

## **Piceatannol: um estilbeno natural com um espectro amplo de atividades biológicas**

**Piceatannol: a natural stilbene with a broad spectrum of biological activities**

**Piceatannol: un estilbeno natural con un amplio espectro de actividades biológicas**

Recebido: 27/06/2022 | Revisado: 05/07/2022 | Aceito: 08/07/2022 | Publicado: 16/07/2022

**Ana Paula Lourenção Zomer**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-0208>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [ana.p.zomer15@hotmail.com](mailto:ana.p.zomer15@hotmail.com)

**Carina Alexandra Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-0208>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [carinarodrigues4944@hotmail.com](mailto:carinarodrigues4944@hotmail.com)

**Liane Maldaner**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9247-4235>  
Universidade Estadual de Maringá, Brasil  
E-mail: [lianemaldaner@gmail.com](mailto:lianemaldaner@gmail.com)

### **Resumo**

Piceatannol (trans-3,3,4,5-tetrahidroxiestilbeno) é um análogo estrutural relacionado ao resveratrol, pertencente ao grupo dos estilbenos. É encontrado em fontes naturais como amêndoas, amendoim, chás, *berries* e maracujá, mas principalmente em uvas e nas sementes de maracujá. Estudos têm mostrado que ele possui uma gama de propriedades biológicas promotoras de saúde, com destaque para o potencial antioxidante, anti-inflamatório e anticancerígeno. Embora o resveratrol tem sido o estilbeno mais conhecido e mais estudado, estudos têm mostrado que o piceatannol está presente em quantidades superiores às do resveratrol em diversas fontes vegetais naturais e, além disso, devido à presença do grupo hidroxila adicional na posição 3' em sua estrutura tem apresentado algumas atividades biológicas superiores às do resveratrol. Em vista disso, nesse estudo foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática, acerca das principais características químicas, fontes naturais e propriedades biológicas do piceatannol. Assim, este estudo vai contribuir e incentivar a divulgação do conhecimento e o desenvolvimento de novos estudos acerca desse composto natural potencialmente útil para a saúde humana.

**Palavras-chave:** Estilbenos; Piceatannol; Resveratrol; Atividades biológicas.

### **Abstract**

Piceatannol (trans-3,3,4,5-tetrahydroxystilbene) is a structural analogue related to resveratrol, belonging to the stilbene group. It is found in natural sources such as almonds, peanuts, teas, berries, and passion fruit, but mainly in grapes and in the seeds of passion fruits. Studies have shown a range of health-promoting biological properties for piceatannol, with emphasis for antioxidant, anti-inflammatory, and anticancer potential. Although resveratrol has been the stilbene most known and studied, studies have shown that piceatannol is found in higher amounts than resveratrol in several natural plant sources, and, in addition, due to the presence of the additional hydroxyl group in the 3' position in its structure, has shown some biological activities superior to those of resveratrol. In view of this, in this study a systematic literature review was carried out on the main chemical characteristics, natural sources and biological properties of piceatannol. Thus, this study will contribute and encourage the dissemination of knowledge and development of new studies about this natural compound potentially useful for human health.

**Keywords:** Stilbenes; Piceatannol; Resveratrol; Biological activities.

### **Resumen**

El piceatannol (trans-3,3,4,5-tetrahidroxiestilbeno) es un análogo estructural relacionado con el resveratrol, perteneciente al grupo de los estilbenos. Se encuentra en fuentes naturales como almendras, maní, té, bayas y maracuyá, pero principalmente en uvas y semillas de maracuyá. Los estudios han demostrado que tiene una variedad de propiedades biológicas que promueven la salud, con énfasis en el potencial antioxidante, antiinflamatorio y anticancerígeno. Aunque el resveratrol ha sido el estilbeno más conocido y estudiado, los estudios han demostrado que el piceatannol está presente en cantidades más altas que el resveratrol en varias fuentes naturales de plantas y, además, debido a la presencia del grupo hidroxilo adicional en la posición 3' en su estructura ha mostrado algunas actividades biológicas superiores a las del resveratrol. Ante ello, en este estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre las principales características químicas, fuentes naturales y propiedades biológicas del piceatannol. Así, este estudio contribuirá y fomentará la difusión del conocimiento y el desarrollo de nuevos estudios sobre este compuesto natural potencialmente útil para la salud humana.

**Palabras clave:** Estilbenos; Piceatannol; Resveratrol; Actividades biológicas.

## 1. Introdução

Os estilbenos são metabólitos secundários, pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos e agem como fitoalexinas, protegendo as plantas contra estresse, lesão e radiação ultravioleta (UV). Além disso, são compostos bioativos, com amplas propriedades promotoras da saúde e são encontrados em fontes vegetais naturais como as *berries*, nozes, chás, uvas, vinho tinto e sementes de maracujá (Leláková *et al.*, 2019; Zomer *et al.*, 2022).

Dentre o grupo dos estilbenos, o resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é o representante mais conhecido e também o mais estudado. Na literatura podem ser encontrados muitos estudos reportando uma diversidade de atividades biológicas associadas ao resveratrol, principalmente atividade antioxidante e anti-inflamatória (Robertson *et al.*, 2022).

O piceatannol (trans-3,3,4,5-tetrahidroxiestilbeno), é um análogo estrutural relacionado ao resveratrol, que possui elevada atividade antioxidante e outras atividades biológicas promotoras de saúde importantes, com destaque para as propriedades anti-inflamatória e anticancerígena (Banik *et al.*, 2020).

De acordo com uma pesquisa realizada na base de dados *Web of Science*, nos últimos 10 anos, foram publicados 8.570 artigos sobre o tema “resveratrol”, sendo que no ano corrente (ano de 2022) já foram publicados 249 artigos. A pesquisa na mesma base de dados sobre tema “piceatannol”, encontrou apenas 265 artigos publicados nos últimos 10 anos.

