



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Pires da Silva

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e da Dra. Jacinta Rocha e Monografia intitulada “Interação de estilbenos naturais e sintéticos com a SIRT1: oportunidades de novos fármacos” sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva, referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Pires da Silva

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Dina Lopes e da Dra. Jacinta Rocha e
Monografia intitulada “Interação de estilbenos naturais e sintéticos com a SIRT1:
oportunidades de novos fármacos” sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel
Cruz Silva, referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Ana Rita Pires da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017243804, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Interação de estilbenos naturais e sintéticos com a SIRT1: oportunidades de novos fármacos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, de 7 setembro de 2023.

Ana Rita Pires Silva

(Ana Rita Pires da Silva)

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, ao corpo docente e não docente, por todos os momentos de ensino e de desenvolvimento pessoal proporcionados. Em especial à Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva, por todo o apoio e orientação na realização desta monografia.

À equipa da Farmácia Adaúfe, pelo carinho e dedicação que me mostraram durante todo o estágio. Um agradecimento especial à Dra. Jacinta, à Ana, à Mónica, à Raquel, ao Sr. Vilela e ao Sr. Agostinho, pela partilha de conhecimento e sabedoria inestimável.

Aos meus pais e irmã, por todo o carinho, paciência e ensinamentos transmitidos. O vosso apoio incondicional foi fundamental para concretizar os meus objetivos.

Aos amigos de sempre, especialmente à Vânia e à Xavi, a vossa amizade, paciência, apoio e motivação são pilares essenciais na minha vida. Crescer com vocês é um orgulho e um privilégio.

Aos amigos que Coimbra me deu, por todos os momentos e aventuras partilhados. À minha Bia, à Mabi, à Maria e à Sara, por tornarem estes anos verdadeiramente memoráveis, e a tudo que o futuro nos reserva. Viver Coimbra com vocês foi um privilégio que levo comigo para a vida.

À Elisa e à Rita, minha madrinha e avó de praxe, por me acolherem em Coimbra, pela vossa amizade e apoio. A vossa casa será sempre um porto de abrigo.

Aos meus afilhados, por todos os sorrisos, conselhos, momentos e dilemas partilhados. Fazer este percurso com vocês tornou Coimbra ainda mais especial.

À Inês e à Barbara, por se rirem comigo da minha desgraça. Vocês são seres humanos incríveis e é de coração cheio que sou vossa madrinha.

A ti Coimbra, e a todos vocês o meu eterno

Obrigada!

**“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”**

Madre Teresa de Calcutá

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas | 8 |
| 1. Introdução | 9 |
| 2. Contextualização INFARMED,I.P..... | 9 |
| 3. Análise SWOT | 11 |
| 3.1. Pontos Fortes..... | 11 |
| 3.1.1. Autonomia e responsabilidade | 11 |
| 3.1.2. Plano de estudos do MICF..... | 11 |
| 3.2. Pontos Fracos..... | 12 |
| 3.2.1. Estruturação do estágio | 12 |
| 3.2.2. Diversidade de plataformas informáticas | 12 |
| 3.3. Oportunidades..... | 13 |
| 3.3.1. Teletrabalho | 13 |
| 3.4. Ameaças..... | 13 |
| 3.4.1. Falta de recursos humanos | 13 |
| 4. Considerações Finais | 14 |
| Referências Bibliográficas | 15 |

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

| | |
|----------------------------------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas | 17 |
| 1. Introdução | 18 |
| 2. Contextualização da Farmácia Adaúfe | 18 |
| 3. Análise SWOT | 19 |
| 3.1. Pontos Fortes..... | 19 |
| 3.1.1. Equipa técnica..... | 19 |
| 3.1.2. Estruturação do estágio | 20 |
| 3.1.3. Período do estágio | 20 |
| 3.1.4. Estagiária única | 21 |
| 3.2. Pontos Fracos..... | 22 |
| 3.2.1. Medicamento manipulados..... | 22 |
| 3.2.2. Medição de parâmetros bioquímicas | 22 |
| 3.3. Oportunidades..... | 22 |
| 3.3.1. Homeopatia | 22 |
| 3.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares | 23 |
| 3.3.3. Formação..... | 23 |
| 3.4. Ameaças..... | 24 |
| 3.4.1. Iliteracia da população..... | 24 |
| 3.4.2. Medicamentos esgotados | 24 |
| 4. Casos Práticos..... | 24 |
| 5. Considerações Finais | 27 |
| Referências Bibliográficas | 29 |

Parte III – Monografia – “Interação de estilbenos naturais e sintéticos com a SIRT1: oportunidades de novos fármacos

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lista de Abreviaturas | 31 |
| Resumo | 32 |
| Abstract..... | 33 |
| 1. Introdução | 34 |
| 2. Sirt1 no contexto do envelhecimento e das doenças neurodegenerativas | 35 |
| 2.1. Relação entre o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas | 35 |
| 2.1.1. Doença de Alzheimer..... | 36 |
| 2.1.2. Doença de Parkinson | 37 |
| 2.2. Importância das sirtuínas no envelhecimento..... | 37 |
| 2.2.1. SIRT1 | 38 |
| 2.2.2. Mecanismos de ação da SIRT1 | 38 |
| 3. Modulação farmacológica do envelhecimento: Estilbenos | 42 |
| 3.1. Resveratrol | 42 |
| 3.2. Resveratrol como ligando da SIRT1 | 44 |
| 3.3. Resveratrol e doenças neurodegenerativas..... | 45 |
| 3.3.1. Doença de Alzheimer: potencial terapêutico do resveratrol..... | 45 |
| 3.3.2. Doença de Parkinson: potencial terapêutico do resveratrol | 46 |
| 3.4. Limitações do resveratrol | 47 |
| 3.5. Outros estilbenos..... | 49 |
| 3.5.1. Pterostilbeno | 49 |
| 3.5.2. Piceatanol | 50 |
| 3.5.3. Viniferinas..... | 51 |
| 4. Ativação da SIRT1 com um composto sintético: SRT2104 | 53 |
| 5. Conclusão | 54 |
| Referências Bibliográficas | 56 |

PARTE I

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P

Sob orientação da Dra. Dina Lopes

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM Autorização de introdução no mercado

DAM Direção de Avaliação de Medicamentos

FFUC Faculdade de farmácia da universidade de Coimbra

INFARMED, I.P Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

SMHU-Alter Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos e Uso Humano

UC Unidade curricular

UMM Unidade de Manutenção no Mercado

I. INTRODUÇÃO

Os farmacêuticos desempenham um papel vital na sociedade, garantindo o acesso seguro e eficaz a medicamentos e outros produtos de saúde. Como especialistas do medicamento, os farmacêuticos são profissionais multifacetados envolvidos em todas as fases do ciclo de vida do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento até à sua dispensa. Os medicamentos contribuem para melhorar significativamente a qualidade de vida da população através da prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. De forma a garantir que a sociedade tem acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade é fundamental a sua regulamentação.

A área de assuntos regulamentares despertou o meu interesse no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). Tendo surgido a oportunidade de realizar o meu estágio curricular na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P (INFARMED, I.P), abracei esta experiência com o objetivo de aprofundar os meus conhecimentos nesta área e, assim, desenvolver uma visão mais abrangente do papel do farmacêutico.

O presente relatório tem como objetivo analisar o meu estágio curricular no INFARMED, I.P. segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*). Este foi realizado na Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), que pertence à Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), de janeiro a março de 2022, sob orientação da Dra. Dina Lopes. Este documento pretende demonstrar a importância e impacto deste estágio para a minha formação como futura farmacêutica.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO INFARMED,I.P.

O INFARMED, I.P. é um instituto público de regime especial que se encontra integrado na administração indireta do Estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio. O INFARMED, I.P. é um organismo central com jurisdição sobre todo o território nacional. A sua missão consiste em regular e supervisionar os setores dos medicamentos de uso humano e produtos de saúde, segundo padrões elevados de proteção da saúde pública, garantido o acesso a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros. ¹

O INFARMED, I.P., a nível de estrutura e organização, é composto por cinco órgãos e diversas unidades orgânicas, como ilustrado no organograma apresentado (Figura I).²

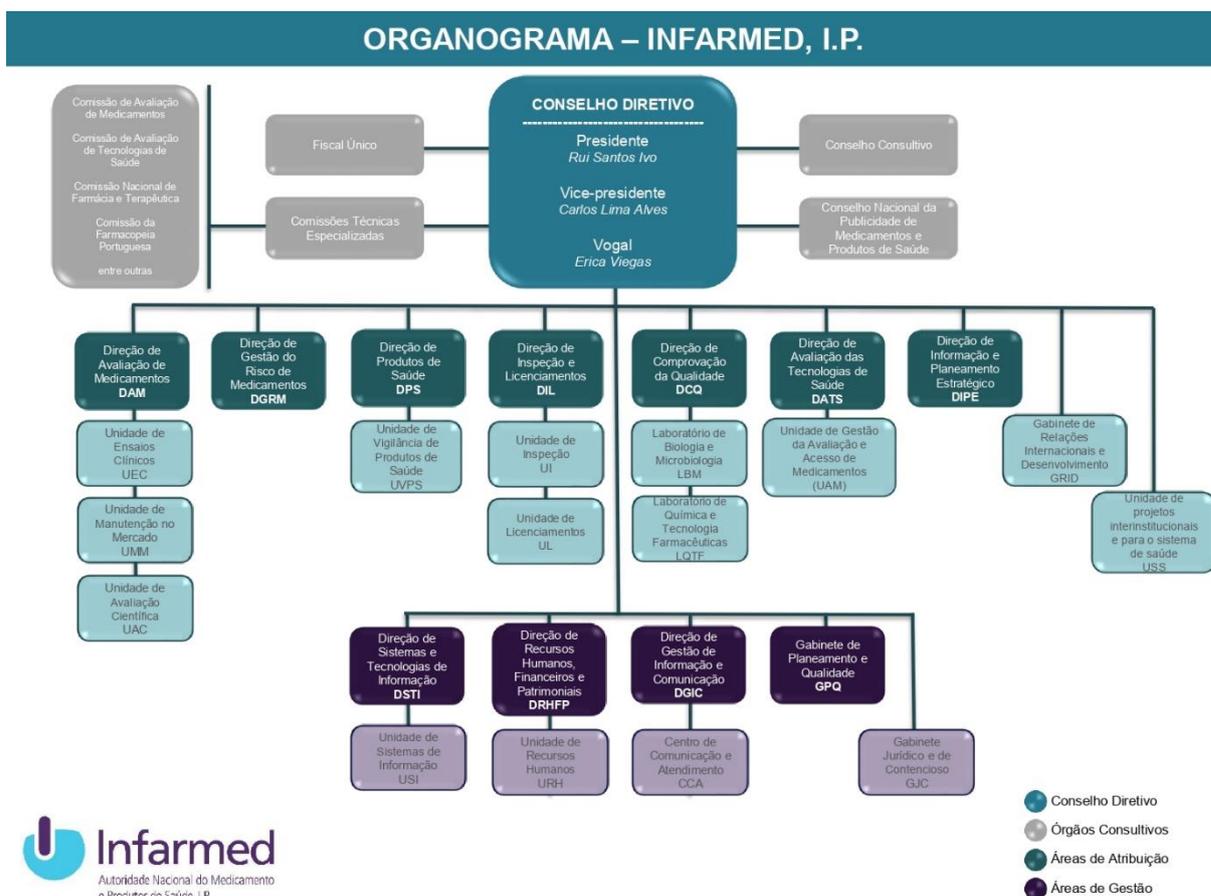


Figura I. Organograma – INFARMED, I.P. ²

A DAM é responsável por todos os processos relacionados com o registo, avaliação da eficácia, segurança e qualidade, e de autorização de introdução no mercado (AIM) de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado, realizando a gestão de todos estes procedimentos.³

Por sua vez, a UMM garante as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos que já se encontram registados ou autorizados, incluindo aprovação de alterações, renovações e ainda revogação ou declaração de caducidade de registos ou autorizações de introdução no mercado.³

3. ANALISE SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Autonomia e responsabilidade

O meu estágio na UMM/DAM foi marcado pela confiança que a equipa depositou nas minhas competências e profissionalismo. Após uma semana de formação abrangente, onde foi abordado de forma global a DAM, com especial destaque para as alterações menores tipo I à AIM, foi-me atribuído um conjunto de processos para gestão. A equipa mostrou-se sempre disponível para me ajudar e esclarecer qualquer dúvida que surgisse. No entanto, possuía completa autonomia e responsabilidade na gestão meus processos.

Assim, este estágio contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional. Durante este período, adquiri e desenvolvi diversas competências essenciais para o mercado de trabalho, como a comunicar eficazmente com colegas, entidades e empresas. Além destas, melhorei a minha capacidade de gestão de tempo e organização, especialmente considerando a necessidade de gerir vários processos simultaneamente.

3.1.2. Plano de estudos do MICF

O plano de estudos do MICF, em particular a unidade curricular (UC) de Assuntos Regulamentares do Medicamento e a UC opcional de Gestão de Processos Regulamentares, revelaram-se inestimáveis durante o meu estágio no INFARMED, I.P. Graças aos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, a assimilação e compreensão dos procedimentos com os quais me deparei diariamente foi mais acessível.

A realização de casos práticos na UC opcional foi particularmente benéfica, uma vez que representou o meu primeiro contato com diversas *guidelines* de interesse para o estágio. Isso proporcionou-me uma perspetiva abrangente sobre as alterações à AIM, tanto do ponto de vista da autoridade reguladora quanto dos titulares de AIM, perspetiva sob a qual os casos da UC eram resolvidos.

Resumindo, o plano de estudo do MICF permitiu-me uma melhor compreensão de todo o estágio e trabalho desenvolvido na UMM/DAM, nomeadamente na gestão de processos de alterações à AIM. Além disto, o estágio possibilitou a aplicação dos conceitos teóricos adquiridos nestas UCs na prática.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Estruturação do estágio

Durante o meu estágio, permaneci sempre na UMM, executando as mesmas tarefas ao longo dos três meses de estágio. Embora tenha apreciado a responsabilidade e autonomia decorrentes da consistência das tarefas, senti que o estágio poderia ser mais estruturado e progressivo.

Uma abordagem por etapas, envolvendo uma rotação pelas diferentes unidades da DAM, teria proporcionado uma oportunidade maior para adquirir conhecimento na área de assuntos regulamentares. Esta abordagem teria promovido uma melhor compreensão do trabalho realizado pelo INFARMED,I.P., bem como enriquecido o meu conhecimento sobre a regulamentação de medicamentos e produtos de saúde.

