i>Aparência geral</i> | | | | | |
| Farris, 2014 | | | | X | x |
| Farris, 2016 | | X | x | x | x |

X - Melhora na aparência da alteração estética avaliada com significância estatística.

x - Melhora na alteração estética avaliada.

Além disso, também destacamos que no estudo 2 foi avaliada a expressão gênica de genes relacionados a atividade antioxidante, produção de colágeno e a angiogênese. Foi observado aumento na expressão do gene HO-1 sendo as substâncias aplicadas correlacionadas com importante ação antioxidante. Este gene está envolvido na ativação da via Nrf2, que promove aumento de antioxidantes endógenos (KIM et al., 2019). Em relação ao gene VEGFA, relacionado ao processo de angiogênese, foi observada diminuição na expressão o que implicou na redução de eritema relatada pelas participantes do estudo. Nesta mesma análise, foi possível observar um aumento no gene

alfa 1 do colágeno tipo III, o que reforçou a melhora clínica da elasticidade. Os demais genes analisados neste estudo não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Ainda, este mesmo estudo realizou análises utilizando a tecnologia do ultrassom, observando aumento na espessura da pele, fator considerado responsável por ter diminuído as linhas finas e densidade tátil.

Por fim, segundo a escala de Cochrane, o viés de randomização da amostra e de cegamento dos resultados foi considerado elevado, já que a maneira de randomização da amostra não foi informada e não é possível realizar cegamento para este tipo de estudo. Porém, foi constatado boa qualidade na análise dos resultados frente a utilização de escala padronizada e objetiva para melhora nas alterações cutâneas.

DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados na presente revisão sistemática apontou melhora na aparência das alterações cutâneas associadas ao envelhecimento já nas primeiras semanas de uso das formulações contendo resveratrol. A principal diferença em relação ao tempo de resultado observado foi na aparência geral, onde no estudo em que a formulação continha retinol, o resultado significativo foi alcançado nas duas primeiras semanas de uso. Entretanto, cabe ressaltar que esta mesma substância se mostrou mais agressiva na pele das participantes, sugerindo um maior cuidado por parte dos usuários quando da sua utilização.

Os achados em relação à melhora cutânea possuem grande relação com o mecanismo de ação das substâncias utilizadas, em especial o resveratrol que já teve seu potencial antidespigmentante, antiglicante, antioxidante e antiinflamatório (GALINIAK; AEBISHER; BARTUSIK-AEBISHER, 2019).

Em relação a ação despigmentante, os efeitos podem ser explicados pois o resveratrol, assim como o hexylresorcinol, atuam modulando a atividade da tirosina quinase, enzima pertencente às oxirredutases, capaz de catalisar a oxidação da tirosina em L-DOPA (L-3-4-di-hidroxifenilalanina) e, após, em L-dopaquinona, substância que faz parte do processo de melanogênese (GARCIA-JIMENEZ et al., 2017; RATZ-ŁYKO & ARCT, 2019).

Outro efeito satisfatório em relação a melhora da aparência cutânea pode ser atribuído tanto ao resveratrol como a vitamina E e a baicalina. Estas substâncias possuem

atividade antioxidante sendo capazes de neutralizar os radicais livres responsáveis pela oxidação das células, que levam ao envelhecimento precoce. Os antioxidantes podem retardar a oxidação, promovendo proteção das células saudáveis contra a atuação oxidante dos radicais livres (LIMA; SANTANA; MOREIRA, 2018).

A niacinamida também foi uma substância utilizada em um dos estudos pela sua capacidade de melhorar a aparência da pele, textura, manchas avermelhadas, combater a hiperpigmentação e aprimorar a função de barreira da pele. Ela também é capaz de reduzir as linhas finas e rugas, além de melhorar a elasticidade (BISSET; OBLONG; BERGE, 2005), ou seja, fatores que foram usados como parâmetros nos estudos.

O efeito antioxidante foi claramente demonstrado por um dos artigos selecionados. Farris e colaboradores (2014), através da avaliação da expressão gênica, demonstraram aumento na expressão do gene HO-1 que acredita-se estar fortemente associada como ativador da via do Nrf2, regulador endógeno de antioxidantes. Os autores, também observaram diminuição na ativação do VEGFA, que está relacionado com o processo de angiogênese, o que justifica a diminuição da vermelhidão como um efeito satisfatório associado ao uso da formulação.