Embora uma série de atividades biológicas já tenham sido reportadas ao piceatannol, e algumas delas se mostrado superiores às do resveratrol, bem como relatadas diversas fontes vegetais naturais de piceatannol, esse composto ainda é menos estudado e menos conhecido que o resveratrol. Assim, neste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática acerca das principais características químicas, fontes naturais e propriedades biológicas do piceatannol.

## 2. Metodologia

Para o estudo, foi utilizada a metodologia de pesquisa bibliográfica sistemática. Segundo Conforto *et al.*, 2011, a revisão bibliográfica sistemática é o processo de coletar, conhecer, compreender, analisar, sintetizar e avaliar um conjunto de artigos científicos com o propósito de criar um embasamento teórico-científico sobre um determinado tópico ou assunto pesquisado. Para isso foram realizadas pesquisas nas bases de dados *Google Scholar*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando as palavras-chave a seguir: “stilbene”, “resveratrol”, “piceatannol”, “biological properties of piceatannol”, “piceatannol and fruits”. Foram utilizadas as referências bibliográficas que apresentaram maior interesse para o estudo, sem exclusão de trabalhos por ano de publicação, totalizando 51 artigos como mostra o Quadro 1. Nesta presente revisão, foi abordado um tema geral, englobando vários estudos sobre o piceatannol, com ênfase em suas propriedades biológicas promotoras de saúde humana. Além disso, a revisão foi centrada nos conceitos de estilbenos, resveratrol e piceatannol, classificações, comparação entre resveratrol e piceatannol, fontes naturais e atividades biológicas do piceatannol. Assim, a revisão bibliográfica apresentada engloba diversos estudos sobre o piceatannol, um composto ainda pouco conhecido e estudado, porém com uma gama de propriedades biológicas.

**Quadro 1:** Artigos selecionados conforme a pesquisa das palavras-chave nas bases de dados.

Palavras-chaves	“Stilbene”	“Resveratrol”	“Piceatannol”	“Biological properties of Piceatannol”	“Piceatannol and fruits”
<b>Referências</b>	Chong <i>et al.</i> , 2009 Dvorakova e Landa, 2017 Leláková <i>et al.</i> , 2019 Mattue <i>et al.</i> , 2021 Pannu e Bhatnagar, 2019 Benbouguerra <i>et al.</i> , 2021	Sherestha <i>et al.</i> , 2019 Shruthi <i>et al.</i> , 2020 Fan <i>et al.</i> , 2022 Leal <i>et al.</i> , 2017 Wijekoon <i>et al.</i> , 2022 Cardile <i>et al.</i> , 2005	Jiang <i>et al.</i> , 2020 Piotrowska <i>et al.</i> , 2012 Yamamoto <i>et al.</i> , 2020 Potter <i>et al.</i> , 2002 Matsui <i>et al.</i> , 2010	Ferrigni <i>et al.</i> , 1984 Lee <i>et al.</i> , 2022 Know <i>et al.</i> , 2022 Algandaby e Al-Sawahli, 2021 Yang <i>et al.</i> , 2020 Kroplewska <i>et al.</i> , 2019 Kido <i>et al.</i> , 2020 Shi <i>et al.</i> , 2020 Sato <i>et al.</i> , 2022 Baseggio <i>et al.</i> , 2022 Sáez <i>et al.</i> , 2018 Arai <i>et al.</i> , 2016 Banik <i>et al.</i> , 2020 Kawakami <i>et al.</i> , 2014 Kershaw e Kim, 2017 Kukreja <i>et al.</i> , 2014 Osamudiamen <i>et al.</i> , 2020 Park <i>et al.</i> , 2021 Setoguchi <i>et al.</i> , 2014	King <i>et al.</i> , 1956 Silva <i>et al.</i> , 2021 Misuzaki <i>et al.</i> , 2017 Pan <i>et al.</i> , 2020 Zomer <i>et al.</i> , 2022 Viñas <i>et al.</i> , 2011 Vinãs <i>et al.</i> , 2009 Zachová <i>et al.</i> , 2018 Avendaño-Godoy <i>et al.</i> , 2022 Lai <i>et al.</i> , 2014 Rimando <i>et al.</i> , 2004 Xie e Bolling, 2014 Ersan <i>et al.</i> , 2020 Ku <i>et al.</i> , 2005 Santos <i>et al.</i> , 2017 Boue <i>et al.</i> , 2013

Fonte: Autores.

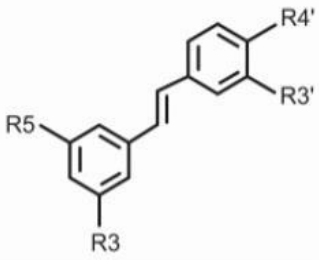
### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Estilbenos

Os estilbenos compreendem um pequeno número de metabólitos secundários, derivados das plantas, pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos. Estes compostos contêm dois anéis aromáticos ligados por uma ponte de etileno, caracterizado por um esqueleto de 1,2-difeniletileno, podendo ter uma variedade de substituintes, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1:** Estrutura química do estilbeno.

Estilbenos	R3	R5	R3'	R4'
Trans-resveratrol	OH	OH	H	OH
Trans-piceid	OGlu	OH	H	OH
Pinosilina	OH	OH	H	
Piceatannol	OH	OH	OH	OH
Pinosilvina Éter monometílico de pinosilvina	OCH <sub>3</sub>	OH	H	OH
Trans-pterostilbeno	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OH
Astringina	OGlu	OH	OH	OH



Fonte: Adaptado de Chong *et al.* (2009).

