



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Fábio José Vieira Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ingredientes de origem natural para cosméticos antienvelhecimento da pele: a *Vitis vinifera* e *Arbutus unedo*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas, da Doutora Marília João Rocha e do Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Fábio José Vieira Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ingredientes de origem natural para cosméticos antienvhecimento da pele: a *Vitis vinifera* e *Arbutus unedo*” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Isabel Maria Fresco Costa Folhas, da Doutora Marília João Rocha e do Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

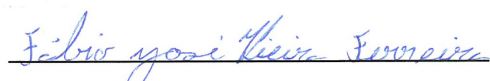


UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Fábio José Vieira Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014227274, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ingredientes de origem natural para cosméticos antienvhecimento da pele: a *Vitis vinifera* e *Arbutus unedo*” 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, 6 de setembro de 2019.


(Fábio José Vieira Ferreira)

«Saber envelhecer é a obra-prima da sabedoria
e um dos capítulos mais difíceis na grande arte de viver.»

Hermann Melville

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Cavaleiro, sou grato por toda a atenção e disponibilidade demonstrada, bem como pelo contributo que me deu ao longo da realização do presente trabalho.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Isabel Folhas e restante equipa da Farmácia Isabel Folhas, por todo o carinho e conhecimentos que me transmitiram ao longo do meu estágio em farmácia de oficina.

À Doutora Marília João Rocha - orientadora do estágio em farmácia hospitalar - e restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que se cruzaram comigo ao longo do meu estágio em Farmácia Hospitalar e que tanto contribuíram para a minha formação, o meu muito obrigado.

A todos os docentes e não docentes, que, de alguma forma contribuíram para o enriquecimento dos meus conhecimentos científicos e que me inspiraram a trabalhar a cada dia para ser melhor o meu mais sincero agradecimento.

Ao NEF/AAC por me ter introduzido no mundo associativo, que tantas experiências e desafios me trouxe, que sem dúvida tiveram um impacto positivo nesta jornada.

À Maria José por todos os conselhos e incentivo que me deu ao longo dos últimos tempos, sem os quais a realidade seria sem dúvida diferente, mas também por todos os almoços e jantares o meu muito obrigado.

Um obrigado especial à minha amiga Beta, por poder contar com ela, sempre que precisei.

Aos meus pais e irmão por me apoiarem de forma incondicional, sendo sempre o meu pilar apesar do meu feitio, por vezes difícil sou especialmente grato.

Por fim, mas não menos importante agradeço a todos os meus amigos e família de praxe que tornaram os últimos 5 anos memoráveis.

Índice Geral

Lista de Abreviaturas.....	7
Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia de Oficina	
Introdução	10
1. Análise SWOT	11
1.1 Pontos Fortes	11
1.2 Pontos Fracos.....	13
1.3 Oportunidades	13
1.4 Ameaças	14
2. Caso Clínico	15
Conclusão	16
Referências bibliográficas.....	17
Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	
Introdução	19
1. Análise SWOT	20
1.1 Pontos Fortes	20
1.2 Pontos Fracos.....	21
1.3 Oportunidades	21
1.4 Ameaças	22
2. Caso Clínico	23
Conclusão	27
Referências bibliográficas.....	28
Parte III - Ingredientes de origem natural para cosméticos antienvhecimento da pele: a <i>Vitis vinifera</i> e <i>Arbutus unedo</i>	
Resumo.....	30
Abstract	31
1. A pele – A Epiderme, derme e hipoderme	34
1.1 A Epiderme	35
1.2 A Derme	36
1.3 A Hipoderme	36
2. Envelhecimento e antienvhecimento da pele	37
2.1 O envelhecimento cutâneo: fatores psicológicos.....	39
2.2 Mecanismos de envelhecimento da pele.....	40
2.3 Sinais do envelhecimento cutâneo	44
2.4 A melanogénese.....	46
3. Referencial Teórico	47
3.1 <i>Vitis vinifera</i> L.	47
3.2 Resveratrol	48

3.3	<i>Arbutus unedo</i> L.....	52
3.4	Arbutina	54
4.	Formulações.....	54
4.1	Resveratrol	55
4.2	Arbutina	56
	Conclusão	57
	Referências bibliográficas.....	59

Lista de Abreviaturas

A/O	Emulsão do tipo água em óleo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AP-I	Proteína ativadora-I
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CVC	Cateter venoso central
DOPA	Dihidroxifenilalanina
E.H.L.	Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo
Genta	Gentamicina
HG	Hospital Geral
Hgb	Hemoglobina
HGM	Hemoglobina globular média
HP	Hospital Pediátrico
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HUC	(Antigo) Hospital da Universidade de Coimbra
IL-1/-6	Interleucinas -1 e -6
INE	Instituto Nacional de Estatística
MAPK	MAP Cinase
MITF	Fator de transcrição de indução do melanócito
NF-Kb	Fator nuclear kB
O/A	Emulsão do tipo óleo em água
pCr	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
PEG-400	Polietilenoglicol 400
Pen G	Penicilina G
R	Resistente

RDW	Distribuição do volume dos glóbulos vermelhos
RNA _m	RNA mensageiro
ROS	Espécies reativas de oxigénio
S	Sensível
SCCP	<i>Scientific Committee on Consumer Products</i>
SF CHUC	Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
SOD	Superóxido dismutase
STAT	Transdutor de sinal e ativador de transcrição
TGF- β	Fator de transformação do crescimento
TNF	Fator de necrose tumoral
UV	Radiação Ultravioleta
UVA	Radiação UV-A (λ 320-400 nm)
UVB	Radiação UV-B (λ 290-320 nm)
UVC	Radiação UV-C (λ 100-290 nm)
Vanco	Vancomicina
VGM	Volume globular médio

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia de Oficina



**FARMÁCIA
ISABEL FOLHAS**

Introdução

O presente relatório incide sobre o estágio que realizei na área de farmácia de oficina, na Farmácia Isabel Folhas, em Coimbra¹, entre os dias 7 de janeiro e 29 de abril de 2019, com uma duração total de 649 horas e consta de 3 partes: uma análise SWOT, casos clínicos e conclusões gerais.

Na qualidade de estagiário, tive a oportunidade de contactar com a realidade dum farmácia de oficina, não só no que diz respeito às atividades de *BackOffice*, mas também de *FrontOffice*.

¹ Farmácia Isabel Folhas, sita em Rua Carolina Michaelis, 20-D, Santo António dos Olivais, Coimbra, sob direção técnica da farmacêutica especialista em farmácia comunitária, Dra. Isabel Folhas, em atividade desde setembro de 1969.

I. Análise SWOT

I.1 Pontos Fortes

Disponibilidade da equipa da farmácia

Desde o primeiro momento, a equipa da farmácia acolheu-me com cortesia e demonstrou profissionalismo o que facilitou a minha integração na equipa. Este acolhimento foi de extrema importância pois eliminou potenciais barreiras na comunicação, possibilitando-me uma boa aprendizagem ao longo do estágio.

