



O PAPEL DO RESVERATROL NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL

RAYLLA RAFENNA DOS SANTOS SILVA; MARLEIDE COELHO DE SOUSA;
SABRINA MARIA DE MOURA SILVA; NEIDE SHEYLA DE MELO ARAÚJO
GUIMARÃES; SABRINA ALMONDES TEIXEIRA

RESUMO

O câncer colorretal se origina devido a mutações genéticas nas células do cólon e do reto. As mudanças genéticas, combinadas com influências ambientais como hábitos alimentares e tabagismo, desempenham um papel fundamental na progressão da doença. Estudos indicam que o resveratrol exibe uma variedade de efeitos anticancerígenos. Sendo assim, o presente estudo objetiva investigar por meio de uma revisão de literatura o papel do resveratrol no câncer colorretal, elucidando seus mecanismos de ação e as formas mais adequadas de utilização desse composto. As buscas foram realizadas utilizando os descritores "*resveratrol AND colorectal cancer AND therapy*", nas Bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, com a delimitação de idiomas em inglês e português e o período de publicação dos artigos correspondente aos últimos cinco anos. Foram excluídos estudos secundários e trabalhos que não atendessem à temática proposta. Os resultados obtidos na literatura demonstram que mecanismos de ação que induzem a diminuição da massa tumoral, a apoptose de células tumorais, redução na quantidade de hemoglobina tumoral, auxilia na diminuição de efeitos secundários, entre outros aspectos, que são próprios do uso de resveratrol no tratamento do câncer colorretal. Dessa forma, a partir dos dados levantados é possível constatar que o resveratrol possui um potencial terapêutico relevante por inibindo crescimento tumoral, apoptose e modular genes de progressão da patologia, além de sua ação associada a outros compostos poder ampliar suas possibilidades como terapia do câncer colorretal. Enfatiza-se ainda que a aplicação clínica ainda necessita de maiores pesquisas, a fim de esclarecer seus mecanismos de ação no âmbito do organismo humano.

Palavras-chave: Resveratrol; Câncer colorretal, Terapia.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal se origina devido a mutações genéticas nas células do cólon e do reto, que envolvem tanto a ativação de genes que promovem o crescimento de tumores quanto a desativação de genes que normalmente suprimem o desenvolvimento dessas massas celulares anormais. Essas mudanças genéticas, combinadas com influências ambientais como hábitos alimentares e tabagismo, desempenham um papel fundamental na progressão da doença (Ionescu *et al.*, 2023).

Essa doença tem maior prevalência em países industrializados, onde há o consumo significativo de carnes, gorduras e carboidratos. A maioria dos casos está associada a indivíduos sedentários, adeptos de uma dieta rica em gordura, e pobre em fibras (Da Silva, 2017). Dessa forma, uma dieta rica em frutas e vegetais representa um fator importante de prevenção contra o câncer. Desde a antiguidade estuda-se o papel dos produtos naturais no tratamento de doenças, inclusive o câncer. (Marley; Nam, 2016; Bishayee, A, 2016).

Estudos indicam que o resveratrol exibe uma variedade de efeitos anticancerígenos,

abrangendo desde a prevenção do desenvolvimento tumoral até a inibição das vias de progressão da neoplasia maligna. Além disso, foi observado que o resveratrol possui propriedades cardioprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias e estrogênicas, além de apresentar atividade antitumoral. Esses benefícios auxiliam os pacientes afetados pelo câncer, proporcionando uma abordagem multifacetada para o tratamento e cuidado desses indivíduos (Carter, 2014).

Nesse sentido, o resveratrol é um composto natural, uma fitoalexina encontrada em muitas espécies de plantas, e tem sido altamente estudado para a prevenção e tratamento de muitas doenças, incluindo o câncer. À vista disso, esse estudo tem como objetivo explorar e analisar as propriedades do papel do resveratrol no tratamento do câncer colorretal.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa consistiu na busca de dados na base de dados PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores "resveratrol AND colorectal cancer AND therapy". Estes termos foram selecionados com base na ferramenta DECS (Descritores em Ciências da Saúde). Foram considerados estudos com texto completo disponível, publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês e português.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial resgatou 432 estudos, após a seleção do texto completo foram obtidos 270 artigos, com a escolha do idioma restaram 184 e com a delimitação de período, 104 estudos. Após a leitura de título e resumo, 29 trabalhos foram selecionados para leitura completa, sendo que 11 desses foram incluídos no texto final desta revisão.

Por meio desse levantamento, a investigação sobre o papel do resveratrol no câncer colorretal observou aspectos como mecanismos de ação do resveratrol, sua interação com outros compostos, interferência em processos celulares e aspectos relacionados a sua biodisponibilidade.