Assim, a falta de diversidade nas tarefas propostas destaca-se como um ponto fraco do meu estágio curricular na UMM/DAM.

3.2.2. Diversidade de plataformas informáticas

A UMM/DAM utiliza uma diversidade de plataformas informáticas para exercer a sua função, nomeadamente o SMHU-Alter – plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos e Uso Humano, GiMed – Gestão de Informação de Medicamentos, GestProc – base de dados de Gestão de Processos e o GRM – Gestão de RCM. A necessidade de utilizar diversas plataformas enquanto gestora de processos revelou-se um ponto fraco, apresentado diversas desvantagens.

A necessidade de estar dependente de várias plataformas torna o processo mais complexo e aumenta o risco de erros. A falha técnica ou a demora a processar das plataformas, como por exemplo o processo demorado de descarregar ou submeter documentos no SMUH-Alter, compromete o fluxo de trabalho. Além destas desvantagens, é importante referir que estas plataformas são pouco intuitivas, o que acrescenta um desafio adicional.

Esta complexidade e falta de intuição das plataformas aumenta o risco de ocorrência de erros e influencia negativamente a produtividade dos gestores.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Teletrabalho

Com a pandemia COVID-19, o teletrabalho tornou-se uma realidade cada vez mais presente na nossa sociedade. Uma vez que o meu estágio no INFARMED,I.P. decorreu em período de contingência, este foi realizado em teletrabalho.

O teletrabalho revelou-se uma oportunidade enriquecedora, refletindo uma nova realidade no mercado de trabalho. Assim, desenvolvi uma as competências necessárias para a realização das minhas tarefas à distância, como a gestão e organização do tempo. Trabalhar remotamente exigiu uma rotina rigorosa, com prioridades definidas de forma ao trabalho ser eficiente.

Apesar do receio inicial, de me sentir desamparada, tal não aconteceu. A equipa esteve sempre disponível para me ajudar e esclarecer em qualquer questão ou desafio que surgisse. Além disso, a equipa sempre me incentivou e transmitiu confiança, fazendo *check-ups* regulares de forma a garantir que eu estava bem integrada e confortável com as tarefas propostas.

No geral, o estágio em teletrabalho permitiu-me adquirir competências relevantes para o meu futuro profissional, contribuindo para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

3.4. Ameaças

3.4.1. Falta de recursos humanos

Durante o período do meu estágio na UMM/DAM, tornou-se evidente a falta de recursos humanos na equipa. Essa carência de pessoal traduziu-se na dificuldade para finalizar os processos, sobrecarregando os gestores. Apesar dessa sobrecarga, a equipa da UMM demonstrou-se sempre disponível para me auxiliar e esclarecer as dúvidas.

Devido à falta de recursos humanos a quantidade de processos pendentes é numerosa em comparação com o número de profissionais disponíveis. Alguns processos ficaram pendentes por um período considerável, sem uma razão aparente. Durante o meu estágio finalizei vários processos pendentes, de alterações do tipo I, sendo a sua estagnação explicada pela falta de recursos humanos. Em alguns casos, quando esses processos foram reiniciados, a informação fornecida pelos requerentes estava desatualizada, o que causava atrasos adicionais. Isso colocava uma pressão adicional sobre os gestores de alterações, já que precisavam solicitar informações atualizadas.

Além disso, a demora na resposta por parte dos requerentes também contribuí para a falta de eficiência na resolução dos processos. Todos esses fatores, relacionados à escassez de recursos humanos, tornaram o cumprimento dos prazos e a resolução eficaz dos processos dentro da DAM-UMM um desafio.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular na UMM/DAM do INFARMED,I.P proporcionou-me uma valiosa oportunidade de aprendizagem e crescimento na área dos assuntos regulamentares. Ao longo deste período, tive a oportunidade de gerir vários processos, desde a sua avaliação até à sua finalização. Durante a gestão destes processos, o contacto direto com outros gestores e com titulares de AIM, fortaleceu a minha capacidade de comunicação e de gestão e organização de tempo.

A abordagem adotada pela FFUC, que permite aos seus estudantes realizarem um estágio curricular em diversas áreas do medicamento, em conjunto com o estágio curricular em farmácia comunitária, é uma mais-valia para a nossa formação. A realização do meu estágio na área dos assuntos regulamentares do medicamento e outros produtos de saúde, permitiu-me ter uma visão mais abrangente das áreas onde os farmacêuticos atuam.

Este estágio foi uma etapa crucial na minha formação, permitindo-me adquirir e desenvolver um conjunto de competências essenciais para o exercício da prática farmacêutica. Além disto, contribuiu significativamente para o meu crescimento profissional e pessoal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

1. INFARMED, I. P. - **Apresentação - INFARMED, I.P.** [Acedido a 16 abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>.
2. INFARMED, I. P. - **Estrutura e organização - INFARMED, I.P.** [Acedido a 26 junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>.
3. INFARMED, I. P. - **DAM - INFARMED, I.P.** [Acedido a 16 Abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>.

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Adaúfe

Sob orientação da Dra. Jacinta Rocha

LISTA DE ABREVIATURAS

FA Farmácia Adaúfe

MICF Mestrado integrado em ciências farmacêuticas

SWOT *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

As farmácias comunitárias desempenham um papel fundamental na promoção da saúde e bem-estar da comunidade, proporcionando cuidados de saúde e orientação sobre medicamentos de forma próxima e acessível. Atuando como interface entre a população e o sistema de saúde, as farmácias são locais de proximidade, onde a população encontra apoio e assistência valiosa. Os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, fornecem acesso seguro aos fármacos e aconselhamento individualizado, sensibilizando a população para hábitos saudáveis e incentivando a adesão à terapêutica. Desta forma, os farmacêuticos são fundamentais na promoção da saúde, prevenção de doenças e na melhoria da qualidade de vida da população.

O estágio curricular em farmácia comunitária desempenha um papel de extrema importância na formação de futuros farmacêuticos, constituindo um momento crucial no seu percurso académico. Durante este período, os estudantes têm um primeiro contacto com utentes, medicamentos, produtos cosméticos e dispositivos médicos, para além da interação com colegas de trabalho e sistemas informáticos, elementos essenciais para a prática farmacêutica. Esta experiência enriquecedora permite o desenvolvimento de competências clínicas e interpessoais, possibilitando a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado integrado em ciências farmacêuticas (MICF).

A interação com a comunidade e a realidade das farmácias comunitárias contribui não só para enriquecer a formação de futuros profissionais, mas também para uma compreensão abrangente da influência global da área farmacêutica na sociedade. No decorrer do estágio em farmácia comunitária, os estudantes contactam com diferentes desafios e responsabilidades, preparando-os para o mercado de trabalho, independentemente da área farmacêutica que decidam exercer.

O presente relatório retrata as competências adquiridas durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Adaúfe (FA) em Braga orientado pela Dra. Jacinta Rocha que decorreu entre abril e julho de 2022. Por meio de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) e da apresentação de casos práticos, este documento visa destacar a relevância e abrangência da minha aprendizagem.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA ADAÚFE

A FA, localizada na Avenida Imaculada Conceição n.º 168, na freguesia de Adaúfe, que pertence ao concelho de Braga, é uma das três farmácias que fazem parte do grupo PharMC,

um grupo farmacêutico comprometido pela sua excelência no atendimento personalizado e especializado, com uma abordagem centrada no cliente.

Estrategicamente situada numa das principais ruas de acesso à cidade de Braga, a FA desempenham um papel essencial na prestação de serviços de saúde e assistência farmacêutica à comunidade local e ainda, a diversos grupos de pessoas que se encontram de passagem, atendendo assim a uma população diversificada. Apesar disto, um significativo número de clientes habituais pertencem a uma faixa etária mais avançada.

A FA disponibiliza à comunidade um conjunto de serviços como a determinação de parâmetros bioquímicos, preparação individualizada da medicação, administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição, rastreios auditivos, consultas de podologia, consulta de optometria e a realização de ecografias 4D. Para além destes serviços, destaca-se o serviço “Farmajá”, um serviço de entregas ao domicílio, disponível para todo o conselho de Braga, operacional de segunda a sexta-feira. Este serviço permite a FA, alcançar um maior número de utentes, retirando o constrangimento de deslocação ao espaço físico da farmácia.

3. ANÁLISE SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa técnica

A equipa técnica da FA desempenhou um papel essencial no decorrer do meu estágio, proporcionando uma experiência enriquecedora e memorável, tendo sido calorosamente acolhida por eles. Apresentaram-se sempre disponíveis para me ajudar com qualquer dúvida que surgisse, demonstrando profissionalismo, dedicação e simpatia ao longo do estágio. Estas características também se encontravam presentes durante o atendimento, fortalecendo o vínculo de proximidade com os clientes.

A FA apresenta uma equipa dinâmica e multidisciplinar composta por farmacêuticos, técnicos e técnicos auxiliares de farmácia, oferecendo um ambiente de trabalho estimulante. A equipa procurou sempre incentivar a minha autonomia e responsabilidade, transmitindo-me confiança para desempenhar as minhas tarefas. A dedicação e compromisso demonstrados foram essenciais para o meu desenvolvimento como futura farmacêutica.

3.1.2. Estruturação do estágio

O meu estágio na FA foi cuidadosamente organizado e estruturado por etapas, proporcionando-me uma progressão gradual de oportunidades de aprendizagem.

Numa fase inicial, o meu estágio foi direcionado para tarefas de *backoffice*, incluindo a receção e armazenamento de encomendas, gestão de *stocks* e verificação de prazos de validade. A receção de encomendas é realizada utilizando o programa Sifarma 2000[®]. Neste processo, aprendi a analisar as diferentes faturas e garantir que a encomenda recebida corresponde a encomenda realizada, para além de ter sempre em atenção os prazos de validade, preços e condições das embalagens. Aliado a este processo, realizei o armazenamento dos produtos rececionados, seguindo o princípio “*first expire – first out*”, com o objetivo de dispensar primeiro ao utente os produtos com prazo de validade mais curto. A verificação de prazos de validade e a gestão de *stocks*, são tarefas realizadas periodicamente e com o auxílio de listagem geradas no Sifarma 2000[®]. Estas tarefas permitiram-me conhecer e compreender a organização interna da FA e estabelecer um primeiro contacto com uma diversidade de medicamentos e produtos de saúde.

A FA disponibiliza um serviço de entregas ao domicílio via *WhatsApp*, designado “Farmajá”. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de observar e efetuar vendas destinadas ao “Farmajá”, as quais são realizadas no *backoffice*. Esta experiência permitiu-me familiarizar, desde o início, com o sistema de atendimento do novo Sifarma[®], num ambiente mais reservado, antes da minha transição para o atendimento ao público.

Das diversas funções do farmacêutico comunitário, o aconselhamento farmacêutico destaca-se como central e de extrema importância. Assim, o foco principal do meu estágio foi a observação e realização de atendimentos ao público. A diversidade de atendimentos, utentes e produtos de saúde a que fui exposta permitiu-me aprender como comunicar e interagir com os utentes, enquanto aprofundava os meus conhecimentos farmacêuticos.

A organização do estágio por etapas permitiu-me adquirir conhecimento de forma coerente e gradual. Esta diversidade de responsabilidades contribuiu para o desenvolvimento de competências relevantes para uma variedade de funções que são diariamente realizadas nas farmácias comunitárias.

3.1.3. Período do estágio

O meu estágio na FA decorreu entre os meses de abril e julho de 2022, abrangendo um período que apresentou diversas particularidades sazonais. Este período constituiu a transição

para uma sociedade pós-pandemia. Assim, apenas a fase inicial do meu estágio decorreu em período de contingência.

Durante este tempo, fui exposta a uma variedade de casos e situações que permitiram um desenvolvimento significativo do meu conhecimento farmacêutico, tanto em relação a medicamentos como a produtos cosméticos. Tendo em conta o período de estágio, foi-me possível observar e realizar atendimentos detalhados quer a nível de infeções respiratórias quer a nível de alergias sazonais, o que permitiu um aprofundamento de conhecimento a nível de identificação de sinais e sintomas e de aconselhamento personalizado. A chegada do verão foi marcada pelo aconselhamento dermocosmético, especialmente no que respeita a proteção solar. A variedade de produtos e necessidades dos clientes relacionados com a proteção solar e os cuidados a ter com a exposição solar permitiu-me conhecer e aprofundar o meu conhecimento na ampla gama destes produtos cosméticos disponíveis no mercado.

Durante este período tive ainda a oportunidade de contactar com os procedimentos envolvidos na realização de testes rápidos de antigénio à COVID-19.

3.1.4. Estagiária única

O estágio curricular em farmácia comunitária é um momento crucial de aprendizagem para os futuros farmacêuticos. No entanto, a gestão dos estagiários pode interferir na dinâmica da equipa técnica, uma vez que esta precisa de se focar na evolução e ensinamento dos estagiários.

Como estagiária única, tive a oportunidade de experienciar vários momentos de aprendizagem com os diferentes elementos na equipa sem interferir na sua dinâmica normal. Estando sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas e com o aprofundamento dos meus conhecimentos como foco central, todos os elementos da equipa me deram a oportunidade de observar e/ou realizar diversas funções dentro da farmácia, como o registo de dados dos termohigrómetros, conferência de receituário, criação e gestão de campanhas no sistema informático, entre outras. Apostaram sempre na minha autonomia e responsabilidade e nunca me deixar desamparada, o que contruiu para o meu desenvolvimento pessoal e profissional, bem como para a minha confiança na realização das diversas tarefas propostas, preparando-me para o mercado de trabalho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Medicamento manipulados

A prescrição de medicamentos manipulados não é, atualmente, uma prática comum, devido à multitude de medicação e produtos de saúde disponíveis no mercado. No entanto, ainda existem casos específicos onde o utente necessita de medicação personalizada em relação à composição, dosagem ou forma farmacêutica. Assim, a preparação de medicamentos manipulados é uma parte essencial da prática farmacêutica, sendo estes medicamentos definidos como qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado ou dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.¹

A FA, não disponibiliza este serviço, realizando encomendas de medicamentos manipulados a um laboratório externo quando requisitado pelo utente. Portanto, não tive a oportunidade de preparar medicamentos manipulados durante o meu estágio. No entanto, tive contacto com uma diversidade destes preparados e suas respetivas prescrições, sendo as soluções alcoólicas de ácido bórico e as cápsulas de minoxidil os medicamentos manipulados mais procurados pelos utentes da FA.

3.2.2. Medição de parâmetros bioquímicas

A medição de parâmetros bioquímicos é um dos serviços que demonstra o papel de proximidade da farmácia comunitária à população, permitindo que esta realize a monitorização e controlo dos seus níveis séricos.