Os estilbenos são encontrados na forma *cis*-estilbeno ou na forma *trans*-estilbeno, mas devido ao aumento da estabilidade, a forma *trans*-estilbeno prevalece (Dvorakova & Landa, 2017). Nas plantas, os estilbenos atuam como fitoalexinas e sua principal função é proteger as plantas contra o estresse, lesão, infecção e radiação UV. Eles estão

distribuídos em plantas superiores na forma de monômeros ou oligômeros e geralmente estão presentes como glicosídeos, ou seja, ligados a glicose (Leláková *et al.*, 2019; Mattue *et al.*, 2021; Pannu & Bhatnagar, 2019). Além de serem uma parte importante do sistema de defesa de uma planta, os estilbenos também são compostos de interesse por possuírem propriedades biológicas importantes na promoção da saúde humana. As principais fontes naturais de estilbenos são a uva e vinho tinto, porém outras fontes naturais também vêm ganhando destaque como as *berries*, nozes, chás e sementes de maracujá (Benbouguerra *et al.*, 2021; Zomer *et al.*, 2022).

Dentre o grupo dos estilbenos, o resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é o representante mais conhecido e o mais estudado. Ele é encontrado nas plantas como resposta de estímulos externos, e pode ser sintetizado por 72 espécies de plantas, distribuídas em 31 gêneros e 12 famílias (Pannu e Bhatnagar, 2019; Sherestha *et al.*, 2019; Shruthi *et al.*, 2020). Dentre as 72 espécies, o amendoim (*Arachis hypogaea*), o eucalipto (*Eucalyptus wandoo*) e a uva (*Vitis vinifera* e *Vitis labrusca*) são as espécies nas quais o resveratrol é encontrado em maiores quantidades. Além disso, o resveratrol também está presente em outras fontes naturais como mirtilo, uvas de outras espécies, cacau e morango, porém em quantidades menores (Fan *et al.*, 2022; Leal *et al.*, 2017; Leláková *et al.*, 2019; Wijekoon *et al.*, 2022).

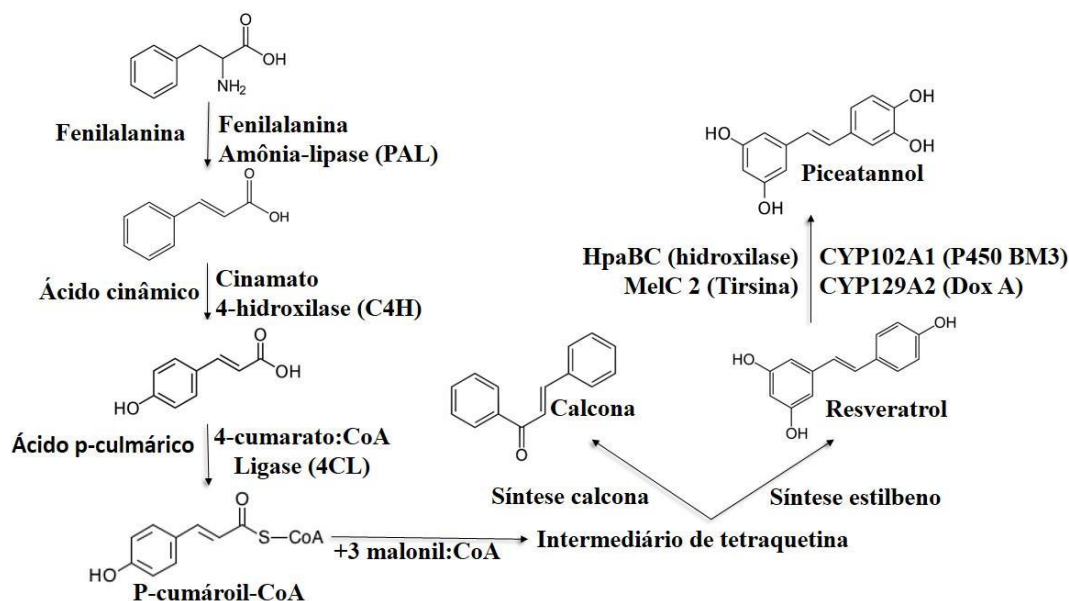
O resveratrol também pode ser convertido em piceatannol a partir de modificações na via fenilpropanoide e enzimas, como mostra a Figura 2 (Shrestha *et al.*, 2019; Cardile *et al.*, 2005; Pannu & Bhatnagar, 2019).

### 3.2 Piceatannol

O piceatannol (trans-3,3,4,5-tetrahidroxiestilbeno) é um análogo estrutural relacionado ao resveratrol, com hidroxila na posição 3' (Figura 1) e sua estrutura consiste em dois anéis fenólicos, ligados por uma dupla ligação de estireno (Jiang *et al.*, 2020; Piotrowska *et al.*, 2012; Yamamoto *et al.*, 2020). Estudos envolvendo o mecanismo de reação do piceatannol e resveratrol com radicais hidroxila e peroxila (mecanismo de eliminação de radicais livres), mostraram que grupos hidroxila adicionais em anéis de estilbenos, aumentam significativamente a atividade de eliminação desses radicais livres, conferindo a estes compostos atividade antioxidante. Portanto, comparando-se o piceatannol com o resveratrol, o piceatannol tende a possuir uma maior atividade antioxidante, porque seu átomo de hidrogênio 3'-OH com seu vizinho adjacente, o grupo O-4', torna a transferência do átomo 4'-H para o radical livre mais fácil, favorecendo a estabilização da molécula e do radical livre (Piotrowska *et al.*, 2012).

Nas plantas, a principal via de obtenção do piceatannol é a partir da via fenilpropanoide, na qual, o resveratrol é obtido e posteriormente é convertido a piceatannol (Figura 2).