Nessa perspectiva, apesar de ser apontado como um composto de baixa biodisponibilidade, o resveratrol é descrito como eficiente no combate de diversos quadros patológicos como doenças cardíacas, diabetes, infecções e, em especial, a carcinogênese. (BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A., 2006).

Nesse sentido, em seu estudo, Jozkowiak M. *et al.* (2020) relatou que derivados de resveratrol podem apresentar maior disponibilidade que o composto original. Logo, utilizando o derivado DMU-212 (3,4,5,4'-tetrametoxiestilbeno), na sua fração metabólica DMU-281 (4'-hidroxi-3, 4,5-trimetoxiestilbeno), o estudo mostrou que houve a indução da apoptose de células de câncer colorretal do tipo DLD-1 e LOVO.

Outro trabalho, desenvolvido por Sudha T. (2020), comparou os efeitos do resveratrol e sua nanoformulação, em diferentes aspectos relacionados ao câncer colorretal. Esse experimento, constatou que a nanoformulação de resveratrol foi mais eficiente nas atividades de redução do peso e quantidade de hemoglobina da massa tumoral, além de ser positiva no transplante ortotópico cecal, reduziu o crescimento tumoral.

Em outro aspecto, ao tratar sobre a família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) afirma-se que este tem um papel essencial na angiogênese, um processo de formação de novos vasos sanguíneos (Ferrara, 2004). Em pacientes com câncer a produção de VEGF-A pelo tumor tem como consequência a interrupção da angiogênese, levando ao aumento do crescimento tumoral e a metástase (Bergers *et al.* 2003).

Nesse sentido, em um estudo, Hu W. (2019) constatou que um híbrido de ginkgetina e resveratrol liga-se ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) inibindo sua atividade. Além disso, foi verificado que o uso dessa combinação suprime o crescimento tumoral de um modelo de xenoenxerto em ratos, e também podem auxiliar na diminuição dos efeitos secundários de da utilização de 5-fluorouracil, um medicamento utilizado no tratamento desse

tipo de câncer.

Elucidando outros mecanismos de resposta ao resveratrol em células de câncer colorretal, Aires V. *et al.* (2019) evidenciou que as linhagens HT-29 e SW480 possuem maior resistência ao resveratrol, e que as HCT-116 e SW620 são mais sensíveis, mantendo o composto retido por maior quantidade de tempo.

Moreira H. (2022) investigou as propriedades anticancerígenas do resveratrol em células metastáticas do cólon, constatando sua eficácia contra células LoVo metastáticas e células-tronco cancerígenas LoVo/DX. Evidências mostraram que o resveratrol e o celastrol agem por meio de diversos mecanismos, como indução de DSB prejudicial, apoptose e interrupção do ciclo celular.

Em paralelo, Qian *et al.* (2021) examinaram o impacto do resveratrol nas células de câncer colorretal, observando sua capacidade de reverter migração e invasão celular, bem como de regular a expressão do gene ZEB1. Além disso, o resveratrol corrigiu uma alteração no RNA associada à regulação gênica, ressaltando seu potencial terapêutico no tratamento do câncer colorretal e metastático do cólon.

Os híbridos de curcumina e resveratrol, combinando as propriedades desses compostos, apresentam eficácia na inibição do crescimento das células cancerígenas em modelos *in vitro* da doença, ao mesmo tempo em que preservam a integridade das células saudáveis (Hernández *et al.*, 2021).

Em linha com essas descobertas, uma pesquisa conduzida por Brockmueller *et al.* (2023) revelou que o resveratrol demonstra capacidade de inibir a viabilidade, proliferação e migração das células do câncer colorretal (CRC), especialmente aquelas com o gene p53 intacto. Em concentrações mais elevadas, o resveratrol induziu a apoptose nas células CRC WT, porém não teve o mesmo efeito nas células CRC p53^{-/-}, sugerindo uma interação entre o resveratrol, a Sirt-1 e o gene p53 na regulação do crescimento celular.

Em outro estudo, foram analisadas linhagens de células cancerígenas em animais de experimentação, com foco na avaliação da citotoxicidade *in vitro* do resveratrol e seu potencial de cicatrização de feridas celulares. Os resultados revelaram que o resveratrol possui a capacidade de induzir a morte de células ferroptóticas no câncer colorretal, desencadeando a peroxidação lipídica e suprimindo a expressão de SLC7A11 e GPX4 (Zhang Z, *et al.*, 2022).