A FA apresenta falta de recursos no que diz respeito à medição destes parâmetros, tendo apenas disponível a medição da pressão arterial, glicémia e do peso. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de realizar diversas medições da pressão arterial e da glicémia o que contribuiu para solidificar e aprimorar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF. No entanto, a ausência de recursos para realizar a medição de outros parâmetros bioquímicos, tornou-se muitas vezes um inconveniente uma vez que a FA não satisfazia as necessidades do utente, obrigando-o a dirigir-se a outro estabelecimento.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Homeopatia

A homeopatia, cuja origem remonta a 1796, baseia-se no princípio “semelhante cura semelhante” e adota uma abordagem holística para a cura.² Em Portugal, os medicamentos

homeopáticos são regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 e podem ser adquiridos em farmácia comunitária.³

A FA distingue-se pela sua vasta oferta de medicamentos homeopáticos, tornando-se um local de eleição para diversos utentes que veem na homeopatia uma alternativa à medicina tradicional. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos nesta área, especialmente porque foi a minha primeira exposição direta aos medicamentos homeopáticos. Isto foi particularmente relevante na minha formação, uma vez que temas relacionados com a homeopatia não são abordados ao longo do plano de estudos de MICEF.

Com a crescente procura e desenvolvimento desta área, aumenta a necessidade de prestar aconselhamento sobre os medicamentos homeopáticos, de forma a orientar e transmitir informações importantes à população.

3.3.2. Dispensa de medicamentos hospitalares

A COVID-19 trouxe a necessidade de implementar diversas medidas com vista a minimizar o risco de contágio da doença. Uma das medidas desenvolvidas pelo governo português, segundo o Despacho n.º 4270-C/2020, foi a dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias.⁴

A prestação deste serviço pelas farmácias tornou o acesso a esta medicação mais conveniente para os doentes com condições crónicas, que antes dependiam exclusivamente do hospital para a sua aquisição. Assim, este serviço fortaleceu a proximidade entre a população e as farmácias comunitárias, proporcionando maior comodidade aos utentes.

Desta forma, tive a oportunidade de observar e participar ativamente no processo de dispensa de medicamentos hospitalares, durante o meu estágio. Isto envolveu todo o procedimento, desde a receção destes medicamentos até à sua dispensa, bem como a gestão da documentação relacionada.

3.3.3. Formação

A formação continua é essencial na área farmacêutica, contribuindo para a prestação de cuidados de saúde de qualidade e para a segurança dos utentes, desempenhando um papel vital na promoção da saúde pública.

A FA proporcionou-me inúmeras oportunidades de aprendizagem através de formações externas, tanto presenciais como online. Estas formações expandiram o meu conhecimento tanto a nível farmacêutico, como a nível da variedade de produtos disponíveis no mercado, o

que se tornou um grande benefício tanto no contexto do estágio como para o meu futuro profissional.

3.4. Ameaças

3.4.1. Iliteracia da população

A iliteracia em saúde é uma preocupante realidade que afeta a população atualmente. Uma das principais causas deste problema é a abundância de informações disponíveis na internet, que frequentemente não apresentam fundamento científico sólido. Esta problemática leva muitas pessoas a autodiagnosticarem-se e a fazerem escolhas terapêuticas inadequadas, independentemente das orientações dos profissionais de saúde.

Os farmacêuticos, como agentes da saúde pública, desempenham um papel fundamental no combate a iliteracia da população, fornecendo informações precisas e fundamentadas cientificamente, contribuindo para a toma de decisões informadas dos utentes e para uma população mais saudável.

3.4.2. Medicamentos esgotados

A existência de medicamentos esgotados é uma realidade que ameaça diariamente as farmácias comunitárias.

Durante o meu estágio na FA, presenciei várias situações onde a medicação solicitada pelo utente se encontrava esgotada. A troca de laboratórios, substituição por princípios-ativos equivalentes, alteração da dosagem ou da forma farmacêutica são algumas das estratégias utilizadas para o combate a esta problemática. No entanto, nem sempre é possível encontrar soluções adequadas, e várias destas estratégias causam transtorno aos utentes uma vez que implicam novas prescrições médicas. Assim, os farmacêuticos enfrentam o desafio de gerir as expectativas e preocupações dos utentes.

4. CASOS PRÁTICOS

Caso Prático I

Um utente do sexo masculino dirigiu-se à farmácia com uma prescrição do antibiótico Betamox Plus® (amoxicilina 875 mg + ácido clavulânico 125 mg), para tratamento de um abscesso dentário. No seguimento do atendimento, expliquei ao utente a posologia do

antibiótico, que consiste na toma de um comprimido de 12 em 12h até ao fim da embalagem, no início das refeições.⁵

No decorrer do atendimento, o utente mostrou-se preocupado com a toma do medicamento, uma vez que sempre que fazia tratamento com antibióticos apresentava sintomas gastrointestinais, como diarreia e desconforto abdominal. Aconselhei ao utente que fizesse o UL-250[®], uma cápsula 3 vezes ao dia. O UL-250[®] é um probiótico indicado na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos. Tem na sua composição a levedura *Saccharomyces boulardii*, que ajuda a restaurar a flora intestinal.⁶

Ao compreender os benefícios de tomar o probiótico, o utente demonstrou-se muito recetivo ao meu aconselhamento. Esta abordagem não apenas contribuiu para a prevenção de potenciais efeitos adversos gastrointestinais, como também promoveu a adesão à terapêutica e ao uso adequado dos antibióticos.

Caso Prático II

Utente do sexo feminino na casa dos 25 anos desloca-se à farmácia solicitando um anti-histamínico, uma vez que se encontra com alergias. Após questionar a utente sobre os seus sintomas, esta esclarece que apresenta espirros e sensação de comichão no nariz e garganta. Durante o atendimento, a utente menciona que é comum ter estes sintomas nesta altura do ano.

Posto isto, questionei qual era a medicação que ela costuma tomar ao que a utente responde que não sabe o nome do medicamento, mais informa que tem ficha na farmácia e que compra sempre a medicação connosco. Após uma breve pesquisa do seu histórico na farmácia, constatei que ela normalmente faz cetirizina 10 mg.

Considerando a informação recolhida, recomendei à utente o Rinoclam[®], que contém 10 mg de dicloridrato de cetirizina. Este medicamento está indicado no alívio dos sintomas nasais e oculares da rinite alérgica sazonal.⁷ Após informar a utente de como fazer a medicação, um comprimido por dia, relembro-a da importância da limpeza nasal. A mesma informa-me que a limpeza nasal é uma prática comum no seu dia-a-dia e que tem água do mar em casa.

Este caso, para além de destacar a importância da comunicação com os utentes, também ressalta a importância das fichas de cliente, criadas no novo Sifarma[®], que permitem de forma fácil e rápida compreender o histórico dos utentes, levando aconselhamento personalizado e, conseqüentemente, contribui para uma maior satisfação do utente, fidelizando-o.

Caso Prático III

Utente do sexo feminino com 28 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte. Antes de proceder a dispensa, é crucial compreender o contexto da situação para fornecer o aconselhamento e a mediação mais adequado. Primeiro, questiono a utente se a medicação é para ela, e após sua confirmação, pergunto quando ocorreu a relação sexual desprotegida. A utente responde que foi no dia anterior e informa-me que não faz qualquer tipo de medicação, nomeadamente não faz contraceção hormonal.

Dada a importância de agir rapidamente e considerando que a relação ocorreu dentro de 72 horas, recomendo à utente o uso de Postinor Odis[®], um comprimido orodispersível. Explico à utente que este comprimido deve ser colocado na língua e deixado dissolver, o que permite uma absorção mais rápida em comparação com o comprimido tradicional, aumentando sua eficácia, uma vez que a contraceção de emergência deve ser feita o mais rapidamente possível. É importante destacar que o levonorgestrel, presente no Postinor Odis[®], atua impedindo a ovulação e fertilização, prevenindo a gravidez indesejada.⁸

Durante o atendimento, reforço a importância do uso de métodos contraceptivos tradicionais, e enfatizo que a contraceção de emergência deve ser reservada como um último recurso. Informo também a utente sobre os possíveis efeitos adversos, com destaque para o facto de se ocorrer vômito dentro de 3 horas após a ingestão da medicação, é necessário repetir a mesma.⁸

Caso Prático IV

Utente do sexo masculino desloca-se à farmácia com queixas de sensação de ardor e comichão no lábio. Este mencionei que desenvolve frequentemente herpes labial e suspeitava que estava perante outro episódio.

Ao avaliar os sintomas apresentados e considerando o histórico do utente, concluí que este estava numa fase inicial do herpes labial. Durante o atendimento, apercebi-me que o utente ainda não tinha desenvolvido ferida labial visível. Assim, aconselhei o Zovirax Duo[®], creme que contém 50 mg de aciclovir e 10 mg de hidrocortisona. Este creme está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas iniciais de infeções causadas pelo vírus *Herpes Simplex*. A associação do antivírico com o corticosteróide reduz a probabilidade da progressão do herpes para vesículas e reduz a duração da infeção. Recomendiei a aplicação do creme 5 vezes por dia, com um intervalo entre as aplicações de 3 a 4 horas, durante 5 dias.⁹

Para além disto, recomendei algumas medidas não-farmacológicas, como evitar a exposição solar, minimizar as situações de stress e a lavagem das mãos antes e após aplicação do Zovirax Duo®.

Caso Prático V

Utente do sexo feminino, dirige-se à farmácia à procura de algo para a mãe, de 52 anos, que se encontra com tosse. A primeira questão que coloquei à utente foi se a tosse da mãe era seca ou com expetoração. A cliente, no entanto, não me soube responder. Diante da incerteza do tipo de tosse, percebi que tinha de dispensar algo que estivesse indicado para os dois tipos de tosse.

Em seguida, questionei se a mãe tinha alguma patologia crónica, como a diabetes, uma vez que tal ia influenciar a escolha do tratamento. A cliente respondeu que a mãe não tinha qualquer patologia e que não fazia medicação habitual.

Com base nas informações recolhidas, recomendei o xarope Grintuss®, um dispositivo médico à base de mel, indicado tanto para a tosse seca como para a tosse produtiva. Expliquei a utente que tem de agitar o frasco antes de cada utilização, e que a mãe deve tomar 2 colheres doseadoras, que vem com a embalagem, até 4 vezes por dia.¹⁰ Além disto, enfatizei a importância da hidratação, aconselhando que a mãe deve beber bastantes líquidos.

Por fim, destaquei que, se os sintomas persistissem ou piorassem, a mãe devia consultar um médico.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular em farmácia comunitária foi uma experiência enriquecedora e de consolidação de conhecimentos. Ao longo deste período, tive a oportunidade de presenciar a rotina e as responsabilidades de um farmacêutico comunitário, o que me proporcionou uma compreensão mais profunda das suas funções e da sua importância e impacto na promoção da saúde pública.

Ao longo deste estágio, não só apliquei os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICEF, como também aprofundei e desenvolvi novas capacidades e conceitos. Através da observação e integração na equipa da FA, aprendi a importância da comunicação eficaz e acessível com os utentes, do trabalho de equipa e da capacidade de enfrentar os desafios diários que surgem na farmácia.

Esta etapa do meu percurso académico foi uma experiência verdadeiramente positiva que desempenhou um papel fundamental na construção das minhas bases para o exercício da

atividade farmacêutica. Além disto, esta experiência aumentou consideravelmente o respeito e admiração que tenho pelos meus futuros colegas farmacêuticos, reconhecendo plenamente o papel crucial, muitas vezes menosprezado, que desempenham na sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED, I. P. Gabinete Jurídico E Contencioso - Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 129:Portaria n.º 594/2004, 2 de Junho (2004) 3441–5.
2. ROBERT; BROWN, E. Bob - Safety issues in the preparation of homeopathic medicines. **World Health Organization**. 1 (2009) 1–14.
3. INFARMED, I. P. Gabinete Jurídico E Contencioso - Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. **Diário da República**. (2006) 1–250.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Despacho n.º 4270-C/2020. **Diário da República, 2.ª série**. 2:2 (2013).
5. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Betamox Plus. **Infarmed**. (2022).
6. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: UL-250. **Infarmed**. (2016).
7. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Rinocalm. **Infarmed**. (2018).
8. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Postinor Odis. **Infarmed**. (2021).
9. INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Zovirax Duo. **Infarmed**. (2021).
10. **Grintuss Xarope Adulto | Aboca** - [Acedido a 16 de setembro de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>.

PARTE III

Monografia

**“Interação de estilbenos naturais e sintéticos com a SIRT I:
oportunidades de novos fármacos”**

Sob orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva

LISTA DE ABREVIATURAS

AMPK Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina 5

BHE Barreira hematoencefálica

CYP Citocromo P450

DA Doença de Alzheimer

DNA Ácido desoxirribonucleico do inglês *deoxyribonucleic acid*

DP Doença de Parkinson

FoxOs Família de proteínas *forkhead box O*

HPS Proteína de choque térmico do inglês *heat shock protein*

mRNA RNA mensageiro

NAD⁺ Dinucleótido de nicotinamida e adenina do inglês *nicotinamide adenine dinucleotide*

NF-κB Fator nuclear kappa B

p53 Proteína supressora de tumores p53

PGC1α Coativador-1 alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxissomas gama

RNA Ácido ribonucleico do inglês *ribonucleic acid*

ROS Espécies reativas de oxigénio do inglês *reactive oxygen species*

Sir2 Gene regulador silencioso de informação 2

SIRT1 Sirtuína 1

SNC Sistema nervoso central

βA β-amiloide

RESUMO

O envelhecimento da população e o conseqüente aumento dos fatores de riscos das doenças neurodegenerativas representam desafios significativos para a sociedade. Neste contexto, os estilbenos têm despertado interesse científico devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. O resveratrol, um estilbeno ativador da SIRT1, demonstra potencial na promoção do envelhecimento saudável e no combate às doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson. No entanto, a eficácia terapêutica do resveratrol é comprometida pela sua baixa biodisponibilidade e rápida metabolização. Esta revisão explora o papel multifacetado dos estilbenos, com foco no resveratrol, no tratamento e prevenção das doenças neurodegenerativas mencionadas, destacando os mecanismos de ação e as limitações destes compostos. Além disso, são abordadas as potenciais estratégias para superar estes desafios e maximizar o potencial terapêutico dos estilbenos.

Palavras-chave: SIRT1, resveratrol, estilbenos, envelhecimento, doença de Alzheimer, doença de Parkinson.