Consolidação de conhecimentos prévios e aquisição de novos conhecimentos

Ao longo do plano de estudos do MICF na FFUC, foram-me fornecidas as ferramentas essenciais para o aconselhamento aos doentes, sobretudo no caso das doenças crónicas mais comuns na farmácia de oficina (diabetes, hipercolesterolemia, ...) no entanto só através do contacto com situações reais desenvolvemos capacidades que complementam a formação teórica. No momento em que me foram surgindo dúvidas e hesitações, as farmacêuticas da equipa foram-me esclarecendo contribuindo assim para a solidificação e desenvolvimento dos meus conhecimentos.

Serviços farmacêuticos prestados

A Farmácia Isabel Folhas oferece um conjunto alargado de serviços farmacêuticos aos seus clientes, desde a medição dos mais variados parâmetros bioquímicos (colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, glicemia, ácido úrico, entre outros) e medição da pressão arterial. Estes serviços contribuem para a demonstração do valor do farmacêutico de oficina uma vez que, aquando da prestação dos mesmos, se procede a uma avaliação do estado de saúde do utente de forma integrada, visto que a proximidade com este torna possível o conhecimento da medicação crónica e doenças associadas.

Possibilidade de contactar com um robot

A farmácia Isabel Folhas dispõe de um robot, algo cada vez mais comum nas farmácias de oficina. Apesar do equipamento não ser perfeito, é uma mais valia no que diz respeito ao controlo de stocks e validades, uma vez que este permite que as embalagens com o menor prazo de validade sejam as primeiras a ser vendidas. Permite também uma maior

produtividade, uma vez que elimina os tempos de procura manual dos medicamentos. Tendo em conta todas as vantagens deste tipo de equipamentos e a competitividade do mercado, considero que ter tido a oportunidade de trabalhar com este equipamento é uma vantagem competitiva na minha formação.

Pharma Shop

Um ponto diferenciador desta farmácia é a existência de uma *vending machine* no exterior da farmácia, que disponibiliza diversos produtos de venda livre. Este equipamento diferencia-se das habituais *vending machines* quer pela sua dimensão, quer pela variedade de produtos que disponibiliza. A possibilidade de contactar com um equipamento deste tipo e a análise dos produtos mais vendidos, permitiu-me ter a perceção das capacidades do equipamento, cujo potencial ainda não está totalmente explorado na maioria das farmácias, uma vez que geralmente os equipamentos existentes no exterior destas apenas disponibilizam preservativos, apesar da existência de outros produtos que beneficiam duma exposição neste tipo de equipamentos, como por exemplo testes de gravidez, lubrificantes íntimos, pensos higiénicos, pensos rápidos, colutórios, pastas dentífricas, entre outros.

Sifarma® 2000

O sistema informático utilizado pela Farmácia Isabel Folhas é o Sifarma 2000®, uma solução informática desenvolvida pela Glintt® presente na esmagadora maioria das farmácias do território nacional. A possibilidade de durante o período de estágio utilizar este *software* é uma mais valia, uma vez que me preparou para a entrada no mercado de trabalho, onde o domínio deste programa informático pode ser um pré-requisito nos processos de recrutamento para o desempenho de funções em farmácia de oficina.

Tempo passado no atendimento

Desde o início do estágio, foi-me dado a possibilidade de assistir a atendimentos e, após algum tempo, pude fazer atendimentos de forma autónoma, sob supervisão farmacêutica. Esta prática foi de grande importância para a aquisição dum bom nível de conhecimentos e da obtenção de experiência no atendimento ao público, uma vez que só através da execução

de um grande número de atendimentos é possível contactar com uma variedade de situações que nos preparam para o futuro profissional.

1.2 Pontos Fracos

Pouca produção de medicamentos manipulados

Atualmente a prescrição de medicamentos manipulados é relativamente pequena, o que associado à existência de algumas farmácias de oficina conhecidas pela produção deste tipo de medicamentos, leva a que a produção de medicamentos manipulados na Farmácia Isabel Folhas seja pequena, não sendo possível a aquisição de experiência relevante na produção destes.

1.3 Oportunidades

Formações

Apesar do plano de estudos do MICF me ter preparado no que diz respeito à terapêutica farmacológica, o mesmo não aconteceu no que diz respeito por exemplo ao aconselhamento de cosméticos, uma vez que para tal, é necessário a existência de formação de produto, algo que tendo um carácter comercial, não tem lugar na faculdade. Nesse sentido a existência de formações de marcas, nas quais tive a oportunidade de participar, associada ao pensamento crítico que desenvolvi durante o plano de estudos, deram-me a oportunidade de expandir os meus conhecimentos em áreas importantes para a farmácia de oficina, visto ser uma área com bastante rentabilidade.

Produtos de venda livre/saúde e bem-estar

A Farmácia Isabel Folhas, oferece uma grande variedade de produtos cosméticos, suplementos alimentares e outros produtos de saúde aos seus clientes. Esta variedade que, aquando da minha chegada, me pareceu intimidatória, permitiu que eu fosse sendo posto à prova através dos atendimentos, uma vez que a disponibilidade destes produtos leva a que, havendo benefício para o utente, se possa fazer *cross-selling* que irá demonstrar o valor acrescentado do farmacêutico, uma vez que para tal é necessário o conhecimento tanto dos produtos disponíveis como da situação fisiopatológica do utente, para assim ser possível uma melhoria tanto do estado de saúde como do bem-estar do utente.

I.4 Ameaças

Problemas técnicos com o robot

Apesar da existência de um *robot* ser algo bastante positivo, a existência de problemas técnicos que obrigam a que este fique parado por um período de tempo significativo, constitui uma ameaça ao bom funcionamento, uma vez que a farmácia deixa de ter acesso facilitado ao seu *stock*. No entanto, ficou claro a importância de se estar preparado para estes problemas. Assim, este tipo de ocorrências - durante o estágio - preparou-me para desenvolver capacidade de reação numa situação destas, após a minha entrada no mercado de trabalho.

Venda de medicamentos sujeitos a receita médica sem prescrição

No nosso país, a cultura generalizada da tentativa de compra de medicamentos sujeitos a receita médica sem a apresentação da mesma e sem grande critério faz com que os utentes não compreendam o facto de ser necessário recusar a venda destes, nem reconheçam os riscos associados à toma incorreta de medicamentos. Assim, uma das dificuldades sentidas durante o decorrer do estágio foi a de conseguir explicar aos utentes a razão pela qual não poderia proceder à dispensa de certos medicamentos.

Procura de medicamentos homeopáticos

A Farmácia Isabel Folhas não dispõe duma oferta alargada de medicamentos homeopáticos, algo que por vezes levava a que não fosse possível satisfazer o pedido de alguns clientes. Assim quando um cliente solicitava um destes produtos, a situação era analisada e era feita uma tentativa de aconselhamento dum produto eficaz na situação que me era relatada.

Medicamentos esgotados

Como é do conhecimento generalizado, no território nacional tem existido uma alarmante falta de medicamentos, algo que pude verificar durante o meu estágio, tendo sido confrontado com situações em que era necessário encontrar uma solução para os doentes. As soluções alternativas passaram pela troca de marca comercial ou por reencaminhamento para o médico para que este procedesse à alteração da prescrição. Estas falhas de

medicamentos têm um impacto negativo no dia-a-dia da farmácia de oficina, uma vez que por vezes os utentes não conseguem perceber os motivos que levam a estas falhas constantes.