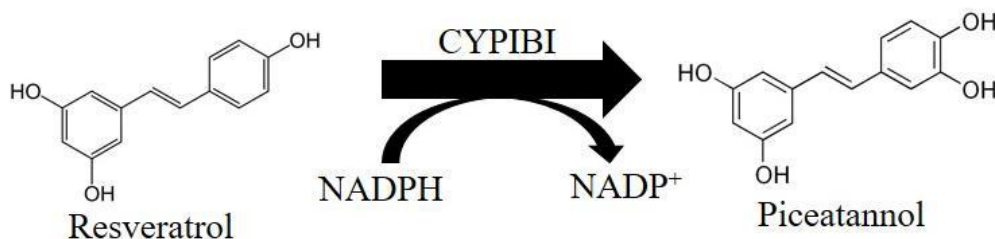
**Figura 2:** Via geral dos fenilpropanoides resultando no estilbeno resveratrol e piceatannol.



Fonte: Adaptado de Sherestha *et al.* (2019).

E, além de ser biossintetizado pelas plantas, o piceatannol também já foi identificado no metabolismo humano como metabólito do resveratrol por hidroxilação da enzima citocromo P450 CYP1B1, que é altamente expressa em tumores humanos, convertendo resveratrol em piceatannol, conforme apresentado na Figura 3 (Potter *et al.*, 2002; Matsui *et al.*, 2010).

**Figura 3:** Metabolismo da conversão do resveratrol em piceatannol em humanos.



Fonte: Adaptado de Potter *et al.* (2002).

### 3.2.1 Fontes naturais de piceatannol

O piceatannol foi isolado pela primeira vez a partir da espécie de planta conhecida como acapu (*Vouacapoua americana*) (King *et al.*, 1956), porém, na literatura podem ser encontrados estudos reportando a presença de piceatannol em uma diversidade de fontes vegetais naturais conforme apresentado na Tabela 1.

De acordo com a Tabela 1 pode-se observar que, embora o piceatannol esteja presente em diversas fontes vegetais naturais, em geral, as maiores quantidades são encontradas nas uvas, sementes de uva e sementes de maracujá. Por outro lado, fontes naturais menos reportadas como fontes de estilbenos, como a fruta *Sim* e a cana-de-açúcar também se mostraram fontes importantes de piceatannol. Além disso, o piceatannol também foi reportado em chás, amêndoas, amendoim, *berries*, fruta *Palma Moore* e fruta “Canjiqueira” porém em quantidades menores.

E, a partir dos dados acerca das quantidades de piceatannol e resveratrol encontradas nas fontes vegetais apresentadas na Tabela 1, podemos observar que dentre os estudos que avaliaram a quantidade dos dois compostos, apenas nas uvas a quantidade de resveratrol foi superior à de piceatannol, enquanto nas demais a quantidade de piceatannol foi superior.

**Tabela 1** – Fontes vegetais e concentrações de estilbenos.

Referência	Amostra	Compostos	Concentração
Silva <i>et al.</i> , 2021	Polpa de maracujá ( <i>P. edulis</i> L.)	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 0,17 mg/100 g de fruta RES: 0,06 mg/100g de fruta
Matsui <i>et al.</i> , 2010	Sementes de maracujá ( <i>P. edulis</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 4,8 mg g <sup>-1</sup> RES: 0,22 mg g <sup>-1</sup>
Misuzaki <i>et al.</i> , 2017	Sementes de maracujá ( <i>P. edulis</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 660 µM em 160 mg mL <sup>-1</sup> de extrato RES: 12 µM em 160 mg mL <sup>-1</sup> de extrato
Pan <i>et al.</i> , 2020	Sementes de maracujá ( <i>P. edulis</i> Sims)	Piceatannol (PIC) Escirpusina B (ESC)	PIC: 28,9 mg/300 mg <sup>-1</sup> de extrato de semente ESC: 15,4 mg/300 mg <sup>-1</sup> de extrato de semente
Zomer <i>et al.</i> , 2022	Sementes de maracujá ( <i>Passiflora</i> ssp.)	Piceatannol	7,5-20,8 mg.kg <sup>-1</sup>
Viñas <i>et al.</i> , 2011	Uva (vermelha e branca) fruta inteira	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 43 - 374 ng.g <sup>-1</sup> RES: 239 - 1639 ng.g <sup>-1</sup>
Vinãs <i>et al.</i> , 2009	Uva (vermelha e branca) fruta inteira	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC Uva vermelha: 24,0 ng g <sup>-1</sup> Uva branca: 1,2 ng g <sup>-1</sup> RES Uva vermelha: 29,0 ng g <sup>-1</sup> Uva branca: 5,6 ng g <sup>-1</sup>
Zachová <i>et al.</i> , 2018	Vinte variedades de uvas (caule e cana)	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC Caule: 12 - 160 mg.kg <sup>-1</sup> de peso seco Cana: 4-494 mg.kg <sup>-1</sup> de peso seco RES Caule: 11 - 1529 mg.kg <sup>-1</sup> de peso seco Cana: 122 - 5361 mg.kg <sup>-1</sup> de peso seco
Avendaño-Godoy <i>et al.</i> , 2022	Sementes de uva ( <i>Vitis Vinifera</i> L.)	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 139,6 mg L <sup>-1</sup> RES: 679,6 mg L <sup>-1</sup>
Viñas <i>et al.</i> , 2011	Folhas de: chá (preto, vermelho e verde), limão e camomila	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 11 - 68 µg.g <sup>-1</sup> RES: 45 - 76 µg.g <sup>-1</sup>
Rimando <i>et al.</i> , 2004	Fruta inteira de <i>berries Vaccinium in-natura</i> ( <i>V. corymbosum</i> L. e <i>V. stamineum</i> L.)	Piceatannol (PIC) Pterostilbeno (PTE)	PIC: 138 - 422 ng g <sup>-1</sup> de amostra seca PTE: 99 - 520 ng g <sup>-1</sup> de amostra seca
Lai <i>et al.</i> , 2014	Fruta <i>Sim</i> (Casca, polpa e semente) ( <i>Rhodomyrtus tomentosa</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol	PIC Casca: 21,4 mg 100 g <sup>-1</sup> de massa seca Polpa: 20,3 mg 100 g <sup>-1</sup> de massa seca Semente: 488,9 mg 100g <sup>-1</sup> de massa seca RES Casca: 15,3 mg 100 g <sup>-1</sup> de massa seca Polpa: 7,1 mg 100 g <sup>-1</sup> de massa seca Semente: 87,4 mg 100g <sup>-1</sup> de massa seca
Xie e Bolling, 2014	Amêndoas inteiras ( <i>Prunus Dulcis</i> )	Piceatannol (PIC) Polidatina (POL)	PIC: 0,91-2,55 µg/100 g de amêndoa POL: 0,06-8,43 µg/100 g de amêndoa
Ersan <i>et al.</i> , 2020	Exocarpo de fruta Palma Moore ( <i>Bactris guineensis</i> (L.) H.E.)	Piceatannol	1,0 mg 100 g <sup>-1</sup> massa seca
Ku <i>et al.</i> , 2005	Amendoim ( <i>Arachis Hypogaea</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 2,17 - 5,31 µg.g <sup>-1</sup> RES: 0,25 - 11,97 µg.g <sup>-1</sup>
Santos <i>et al.</i> , 2017	Fruta "Canjiqueira" ( <i>Byrsonima cydoniifolia</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 16,34 µg.mg <sup>-1</sup> de extrato RES: 1,16 µg.mg <sup>-1</sup> de extrato
Boue <i>et al.</i> , 2013	Planta de cana-de-açúcar ( <i>Saccharum spp.</i> )	Piceatannol (PIC) Resveratrol (RES)	PIC: 30,6 - 1659,0 µg.g <sup>-1</sup> RES: 12,3 - 73,0 µg.g <sup>-1</sup>