ABSTRACT

Aging of the population and the consequent increase in risk factors for neurodegenerative diseases represent significant challenges for society. In this context, stilbenes have awakened scientific interest due to their antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties. Resveratrol, a stilbene and SIRT1 activator, shows potential in promoting healthy aging and addressing neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease. However, the therapeutic efficacy of resveratrol is compromised by its low bioavailability and rapid metabolism. This review explores the versatile role of stilbenes, focusing on resveratrol, in the context of treating and preventing the mentioned neurodegenerative diseases, highlighting their mechanisms of action and limitations. Additionally, potential strategies to overcome these challenges and maximize the therapeutic potential of stilbenes are addressed.

Keywords: SIRT1, resveratrol, stilbenes, aging, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

I. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população tende a ser uma das mais significativas transformações do século XXI tendo implicações em quase todos os setores da sociedade. Prevê-se que em 2050 uma em cada seis pessoas terá 65 ou mais anos, o que corresponde a 1,6 bilhões da população mundial.¹ Embora a esperança média de vida seja significativamente mais longa, as pessoas têm uma proporção mais baixa de esperança média de vida saudável.²

O envelhecimento é um processo diretamente relacionado com o declínio progressivo e irreversível das funções fisiológicas que é induzido pela acumulação de danos como resposta a vários fatores de *stress*, levando à ocorrência de doenças relacionadas com a idade nomeadamente doenças neurodegenerativas,³ sendo estas a segunda principal causa de morte a nível mundial.⁴

As doenças neurodegenerativas são um grupo heterogêneo de distúrbios cerebrais de etiologias multifatoriais com diferentes manifestações clínicas devido a diferentes mecanismos patológicos que ocorrem no cérebro. No entanto, a perda progressiva de neurónios e os defeitos funcionais do sistema nervoso são comuns nestas doenças.⁵ Uma vez que o envelhecimento é um dos fatores líderes nas doenças neurodegenerativas, e que estas doenças são diagnosticadas com maior frequência na população mais velha^{6,7} estima-se um aumento da prevalência destas doenças à medida que a esperança média de vida continua a aumentar.⁸

A necessidade urgente de desenvolver tratamentos mais eficazes para as doenças neurodegenerativas é amplamente reconhecida, sendo que atualmente apenas conseguimos intervir no alívio sintomático destas doenças.⁹ Uma melhor compreensão dos mecanismos inerentes destas patologias aumenta a possibilidade de intervenções terapêuticas. De uma infinidade de possíveis tratamentos, as sirtuínas têm sido amplamente estudadas como um alvo para muitas doenças neurodegenerativas¹⁰ tendo vários estudos demonstrado o seu papel crucial no envelhecimento e nos distúrbios neurológicos.¹¹

A sirtuína I (SIRT1) é uma proteína muito estudada em mamíferos e é considerada como um potencial alvo terapêutico para doenças associadas ao envelhecimento.³ A SIRT1 desempenha um papel crítico na modulação de vários processos fisiológicos,¹² como neuroinflamação, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial e senescência celular, que aumentam o risco de doenças relacionadas com o envelhecimento.³ Assim, o aumento dos níveis de SIRT1 e/ou ativação desta enzima por determinada estrutura química, como o resveratrol, apresenta efeitos positivos na saúde e longevidade.¹¹

O resveratrol exerce diversas atividades benéficas para a saúde, através da ação antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora.¹³ O interesse por este composto tem crescido devido à sua potencial eficácia na prevenção e tratamento de cancro, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. Além disso, vários estudos enfatizam a relevância do resveratrol ao retardar o envelhecimento devido à sua capacidade de reduzir o *stress* oxidativo, diminuir a resposta inflamatória, melhorar a função mitocondrial e modular a apoptose.¹⁴

Neste trabalho, pretende-se investigar o potencial dos ativadores da SIRT1, com destaque para o resveratrol, como promissores aliados na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas e no estímulo de um processo de envelhecimento saudável. A abordagem adotada envolverá uma análise dos seus efeitos benéficos no organismo, procurando compreender os mecanismos subjacentes que conferem tais benefícios. Além disso, serão consideradas as limitações desses ativadores, com foco na exploração de estratégias potenciais para superá-las e maximizar os seus efeitos benéficos. Este estudo procura explorar possíveis contribuições para a compreensão das doenças neurodegenerativas e do processo de envelhecimento, com o intuito de examinar novas perspectivas terapêuticas e incentivar uma visão mais positiva em relação à saúde plena e ao envelhecimento saudável.

2. SITRI NO CONTEXTO DO ENVELHECIMENTO E DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

2.1. Relação entre o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas

O envelhecimento é um processo natural em que a integridade estrutural de um organismo diminui gradualmente com o tempo, levando a um declínio da função do organismo.² Em 2013, um conjunto de investigadores propôs com base no estudo de diversos organismos, mais especificamente mamíferos, a existência de nove *hallmarks* celulares e moleculares do envelhecimento: instabilidade genómica; comprimento reduzido dos telómeros; alterações epigenéticas; diminuição da proteostase; desregulação da deteção de nutrientes; senescência celular; exaustão de células estaminais; disfunção mitocondrial; alteração da comunicação intracelular.¹⁵ Mais recentemente, com o avanço da investigação nesta área, novos *hallmarks* têm sido propostos nomeadamente o comprometimento da macroautofagia, a inflamação crónica, a disbiose e a desregulação do processamento de ácido ribonucleico (RNA).^{16,17} No geral, estes *hallmarks* impedem a proliferação celular, alteram o metabolismo e os padrões de

expressão genética e induzem altos níveis de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), mantendo o fenótipo senescente celular característico do envelhecimento.⁶

As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, caracterizam-se pela morte progressiva de neurónios e pela perda de estruturas cerebrais. Embora estas doenças apresentem diferentes manifestações clínicas, a idade é o principal fator de risco em comum.¹⁸ Além da idade, em comum está a acumulação e agregação anormais de proteínas, *stress* oxidativo, inflamação, desregulação da proteostase, alterações citoesqueléticas e perturbações na homeostase.^{10,19} Estes fatores resultam na quebra do circuito comunicativo do sistema nervoso, levando a um comprometimento de memória e da função sensorial e/ou motora, ao déficit cognitivo e a alterações comportamentais.¹⁹

A presença de fatores moleculares e celulares comuns, como a acumulação anormal de proteínas, o *stress* oxidativo, a inflamação e a desregulação da proteostase, aponta para uma relação significativa entre o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas. Estas semelhanças sugerem que os mecanismos subjacentes ao envelhecimento podem influenciar o desenvolvimento destas doenças.

2.1.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurológico progressivo sendo identificada como a causa mais comum de demência a nível global, estimando-se que 152.8 milhões de pessoas serão afetadas por esta patologia em 2050.⁷ Acredita-se que a DA possa ter um período de desenvolvimento silencioso de até 20 anos ou mais, antes de os sintomas se tornarem aparentes. Este aspeto da doença destaca a importância da deteção precoce e intervenção adequada para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.²⁰

Clinicamente, a DA é caracterizada pela deterioração progressiva da memória, função cognitiva e dificuldade na realização de atividades quotidianas. Em estágios mais avançados da doença, esta manifesta-se com graves distúrbios amnésicos, psicose e delírios culminando em complicações sérias como infeções e disfagia levando à morte.²⁰ Esta patologia é caracterizada pela existência de placas amiloides extracelulares, emaranhados neurofibrilares intracelulares e pela hiperfosforilação da proteína Tau.²¹

2.1.2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a seguir à DA, e afeta 1% da população em geral com mais de 60 anos, sendo caracterizada por ser uma patologia neurológica progressiva provocada por danos nos neurónios dopaminérgicos na substância negra. A prevalência da DP aumenta significativamente com o envelhecimento, sendo de cerca de dez vezes superior entre os 50 e 80 anos.²² A DP afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes e dos seus cuidadores o que representa um grande encargo para a sociedade. Atualmente, há falta de terapias eficazes para esta patologia havendo necessidade urgente de desenvolvimento de novas estratégias de tratamento.²³

A neuropatologia da DP advém da deposição e agregação de α -sinucleína levando à formação de corpos de Lewy. Os corpos de Lewy consistem em agregados de α -sinucleína, ubiquitina e proteína de choque térmico (HSP). A nível clínico, a DP é marcada por sintomas motores como rigidez, tremor em repouso e bradicinesia e por sintomas não motores incluindo apatia, depressão, ansiedade, disfunção cognitiva, sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios do sono, sendo que os sintomas não motores surgem anos antes da manifestação dos sintomas motores.²²

2.2. Importância das sirtuínas no envelhecimento

As sirtuínas são um uma família de proteínas, mais especificamente enzimas, catalogadas como histonas desacetilases de classe III dependentes do dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺).¹²

A primeira proteína da família das sirtuínas foi identificada na levedura *Saccharomyces cerevisiae*, codificada pelo gene regulador silencioso de informação 2 (*Sir2*). A descoberta de que a deleção do gene *Sir2*, responsável pela codificação da sirtuína (*Sir2*), resulta na redução da longevidade da levedura despertou o interesse da comunidade científica para o potencial desta proteína relativamente ao envelhecimento,²⁴ sugerindo que as sirtuínas têm um impacto positivo no envelhecimento celular, ajudando a promover um envelhecimento mais saudável.

A evolução da investigação na área das sirtuínas levou à descoberta de proteínas homologas à expressa pelo gene *Sir2* em mamíferos. Atualmente a família das sirtuínas em mamíferos é composta por sete membros,²⁵ sendo estas proteínas moduladores epigenéticos envolvidas em várias funções fisiológicas.¹² Estas proteínas apresentam um domínio catalítico comum,

diferindo na sequência e comprimento dos seus terminais N e C.²⁵ Estas diferenças levam a que as sirtuínas apresentem funções, afinidade a substratos e localização celular diferentes.²⁶

2.2.1. SIRT1

A SIRT1 é um membro da família de sirtuínas amplamente estudada em mamíferos sendo a sirtuína que compartilha maior homologia com a Sir2 das leveduras, e a que desempenha um papel mais relevante na promoção da longevidade.²⁷

A SIRT1 é considerada uma enzima nuclear,²⁸ embora alguns estudos mostrem que esta pode também ser encontrada no citoplasma,^{29,30} e é a sirtuína mais comumente expressa no cérebro de mamíferos estando envolvida em várias vias de sinalização, na desacetilação de numerosos fatores de transcrição e cofatores, na remodelação da cromatina, na regulação de processos celulares e na expressão genética.³¹

A SIRT1 catalisa uma reação enzimática que gera nicotinamida, onde o grupo acetil do substrato é transferido para o NAD⁺ gerando um metabolito único, O-acetil-ADP-ribose³² (Figura I). A atividade da SIRT1 requer um aumento da concentração intracelular de NAD⁺, o que implica uma redução do *stock* energético da célula.¹¹

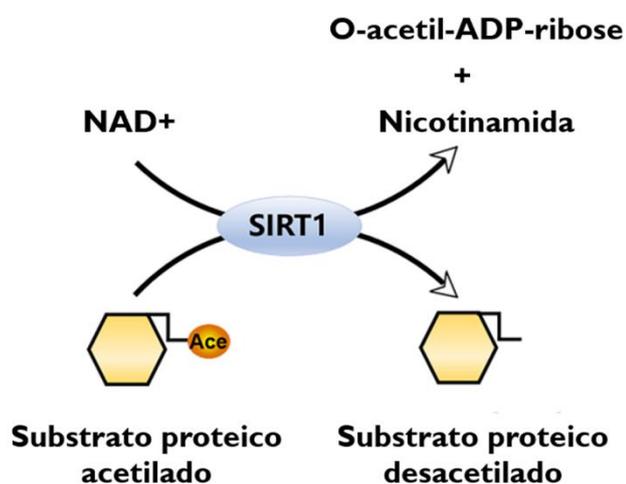


Figura I. Reação enzimática catalisada pela SIRT1, adaptado. ²⁷

2.2.2. Mecanismos de ação da SIRT1

Como referido anteriormente o envelhecimento é um processo complexo influenciado por diversos fatores incluindo o *stress* oxidativo, a neuroinflamação, a apoptose, a autofagia e a

disfunção mitocondrial, processos estes que desempenham um papel significativo nas doenças associadas à idade, nomeadamente nas doenças neurodegenerativas.

A SIRT1 tem sido objeto de investigação tendo vários estudos relatado os seus efeitos protetores nas doenças relacionadas com o envelhecimento, como o seu efeito protetor contra a neuroinflamação, a capacidade de regular processos como *stress* oxidativo, resposta inflamatória, biogénese mitocondrial, controlo da morte celular e autofagia.³ Este efeito protetor advém da intervenção da SIRT1 nas vias de sinalização que levam a estes processos (Figura 2).²

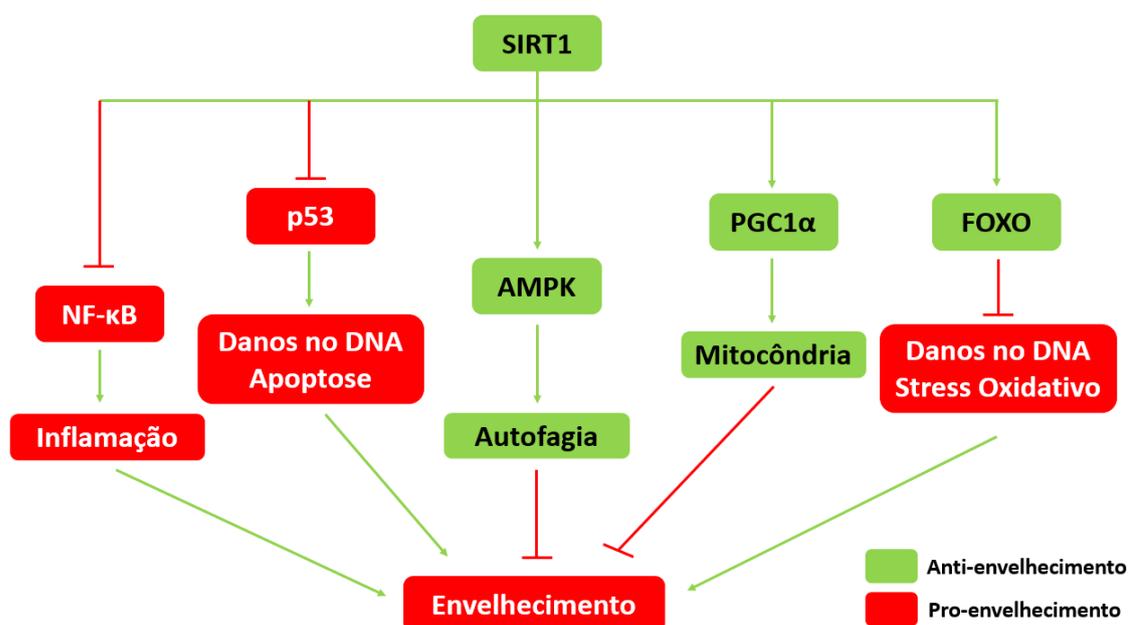


Figura 2. SIRT1 e as vias de sinalização envolvidas no envelhecimento, *adaptado*.²

2.2.2.1. SIRT1 e NF-κB: modulação da inflamação

O fator nuclear kappa B (NF-κB) é um fator importante associado a doenças relacionadas com o envelhecimento e a inflamação, como a DA e a DP. A sua ativação contínua contribui para o processo de envelhecimento celular e corporal.² Por outro lado, a SIRT1, estreitamente ligada à longevidade, regula negativamente o NF-κB.³³

Assim, esta enzima ajuda a controlar a inflamação, o que pode retardar o envelhecimento e ser benéfico para a saúde.² A ativação da SIRT1 por compostos como o resveratrol inibe a atividade do NF-κB, resultando na redução da expressão de citocinas inflamatórias.³⁴ Isto leva a melhorias na função vascular e retarda o processo de envelhecimento.²

A interação altamente coordenada entre SIRT1 e NF- κ B oferece perspectivas promissoras para a promoção de um envelhecimento saudável e a prevenção de doenças neurodegenerativas. Além da sua ação anti-inflamatória, a ativação da SIRT1 pode influenciar positivamente a função vascular, contribuindo para um prolongamento da qualidade de vida e proteção contra patologias relacionadas ao envelhecimento.