2. Caso Clínico

Tal como referido na análise SWOT, ao longo do estágio fui tendo contacto com diversos casos clínicos. Assim, de entre todos os casos com que contactei, destaco o caso que se segue, pela intervenção farmacêutica efetuada.

Uma utente habitual da farmácia, do sexo feminino, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia e solicita três embalagens de Nasorhinathiol® 0,5mg/ml (oximetazolina), um medicamento não sujeito a receita médica com indicação como descongestionante nasal. No entanto, este medicamento não deve ser usado por um período superior a três dias, por forma a evitar o efeito *rebound* (Sanofi- Produtos Farmacêuticos, 2017). Tendo em conta tais factos, questioneei a utente por forma a perceber quem e como se estava a utilizar o medicamento, tendo a utente esclarecido que as embalagens eram exclusivamente para uso pessoal. Estando na posse desta informação, tentei perceber qual a sintomatologia que esta apresentava e se existia ou não um diagnóstico que levasse a que a utente utilizasse este medicamento de forma continuada, tendo obtido a informação de que ela tinha sido diagnosticada com rinite alérgica e que lhe tinha sido prescrito mometasona (*spray* nasal). A utente informou-me que não tinha aderido à terapêutica prescrita, alegando que o uso do descongestionante era mais eficaz. Após ter-lhe explicado as diferenças entre ambos os medicamentos, foi possível alterar a tomada de decisão da utente, tendo esta optado por levar a medicação prescrita, acabando por comprar apenas uma embalagem do descongestionante. Nas semanas seguintes, foi visível uma redução da dispensa do descongestionante nasal a esta doente, tendo a mesma referido que o estava a utilizar cada vez menos e que se sentia melhor desde que tinha começado a utilizar o *spray* nasal de mometasona de forma adequada.

Conclusão

Ao longo destes quatro meses, pude experienciar a realidade da farmácia de oficina nas várias vertentes, incluindo tanto as atividades de *BackOffice* como de *FrontOffice*. Quanto à vertente de *FrontOffice* é de destacar a grande quantidade e variedade de atendimentos que tive a oportunidade de observar e realizar, já que estes conjugados com a disponibilidade de toda a equipa da farmácia para esclarecer todas as dúvidas que me foram surgindo ao longo do processo de aprendizagem, ampliaram significativamente a eficiência do estágio e aumentaram o meu nível de conhecimentos.

Assim, para finalizar, numa visão ou perspetiva geral, considero que o estágio contribuiu de forma muito significativa para a minha formação e para o meu futuro como profissional de saúde, através da aquisição e gestão de novos conhecimentos.

Referências Bibliográficas

SANOFI- PRODUTOS FARMACÊUTICOS, Lda. - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Nasorhinathiol 0,5 mg/ml gotas nasais, solução**. Porto Salvo : [Consult. 26 ago. 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6014&tipo_doc=rcm

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar



Introdução

O presente relatório incide sobre o estágio que realizei na área de farmácia hospitalar entre os dias 2 de maio e 28 de julho, com uma duração total de 280 horas no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) e está dividido em três partes, sendo elas uma análise SWOT, a apresentação dum caso clínico e conclusões gerais.

Ao longo deste estágio tive a oportunidade de passar cerca de metade do tempo nos HUC e o restante no Hospital Pediátrico. Na primeira parte do estágio em que estive nos HUC passei pelo setor da Farmacotécnica, tendo estado nas seguintes unidades, por ordem cronológica: Radiofarmácia, Unidade de Misturas Intravenosas e Preparações Não Estéreis, Unidade de Preparação de Citostáticos e Ambulatório de Oncologia. Na segunda parte do estágio, já no espaço do Hospital Pediátrico passei pela Farmacotécnica e Distribuição.

I. Análise SWOT

I.1 Pontos Fortes

Disponibilidade dos farmacêuticos

Ao longo dos dois meses de estágio foi possível a interação com diversos farmacêuticos hospitalares que sempre se demonstraram totalmente disponíveis para transmitirem os seus conhecimentos, apesar do curto espaço de tempo disponível para cada unidade, o que se demonstrou de grande relevância na construção do meu conhecimento, de forma mais abrangente, nos diversos setores dos Serviços Farmacêuticos dos CHUC.

Consolidação de conhecimentos prévios e aquisição de novos conhecimentos

A disponibilidade dos profissionais, citada anteriormente, embora se revista de extrema importância não teria sido tão proveitosa, não fosse a formação de base que adquiri ao longo do curso, que embora não fosse total em todas as áreas, demonstrou ser suficiente para conseguir facilmente compreender novos conceitos e adquirir novos conhecimentos importantíssimos para mim enquanto futuro farmacêutico. Entre os conhecimentos que pude consolidar destaco, os conhecimentos relacionados com os medicamentos manipulados (preparações estéreis, nutrição parentérica, citostáticos entre outros).

Abrangência das atividades do farmacêutico hospitalar nos CHUC

Os Serviços Farmacêuticos dos CHUC abrangem diversos setores. Durante este estágio curricular, foi-me dada a possibilidade de passar tanto no setor da Farmacotécnica como no setor da distribuição, adquirindo assim uma visão global das funções do farmacêutico hospitalar.

Possibilidade de conhecer diferentes realidades (CHUC e HP)

Tendo em conta que os CHUC são um centro hospitalar composto por vários hospitais (HUC, HP e HG), existe a possibilidade de experienciar diversas realidades, no meu caso, tive a oportunidade de experienciar a realidade dum hospital central (HUC) e de um hospital menor (HP). Esta pluralidade de realidades é fulcral para se compreender melhor a realidade nacional, uma vez que nem todos os hospitais têm a mesma dimensão e forma de trabalhar, que depende tanto da gestão como da equipa.

1.2 Pontos Fracos

Pouco tempo de estágio

Para o estágio em farmácia hospitalar, foram reservados apenas 2 meses o que, dadas as especificidades da farmácia hospitalar, transformou este estágio num estágio de cariz observacional. Um aumento do tempo de estágio teria permitido que este estágio não fosse apenas observacional, bem como possibilitaria uma permanência mais prolongada em cada um dos setores dos serviços farmacêuticos.

Necessidade de abdicar de alguns setores

A curta duração deste estágio, aliada ao grande número de setores da farmácia hospitalar, tornou impossível passar por todos os setores. Na tentativa de ter a maior quantidade e diversidade de experiências, optei por passar algum tempo no Hospital Pediátrico (uma vez que este hospital está direcionado para uma população distinta e por esse motivo tem algumas particularidades), tendo que abdicar de algumas áreas (distribuição dos CHUC, Ensaio Clínicos e Hospital Geral), algo que não seria necessário, caso a duração do estágio fosse maior, contribuindo desse modo para uma formação ainda mais completa

1.3 Oportunidades

Implementar pequenas alterações no plano de estágio

Tendo em conta a impossibilidade de passar por todos os setores dentro dos SF CHUC, seria benéfico haver uma maior flexibilidade nos serviços por onde se passa e no tempo despendido em cada um dos mesmos, (uma vez que nem todos os setores têm igual interesse para todos os estagiários), deste modo, através de pequenos ajustes seria possível adaptar o estágio às expectativas e interesses individuais de cada um. Apesar disto e tendo em conta os constrangimentos existentes tanto pela disponibilidade dos farmacêuticos como os obstáculos existentes pela falta de espaço físico para albergar mais do que um estagiário em cada local ao mesmo tempo, é perfeitamente compreensível a estruturação do estágio implementada.