Fonte: Autores.

### 3.2.2 Atividades biológicas do piceatannol

O piceatannol vem sendo investigado acerca de suas propriedades biológicas desde 1984 e a primeira atividade biológica reportada ao piceatannol foi atividade anti-leucêmica (Ferrigni *et al.*, 1984). A partir de então outras atividades foram reportadas, sendo as principais a atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antiproliferativa e antienvhecimento da pele. De acordo com uma busca na base de dados *Web of Science* mais de 60 trabalhos reportaram a atividade antioxidante e mais de 30 reportaram a atividade anti-inflamatória para o piceatannol. Entretanto, nos últimos anos, o piceatannol vem sendo investigado acerca de diversas outras atividades biológicas e estudos mostram que o piceatannol



promoveu efeitos preventivos e curativos na dermatite atópica (DA) (Lee *et al.*, 2022); inibiu a lipólise que promove a degradação induzida pelo sistema autofagia-lisossoma de aglomerados de proteínas lipolíticas (Know *et al.*, 2022); demonstrou perfil antiproliferativo, pró-apoptótico e antioxidante contra as células MCF-7 de câncer de mama (Algandaby e Al-Sawahli, 2021); mostrou eficácia na prevenção e/ou tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (Yang *et al.*, 2020); ativou a autofagia em células MOLT-4 e induziu a apoptose, mostrando ter potencial agente quimioterápico no tratamento da leucemia (Kroplewska *et al.*, 2019).

Além disso, os extratos de fontes vegetais naturais ricas em piceatannol também vêm sendo investigados acerca de suas atividades biológicas. Kido *et al.*, 2020 investigaram o extrato de maracujá amarelo, rico em piceatannol, que mostrou ter efeitos antiproliferativos na prevenção do câncer de próstata em adenocarcinoma transgênico de camundongos. Shi *et al.*, 2020 mostraram que o extrato da casca de uva, contendo piceatannol absorve significativamente a radiação ultravioleta (UVA e UVB) dissipada por um processo de fotoisomerização ultrarrápido, podendo ser eficiente aos efeitos antienvhecimento da pele. Sato *et al.*, 2022 mostraram que o extrato de semente de maracujá, contendo piceatannol reprimiu a morte celular neuronal induzida por beta-amilóide, protegendo contra a fragmentação de neurites no modelo de células humanas de doença de Alzheimer. Baseggio *et al.*, 2022 investigou o extrato do bagaço de maracujá contendo alta concentração de piceatannol, e foram observados efeitos antioxidante e anti-inflamatório sistêmicos durante a progressão do câncer de próstata. Sáez *et al.*, 2018 mostraram que o extrato da uva contendo piceatannol apresentou efeito antiproliferativo em células J82 (câncer de bexiga) a partir de estudos *in vitro*. Santos *et al.*, 2021 investigaram o extrato de subproduto de *Passiflora edulis*, rico em piceatannol o qual inibiu enzimas neurodegenerativas. Yamamoto *et al.*, 2019 mostraram que o extrato de semente de maracujá, rico em piceatannol suprimiu a proliferação de células cancerígenas mediada por glioxalase I humana.

Além dessas atividades biológicas reportadas, estudos têm mostrado que o piceatannol possui atividade antioxidante e outras atividades biológicas superiores às do resveratrol, entre elas, ser mais facilmente absorvido por ingestão via oral; ter maior estabilidade metabólica *in vivo*; melhorar a expressão Sirt 1; possuir maior atividade anticâncer; ter capacidade de eliminar os radicais livres em uma concentração 1200 vezes menor; capacidade de eliminar radicais lipídicos peroxílicos (LOO•); possuir maior efeito antitumoral; ter maior atividade anti-tirosinase durante a melanogênese, inibindo a produção de melanina; possuir maior atividade anticárie; e maior supressão da adipogênese em células-tronco derivadas do tecido visceral humano. Essa superioridade do piceatannol em algumas atividades biológicas está associada à presença do grupo hidroxila adicional na posição 3' em sua estrutura, o que o torna mais reativo e mais potente quando comparado com o resveratrol (Arai *et al.*, 2016; Banik *et al.*, 2020; Kawakami *et al.*, 2014; Kershaw e Kim, 2017; Kukreja *et al.*, 2014; Osamudiamen *et al.*, 2020; Park *et al.*, 2021; Piotrowska *et al.*, 2012; Potter *et al.*, 2002; Setoguchi *et al.*, 2014).