2.2.2.2. SIRT1 e p53: regulação da apoptose

A proteína supressora de tumores p53 (p53) tem um papel importante em doenças relacionadas com a morte celular programada. A SIRT1 controla a atividade da p53 através da remoção de grupos químicos específicos, levando a inibição da apoptose.²⁵ É ainda importante referir que a desacetilação da p53 pela SIRT1 resulta na inibição de danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e na inibição da senescência celular mediada pelo *stress* oxidativo.²

Estudos mostram que os ativadores da SIRT1 podem reduzir a morte dos neurónios, uma vez que estimulam o aumento da atividade da SIRT1, e consequente diminuição da atividade da p53 e de outras moléculas associadas à apoptose.^{35,36} Além disso, foi constatado que elevados níveis de SIRT1 resultam na redução gradual da atividade da p53, o que sugere que a SIRT1 desempenha um papel crítico na regulação da via de sinalização da p53 ao inibir a apoptose.²⁵

Assim, para além de desempenhar efeitos diretos na apoptose, um processo essencial para a homeostase celular, a interação SIRT1/p53 emerge como um elemento fundamental na fomentação de um envelhecimento saudável e na defesa contra doenças neurodegenerativas.

2.2.2.3. SIRT1 e AMPK: controlo energético e autofagia

A proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina 5 (AMPK) é um enzima que regula o metabolismo energético e a sobrevivência celular estando a sua ativação associada à extensão da vida em diferentes organismos.² A AMPK interage com a SIRT1 na regulação do envelhecimento, do metabolismo e energia celular.³⁷

A interação entre a AMPK e a SIRT1 é recíproca, a ativação da AMPK aumenta os níveis de NAD⁺ nas células, o que estimula a SIRT1, resultando em melhorias na biogénese e função mitocondrial. Adicionalmente, a ativação da AMPK atrasa a senescência celular através da promoção de NAD⁺/SIRT1 e da autofagia.²

A ativação da SIRT1 e a consequente interação com a AMPK desencadeia uma cascata de eventos que não só regulam o controlo energético, mas também influenciam a homeostase celular e o processo da autofagia. Isto permite uma melhor preservação das funções celulares e mitocondriais, atenuando o efeito do envelhecimento e as respetivas doenças associadas.

2.2.2.4. SIRT1 e PGC1 α : função mitocondrial

Como referido anteriormente, o processo de envelhecimento está relacionado com a disfunção mitocondrial, uma vez que perturbações mitocondriais promovem a produção de ROS, agravando o *stress oxidativo*. Neste contexto, destaca-se o coativador-I alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxissomas gama (PGC1 α), um coativador principal na regulação das funções mitocondriais e na manutenção da homeostase mitocondrial.²

A SIRT1 está envolvida na regulação da função mitocondrial e da homeostase metabólica, a sua ativação previne o envelhecimento endotelial pela desacetilação de PGC1 α , resultando na redução da produção de ROS. Deste modo, a regulação eficiente da via SIRT1/PGC1 α desempenha um papel vital na prevenção de doenças relacionadas ao envelhecimento e no retardo da senescência, mantendo a homeostase mitocondrial.²

2.2.2.5. SIRT1 e FoxOs: integridade genómica

A família de proteínas *forkhead box O* (FoxOs), é um grupo de fatores de transcrição envolvidos em diversos processos fisiológicos, incluindo o *stress oxidativo*, reparo de danos no DNA, autofagia e regulação do ciclo celular. Nos mamíferos, esta família inclui FoxO1, FoxO3, FoxO4 e FoxO6 e a sua atividade é influenciada por modificações que ocorrem após o seu processo de tradução, como a fosforilação e a acetilação.²

Estudos mostram que as proteínas FoxO1, FoxO3 e FoxO4 passam por um processo de acetilação em resposta a situações de *stress* na célula o que resulta na senescência celular. A SIRT1 desempenha um papel importante no controle do processo de senescência celular, pois é capaz de desacetilar as proteínas FoxOs, permitindo que estas proteínas retomem as suas funções normais.²

A interação FoxOs/SIRT1 assume um papel importante na integridade genómica uma vez que através da desacetilação da FoxOs a SIRT1 preserva a sua função de reparação de danos no DNA e a regulação das respostas celulares ao *stress oxidativo*, fatores determinantes no envelhecimento.

3. MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA DO ENVELHECIMENTO: ESTILBENOS

Os estilbenos são compostos fenólicos sintetizados em várias famílias de plantas como mecanismo de defesa contra *stress* biótico, como infecções patogénicas, e *stress* abiótico, como a exposição à radiação ultravioleta. Assim, a principal função dos estilbenos nas plantas é atuar como fitoalexinas.³⁸

Os estilbenos destacam-se como compostos promissores em química medicinal, devido à sua bioatividade e sua estrutura versátil.³⁹ Estes compostos possuem uma estrutura química caracterizada por um esqueleto de carbono denominada 1,2-difeniletano (C6-C2-C6), consistindo numa unidade de etileno no meio de dois anéis de benzeno.⁴⁰

Os estilbenos têm suscitado um considerável interesse na comunidade científica devido às suas diversas propriedades benéficas, incluindo os seus potenciais efeitos antitumorais, propriedades anti-inflamatórias, ação antioxidante e a sua capacidade de combater o processo de envelhecimento.³⁸

Contudo, é importante ressaltar que por serem compostos fenólicos, os estilbenos sofrem rapidamente processos de metabolização, incluindo reações de oxidação, redução e conjugação, em vários órgãos. Esta característica limitante restringe a sua aplicação como agentes terapêuticos, consistindo assim num fator central de investigação em relação a estes compostos.⁴⁰

3.1. Resveratrol

O resveratrol é o estilbeno mais amplamente estudado devido à sua diversidade de atividades biológicas e ao seu potencial terapêutico.^{38,41} Esta molécula é encontrada em abundância em fontes naturais, como uvas, frutos vermelhos e amendoins.⁴² E tem sido intensamente estudada por possuir vários efeitos benéficos, tanto na prevenção como no tratamento de diversas patologias, uma vez que atua num conjunto de processos e enzimas celulares.⁴¹ Entre os seus efeitos benéficos, destaca-se o seu efeito antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor,^{13,42} devido à sua capacidade de inibir o *stress* oxidativo, modular a resposta inflamatória, melhorar a função mitocondrial e regular a apoptose.¹⁴ Estas propriedades tornam o resveratrol numa molécula de interesse no desenvolvimento de um envelhecimento saudável e na pesquisa de potenciais efeitos terapêuticos numa ampla gama de patologias, incluindo as relacionadas com a idade, como as doenças neurodegenerativas.

O interesse na comunidade científica pelo resveratrol foi despertado pelo fenômeno conhecido como “paradoxo francês”.⁴² Este termo surgiu em 1992 a partir de dados epidemiológicos que mostravam uma baixa incidência de doenças coronárias entre os franceses, apesar da sua dieta rica em gorduras saturadas.⁴³ Este fenômeno revelou uma correlação inversa entre frequência de doenças cardiovasculares e o consumo de vinho tinto, o qual apresenta resveratrol na composição, na população francesa.¹¹ Este fenômeno estimulou uma investigação aprofundada sobre esta molécula e os seus potenciais efeitos benéficos na saúde.

O resveratrol, também conhecido por 3,5,4'-trihidroxistilbeno, é um composto de relevância científica como mencionado anteriormente, especialmente na sua forma *trans* (Figura 3), que se destaca como o isômero mais estável e ativo.⁴¹

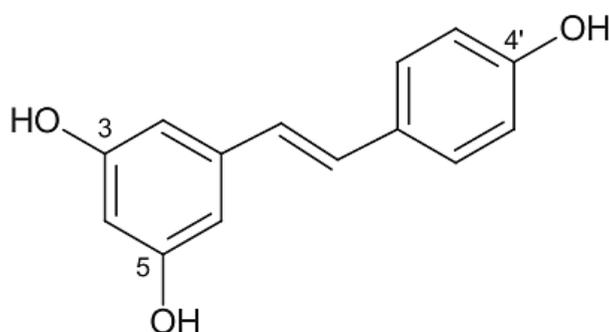


Figura 3. *trans*-resveratrol. ⁴¹

Os compostos polifenólicos, aos quais o resveratrol pertence, apresentam como característica distinta um anel aromático com um grupo hidroxilo –OH. Graças à presença deste grupo hidrofílico, os polifenóis apresentam afinidade com compostos biologicamente ativos, como enzimas, por meio de ligações de hidrogênio. Adicionalmente, os grupos hidroxilo presentes nos polifenóis têm a capacidade de neutralizar ROS, contribuindo assim para a sua ação antioxidante.⁴⁴

A farmacocinética do resveratrol é complexa e influenciada por uma variedade de fatores que englobam a dosagem, via administração, interações, condições de jejum⁴⁵ e ainda o ciclo circadiano.⁴⁶ Estes fatores são cruciais na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação deste composto. A administração do resveratrol pode variar entre doses reduzidas e elevadas, desde 0,073 mg a 5 g, além da frequência de ingestões ao longo do dia,⁴⁶ sendo o seu efeito terapêutico dependente da dose.⁴⁷ A absorção do resveratrol é rápida, sendo a sua concentração plasmática máxima atingida até 30 minutos após a ingestão em doses baixas.

Tanto o estado de jejum como a administração de doses mais elevadas de resveratrol atrasam o seu pico de absorção.^{45,46} A distribuição deste composto é influenciada pela sua natureza lipofílica, o que leva a sua acumulação em vários tecidos e órgãos, como fígado, cérebro e o tecido adiposo. O metabolismo do resveratrol é complexo e produz diferentes metabolitos tendo em conta a dosagem administrada.^{45,46} Em doses mais baixas, o resveratrol é principalmente metabolizado em glucuronídeos, enquanto doses mais elevadas originam monossulfatos,⁴⁵ sendo o resveratrol-3-O-sulfato o metabolismo mais encontrado em humanos.⁴⁶ A eliminação do resveratrol é principalmente realizada através fezes e urina, sendo que a sua forma, como no caso do resveratrol micronizado em comparação com o não micronizado, pode influenciar o seu tempo de semivida e velocidade de excreção.⁴⁵

A complexa farmacocinética do resveratrol, especialmente no que se refere à sua baixa absorção e rápida metabolização, apresenta um grande desafio ao seu potencial terapêutico. A metabolização impacta a biodisponibilidade do resveratrol, resultando em concentrações plasmáticas reduzidas.⁴⁵ Por este motivo, as limitações do resveratrol são um alvo essencial de investigação.

3.2. Resveratrol como ligando da SIRT1

A ativação da SIRT1, como referido anteriormente, apresenta efeitos benéficos na longevidade e na prevenção e tratamento de doenças associadas ao envelhecimento como as doenças neurodegenerativas. Neste contexto, o resveratrol surge como um ativador da SIRT1. Este composto aumenta a atividade da SIRT1, como evidenciado pela redução da constante de Michaelis-Menten da SIRT1. A diminuição desta constante sugere que as reações catalisadas pela SIRT1 na presença do resveratrol são aceleradas, levando a um aumento da atividade desta enzima.⁴⁰

Além disto, a SIRT1 é caracterizada pela presença de um domínio N-terminal, o qual desempenham um papel crucial na sua regulação. Este domínio permite a ativação alostérica desta enzima por meio de compostos como o resveratrol,⁴⁸ intensificando a ligação da SIRT1 com o seu substrato.⁴⁹

Adicionalmente, o resveratrol induz a expressão de RNA mensageiro (mRNA) da SIRT1, ampliando ainda mais o seu efeito ativador desta enzima. Este aumento na expressão de mRNA contribui para o conseqüente aumento da expressão proteica e aumento da atividade da SIRT1, fortalecendo o seu papel na regulação de processos celulares.⁴⁹

A ativação da SIRT1 pelo resveratrol desencadeia uma série de mecanismos celulares cruciais para promover o envelhecimento saudável e prevenir doenças neurodegenerativas. Através dos seus mecanismos de ação, a SIRT1 apresenta efeitos benéficos na regulação do stress oxidativo, apoptose, função mitocondrial, autofagia e integridade do DNA.^{2,3} Estes fatores, associados a doenças relacionadas com o envelhecimento, são regulados através da interação da SIRT1 com o NF- κ B, p53, AMPK, PGC1 α e com as FoxOs.^{2,25} Este complexo sistema de regulação celular desencadeado pelo resveratrol, torna esta molécula um grande alvo de investigação devido ao seu efeito antioxidante, anti-inflamatório e neuroprotetor que lhe conferem o seu potencial terapêutico.