I.4 Ameaças

Falta de conhecimentos em algumas áreas, nomeadamente oncologia e radiofarmácia

Ao longo do plano de estudos do MICEF, existem algumas áreas da farmácia hospitalar que não são abordadas, nomeadamente a radiofarmácia e a preparação de medicamentos citostáticos, o que dificulta a aprendizagem de conhecimentos, uma vez que não estava familiarizado com os medicamentos radioativos e as suas especificidades tanto no que diz respeito à sua utilização como na sua manipulação. No que diz respeito aos medicamentos citostáticos, o pouco contacto que tive durante o plano de estudos fez com que não estivesse familiarizado com os fármacos usados, nem com os protocolos de tratamento, nem tão pouco com as condições em que os mesmos são preparados. Apesar de reconhecer que não é possível abordar todos os temas ao longo de apenas 9 semestres de aulas teóricas, tendo em conta a relevância de alguns destes temas, no meu ponto de vista, os mesmos deveriam ser abordados, uma vez que seria possível encaixar estes conhecimentos em unidades curriculares já existentes na nossa faculdade.

Sobrecarga dos farmacêuticos

Ao longo do estágio consegui ainda ter a percepção da real falta de farmacêuticos ao nível do hospital, impossibilitando que estes profissionais de excelência desempenhem diversas funções da forma ideal. Entre estas destaco o caso do ambulatório de oncologia, em que devido, por um lado à grande afluência de utentes e por outro à falta de profissionais, (existem apenas 2 farmacêuticos neste serviço), aquando da dispensa da medicação apenas é validada a prescrição da medicação a ser levantada, não sendo verificada a medicação prescrita a ser dispensada numa farmácia de oficina. Tal facto leva a que potenciais interações entre a medicação dispensada neste serviço e a dispensada na farmácia de oficina não sejam identificadas, pondo em risco a segurança e eficácia dos tratamentos feitos pelos utentes deste serviço. Apesar de todos estes constrangimentos é de salientar que a farmacêutica que esteve responsável pelo meu estágio enquanto permaneci neste serviço se demonstrou inteiramente disponível a fornecer-me a melhor formação possível.

2. Caso Clínico

Durante o decorrer deste estágio tive a oportunidade de escolher um doente e de analisar a informação clínica disponível no SClínico sobre o mesmo, tendo posteriormente analisado a informação e a intervenção farmacêutica realizada e/ou passível de ser realizada tendo em conta os sucessivos diagnósticos. Esta análise crítica foi apresentada e discutida aquando do *términus* do estágio.

O caso clínico escolhido foi o de uma doente de 12 meses internada na pediatria médica desde 11/6 e sem alta até ao momento do final do estágio, com um diagnóstico à entrada de uma otite média aguda, medicada com amoxicilina (350mg 2id) e crises epilépticas. O internamento hospitalar foi motivado pelas crises epilépticas, uma vez que não estavam a ser controladas adequadamente com a medicação que fazia no domicílio.

Durante o internamento foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico sendo feitos diversos diagnósticos conforme a evolução da criança. Na tabela abaixo estão descritos os exames complementares de diagnóstico com alterações relevantes bem como os diferentes diagnósticos.

Tabela I Resumo das informações clínicas relativas à doente em estudo

Diagnósticos	Otite Média Aguda direita (já resolvida). Epilepsia focal estrutural frontal direita com provável etiologia displásica. Bacteriemia a <i>S. aureus</i> . (diagnostico a 17/6). Infeção no local do Cateter Venoso Central por <i>S. aureus</i> (diagnostico a 20/6). Provável ferropenia.
Sinais Vitais	A19/6 fez crise com dessaturação na ordem dos 82%.
Exames Complementares de Diagnóstico	Eletoencefalograma (11/6). Hemograma de 14/6: sem leucocitose, Hgb 10.1; VGM e HGM baixas, RDW elevado. Provável ferropenia. pCr: pCr 6.14 mg/dl (17/06) > 14.14 mg/dl (20/06) > 7.73 mg/dl (21/06) PCT 0.11 ng/mL (17/06) > 12.4 ng/mL (20/06) > 6.58 ng/mL (21/06) Hemoculturas: <ul style="list-style-type: none">• Hemocultura (17/06) POSITIVA: <i>S. aureus</i> MS(S-Vanco; S-Oxacilina; S-Genta; R-Pen G)• Hemocultura CVC (20/06) POSITIVA: <i>S. aureus</i> MS (S- Genta; S- Bactrim; S- Oxacilina; R- Pen G)• Hemocultura periférica (20/06): Em curso. Doseamento de Valproato e Fenitoína (14/6) - Tinha valores terapêuticos para Valproato, mas não para a Fenitoína. Doseamentos de 21/6: Valproato 53 µg/ml; Fenitoína 3,7 µg/ml; Vancomicina (vale) 4.4 µg/ml

Hgb - Hemoglobina; VGM - volume globular médio; HGM - hemoglobina globular média; RDW - distribuição do volume dos glóbulos vermelhos; pCr - proteína C reativa; PCT - procalcitonina; Vanco - vancomicina; Genta - gentamicina; Pen G - Penicilina G; S - sensível; R - resistente; CVC - cateter venoso central

No que diz respeito à terapêutica farmacológica foram ainda analisadas as informações disponíveis através do SClínico, estando as mesmas na tabela abaixo. É de realçar que neste serviço não estava a decorrer uma validação das prescrições médicas por parte de farmacêuticos. Neste sentido, podemos encontrar algumas situações que estão pouco claras, nomeadamente no caso da vigabatrina em que durante o desmame há registo de um aumento de dose; no caso da antibioterapia com vancomicina foram feitos doseamentos apenas no vale, havendo um ajuste de dose inefetivo, levando a que durante praticamente toda a duração do tratamento existissem doses sub-terapêuticas. Assim, é possível afirmar, que uma intervenção farmacêutica ao nível da validação da terapêutica seria valiosa, uma vez que poderia ter evitado erros de dosagem, procedimento para realizar doseamento de fármacos e subsequentes ajustes de dose.

Tabela 2 Medicação prescrita à doente em estudo durante o período em que o caso foi seguido e o antibiótico prescrito para tratamento da Otite Média Aguda direita.

08 /j u n	09 /j u n	10 /j u n	11/ jun	12/ jun	13/ jun	14/jun	15 /j u n	16 /j u n	17 /j u n	18/jun	19 /ju n	20 /ju n	21 /ju n	22 /j u n	23 /j u n	24 /j u n	25 /j u n	26/ju n	27/ju n							
			Internamento																							
			Valproato de sódio 100mg, 2id																							
																				Valproato de sódio 200mg, 2id						
			Clobazam 5mg, 2id																							
			Clobazam 5mg, 3id																							
Amoxicilina 350mg, 12/12h																										
			Vigabatrina (desmame) 125+0+250																							
						Vigabatrina (desmame) 250+0+500																				
						Valproato de sódio 100mg ev																				
													Fenitoína 50 mg (2id)													
																		Fenitoína 75 mg (2id)								
										Ceftriaxone 850mg ev																
											Vancomicina 70MG (6/6h)															
													Vancomicina 80MG (6/6h)													
																		Vancomicina 90 mg (6/6h)								
																		Ácido Fusídico (creme)								
						Fenitoína SOS																				
						Midazolam (3 doses(2nasais+1oral))																				
										Midazolam 5 mg intrabucal SOS																
													Ibuprofeno (SOS)													
			Paracetamol 125mg SOS																							
																			Melamil 8 gotas (SOS)							

Para a análise deste caso clínico foram ainda verificadas as interações farmacológicas, sendo que apesar de existirem, as mesmas não foram consideradas relevantes tendo em conta o estado fisiopatológico da doente e a relação benefício-risco.