Paralelamente, em outra pesquisa, Sudo (2021) investigou os efeitos dos corpos cetônicos em células do cólon, constatando que eles provocaram instabilidade genômica associada ao câncer, evidenciada pela hiperacetilação dos microtúbulos e formação de micronúcleos. No entanto, o resveratrol demonstrou ser capaz de atenuar esses efeitos adversos, sugerindo seu potencial terapêutico na prevenção do câncer colorretal associado aos corpos cetônicos.

4 CONCLUSÃO

Os estudos demonstram o potencial terapêutico do resveratrol no câncer colorretal, evidenciando sua eficácia na inibição do crescimento tumoral, indução da apoptose e modulação de genes relacionados à progressão da doença. A interação do resveratrol com derivados e híbridos de outros compostos amplia suas possibilidades terapêuticas, destacando-se como uma promissora estratégia no combate a essa neoplasia. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para otimizar sua aplicação clínica e compreender completamente seus mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

AIRES V, Colin DJ, Doreau A, Di Pietro A, Heydel JM, Artur Y, Latruffe N, Delmas D. P-Glycoprotein 1 Affects Chemoactivities of Resveratrol against Human Colorectal Cancer Cells. *Nutrients*. 2019 Sep 4;11(9):2098. doi: 10.3390/nu11092098. PMID: 31487863;

PMCID: PMC6770091.

BAUR, J. A.; SINCLAIR, D. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. **Nature Reviews Drug Discovery**, 2006; 5:493-506.

BERGERS, Gabriele; BENJAMIN, Laura E. Tumorigenesis and the angiogenic switch. **Nature Reviews Cancer**, 2003 Jun;3(6):401-10. doi: 10.1038/nrc1093. PMID: 12778130.

BISHAYEE, A.; Sethi, G. Produtos naturais bioativos na prevenção e terapia do câncer: Progresso e promessa. **Semin. Câncer Biol.** 2016.

BROCKMUELLER, Aranka *et al.* Resveratrol induces apoptosis by modulating the reciprocal crosstalk between p53 and Sirt-1 in the CRC tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1225530, 2023.

CARTER, LG; D'Orazio, JA; Pearson, KJ Resveratrol e câncer: Concentre-se em evidências in vivo. *Endocr. Relativo. Câncer* **2014**

CARTER, Lindsay G.; D'ORAZIO, John A.; PEARSON, Kevin J. Resveratrol e câncer: foco em evidências in vivo. **Câncer relacionado ao sistema endócrino**, v. 21, n. 3, pág. R209-R225, 2014.

DA SILVA, Márcio; ERRANTE, Paolo Ruggero. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 33, p. 133-140, 2017.

FERRARA, Napoleone. Vascular Endothelial Growth Factor as a Target for Anticancer Therapy. **The Oncologist**, 2004, V.9, ed. S1, p. 2–10.

HERNÁNDEZ, Cristian *et al.* New hybrids based on curcumin and resveratrol: Synthesis, cytotoxicity and antiproliferative activity against colorectal cancer cells. **Molecules**, v. 26, no. 9, p. 2661, 2021.

HU, Wei-Hiu *et al.* Synergy of Ginkgetin and Resveratrol in Suppressing VEGF-Induced Angiogenesis: A Therapy in Treating Colorectal Cancer. **Cancers** 2019, 11(12), 1828; <https://doi.org/10.3390/cancers11121828>.

IONESCU, Vlad Alexandru *et al.* Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis. **Medicina**, v. 59, n. 9, p. 1646, 2023.

JOZKOWIAK, Malgorzata *et al.* The Effect of 4'-hydroxy-3,4,5-trimetoxy stilbene, the Metabolite of Resveratrol Analogue DMU-212, on Growth, Cell Cycle and Apoptosis in DLD-1 and LOVO Colon Cancer Cell Lines. **Nutrients** 2020, v. 12, n. 5, p. 1-13.

MARLEY AR, NAN H. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet.** n.7, v.3, p.105-114, 2016.

QIAN, Yan *et al.* Resveratrol reverses the cadmium-promoted migration, invasion, and epithelial–mesenchymal transition procession by regulating the expression of ZEB1. **Human & Experimental Toxicology**, v. 40, n. 12, p. S331-S338, 2021.

SUDHA, Thangirala *et al.* Resveratrol and Its Nanoformulation Attenuate Growth and the

Angiogenesis of Xenograft and Orthotopic Colon Cancer Models. **Molecules**, v.25, n. 6, p.

SUDO, Haruka; KUBO, Akira. The aneugenicity of ketone bodies in colon epithelial cells is mediated by microtubule hyperacetylation and is blocked by resveratrol. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 17, p. 9397, 2021.