3.3. Resveratrol e doenças neurodegenerativas

3.3.1. Doença de Alzheimer: potencial terapêutico do resveratrol

O potencial do resveratrol na DA tem sido amplamente investigado, revelando a sua capacidade multifacetada de combater os principais fatores envolvidos na patogénese desta doença.⁵⁰ A ativação da enzima SIRT1, mediada pelo resveratrol, desempenha um papel fundamental nesse contexto, apresentando efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios significativos.⁵¹ O stress oxidativo e a superprodução de ROS são características críticas da DA, uma vez que resultam em danos nas membranas dos neurónios, comprometendo a memória e a função cognitiva.¹³ A ativação da SIRT1 pelo resveratrol inibe a formação excessiva de radicais livres, protegendo a função mitocondrial e mantêm a integridade das membranas celulares.^{13,51} Além disso, o resveratrol reduz a produção de peptídeos β -amiloide (β A), interrompendo o ciclo vicioso entre ROS e a acumulação de placas $A\beta$.⁵¹ Essa ação anti-amiloide é crucial, já que a deposição anormal de $A\beta$ é uma característica neuropatológica da DA.⁵⁰ A ação anti-inflamatória do resveratrol é um aspeto notável do seu potencial terapêutico. Ao reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a ativar a SIRT1, o resveratrol regula a resposta inflamatória salvaguardando a função celular.¹³

Estudos mostram que o resveratrol melhorou a capacidade de aprendizagem e memória.^{52,53} Além disso, a sobreexpressão da SIRT1 confere proteção contra a perda de memória.⁵⁴ Mais ainda, pesquisas demonstram que a administração de resveratrol em humanos é segura e bem tolerada, e há evidências de que o composto é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE).⁵⁵

A SIRT1, ativada pelo resveratrol, demonstrou ser uma defensora dos neurónios, reduzindo a neurodegeneração e protegendo contra a apoptose.⁵⁰ O resveratrol não apenas

aumenta a expressão da SIRT1, mas também desempenha um papel chave na normalização do processo da autofagia, contribuindo para a remoção de aglomerados A β associadas à DA.⁴⁹ Adicionalmente, o resveratrol não só está associado à regulação de vias de sinalização interconectadas, como AMPK e NF- κ B, que contribuem para sua eficácia neuroprotetora,⁴⁹ como também demonstra a capacidade de ativar alostericamente a SIRT1,⁴⁸ desencadeando assim os mecanismos de ação desta enzima.

Embora haja um progresso significativo na compreensão do potencial terapêutico do resveratrol na DA, estudos adicionais são necessários para determinar sua eficácia clínica.⁵⁶ A ativação da SIRT1 pelo resveratrol, juntamente com sua ação antioxidante, anti-inflamatória e anti-amiloide, e a sua capacidade de modular múltiplos fatores patogênicos, tornam o resveratrol numa abordagem promissora e inovadora no tratamento da DA.¹³ Enquanto as terapias convencionais se focam em neurotransmissores e agentes anti-amiloides, o direcionamento para as vias reguladoras do envelhecimento pode ser uma estratégia eficaz para abordar diversas doenças relacionadas com a idade.⁵⁶

Em suma, o resveratrol mostra promissoras propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras que podem ter um impacto significativo na DA. Os seus efeitos na redução do *stress* oxidativo, inibição da formação de placas A β e modulação da resposta inflamatória podem potencialmente contribuir para a preservação da função cognitiva e proteção das células neurais, oferecendo um horizonte para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras no campo da DA.

3.3.2. Doença de Parkinson: potencial terapêutico do resveratrol

O resveratrol tem demonstrado um potencial terapêutico significativo para a DP, uma doença neurodegenerativa crónica que afeta os neurónios dopaminérgicos na substância negra do cérebro.⁵⁰ A DP é caracterizada por sintomas motores como bradicinesia, tremor em repouso e rigidez, e por sintomas não motores incluindo apatia, depressão, ansiedade, disfunção cognitiva, que advêm da morte dos neurónios.²² Além disso, o *stress* oxidativo, a disfunção mitocondrial, a apoptose e o processo de autofagia são fatores associados a DP, que contribuem para a degeneração dos neurónios.⁵⁷

Diversos estudos têm explorado os mecanismos pelos quais o resveratrol exerce seu efeito neuroprotetor na DP, considerando o seu potencial para abordar múltiplos aspetos patológicos envolvidos nesta doença.⁵⁸ O resveratrol exerce ação antioxidante, desempenhando um papel importante na redução do *stress* oxidativo,⁴⁴ um fator chave no

desenvolvimento da DP. Este composto é capaz de neutralizar ROS, devido aos seus grupos hidroxilo⁴⁴ e ainda através da ativação da SIRT1, enzima que regula o stress oxidativo,³ através da sua interação com fatores como PGC1 α e FoxOs.² Esta ação combinada resulta na redução de danos celulares causados pelo stress oxidativo, contribuindo assim para o efeito neuroprotetor do resveratrol.

O resveratrol demonstrou ser capaz de aumentar a expressão e a atividade do SIRT1.^{40,49,59} A sobreexpressão da SIRT1, por sua vez, demonstrou ser capaz de inibir a agregação da α -sinucleína,^{60,57} uma proteína associada aos corpos de Lewy característicos da DP.²² Essa inibição é alcançada através da ativação da via de sinalização PGC1 α pela SIRT1,²² um mecanismo que desempenha um papel chave na regulação da função mitocondrial e no controle da homeostase metabólica, retardando a senescência celular.²

Adicionalmente, o resveratrol através da ativação e aumento da expressão da SIRT1 tem um papel fundamental na regulação da autofagia e da apoptose.^{2,58,59} No que diz respeito à autofagia, o resveratrol atua por meio da interação SIRT1/AMPK.^{58,61} A interação entre o resveratrol e a AMPK desencadeia e promove a autofagia, um mecanismo crucial de degradação de proteínas e eliminação de componentes celulares danificados, contribuindo para a manutenção da saúde celular. Além disso, o resveratrol influencia a apoptose através da regulação do p53.⁵⁹ A ativação da SIRT1 diminui a atividade do p53, que está envolvido na morte celular programada.²⁵

Resumindo, o resveratrol demonstra uma ampla gama de efeitos neuroprotetores para a DP, influenciando o stress oxidativo, a disfunção mitocondrial, a inflamação e a apoptose, fatores patológicos na DP. Através da modulação destes processos, este composto emerge como uma substância promissora no desenvolvimento de terapias complementares ou adjuvantes para a DP, com potencial para aliviar sintomas e atrasar o avanço da doença.²² Contudo, é fundamental enfatizar que a realização de mais ensaios clínicos é necessária para uma compreensão completa do impacto do resveratrol em pacientes com DP e para otimizar as estratégias de administração.⁶²

3.4. Limitações do resveratrol

O resveratrol tem sido objeto de estudo devido à sua potencial eficácia na prevenção e tratamento de várias patologias, incluindo doenças neurodegenerativas.^{14,41} No entanto, apesar dos estudos *in vitro* apoiarem esta perspectiva, a eficácia do resveratrol nos estudos *in vivo* tem apresentado limitações.⁴⁷

A principal limitação do resveratrol reside na sua baixa biodisponibilidade, uma vez que este composto é pouco absorvido e rapidamente metabolizado.⁴⁷ Isto é consequência da sua insolubilidade em água, instabilidade química e rápida eliminação do organismo.⁶³ Quando administrado por via oral, o resveratrol enfrenta desafios consideráveis em termos de absorção e transporte. Esse problema tem sido amplamente reconhecido na comunidade científica, impulsionando a procura por estratégias capazes de superar esta limitação.⁶⁴

Diversas abordagens têm sido exploradas para melhorar a biodisponibilidade do resveratrol. Uma delas é a coadministração com inibidores do seu metabolismo, como a piperina.⁶⁴ Um estudo realizado *in vivo* explorou a coadministração oral de resveratrol com a piperina mostrou inibir a sua glucuronidação. Este resultado levou a um aumento significativo da concentração máxima do composto, ampliando a sua exposição no organismo.⁶⁵

Outra estratégia para ultrapassar a limitada biodisponibilidade do resveratrol envolve a utilização de seus análogos naturais ou sintéticos, que são compostos que apresentam estrutura semelhante à do resveratrol, mas com diferenças químicas que melhoram a sua eficácia. O pterostilbeno, é um exemplo de um análogo natural do resveratrol com biodisponibilidade mais elevada.⁶⁴ A investigação do potencial da atividade dos metabolitos do resveratrol, como o piceatanol, procura verificar se eles retêm alguma propriedade terapêutica.⁶⁴ Encontra-se ainda em desenvolvimento sistemas de entrega inovadores baseados na micro e nanoencapsulação. Estes sistemas pretendem proteger, estabilizar e direcionar o resveratrol para locais específicos no organismo, tecidos-alvo.⁶³

Apesar destas abordagens promissoras, é importante observar que a maioria dos estudos ainda se encontram em estágios pré-clínicos iniciais. Embora as formulações de libertação controlada tenham demonstrado melhorias na solubilização e estabilidade do resveratrol, a eficácia terapêutica ainda precisa ser comprovada em modelos patológicos.⁶⁴

Outra limitação do resveratrol a ser considerada é a determinação das suas vias de administração e das suas doses terapêuticas adequadas, que ainda não foram totalmente estabelecidas. Esta questão é complexa, uma vez que tanto as vias de administração como as doses terapêuticas dependem do efeito desejado, do órgão ou tecido alvo e da patologia em questão.⁶⁴

A utilidade terapêutica do resveratrol residirá no desenvolvimento de formulações inovadoras que permitam superar as barreiras da biodisponibilidade, garantindo eficácia terapêutica e segurança.^{63,64} A combinação de estratégias como coadministração com inibidores do metabolismo, análogos do resveratrol e sistemas de entrega avançados pode

desbloquear o potencial desse composto.⁶⁴ No entanto, é importante lembrar que estas abordagens ainda se encontram em desenvolvimento, nomeadamente no que diz respeito à sua eficácia e segurança, e que mais estudos são necessários para traduzir estas estratégias em tratamentos eficazes para doenças humanas.^{64,66}

3.5. Outros estilbenos

3.5.1. Pterostilbeno

O pterostilbeno, também designado *trans*-3,5-dimetoxi-4-hidroxiestilbeno (Figura 4), é um composto natural pertencente à família dos estilbenos, encontrado em mirtilos e outras plantas medicinais. Este composto, com dois grupos metoxi adicionais, apresenta uma série de propriedades benéficas, sendo a sua bioatividade comparável à do resveratrol. Os seus efeitos benéficos englobam a sua ação antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora, estando estes efeitos associados à prevenção de doenças crónicas.⁶⁷

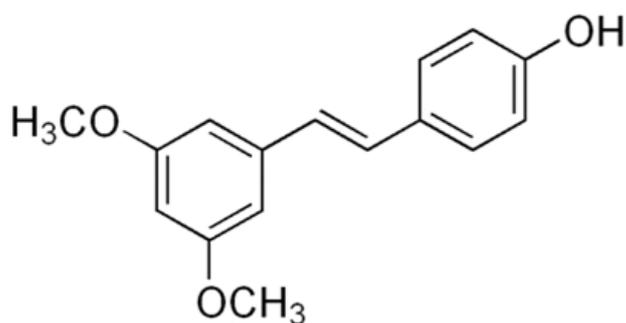


Figura 4. *trans*- pterostilbeno. ⁶⁷

Comparado ao resveratrol, o pterostilbeno demonstra uma maior eficácia devido à sua maior capacidade de absorção celular e biodisponibilidade, resultado de ser uma molécula mais lipofílica.⁶⁷ Este composto apresenta uma ação antioxidante devido a sua capacidade de combater uma variedade de radicais livres, e sua capacidade de reduzir o *stress* oxidativo e aumentar os níveis de antioxidantes endógenos é evidente tanto *in vivo* quanto *in vitro*.⁶⁸

O pterostilbeno também se destaca na modulação da inflamação, uma vez que reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1beta (IL-1b) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A sua ação anti-inflamatória é ainda conseguida através da sua capacidade de inibir o NF- κ B, sendo este efeito superior ao demonstrado pelo resveratrol.⁶⁸

Resultados promissores foram obtidos em estudos *in vivo*, nomeadamente melhoria da memória em ratos idosos após administração de pterostilbeno. Nestes animais, este composto também se mostrou eficaz na redução de subprodutos do *stress* oxidativo, melhorando a função cerebral.⁶⁹

Apesar das suas propriedades benéficas, a baixa solubilidade aquosa do pterostilbeno é um desafio para sua aplicação terapêutica. Estratégias de entrega estão a ser desenvolvidas para aumentar sua biodisponibilidade, como a nanoencapsulação e a solubilização em ciclodextrina.⁶⁷ Embora ainda haja desafios a serem superados, o pterostilbeno emerge como um composto com potencial terapêutico promissor, superando outros estilbenos como o resveratrol, principalmente a nível da sua absorção e biodisponibilidade.

3.5.2. Piceatanol

O piceatanol, também conhecido como *trans*-2,3',4',5-tetrahidroxiestilbeno (Figura 5), é um análogo tetra-hidroxilado do resveratrol e pertence a família dos estilbenos naturais.⁷⁰ A sua diversidade de atividades biológicas⁷⁰ e o facto de ele ser um metabolito do próprio resveratrol,⁴⁶ tem atraído o interesse da comunidade científica. Este composto está presente numa variedade de plantas, encontrando-se em maior quantidade nas sementes do maracujá, e tem demonstrado potencial ação antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral.⁷¹

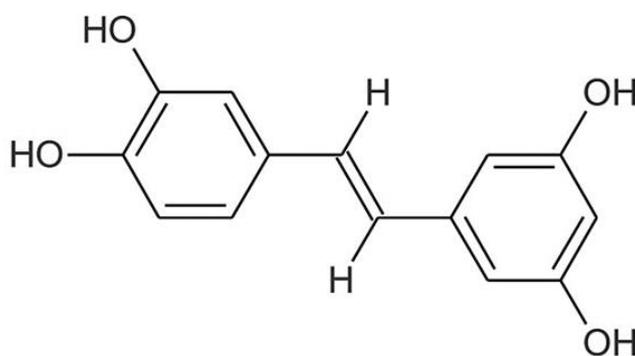


Figura 5. *trans*- piceatanol. ⁷⁰

Estudos têm demonstrado que o piceatanol é mais eficaz na ativação e expressão da SIRT1 em comparação com o resveratrol.⁷² Além disso, o piceatanol tem demonstrado capacidade de melhorar a função mitocondrial, modular a autofagia e atenuar o *stress* oxidativo, através da regulação positiva da SIRT3 e outras sirtuínas. Estes efeitos benéficos realçam o futuro promissor desta molécula, especialmente como potencial terapêutico no contexto das doenças neurodegenerativas.⁷³

No entanto, a biodisponibilidade do piceatanol constitui uma limitação ao potencial do composto. A modificação estrutural do piceatanol e a encapsulação em nanopartículas ou em complexos lipídicos têm sido estratégias utilizadas para aumentar a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, a sua atividade biológica.⁷⁰

A atividade do piceatanol é relevante não apenas na utilização deste composto como fármaco, mas também pelo facto de ele ser um metabolito do resveratrol. O piceatanol resulta da conversão do resveratrol através da ação da enzima citocromo P450 (CYP), em particular a CYP1B1.⁴⁵ Assim, a atividade do piceatanol não só confere propriedades terapêuticas ao próprio composto, como também contribui para o potencial terapêutico do resveratrol, tornando-o num pró-fármaco.⁴⁶

Mais recentemente, o glucosil-piceatanol tem demonstrado capacidade de ativar a SIRT1, aumentando a sua atividade e expressão, desencadeando uma cascata de efeitos benéficos, incluindo a supressão da expressão do mRNA-34a, um regulador negativo da SIRT1. Uma vez que a expressão excessiva do mRNA-34a está associada ao envelhecimento celular e ao desenvolvimento de doenças relacionadas com a idade, o glucosil-piceatanol mostra-se um composto de interesse na prevenção e tratamento de diversas patologias, incluindo doenças neurodegenerativas.⁷⁴

Resumindo, o piceatanol apresenta um grande potencial terapêutico devido às suas atividades antioxidantes, antitumorais, anti-inflamatórias. A sua superior eficácia em relação ao resveratrol na ativação e expressão da SIRT1, faz deste composto uma opção promissora no desenvolvimento de terapias para doenças associadas ao envelhecimento. Esta perspetiva reforça a importância do estudo das propriedades deste composto, bem como do desenvolvimento de estratégias para melhorar a sua biodisponibilidade.