Por fim, foi ainda verificado se os medicamentos que estavam a ser administrados no dia 24 de junho (dia em que me foi dado acesso à tabela terapêutica) tinham indicação terapêutica aprovada, tendo sido encontrados dois que não a tinham. O Clobazam, apenas tem indicação em crianças com mais de 2 anos de idade (Centro de Informação do Medicamento, 2018), o midazolam, na forma farmacêutica disponível no hospital (B. Braun Melsungen AG, 2015), também não tinha, no entanto, uma outra formulação (solução oral) tinha a indicação aprovada (Shire Services BVBA, 2018). Tendo em conta estes factos, e de acordo com o procedimento hospitalar, deveria ter sido feito um boletim para ser autorizada a utilização *off-label* destes medicamentos.

Conclusão

Ao longo destes dois meses, e após passar pela generalidade dos setores dos Serviços Farmacêuticos do CHUC, foi possível experienciar o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar nas mais diversas áreas, adquirindo conhecimentos práticos que vão desde a organização da farmácia hospitalar, passando pelas boas práticas de manipulação e libertação de lotes, até alguns fármacos de uso exclusivo hospitalar,

Assim, para finalizar, numa visão ou perspetiva geral, considero que o estágio contribuiu de forma muito significativa para minha formação e para o meu futuro como profissional de saúde, tanto através da aquisição de novos conhecimentos, como através da sensibilização para relevância do farmacêutico enquanto profissional de saúde na área hospitalar.

Referências bibliográficas

B. BRAUN MELSUNGEN AG - **Resumo das Características do Medicamento - Midazolam**. Melsungen, Alemanha : [Consult. 6 ago. 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43931&tipo_doc=rcm

CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO - **UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS EM PEDIATRIA** [Consult. 6 ago. 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_abril_junho_2018_1127694205b475e11ea44f.pdf

SHIRE SERVICES BVBA - **Resumo das Características do Medicamento - Bucolam** [Consult. 6 ago. 2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buccolam-epar-product-information_pt.pdf

Parte III

Ingredientes de origem natural para cosméticos
antienvelhecimento da pele:
a *Vitis vinifera* e *Arbutus unedo*

Resumo

Este estudo pretende avaliar as propriedades de compostos presentes na *Vitis vinifera*, especificamente o resveratrol, e no *Arbutus unedo*, com especial enfoque na arbutina, tendo em conta a sua potencial utilização como ingredientes de produtos cosméticos com atividade no processo de combate ao envelhecimento cutâneo facial. Serão considerados os efeitos desses compostos no processo de envelhecimento da pele, pelos seus efeitos antioxidante e anti-hiperpigmentação, os mecanismos de ação e algumas questões toxicológicas potencialmente associadas.

A *Vitis vinifera* foi selecionada por ser uma matéria-prima vegetal com uma ampla utilização testemunhada, tanto em número de produtos existentes no mercado, havendo registo da existência de mais de 500 formulações cosméticas contendo derivados desta planta, como pela antiguidade do seu uso. O *Arbutus unedo* foi selecionado por ser uma espécie vegetal autóctone no território nacional com potencialidades para utilização em cosméticos.

A avaliação foi suportada numa revisão de literatura, incluindo livros e artigos científicos recolhidos em bases de dados tais como a Biblioteca do Conhecimento On-line (B-On) e a PubMed. Os conteúdos selecionados tiveram em conta a evidência de suporte à utilização dos compostos referidos em cosméticos, bem como o mecanismo de ação das principais substâncias ativas. Foram também considerados os conteúdos relativos à segurança na utilização.

O estudo permitiu confirmar que o resveratrol atua como antioxidante e tem a capacidade de inibir diversos mecanismos relacionados com o envelhecimento da pele, impedindo o envelhecimento precoce e reduzindo as manchas hiperpigmentares, sinais visíveis do envelhecimento. Demonstra-se, também que a arbutina pode ser útil no combate às manchas hiperpigmentares por ser um inibidor da tirosinase, podendo ser utilizada com vista ao branqueamento cutâneo.

Palavras-chave: “*Vitis vinifera*”, “resveratrol”, “*Arbutus unedo*”, “arbutina”, “envelhecimento da pele” e “antienvelhecimento da pele”.

Abstract

This study aims to assess the properties of natural compounds isolated from *Vitis vinifera*, specifically the resveratrol, and from *Arbutus unedo*, with special emphasis on the arbutin. This assessment was made taking into account the interest of these compounds in their use in cosmetic products, active as protector against facial skin aging. The effects of these compounds on the aging process, through antioxidant activity and anti-hyperpigmentation, the mechanisms of action, as well as some potentially associated toxicological issues were considered.

Vitis vinifera was selected, due to the wide use of this raw-material for cosmetic formulations, testified both, by the the number of products on market and with records on the existence of more than 500 cosmetic formulations containing derivatives of this plant and its long period of use. *Arbutus unedo* was also selected since it is an indigenous species in the Portuguese national territory, with potential for use in cosmetics.

This assessment was made through a literature revision, including books and scientific articles collected from databases such as the Online Knowledge Library (B-On) and PubMed. The selected contents took into account the evidence which supports the use of these compounds in cosmetics, as well as the mechanism of action of the main active substances. Safety issues regarding their in their use were also considered. Data allowed to confirm that resveratrol acts as an antioxidant able to inhibit various mechanisms related to skin aging, preventing premature aging and reducing hyperpigmental blemishes, signs of aging clearly visible. As for *arbutin*, it has been shown that the substance is applicable to restrain skin hyperpigmentation throughout the tyrosinase inhibition. As resveratrol, it may also be also used in skin bleaching.

Keywords: “*Vitis vinifera*”, “resveratrol”, “*Arbutus unedo*”, “*arbutine*”, “*skin aging*” and “*skin antiaging*”

Introdução

Este trabalho é uma revisão bibliográfica sobre o potencial da *Vitis vinifera*, especificamente do seu metabolito, resveratrol e do *Arbutus unedo*, pelas propriedades da arbutina, tendo como foco a sua utilização em cosméticos com propriedades benéficas na prevenção do envelhecimento cutâneo no rosto. Para além das atividades biológicas relevantes para fins cosméticos e dos respetivos mecanismos, serão também revistas as questões toxicológicas pertinentes.

A seleção destes produtos vegetais teve em conta o conhecimento prévio da sua utilização na produção de cosméticos, o facto da *Vitis vinifera* ser uma espécie muito cultivada em Portugal e o *Arbutus unedo* ser uma espécie autóctone da floresta continental portuguesa, pretendendo confirmar que os mesmos têm uma aplicação no desenvolvimento de cosméticos.