Outro ponto a destacar foi o cuidado em relação a utilização dos produtos no turno da noite. Tal recomendação justifica-se pelo fato de o resveratrol possuir duas formas isoméricas, sendo a forma *cis* mais estável e ativa, porém sofre isomerização quando exposta à luz ultravioleta (LIN & CHEN, 2001). Além disso, existe uma relação do resveratrol possuir melhor funcionamento nesse período, pois teriam seus efeitos intensificados pelo próprio ritmo circadiano.

O Núcleo superquiasmico (SCN), sistema endógeno que controla os ritmos circadianos está altamente envolvido na regulação da via Nrf2, responsável pela transcrição de antioxidantes endógenos (SANDU et al., 2012). Desta forma, a literatura aponta que o resveratrol é capaz de aumentar essa atividade transcricional, atenuando efetivamente o estresse oxidativo (UNGVARI et al., 2010).

A avaliação do gene HO-1 também foi um fator importante para a comprovação da atividade antioxidante da substância, já que, segundo Jahan (2021) ele é responsável pela ativação da via Nrf2. Além disso, a presença de radicais livres é responsável pela ativação de VEGFA, gene responsável pela angiogênese (KHATRI et al., 2004). No entanto, os autores obtiveram resultados que condiziam com a redução desse gene, logo, além de se confirmar a redução de estresse oxidativo, pode-se também observar a

diminuição de vermelhidão nas pacientes do estudo.

Apesar do resveratrol ser uma substância já bastante utilizada em produtos estéticos, e comercialmente explorada, é escasso o número de estudos científicos comprovando a eficácia clínica da substância em alterações estéticas em humanos. O baixo número de artigos sobre o assunto pode ser considerado uma das limitações do estudo. Outro aspecto para salientar é que em nenhum dos estudos foi utilizado apenas o resveratrol como substância nas formulações tópicas. Desta forma não é possível estabelecer quais efeitos na melhora cutânea estão associados ao resveratrol propriamente. Embora os dois artigos tenham o mesmo autor, a forma de expressar os resultados foi diferente, sendo utilizado percentual em uma publicação e pontuação em outra, o que não possibilitou a realização de uma meta análise para comparação estatística dos resultados.

Por fim, a presente revisão possibilitou a observação de que o uso de resveratrol pode ser eficaz para o rejuvenescimento facial, apresentando benefícios variados como antioxidante, clareador e antiinflamatório. No entanto, nenhum estudo demonstrou se este efeito é proporcionado exclusivamente pelo resveratrol ou, se é um efeito sinérgico por terem utilizado outras substâncias nas formulações. Sendo assim, devido a baixa disponibilidade de evidência científica em relação a aplicação tópica de resveratrol em humanos, sugere-se que novos estudos sejam realizados utilizando os mesmos parâmetros de avaliação e a mesma estratégia quantitativa para que o emprego correto dessa substância de tratamento seja compreendido e reproduzido, promovendo um método baseado na evidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARDA O, GÖKSÜGÜR N, TÜZÜN Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin. dermatol* 32(1): 3-13, 2014
2. BERGFELD WF. The aging skin. *Int J Fertil Womens Med* 42(2): 57-66, 1997.
3. BISSET D, OBLONG J, BERGE C. Niacinamide : A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 31(7): 860-865, 2005.
4. BOO, YC. Human skin lightening efficacy of Resveratrol and its analogs: From in vitro studies to cosmetic applications. *Antioxidants (Basel)* 8: 332, 2019.
5. FARAGE MA, MILLER KW, ELSNER P, MAIBACH HI. Intrinsic and extrinsic

- factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci* 30(2): 87-95, 2008.
6. FARAGE MA, MILLER KW, ELSNER P, MAIBACH HI. Characteristics of the aging skin. *Adv. wound care* 2(1): 5-10, 2013.
 7. FARRIS P, YATSKAYER M, CHEN N, KROL Y, OREJASO C. Evaluation of efficacy and tolerance of a nighttime topical antioxidant containing resveratrol, baicalin, and vitamin e for treatment of mild to moderately photodamaged skin. *J. drugs Dermatol* 13(12): 1467-1472, 2014.
 8. FARRIS P, ZEICHNER J, BERSON M. Efficacy and tolerability of a skin brightening/anti-aging cosmeceutical containing retinol 0.5%, niacinamide, hexylresorcinol, and resveratrol. *J Drugs Dermatol* 15(7): 863-868, 2016.
 9. GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK-AEBISHER D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol* 66(1): 13-21, 2019.
 10. GARCIA-JIMENEZ A, TERUEL-PUCHE J, GARCIA-RUIZ P, SAURA-SANMARTIN A, BERNA J, GARCIA-CANOVAS F, RODRIGUEZ-LOPEZ J. Structural and kinetic considerations on the catalysis of deoxyarbutin by tyrosinase. *PLoS One* 12(11): e0187845.
 11. HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence. *Trends Cell Biol* 28(6): 436-453, 2018.
 12. JAHAN N, CHOWDHURY A, LI T, WEI F, WANG S. Neferine improves oxidative stress and apoptosis in benign prostate hyperplasia via Nrf2-ARE pathway. *Redox rep* 26(1): 1-9, 2021.
 13. KHATRI J, JOHNSON C, MAGID R, LESSNER S, LAUDE K, DIKALOV S, HARRUSON D, SUNG H, RONG T, FALIS Z. Vascular Oxidant Stress Enhances Progression and Angiogenesis of Experimental Atheroma. *Circulation* 109(4): 520-525, 2004.
 14. KIM J, OH J, AVERILLA JN, KIM H, KIM J, KIM J. Grape Peel Extract and Resveratrol Inhibit Wrinkle Formation in Mice Model Through Activation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *J. food sci* 84(6): 1600-1608, 2019.
 15. LIMA A, SANTANA ECJ, MOREIRA JAR. Atuação da vinhoterapia no retardo do envelhecimento cutâneo: Revisão da Literatura. *Rev Cient FHO* 6(2): 1-8, 2018.
 16. LIN CH; CHEN YH. On-line identification of trans- and cis-resveratrol by nonaqueous capillary electrophoresis/fluorescence spectroscopy at 77 K. *Electrophoresis* 22(12): 2574-2579, 2001.

17. MAJEED M, MAJEED S, JAIN R, MUNDKUR L, RAJALAKSHMI HR, LAD PS, NEUPANE P. An open-label single-arm, monocentric study assessing the efficacy and safety of natural Pterostilbene (*Pterocarpus marsupium*) for skin brightening and antiaging effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 13: 105-116, 2020.
18. RATZ-ŁYKO A, ARCT J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther* 21(2): 84-90, 2019.
19. RIBEIRO AS, ESTANQUEIRO M, OLIVEIRA MB, LOBO JMS. Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products. *Cosmet* 22(2): 48-65, 2015.
20. SANDU C, DUMAS M, MALAN A, SAMBAKHE D, MARTEAU C, NIZARD C, SCHNEBERT C, PERRIER E, CHALLET E, PÉVET P, FELDER-SCHMITTBUHL MP. Human skin keratinocytes, melanocytes, and fibroblasts contain distinct circadian clock machineries. *Cell Mol Life Sci* 69(19): 3329-3339, 2012.
21. SHIN JW, KWON SH, CHOI JY, NA JI, HUH CH, CHOI HR, PARK KC. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci* 20(9): 2126, 2019.
22. UNGVARI Z, BAGI Z, FEHER A, RECCHIA F, SONNTAG W, PERASON K, CABO R, CSISZAR A. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299(1): H18-24, 2010.
23. WEN S, YANG B, ELIAS P, MAN M. Role of Resveratrol in Regulating Cutaneous Functions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020: 2416837, 2020.
24. ZIMMERMANN D., CARVALHO G., ROCHA P., TEIXEIRA R., SILVA A., RAPOSO N. Inhibitory effects of resveratrol analogs on mushroom tyrosinase activity. *Molecules* 17(10): 11816-11825, 2012.