#### 4. Conclusão

Este estudo de revisão mostrou que piceatannol, um análogo estrutural relacionado ao resveratrol, está presente em diversas fontes vegetais naturais, com destaque para as uvas e sementes de maracujá. Porém, fontes naturais vegetais menos conhecidas como fontes de estilbenos, também são fontes importantes desse composto, como *berries*, nozes, chás, uvas, amêndoas e amendoins. Além disso, mostrou que o piceatannol possui uma gama de propriedades biológicas promotoras de saúde, incluindo a atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antiproliferativa e de antienvhecimento da pele, e que extratos de fontes vegetais naturais ricas em piceatannol também vêm sendo investigadas e têm apresentado atividades biológicas como atividade antiproliferativa, antioxidante, anti-inflamatória entre outras.

A partir do exposto, podemos concluir que embora o piceatannol é ainda menos conhecido e estudado que o resveratrol, é um composto natural que possui um amplo espectro de atividades biológicas, está presente em diversas fontes

vegetais em quantidades superiores às de resveratrol e que possui características químicas que atribuem a molécula um potencial mais reativo e mais potente na promoção da saúde que o resveratrol.

Por fim, este estudo é importante para a divulgação do piceatannol, um composto que reúne propriedades biológicas importantes e que está presente em variadas fontes naturais, bem como para incentivar a desenvolver novos estudos envolvendo o piceatannol, que é um composto natural potencialmente útil para a saúde humana.

## Referências

- Arai, D., Kataoka, R., Otsuka, S., Kawamura, M., Maruki-Uchida, H., Sai, M., Ito, T., & Naka, Y. (2016) Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Journal Food e Function*, 7, 4432-4441.
- Algandaby, M. M., & Al-Sawahli, M. (2021) Augmentation of anti-proliferative, pro-apoptotic and oxidant profiles induced by piceatannol in human breast carcinoma MCF-7 cells using zein nanostructures. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111409.
- Avenidaño-Godoya, J., Ortega, E., Urrutia, M., Escobar-Avello, D., Luengo, J., Baer, D. V., Mardones, C., & Gómez-Gaete, C. (2022) Prototypes of nutraceutical products from microparticles loaded with stilbenes extracted from grape cane. *Food and Bioproducts Processing*, 134, 19–29.
- Banik, K., Ranaware, A. M., Harasha, C., Netesh, T., Girisa, S., Deshpande, V., Fan, F., Nalawade, S. P., Sethe, G., & Kunnumakkara, A. B. (2020) Piceatannol: A natural stilbene for the prevention and treatment of câncer. *Pharmacological Research*, 153, 104-135.
- Baseggio, A. M., Kido, L. A., Viganó, J., Carneiro, M. J., Lamas, C. A., Martínez, J., Sawaya, A. C. H. F., Cagnon, V. H. A., & Júnior, M. R. M. (2022) Systemic antioxidant and anti-inflammatory effects of yellow passion fruit bagasse extract during prostate cancer progression. *Journal Food Biochemistry*, 46, 13885.
- Benbouguerra, N., Hornedo-Ortega, R., Garcia, F., Khawand, T. E., Saucier, C., & Richard, T. (2021) Stilbenes in grape berries and wine and their potential role as anti-obesity agents: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 112, 362-381.
- Boue, S. M., Shih, B. Y., Burow, M. E., Eggleston, G., Lingle, S., Pan, Y., Daigle, K., & Bhatnagar, D. (2013) Postharvest Accumulation of Resveratrol and Piceatannol in Sugarcane with Enhanced Antioxidant Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, 8412–8419.
- Cardile, V., Lombardo, L., Spatafora, C., & Tringali, C. (2005) Chemo-enzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues. *Journal Bioorganic Chemistry*, 33, 22-33.
- Conforto, E. C., Amaral, D. C., & Silva, S. L. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. 8º Congresso Brasileiro de Gestão de Desenvolvimento de Produto – CBGDP, 2011.
- Dvorakova, M. & Landa, P. (2017) Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: a review. *Pharmacological Research*, 124, 126-145.
- Ersan, E., Berning, J. C., Esquivel, P., Jiménez, V. M., Carle, R., May, B., Schweiggert, R., & Steingass, C.B. (2020) Phytochemical and mineral composition of fruits and seeds of wild-growing *Bactris guineensis* (L.) H.E. Moore palms from Costa Rica. *Journal of Food Composition and Analysis*, 94, 1-11.
- Fan, T., Zhang, J., Cao, J., Xia, M., Wang, T., & Cao, S. (2022) Effects of resveratrol treatment on quality and antioxidant properties of postharvest strawberry fruit. *Journal of food Biochemistry*, 1-10. DOI: 10.1111/jfbc.14176
- Ferrigni, N. R., McLaughlin, J. L., Powell, R. G., & Jr, C. R. S. (1984) Use of potato disc and brine shrimp bioassays to detect activity and isolate piceatannol as the antileukemic principle from the seeds of *Euphorbia lagascae*. *Journal Nat. Prod.*, 47 (2), 347-352.
- Jiang, L., Wang, Z., Wang, X., Wang, S., Wang, Z., & Liu, Y. (2020) Piceatannol exhibits potential food-drug interactions through the inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) in Vitro. *Toxicology in Vitro*, 67, 104890.
- Kawakami, S., Kinoshita, Y., Maruki-Uchida, H., Yanae, K., Sai, M., & Ito, T. (2014) Piceatannol and Its Metabolite, Isorhapontigenin, Induce SIRT1 Expression in THP-1 Human Monocytic Cell Line. *Journal Nutrients*, 6, 4794-4804.
- Kershaw, J., & Kim, K. H. (2017) Therapeutic potential of piceatannol, a natural stilbene, in metabolic diseases: a review. *Jornal Med. Food*, 20, 427-438.
- Kido, L. A., Hahm, E., Kim, S., Baseggio, A. M., Cagnon, V. H., Singh, S. V., & Maróstica Jr, M. R. (2020) Prevention of Prostate Cancer in Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate Mice by Yellow Passion Fruit Extract and Antiproliferative Effects of Its Bioactive Compound Piceatannol. *Journal Cancer Prev.*, 25(2), 87-99.
- King, E. E., King, T. I., Godson, D., & Mannin, L. (1956) The chemistry of extractives from hardwoods. The occurrence of 3,4,3',5'-tetrahydroxy and 3,4,5,3',5'-pentahydroxy-stilbene in *Vouacapoua* species. *Journal of Chemical Society*, 4477-4480.
- Know, J.Y., Kershaw, J., Chen, C., Komanetsky, S.M., Zhu, Y., Guo, X., Myer, P.R., Applegate, B., & Kim, K. (2022) Piceatannol antagonizes lipolysis by promoting autophagy-lysosome-dependent degradation of lipolytic protein clusters in adipocytes. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 105, 108998.
- Ku, K., Chang, P., Chang, Y., & Lien, C. (2005) Production of Stilbenoids from the Callus of *Arachis hypogaea*: a Novel Source of the Anticancer Compound Piceatannol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (10), 3877–3881.
- Kukreja, A., Wadhwa, N., & Tiwari, A. (2014) Therapeutic Role of Resveratrol and Piceatannol in Disease Prevention. *Journal of Blood Disorders & Transfusion*, 5, 1-6.