O cosmético (do grego *kosmetikos* = embelezar) (Pinheiro e Pinheiro, 2007), segundo a definição legal, “é qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (Infarmed, 2016).

O sector da cosmética é vastíssimo, tendo como alvo as diferentes expectativas e necessidades do consumidor e abrangendo diferentes mercados. No mercado de farmácia, o setor vive uma tendência de expansão, por um lado devido à crescente procura por parte do consumidor, cada vez mais informado e mais preocupado com o estado de saúde da sua pele, por outro, pela rentabilidade associada a estes produtos e seu impacto na economia da farmácia de oficina.

No início deste trabalho apresenta-se uma breve explanação da estrutura da pele (Ponto 1), seguindo-se a avaliação dos mecanismos de envelhecimento cutâneo, abordando também o impacto psicossocial do envelhecimento e a relevância da utilização de produtos cosméticos com atividade no combate ao envelhecimento (Ponto 2). O trabalho resultou da avaliação e processamento de informação bibliográfica com o objetivo de avaliar o potencial da *Vitis vinifera* e do *Arbutus unedo* enquanto fontes dos compostos úteis para a formulação de cosméticos, em particular pelos efeitos do resveratrol e da arbutina. O objetivo principal foi o de confirmar ou refutar a eficácia e segurança destes compostos no combate ao envelhecimento (Ponto 3). Com base na informação compilada apresentam-se duas

propostas para formulações, a primeira utilizando o resveratrol e, a segunda a arbutina (Ponto 4).

Nas conclusões confirma-se que na sociedade atual, a imagem é valorizada a diversos níveis, incluindo o bem-estar pessoal e a percepção que os outros têm do indivíduo (Gupta e Gilchrest, 2005). Para além das questões de saúde associadas, por exemplo, aos danos potencialmente causados por radiação Ultravioleta (UV) e pela diminuição da função barreira da pele que se observa com o envelhecimento, é natural a crescente procura por cosméticos com efeito reparador da pele, onde se podem incluir os produtos contendo resveratrol e arbutina.

I. A pele – A Epiderme, derme e hipoderme

Para alguns autores como Chuong (2002) e Tobin (2017), definir as funções da pele é algo complexo, sendo verdadeiramente um universo biológico. Esta incorpora as funções *major* dos sistemas de suporte do corpo, tais como: vascularização, inervação, musculatura, bem como a sua imunocompetência, reatividade psicoemocional, detecção de radiação UV, funções endócrinas, etc. Juntos, estes participam na homeostase da pele e dos seus apêndices, que desta forma contribuem para a homeostasia de todo o corpo.

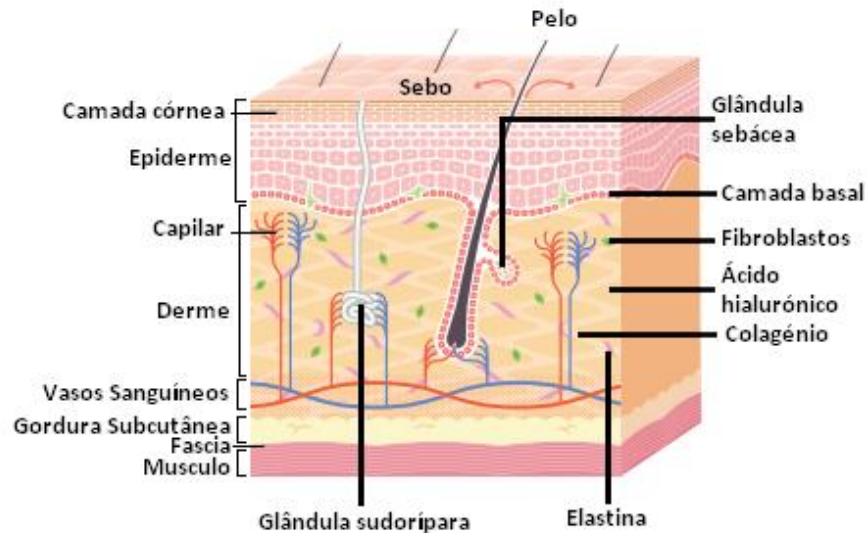


Figura 1 Estrutura anatómica da pele, evidenciando as diferentes camadas e principais componentes (Adaptado de Bonifant e Holloway, 2019).

De forma a criar maior conhecimento sobre como agem os cosméticos para combate ao envelhecimento da pele, será necessário estudar o seu local de ação; a pele (Figura 1), sua estrutura e fisiologia, bem como o processo de envelhecimento (Ruivo, 2014).

Segundo vários autores, a pele é um dos maiores órgãos do corpo humano, representando cerca de um sexto do peso corporal (Junqueira e Carneiro, 2013; Lephart, 2016). Tem como função gerar uma barreira física, protegendo o corpo da perda de água, bem como de ataques externos de agentes patogénicos, químicos e físicos como a radiação UV (Lephart, 2016) através da produção dum pigmento: a melanina. Além desta, tem também funções fisiológicas essenciais, como a defesa imunológica, através das células de Langerhans (Junqueira e Carneiro, 2013), defesa antioxidante e a termorregulação (Lephart, 2016)

A nível anatómico a pele está dividida em três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme (Lephart, 2016).

Para uma melhor compreensão destas, analisamos, brevemente, cada uma delas.

1.1 A Epiderme

A epiderme é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. As células mais abundantes nesse epitélio são os queratinócitos (Junqueira e Carneiro, 2013; Lephart, 2016), apresentando ainda outros três tipos de células: melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (Anderson, 2014; Junqueira e Carneiro, 2013). A estrutura celular assumindo uma estrutura de *bricks and mortar* é composta por camadas de queratinócitos vivos, formando a maior parte da camada epidérmica (100-150 μm) e os aspetos funcionais ativos, bem como camadas de queratinócitos mortos, formando o estrato córneo (Limbert *et al.*, 2019). Os melanócitos próximos da junção dermo-epidérmica proporcionam a pigmentação e foto proteção da pele (Lephart, 2016). Esta camada é a que tem a maior abundância de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), catalase e glutaciona peroxidase (Lephart, 2016).

Ainda, de acordo com Junqueira & Carneiro (2013), a camada basal da epiderme é rica em células estaminais, também referida como camada germinativa. Exibe intensa atividade mitótica que em conjunto com a camada seguinte (camada espinhosa) é responsável pela constante renovação da epiderme. Segundo os estudos histológicos, a epiderme humana renova-se a cada 15 a 30 dias. À medida que as células epidérmicas se vão aproximando da superfície, vão sendo progressivamente enriquecidas em filamentos de queratina que vão aumentando em número e em peso molecular.

Também sobre as camadas da epiderme, a camada córnea, sendo a mais externa, tem uma espessura variável, composta por células achatadas, mortas e sem núcleo (Bouwstra e Honeywell-Nguyen, 2002; Junqueira e Carneiro, 2013; Lephart, 2016). Nesta camada, os tonofilamentos aglutinam-se junto com uma matriz formada por grânulos de querato-hialina. Atingindo esta fase da diferenciação, os queratinócitos estão transformados em placas sem vida, descamando continuamente (Junqueira e Carneiro, 2013). Esta é também a camada que fornece o maior obstáculo à permeação de substâncias exogêneas (Bouwstra e Honeywell-Nguyen, 2002).