3.5.3. Viniferinas

As viniferinas, são estilbenos naturais derivados do resveratrol, que se encontram presentes nas uvas. Estes composto, especialmente a ϵ -viniferina e δ -viniferina (Figura 6), são compostos bioativos com elevado potencial terapêutico. Dentro dos seus efeitos benéficos destaca-se o seu forte potencial antioxidante.⁷⁵

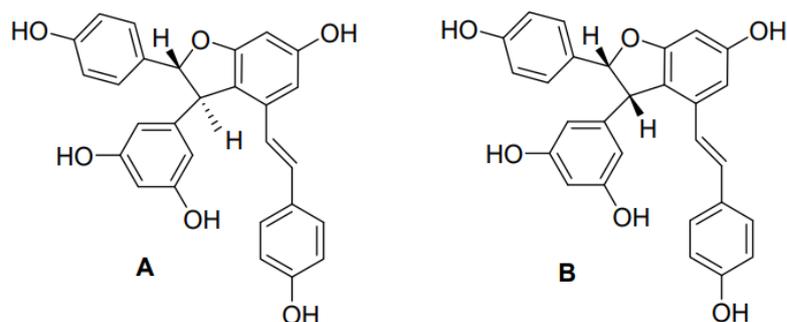


Figura 6. (A) ϵ -viniferina e (B) δ -viniferina. ⁷⁶

Um estudo comparativo do resveratrol, ϵ -viniferina e δ -viniferina, mostrando que os três compostos aumentaram a atividade e expressão da SIRT1 e induziram a produção de óxido nítrico (NO). Em comparação com o resveratrol, as viniferinas parecem ser mais eficazes na produção de NO e na ativação da SIRT1, mesmo em concentrações mais baixas, o que sugere um potencial antioxidante e cicatrizante mais pronunciado destas moléculas.⁷⁵

O *stress* oxidativo, impulsionado pela produção excessiva de ROS, está intimamente relacionado a várias doenças cardiovasculares,⁷⁷ e neurodegenerativas.¹⁰ Estudos demonstraram que a δ -viniferina não só levou à diminuição significativa de ROS, como também mostrou preservar a função mitocondrial e regular a apoptose induzida pelo *stress* oxidativo.⁷⁷

Além das propriedades antioxidantes, as viniferinas também demonstraram atividades anti-inflamatórias e neuroprotetoras.⁷⁶ Estas propriedades advêm da capacidade das viniferinas ativarem a SIRT1,⁷⁶ enzima envolvida na modulação de diversos processos fisiológicos, incluindo na modulação do *stress* oxidativo, da neuroinflamação e da função mitocondrial.¹² Estes processos estão relacionados com o risco de doenças relacionadas com o envelhecimento, como a DA. Estudos indicam que as viniferinas, nomeadamente a ϵ -viniferina, podem reduzir a produção de mediadores inflamatórios e inibir a formação de agregados A β no cérebro, mostrando o seu potencial terapêutico nas doenças neurodegenerativas.^{76,78}

É importante notar que a biodisponibilidade das viniferinas pode ser um desafio, visto que elas têm baixa solubilidade em água e são rapidamente metabolizadas. Estratégias como a sua combinação com outros fitoquímicos, uso de tecnologia de libertação controlada e o desenvolvimento de formulação usando nanotecnologia podem melhorar sua biodisponibilidade.⁷⁶ No entanto, comparativamente ao resveratrol, a ϵ -viniferina e a δ -viniferina apresentam vantagens em termos de biodisponibilidade e potência. Estas viniferinas

têm demonstrado a capacidade de se acumularem em tecidos adiposos, permitindo uma liberação lenta e prolongada no organismo.⁷⁵

Apesar dos resultados promissores demonstrados nos estudos das viniferinas, é fundamental aprofundar o conhecimento tanto do mecanismo de ação destas moléculas como dos processos fisiológicos em que ela se insere. Sendo ainda necessário investigar questões como a biodisponibilidade, dosagem terapêutica e possíveis efeitos adversos das viniferinas, com vista a otimizar o seu potencial terapêutico.

4. ATIVAÇÃO DA SIRT1 COM UM COMPOSTO SINTÉTICO: SRT2104

O SRT2104 (Figura 7) é um composto sintético,⁷⁹ que não está estruturalmente relacionado com os estilbenos, destacando-se pela sua capacidade de ativar seletivamente a SIRT1.⁸⁰ Em comparação com outros compostos, como o resveratrol, o SRT2104 apresenta uma maior seletividade para a SIRT1 e propriedades farmacocinéticas otimizadas.⁷⁹

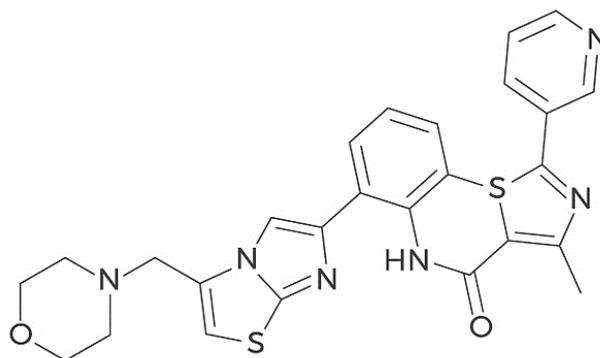


Figura 7. SRT2104.⁸⁰

A influência do SRT2104 na regulação da homeostase energética, na modulação da inflamação e a sua capacidade neuroprotetora é elevada. Além disso, o SRT2104 demonstra a capacidade de atravessar a BHE, tornando-se acessível ao cérebro. Estudos *in vivo* revelaram a sua eficácia em atenuar a atrofia cerebral, melhorar a função motora e prolongar a longevidade.⁸⁰

As microglias desempenham um papel crucial na resposta inflamatória do SNC, e o SRT2104 demonstrou a capacidade reduzir citocinas pró-inflamatórias e aumentando citocinas anti-inflamatórias. Além disso, ele parece influenciar o processo de autofagia, contribuindo para a reparação do tecido cerebral.⁸⁰

Embora desafios como biodisponibilidade persistam, o SRT2104 é considerado bem tolerado. A sua atividade seletiva é uma ferramenta valiosa para investigar a ativação da SIRT1

em contextos clínicos. A sua eficácia, segurança e dosagem terapêutica encontram-se em investigação, oferecendo perspectivas de tratamento para uma ampla gama de condições metabólicas, inflamatórias e neurodegenerativas.⁷⁹

O SRT2104 apresenta uma perspectiva terapêutica promissora, explorando a ativação da SIRT1, como alvo terapêutico de diversas patologias.⁷⁹ A combinação da sua capacidade de atravessar a BHE, modular vias de sinalização intracelular e influenciar processos biológicos subjacentes tornam este composto num agente promissor na redução de danos cerebrais e na promoção da recuperação cerebral.^{79,80}

Os estudos já realizados com o SRT2104 demonstram, claramente, que a modulação farmacológica da SIRT1 pode retardar o envelhecimento e ser vantajosa no tratamento de diversas doenças, nomeadamente as neurodegenerativas. Assim, através de estudos clínicos, que se encontram a decorrer e futuros estudos, espera-se obter uma compreensão mais profunda do seu potencial terapêutico na ativação da SIRT1.⁷⁹

5. CONCLUSÃO

O envelhecimento da população e o aumento da esperança média de vida trazem consigo desafios significativos no que diz respeito à promoção de um envelhecimento saudável e à necessidade de melhorar e desenvolver estratégias de tratamento e prevenção de patologias associadas à idade, nomeadamente doenças neurodegenerativas.

Neste contexto, os estilbenos surgem como moléculas de grande interesse e potencial terapêutico. Estudos realizados até ao momento revelam as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras destes compostos, apontando para perspectivas futuras animadoras no campo das doenças neurodegenerativas.

O resveratrol apresenta um vasto leque de efeitos benéficos, desde a modulação da resposta inflamatória, redução do *stress* oxidativo, melhoria da função mitocondrial e regulação da apoptose. Através da ativação da enzima SIRT1, o resveratrol mostra-se capaz de regular processos celulares cruciais que estão intrinsecamente relacionados com o envelhecimento saudável e a prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, os desafios relacionados à sua baixa biodisponibilidade têm sido amplamente reconhecidos. Estratégias inovadoras, como coadministração com inibidores do metabolismo e sistemas de entrega avançados, prometem superar essas barreiras, tornando o resveratrol uma opção mais viável para terapias futuras. Outra estratégia para ultrapassar as limitações do

resveratrol passa pela investigação de compostos seus análogos, como o pterostilbeno e o SRT2104. A capacidade do pterostilbeno de oferecer maior biodisponibilidade e a seletividade do SRT2104 para a ativação da SIRT1 ampliam ainda mais as possibilidades de terapias inovadoras para doenças neurodegenerativas e outros distúrbios relacionados à idade.

No entanto, é fundamental referir que a pesquisa científica está em constante evolução, e embora tenham sido feitos avanços significativos na compreensão dos estilbenos e do seu potencial terapêutico, ainda há muito a ser explorado. Os desafios associados à biodisponibilidade, dosagem e eficácia clínica continuam a motivar investigadores a desenvolver soluções inovadoras e aprimorar as abordagens existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNITED NATIONS - Leaving no one behind in an ageing world. **World Social Report 2023**. ST/ESA/379 (2023) 161.
2. CHEN, Cui *et al.* - SIRT1 and aging related signaling pathways. **Mechanisms of Ageing and Development**. ISSN 1872-6216. 187:February (2020) 111215. doi: 10.1016/j.mad.2020.111215.
3. CUI, Zhifu *et al.* - Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. **Frontiers in Immunology**. ISSN 1664-3224. 13:July (2022) 943321. doi: 10.3389/fimmu.2022.943321.
4. CARROLL, William M. - The global burden of neurological disorders. **The Lancet Neurology**. ISSN 14744422. 18:5 (2019) 418–419. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30029-8.
5. CHEYUO, Cletus; AZIZ, Monowar; WANG, Ping - Neurogenesis in Neurodegenerative Diseases: Role of MFG-E8. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662-453X. 13:JUN (2019) 1–9. doi: 10.3389/fnins.2019.00569.
6. GUO, Jun *et al.* - Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 2059-3635. 7:1 (2022) 391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0.
7. CULIG, Luka; CHU, Xixia; BOHR, Vilhelm A. - Neurogenesis in aging and age-related neurodegenerative diseases. **Ageing Research Reviews**. ISSN 15681637. 78:April (2022) 101636. doi: 10.1016/j.arr.2022.101636.
8. MATHUR, Sakshi *et al.* - Neurodegenerative disorders: assessing the impact of natural vs drug-induced treatment options. **Ageing Medicin**. ISSN 2475-0360. 6:1 (2023) 82–97. doi: 10.1002/agm2.12243.
9. HERRERO, Maria Trinidad; MORELLI, Micaela - Multiple mechanisms of neurodegeneration and progression. **Progress in Neurobiology**. ISSN 03010082. 155:2017) 1. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.06.001.
10. MANJULA, Ramu; ANUJA, Kumari; ALCAIN, Francisco J. - SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 1663-9812. 11:January (2021) 1–26. doi: 10.3389/fphar.2020.585821.
11. MORAES, Daniel Silva *et al.* - Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects.