- Siedlecka-Kropiewska, K., Ślebioda, T., & Kmiec, Z. (2019) Induction of autophagy, apoptosis and acquisition of resistance in response to piceatannol toxicity in MOLT-4 human leukemia cells. *Toxicology in Vitro*, 59, 12-25.
- Lai, T. N. H., André, C. M., Chirinos, R., Nguyen, T. B. T., Larondelle, I., & Rogez, H. (2014) Optimisation of extraction of piceatannol from *Rhodomyrtus tomentosa* seeds using response surface methodology. *Separation and Purification Technology*, 134, 139-146.
- Leal, O. P., Barrero, C. A., & Merali, S. (2017) Pharmacological stimulation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 translation activates antioxidant responses. *Journal Biological Chemistry*, 34, 14108-14121.
- Lee, C. H., Yang, H., Park, J. H. Y., Kim, J. & Lee, K. W. (2022) Piceatannol, a metabolite of resveratrol, attenuates atopic dermatitis by targeting Janus kinase 1. *Phytomedicine*, 99, 153981.
- Leláková, V., Smejkal, K., Fakubczyk, K., Veselý, O., Landa, P., Václavík, J., Bobál, P., Pízová, H., Temml, V., Steinacher, T., Schuster, D., Granica, S., Hanáková, Z., & Hosek, J. (2019) Parallel in vitro and in silico investigations into anti-inflammatory effects of non-prenylated stilbenoids. *Food Chemistry*, 285, 431-440.
- Matsui, Y., Sugiyama, K., Kamei, M., Takahashi, T., Suzuki, T., Katagata, Y., & Ito, T. (2010) Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *Journal Agric. Food Chemistry*, 58, 11112–11118.
- Mizusaki, A., Nishi, K., Nishiwaki, H., Ishida, M., Tamamoto, T., Sugahar, T. (2017) Suppressive effect of ethanol extract from passion fruit seeds on IgE production. *Journal of Functional Foods*, 32, 176-184.
- Osamudiamen, P. M., Oluremi, B. B., Oderinlo, O. O., & Aiyellagbe, O. O. (2020) Trans-resveratrol, piceatannol and gallic acid: Potent polyphenols isolated from *Mezoneuron benthamianum* effective as anticaries, antioxidant and cytotoxic agents. *Scientific African*, 7.
- Pan, Z., Ning, D., Fu, Y., Li, D., Xie, Y., Yu, L., & Li, L. (2020) Preparative Isolation of Piceatannol Derivatives from Passion Fruit (*Passiflora edulis*) Seeds by High-Speed Countercurrent Chromatography Combined with High-Performance Liquid Chromatography and Screening for  $\alpha$  Glucosidase Inhibitory Activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68 (6), 1555–1562.
- Pannu, N., & Bhatnagar, A. (2019) Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Journal Biomedicine e Pharmacotherapy*, 109, 2237-2251.
- Park, S., Han, Y., Jo, H., Lee, K. W., & Song Y. S. (2021) Piceatannol Is Superior to Resveratrol at Suppressing Adipogenesis in Human Visceral Adipose-Derived Stem Cells. *Plants*, 10 (2), 366.
- Potter, G. A., Patterson, L. H., Wanogho, E., Perry, P. J., Butler, P. C., Ijaz, T., Ruparelia, K. C., Lamb, J. H., Farmer, P. B., Stanley, L. A., & Burke, M. D. (2002) The cancer preventative agent resveratrol is converted- to the antic. p.ancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B. *British Journal of Cancer*, 86, 774-778.
- Rimando, A. M., Kalt, W., Magee, J. B., Dewey, J., & Ballington, J. R. (2004) Resveratrol, pterostilbene, and piceatannol in vaccinium berries. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52 4713-4719.
- Robertson, I., Hau, T. W., Sami, F., Ali, M. S., Badgujar, V., Murtuja, S., Hasnain, M. S., Khan, A., Majeed, S., & Ansari, M. T. (2022) The science of resveratrol, formulation, pharmacokinetic barriers and its chemotherapeutic potential. *International Journal of Pharmaceutics*, 618, 1-11.
- Saéz, V., Pastene, E., Vergara, C., Mardones, C., Hermosín-Gutiérrez, i., Gómez-Alonso, S., Gómez, M. V., Theoduloz, C., Riquelme, S., & Baer, D. V. (2018) Oligostilbenoids in *Vitis vinifera* L. Pinot Noir grape cane extract: Isolation, characterization, in vitro antioxidant capacity and anti-proliferative effect on cancer cells. *Food Chemistry*, 265, 101-110.
- Sato, A., Tagai, N., Ogino, Y., Uozumi, H., Kawakami, S., Yamamoto, T., Tanuma, S., Maruki-Uchida, H., Mori, S., & Morita, M. (2022) Passion fruit seed extract protects beta-amyloid-induced neuronal cell death in a differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cell model. *Food Science Nutrition*, 10, 1461-1468.
- Santos, L. C., Mendiola, J. A., Sánchez-Camargo, A. D. P., Álvarez-Rivera, G., Viganó, J., Cifuentes, A., Ibáñez E., & Martínez, J. (2021) Selective Extraction of Piceatannol from *Passiflora edulis* by-Products: Application of HSPs Strategy and Inhibition of Neurodegenerative Enzymes. *International Journal Molecular Science*, 22, 6248.
- Santos, V. S., Nascimento, T. V., Felipe, J. L., Boaretto, A. G., Damasceno-Junior, G. A., Silva, D. B., Toffoli-Kadri, M. C., & Carollo, C. A. (2017) Nutraceutical potential of *Byrsonima cydoniifolia* fruits based on chemical composition, anti-inflammatory, and antihyperalgesic activities. *Food Chemistry*, 237, 240–246.
- Setoguchi, Y., Oritani, Y., Ito, R., Inagaki, H., Maruki-Uchida, H., Ichianagi, T., & Ito, T. (2014) Absorption and Metabolism of Piceatannol in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 2541-2548.
- Shi, Y., Zhao, X., Wang, C., Wang, Y., Zhang, S., Li, P., Feng, X., Jin, B., Yuan, M., Cui, S., Sun, Y., Zhang, B., Sun, S., Jin, X., Wang, H., & Zhao, G. (2020) Ultrafast Nonadiabatic Photoisomerization Dynamics Mechanism for the UV Photoprotection of Stilbenoids in Grape Skin. *Chemistry An Asian Journal*, 15, 1478–1483.
- Shrestha, A., Pandey, R. P., & Sohng, J. K. (2019) Biosynthesis of resveratrol and piceatannol in engineered microbial strains: achievements and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 2959–2972.
- Shruthi, P. A., Pushpadass H. A., Franklin, M. E. E., Batulla S. N., & Naik, N. L. (2020) Resveratrol-loaded proniosomes: Formulation, characterization and fortification. *LWT – Food Science and Technology*, 134, 110127. DOI: 10.1016/j.lwt.2020.110127
- Silva, C., Câmara, J. S., & Perestrelo, R. (2021) A high-throughput analytical strategy based on QuEChERS-dSPE/ HPLC–DAD–ESI-MSn to establish the phenolic profile of tropical fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 98, 1-7.