A epiderme na sua junção dermo-epidérmica possui cristas epidérmicas que seguem o contorno das cristas dérmicas subjacentes (Kierszenbaum e Tres, 2016). “A junção entre a epiderme e a derme é irregular. A derme tem projeções, as papilas dérmicas, que se encaixam em reentrâncias da epiderme, as cristas epidérmicas, aumentando a coesão entre essas duas camadas” (Junqueira e Carneiro, 2013).

1.2 A Derme

Do ponto de vista histológico, a derme é composta por tecido conjuntivo, tendo como principal função dar suporte à epiderme e unir a pele ao tecido subcutâneo. Esta camada tem uma espessura variável (máximo de 3 mm na planta do pé). A sua superfície é irregular devido à presença de papilas dérmicas que aumentam a área de contacto entre a derme e a epiderme, bem como a união destas camadas. Relativamente à derme, esta é constituída por duas camadas: a papilar, superficial, e a reticular, mais profunda (Junqueira e Carneiro, 2013). A camada papilar é delgada, constituída por tecido conjuntivo frouxo com feixes de colagénio e fibras elásticas finas (Kierszenbaum e Tres, 2016), formando as papilas dérmicas. Esta camada papilar é vascularizada tendo como função o transporte de nutrientes e de oxigénio para a camada epidérmica, sendo também responsável pela termorregulação. Na camada papilar encontramos fibras especiais de colagénio, inseridas por um lado na membrana basal e por outro penetrando profundamente a derme, dando-se a fixação da derme à epiderme através destas fibras (Junqueira e Carneiro, 2013).

A derme é composta essencialmente de colagénio, o qual já mencionámos, que não é só produzido pelos fibroblastos (Anderson, 2014) mas também por fibras elásticas, nomeadamente a elastina e fibronectina, que, juntamente com proteoglicanos ricos em glicosaminoglicanos (substância fundamental), formam a matriz extracelular (Limbert *et al.*, 2019).

A produção de colagénio a partir do procolagénio e a sua degradação é regulada pelo fator de transformação do crescimento (TGF- β) e pela proteína ativadora-1 (AP-1) (que leva à ativação das metaloproteínases), respetivamente (Jadoon *et al.*, 2015).

A segunda camada, a reticular, é mais espessa e é constituída por tecido conjuntivo denso. Estas camadas contêm muitas fibras do sistema elástico, responsáveis, em parte, pela elasticidade da pele. Além dos vasos sanguíneos e linfáticos, e dos nervos, também são encontradas na derme estruturas derivadas da epiderme, tais como os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas (Junqueira e Carneiro, 2013).

1.3 A Hipoderme

A hipoderme ou camada subcutânea é formada por tecido conjuntivo frouxo e por células adiposas que une de forma pouco firme a derme aos órgãos subjacentes, sendo responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas nas quais se apoia. Dependendo da região

corporal e do grau de nutrição do organismo, esta camada tem uma espessura variável de tecido adiposo que, quando desenvolvida, constitui o pânículo adiposo, que modela o corpo e que constitui uma reserva energética proporcionando proteção contra o frio e choques mecânicos (Junqueira e Carneiro, 2013; Kierszenbaum e Tres, 2016; Limbert *et al.*, 2019).

2. Envelhecimento e antienvelhecimento da pele

O processo de envelhecimento resulta numa perda das funções fisiológicas e propriedades biofísicas dos órgãos e tecidos (Limbert *et al.*, 2019) e em particular das que se referem às diferentes camadas da pele, acima descritas. Na Tabela I, adaptada de Yaar e Gilchrest (2012), estão sintetizadas as funções da pele que entram em declínio com o envelhecimento.

Tabela I Funções da pele que entram em declínio com a idade (Adaptado de Yaar e Gilchrest, 2012) .

Funções da pele que entram em declínio com a idade	
Função de barreira	Produção de sebo
Turnover celular	Percepção sensorial
Eliminação de substâncias químicas	Produção de suor
Reparação do ADN	Termorregulação
Hidratação da epiderme	Produção de vitamina D
Capacidade de resposta imune	Cicatrização
Proteção mecânica	

Num mundo em que a população está cada vez mais envelhecida, atingindo máximos históricos, e em que a imagem é cada vez mais valorizada, a temática da prevenção do envelhecimento assume um destaque crescente.

No ano de 2000, 12% da população dos Estados Unidos da América tinha mais de 65 anos, prevendo-se que, em 2025, esta percentagem já ultrapasse os 18% (Gupta e Gilchrest, 2005). Também na Europa, a idade média da população tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, já tendo ultrapassado os 40 anos de idade (Kottner, Lichterfeld e Blume-Peytavi, 2013). Do mesmo modo e de acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE), prevê-se que, em Portugal, a população idosa poderá passar de 2,1 para 2,8 milhões, entre 2015 e 2080 (Instituto Nacional de Estatística, 2017). Este aumento irá, provavelmente, resultar num incremento da busca por produtos de rejuvenescimento cutâneo (Gupta e Gilchrest, 2005). As ações destes produtos passarão pelo estímulo dos queratinócitos e fibroblastos envelhecidos, para que estes possam corresponder aos sinais controladores das suas funções, revertendo ou abrandando o envelhecimento cutâneo (Baumann, 2018). Para reverter os sinais de envelhecimento e manter uma tez uniforme pode-se atuar junto de

outras células como os melanócitos ou adotar uma postura de prevenção, apostando, por exemplo, numa abordagem precoce através do uso de antioxidantes.

O envelhecimento também é acompanhado por uma perda progressiva da estrutura anatômica e funcional em múltiplos órgãos (Lephart, 2016), entre os quais se encontra a pele (Figura 2), cujo envelhecimento leva ao aparecimento de rugas de expressão que podem afetar a forma como somos percebidos pelos outros, quer em termos emocionais, quer em termos de personalidade. A leitura de *Psychosocial Aspects Of Aging Skin (2005)* alerta para as implicações que estas percepções podem ter tanto a nível pessoal como social, justificando muitas vezes a busca de tratamentos estéticos e a preocupação com a imagem.

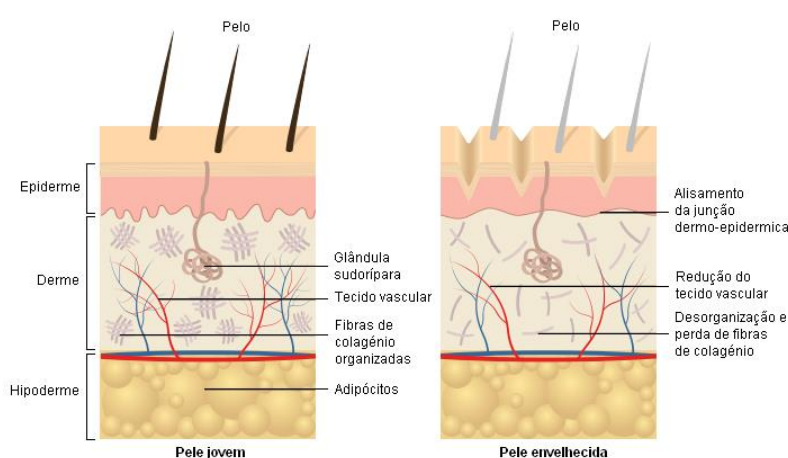


Figura 1 Esquema representando a pele e as alterações que ocorrem com o envelhecimento (Adaptado de Bonifant e Holloway, 2019).