- IBRO Reports**. ISSN 24518301. 9:March (2020) 46–51. doi: 10.1016/j.ibror.2020.06.004.
12. JIAO, Fangzhou; GONG, Zuojiang - The beneficial roles of SIRT1 in neuroinflammation-related diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 1942-0900. 2020:2020) 1–19. doi: 10.1155/2020/6782872.
13. GOMES, Bruno Alexandre Quadros *et al.* - Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 1942-0900. 2018:2018) 1–15. doi: 10.1155/2018/8152373.
14. ZHOU, Dan-Dan *et al.* - Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 1942-0994. 2021:2021) 1–15. doi: 10.1155/2021/9932218.
15. LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* - The Hallmarks of Aging. **Cell**. ISSN 00928674. 153:6 (2013) 1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
16. SCHMAUCK-MEDINA, Tomas *et al.* - New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. **Ageing**. ISSN 1945-4589. 14:16 (2022) 6829–6839. doi: 10.18632/aging.204248.
17. LÓPEZ-OTÍN, Carlos *et al.* - Hallmarks of aging: An expanding universe. **Cell**. ISSN 00928674. 186:2 (2023) 243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
18. NICCOLI, Teresa; PARTRIDGE, Linda - Ageing as a risk factor for disease. **Current Biology**. ISSN 09609822. 22:17 (2012) R741–R752. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024.
19. WILSON, David M. *et al.* - Hallmarks of neurodegenerative diseases. **Cell**. ISSN 00928674. 186:4 (2023) 693–714. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.032.
20. THAKRAL, Samridhi *et al.* - Alzheimer's disease: molecular aspects and treatment opportunities using herbal drugs. **Ageing Research Reviews**. ISSN 15681637. 88:April (2023) 101960. doi: 10.1016/j.arr.2023.101960.
21. LI, Zhe *et al.* - Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. **Biogerontology**. ISSN 1389-5729. 22:2 (2021) 165–187. doi: 10.1007/s10522-021-09910-5.
22. BATIHA, Gaber El-Saber *et al.* - SIRT1 pathway in Parkinson's disease: a faraway snapshot but so close. **Inflammopharmacology**. ISSN 0925-4692. 31:1 (2023) 37–56. doi: 10.1007/s10787-022-01125-5.
23. LI, Xuan *et al.* - The critical role of SIRT1 in Parkinson's disease: mechanism and

- therapeutic considerations. **Aging and disease**. ISSN 2152-5250. 11:6 (2020) 1608. doi: 10.14336/AD.2020.0216.
24. ZIĘTARA, Patrycja; DZIEWIĘCKA, Marta; AUGUSTYNIAK, Maria - Why is longevity still a scientific mystery? Sirtuins — past, present and future. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-0067. 24:1 (2023) 728. doi: 10.3390/ijms24010728.
25. WU, Qi-Jun *et al.* - The sirtuin family in health and disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 2059-3635. 7:1 (2022) 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.
26. WĄTROBA, Mateusz *et al.* - Sirtuins, epigenetics and longevity. **Ageing Research Reviews**. ISSN 15681637. 40:2017) 11–19. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.001.
27. YANG, Yunshu *et al.* - Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. **Frontiers in Immunology**. ISSN 1664-3224. 13:March (2022) 1–16. doi: 10.3389/fimmu.2022.831168.
28. SOUSA, Cátia; MENDES, Alexandrina Ferreira - Monoterpenes as sirtuin-1 activators: therapeutic potential in aging and related diseases. **Biomolecules**. ISSN 2218-273X. 12:7 (2022) 921. doi: 10.3390/biom12070921.
29. JIN, QIHUANG *et al.* - Cytoplasm-localized SIRT1 enhances apoptosis. **Journal Cellular Physiology**. 213:May (2007) 88–97. doi: 10.1002/JCP.
30. YANAGISAWA, Satoru *et al.* - The dynamic shuttling of SIRT1 between cytoplasm and nuclei in bronchial epithelial cells by single and repeated cigarette smoke exposure. **PLOS ONE**. ISSN 1932-6203. 13:3 (2018) e0193921. doi: 10.1371/journal.pone.0193921.
31. STAMATOVIC, Svetlana M. *et al.* - Decline in sirtuin-1 expression and activity plays a critical role in blood-brain barrier permeability in aging. **Neurobiology of Disease**. ISSN 09699961. 126:May 2018 (2019) 105–116. doi: 10.1016/j.nbd.2018.09.006.
32. RAHMAN, Shahedur; ISLAM, Rezuanul - Mammalian SIRT1: insights on its biological functions. **Cell Communication and Signaling**. ISSN 1478-811X. 9:1 (2011) 11. doi: 10.1186/1478-811X-9-11.
33. EDWARDS, James R. *et al.* - Silent information regulator (Sir)T1 inhibits NF- κ B signaling to maintain normal skeletal remodeling. **Journal of Bone and Mineral Research**. ISSN 08840431. 28:4 (2013) 960–969. doi: 10.1002/jbmr.1824.
34. LIU, Shan *et al.* - Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF- κ B pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri*. **Fish & Shellfish**

Immunology. ISSN 10504648. 80:May (2018) 473–479. doi: 10.1016/j.fsi.2018.06.027.

35. WEI, Xiaofang; TAN, Juan; GAO, Hui - Role of sirtuin I in the brain development in congenital hypothyroidism rats via the regulation of p53 signaling pathway. **Bioengineered**. ISSN 2165-5979. 13:4 (2022) 9455–9466. doi: 10.1080/21655979.2022.2060626.

36. ZENG, Zhijun *et al.* - Anoectochilus roxburghii flavonoids extract ameliorated the memory decline and reduced neuron apoptosis via modulating SIRT1 signaling pathway in senescent mice. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 296:May (2022) 115361. doi: 10.1016/j.jep.2022.115361.

37. SUNG, BOKYUNG *et al.* - Humulus japonicus extract exhibits antioxidative and anti-aging effects via modulation of the AMPK-SIRT1 pathway. **Experimental and Therapeutic Medicine**. ISSN 1792-0981. 9:5 (2015) 1819–1826. doi: 10.3892/etm.2015.2302.

38. TEKA, Tekleab *et al.* - Stilbenes: source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical application—a comprehensive review. **Phytochemistry**. ISSN 00319422. 197:August 2021 (2022) 113128. doi: 10.1016/j.phytochem.2022.113128.

39. PECYNA, Paulina *et al.* - More than resveratrol: new insights into stilbene-based compounds. **Biomolecules**. ISSN 2218-273X. 10:8 (2020) 1111. doi: 10.3390/biom10081111.

40. AL-KHAYRI, Jameel M. *et al.* - Stilbenes, a versatile class of natural metabolites for inflammation—an overview. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 28:9 (2023) 3786. doi: 10.3390/molecules28093786.

41. UNGURIANU, Anca; ZANFIRESCU, Anca; MARGINĂ, Denisa - Sirtuins, resveratrol and the intertwining cellular pathways connecting them. **Ageing Research Reviews**. ISSN 15681637. 88:April (2023) 101936. doi: 10.1016/j.arr.2023.101936.

42. JARDIM, Fernanda Rafaela *et al.* - Resveratrol and brain mitochondria: a review. **Molecular Neurobiology**. ISSN 0893-7648. 55:3 (2018) 2085–2101. doi: 10.1007/s12035-017-0448-z.

43. CATALGOL, Betul *et al.* - Resveratrol: french paradox revisited. **Frontiers in Pharmacology**. ISSN 1663-9812. 3:July (2012) 1–18. doi: 10.3389/fphar.2012.00141.

44. KOMOROWSKA, Justyna; WĄTROBA, Mateusz; SZUKIEWICZ, Dariusz - Review of beneficial effects of resveratrol in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. **Advances in Medical Sciences**. ISSN 18961126. 65:2 (2020) 415–423. doi: 10.1016/j.

advms.2020.08.002.

45. COTTART, Charles-Henry; NIVET-ANTOINE, Valérie; BEAUDEUX, Jean-Louis - Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**. ISSN 16134125. 58:1 (2014) 7–21. doi: 10.1002/mnfr.201200589.
46. SINGH, Akhand Pratap *et al.* - Health benefits of resveratrol: evidence from clinical studies. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 01986325. 39:5 (2019) 1851–1891. doi: 10.1002/med.21565.
47. AHMED, Touqeer *et al.* - Resveratrol and Alzheimer's disease: mechanistic insights. **Molecular Neurobiology**. ISSN 0893-7648. 54:4 (2017) 2622–2635. doi: 10.1007/s12035-016-9839-9.
48. CAO, Duanfang *et al.* - Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol. **Genes & Development**. ISSN 0890-9369. 29:12 (2015) 1316–1325. doi: 10.1101/gad.265462.115.
49. YAN, Yan *et al.* - Research progress on Alzheimer's disease and resveratrol. **Neurochemical Research**. ISSN 0364-3190. 45:5 (2020) 989–1006. doi: 10.1007/s11064-020-03007-0.
50. PARAÍSO, Alanna Fernandes; MENDES, Keila Lopes; SANTOS, Sergio Henrique Sousa - Brain Activation of SIRT1: role in Neuropathology. **Molecular Neurobiology**. ISSN 0893-7648. 48:3 (2013) 681–689. doi: 10.1007/s12035-013-8459-x.
51. REGE, Shraddha D. *et al.* - Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 1663-4365. 6:AUG (2014) 1–27. doi: 10.3389/fnagi.2014.00218.
52. MA, Xing Rong *et al.* - Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. **Neural Regeneration Research**. ISSN 16735374. 8:22 (2013) 2050–2059. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.22.004.
53. WITTE, A. V. *et al.* - Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. **Journal of Neuroscience**. ISSN 0270-6474. 34:23 (2014) 7862–7870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014.
54. CORPAS, Rubén *et al.* - SIRT1 overexpression in mouse hippocampus induces cognitive

enhancement through proteostatic and neurotrophic mechanisms. **Molecular Neurobiology**. ISSN 0893-7648. 54:7 (2017) 5604–5619. doi: 10.1007/s12035-016-0087-9.

55. TURNER, R. Scott *et al.* - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. **Neurology**. ISSN 0028-3878. 85:16 (2015) 1383–1391. doi: 10.1212/WNL.0000000000002035.

56. SAWDA, Christine; MOUSSA, Charbel; TURNER, R. Scott - Resveratrol for Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 00778923. 1403:1 (2017) 142–149. doi: 10.1111/nyas.13431.

57. TRIST, Benjamin G.; HARE, Dominic J.; DOUBLE, Kay L. - Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. **Aging Cell**. ISSN 1474-9718. 18:6 (2019) 1–23. doi: 10.1111/acer.13031.

58. KUNG, Heng-Chung *et al.* - Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroprotection of polyphenols with respect to resveratrol in Parkinson's disease. **Biomedicines**. ISSN 2227-9059. 9:8 (2021) 918. doi: 10.3390/biomedicines9080918.

59. ARBO, Bruno Dutra *et al.* - Resveratrol derivatives as potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 1663-4365. 12:April (2020) 1–15. doi: 10.3389/fnagi.2020.00103.

60. SINGH, Preeti; HANSON, Peter S.; MORRIS, Christopher M. - SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. **BMC Neuroscience**. ISSN 1471-2202. 18:1 (2017) 46. doi: 10.1186/s12868-017-0364-1.

61. WU, Yuncheng *et al.* - Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. **Neurosignals**. ISSN 1424-8638. 19:3 (2011) 163–174. doi: 10.1159/000328516.

62. FU, Wenyu *et al.* - Plant-derived neuroprotective agents in Parkinson's disease. **American journal of translational research**. ISSN 1943-8141. 7:7 (2015) 1189–202.

63. AUGUSTIN, Mary Ann; SANGUANSRI, Luz; LOCKETT, Trevor - Nano- and micro-encapsulated systems for enhancing the delivery of resveratrol. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 00778923. 1290:1 (2013) 107–112. doi: 10.1111/nyas.12130.

64. AMRI, A. *et al.* - Administration of resveratrol: what formulation solutions to bioavailability limitations? **Journal of Controlled Release**. ISSN 01683659. 158:2 (2012) 182–193. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.083.

65. JOHNSON, Jeremy J. *et al.* - Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. **Molecular Nutrition & Food Research**. ISSN 16134125. 55:8 (2011) 1169–1176. doi: 10.1002/mnfr.201100117.
66. COTTART, Charles-Henry *et al.* - Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. **Molecular Nutrition & Food Research**. ISSN 16134125. 54:1 (2010) 7–16. doi: 10.1002/mnfr.200900437.
67. PENG, Ru Min *et al.* - Oral delivery system enhanced the bioavailability of stilbenes: resveratrol and pterostilbene. **BioFactors**. ISSN 18728081. 44:1 (2018) 5–15. doi: 10.1002/biof.1405.
68. LI, Yi-Rong; LI, Shiming; LIN, Chi-Chien - Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. **BioFactors**. ISSN 09516433. 44:1 (2018) 69–82. doi: 10.1002/biof.1400.
69. KIM, Hyunsook; SEO, Kun-Ho; YOKOYAMA, Wallace - Chemistry of pterostilbene and its metabolic effects. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 0021-8561. 68:46 (2020) 12836–12841. doi: 10.1021/acs.jafc.0c00070.
70. BANIK, Kishore *et al.* - Piceatannol: a natural stilbene for the prevention and treatment of cancer. **Pharmacological Research**. ISSN 10436618. 153:October 2019 (2020) 104635. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104635.
71. LEE, Hee Jae *et al.* - Effects of piceatannol and resveratrol on sirtuins and hepatic inflammation in high-fat diet-fed mice. **Journal of Medicinal Food**. ISSN 1096-620X. 22:8 (2019) 833–840. doi: 10.1089/jmf.2018.4261.
72. KAWAKAMI, Shinpei *et al.* - Piceatannol and its metabolite, isorhapontigenin, induce SIRT1 expression in THP-1 human monocytic cell line. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 6:11 (2014) 4794–4804. doi: 10.3390/nu6114794.
73. LIU, Jie *et al.* - Piceatannol protects PC-12 cells against oxidative damage and mitochondrial dysfunction by inhibiting autophagy via SIRT3 pathway. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 15:13 (2023) 2973. doi: 10.3390/nu15132973.
74. ZHANG, Lixuan *et al.* - Tetrahydroxy stilbene glycoside attenuates endothelial cell premature senescence induced by H₂O₂ through the microRNA-34a/SIRT1 pathway. **Scientific Reports**. ISSN 2045-2322. 12:1 (2022) 1708. doi: 10.1038/s41598-022-05804-9.
75. WU, Che Wei *et al.* - Resveratrol and its dimers ϵ -viniferin and δ -viniferin in red wine protect vascular endothelial cells by a similar mechanism with different potency and efficacy.

The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. ISSN 1607-551X. 36:7 (2020) 535–542. doi: 10.1002/kjm2.12199.

76. FULORIA, Shivkanya *et al.* - Chemistry, biosynthesis and pharmacology of viniferin: potential resveratrol-derived molecules for new drug discovery, development and therapy. **Molecules.** ISSN 1420-3049. 27:16 (2022) 5072. doi: 10.3390/molecules27165072.

77. ZHAO, Huijun *et al.* - Protective effect of trans- δ -viniferin against high glucose-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells through the SIRT1 pathway. **Free Radical Research.** ISSN 1071-5762. 50:1 (2016) 68–83. doi: 10.3109/10715762.2015.1108412.

78. RICHARD, Tristan *et al.* - Protective effect of ϵ -viniferin on β -amyloid peptide aggregation investigated by electrospray ionization mass spectrometry. **Bioorganic & Medicinal Chemistry.** ISSN 09680896. 19:10 (2011) 3152–3155. doi: 10.1016/j.bmc.2011.04.001.

79. HOFFMANN, Ethan *et al.* - Pharmacokinetics and tolerability of SRT2104, a first-in-class small molecule activator of SIRT1, after single and repeated oral administration in man. **British Journal of Clinical Pharmacology.** ISSN 03065251. 75:1 (2013) 186–196. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04340.x.

80. FU, Chuan-Yi *et al.* - Sirt1 activator SRT2104 protects against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury via regulating microglia polarization by modulating SIRT1/NF- κ B pathway. **Brain Research.** ISSN 00068993. 1753:July 2020 (2021) 147236. doi: 10.1016/j.brainres.2020.147236.