Viñas, P., Campillo, N., Martínez-Castillo, N., & Hernández-Córdoba, M. (2009) Solid-phase microextraction on-fiber derivatization for the analysis of some polyphenols in wine and grapes using gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1216, 1279–1284.

Viñas, P., Martínez-Castilho, N., Campillo, N., & Hernández-Córdoba. (2011) Directly suspended droplet microextraction with in injection-port derivatization coupled to gas chromatography–mass spectrometry for the analysis of polyphenols in herbal infusions, fruits and functional foods. *Journal of Chromatography A*, 1218, 639–646.

Wijekoon, C., Netticadan, T., Siow Y.L., Sabra, A., Yu, L., Raj, P., & Prashar, S. (2022) Potential Associations among Bioactive Molecules, Antioxidant Activity and Resveratrol Production in *Vitis vinifera* Fruits of North America. *Molecules*, 27, 1-14. 6. DOI: 10.3390/ molecules27020336

Xie, L., & Bolling, B. W. (2014) Characterisation of stilbenes in California almonds (*Prunus dulcis*) by UHPLC–MS. *Food Chemistry*, 148, 300–306.

Yamamoto, T., Iwami, S., Aoyama, S., Uchida, H. M., Mori, S., Hiooka, R., Takahashi, K., Morita, M., & Shibata, S. (2019) Effect of piceatannol on circadian Per2 expression in vitro and in vivo. *Journal of functional foods*, 56, 49-56.

Yang, J. S., Tongson, J., Kim, K., & Park, Y. (2020) Piceatannol attenuates fat accumulation and oxidative stress in steatosis-induced HepG2 cells. *Current Research in Food Science* 3, 92–99.

Zachová, Z., Triska, J., Vrchotová, N., Balík, J., Sajfrtová, M., & Sovová, H. (2018) Combining high-pressure methods for extraction of stilbenes from grape cane. *The Journal of Supercritical Fluids*, 142, 38-44.

Zomer, A. P. L., Rodrigues, C. A., Rotta, E. M., Junqueira, N. T. V., Visentainer, J. V., & Maldaner, L. (2022) An improved analytical strategy based on the QuEChERS method for piceatannol analysis in seeds of *Passiflora* species. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 45, 1-12.