Alguns dos parâmetros de beleza são fortemente afetados pela presença de sinais cutâneos, tipicamente associados ao envelhecimento. Assim, o foco reside em problemas estéticos entre os quais são de destacar o aparecimento de rugas e manchas, e a perda de firmeza, evitáveis ou passíveis de redução total ou parcial, através da utilização de cosméticos. Uma pele bonita e uniforme, especialmente a nível facial, dá à pessoa uma aparência jovem que pode afetar o seu estilo de vida (Kuwazuru, Saothong e Yoshikawa, 2008).

Além disso, os indivíduos que correspondem ao padrão de beleza, coincidem com os que relatam sentir-se mais satisfeitos com a vida, descrevendo-se como socialmente mais extrovertidos, o que vem reforçar a teoria de que uma aparência atraente tem um efeito positivo em termos de funcionamento social (Gupta e Gilchrest, 2005).

O conceito de anti-idade, tal como é considerado no século XXI, é uma palavra-chave e um sonho de longevidade (Kuwazuru, Saothong e Yoshikawa, 2008). Este conceito básico de anti-idade está associado a uma melhoria da condição física e da saúde mental que levará a uma maior resistência a diversas doenças, proporcionando uma vida mais longa, com melhor qualidade.

Ao longo dos tempos, tem vindo a ser realçada e acentuada a ideia de que a idade biológica não corresponde necessariamente ao início da velhice. Considera-se, assim, que uma aparência jovem é mais positiva socialmente. A possibilidade da reversão de algumas modificações corporais associadas à idade, leva a que as pessoas comuns, e não apenas as estrelas de cinema e os famosos (como se pensa) procurem, cada vez mais, soluções para manter ou recuperar uma aparência mais jovem (Gupta e Gilchrest, 2005), para beneficiarem de maior aceitação e valorização pessoal e social.

2.1 O envelhecimento cutâneo: fatores psicológicos

Apesar do envelhecimento ser inevitável, a forma como este é vivido, modifica o bem-estar durante esta etapa da vida (Carmona Valdés, 2015), estando associado a alterações anatómicas, morfológicas, físicas e psicossociais (Kottner, Lichterfeld e Blume-Peytavi, 2013). Assim, posso afirmar que o bem-estar, para além de integrar fatores fisiológicos, sociais, económicos, psicológicos e emocionais, entre os quais se encontra o estilo de vida e a convivência social (Carmona Valdés, 2015), está condicionado às pressões a que os indivíduos estão sujeitos por parte da sociedade, causando-lhes algumas perturbações psicológicas ao nível da aceitação do fator envelhecimento.

Segundo afirmam Gupta e Gilchrest, alguns estudos demonstraram que mais de 50% das mulheres com menos de 30 anos revelam não estar satisfeitas com a aparência da sua pele, nomeadamente no que diz respeito a papos e olheiras, sardas, hiperpigmentação e rugas finas associadas ao envelhecimento cutâneo, algo que vem corroborar a teoria de que o envelhecimento causa um importante impacto psicológico e que este poderá ser o aspeto mais importante na gestão do envelhecimento cutâneo (Gupta e Gilchrest, 2005).

Os cosméticos nos idosos são usados sobretudo para manter a integridade da pele, melhorar a qualidade de vida e manter uma autoestima positiva (Seite *et al.*, 2016).

Atendendo a que este impacto que se encontra tanto em indivíduos idosos, como em jovens, importa tomar as medidas necessárias para reverter ou impedir o aparecimento dos sinais cutâneos do envelhecimento.

2.2 Mecanismos de envelhecimento da pele

Segundo Lephart (2016), o envelhecimento da pele pode ser classificado como intrínseco e extrínseco. O intrínseco ou cronológico é um fenómeno inevitável, porque está condicionado a fatores genéticos, metabólicos e de degradação temporal em que o processo de reparação celular se pode tornar inefetivo. Jadoon *et al* (2015) reafirmam a ideia de que o envelhecimento intrínseco é um fenómeno inevitável. Contudo o extrínseco ou fotoenvelhecimento ou envelhecimento prematuro são fenómenos sujeitos a fatores ambientais, tais como radiação UV e tabaco (Allerhand *et al.*, 2011), sendo por isso evitáveis.

Assim, Allerhand *et al.* (2011), Jadoon *et al.* (2015), Lephart (2016) e Yaar e Golchrest (2012) mencionam o envelhecimento extrínseco como sendo causado pela exposição a diferentes agentes, podendo, até certo ponto, ser reduzido através da evicção dos agentes causadores como por exemplo a radiação UV (de origem solar ou artificial).

No entanto, é de destacar, que nem toda a radiação UV (UVA, UVB e UVC) apresenta a mesma capacidade de penetração. Dos três tipos de radiação UV, a única que não chega à superfície terrestre, ficando retida na estratosfera é a radiação UVC. Relativamente à radiação UVB, esta fica retida ao nível da epiderme, não chegando à derme. Por outro lado, os UVA, ao terem um maior poder de penetração, comparativamente com os UVB e os UVC, conseguem penetrar até à derme (Walker *et al;* *apud* Lephart, 2016).

No que diz respeito às fibras de elastina, ocorre uma desregulação da sua formação e degradação, resultando na formação dum material elastótico amorfo (Yaar e Gilchrest, 2012).

A radiação UV, induz a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e um estado inflamatório da pele prolongado, através da ativação do transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT), da MAP Cinase (MAPK), da proteína ativadora-1 (AP-1) e do fator nuclear kB (NF-kB) – responsável pela regulação de processos imunológicos, reação ao stress, desenvolvimento de linfócitos B e inflamação (Mizusaki *et al.*, 2017), agravando a degradação da matriz extracelular por aumento da expressão de metaloproteínases – que levam a uma sobre-expressão de citocinas pro-inflamatórias como sejam o fator de necrose

tumoral (TNF) e interleucinas -1 e -6 (IL-1/-6) (Han *et al.*, 2019). Contudo, devo mencionar que a modulação do NF- κ B e da AP-1 levam a uma redução do stress oxidativo e inflamação (Corrêa *et al.*, 2018). As espécies reativas de oxigênio têm ainda um papel relevante na renovação da derme, potencialmente agindo como intermediários de sinalização celular, levando à ativação de metaloproteínas incluindo as metaloproteínas -1,-3 e -9, e degradando diretamente proteínas da matriz extracelular da derme. A radiação UV pode atuar diretamente nas proteínas ricas em cromóforos que a absorvem, degradando-as de forma preferencial, podendo levar ao processo inicial de fotoenvelhecimento (Bradley *et al.*, 2015).

Uma das teorias de envelhecimento sugere que os danos cumulativos em biomoléculas, incluindo o ADN, consequência da presença contínua de radicais livres, resultam num aumento da vulnerabilidade das células, acabando em apoptose ou senescência celular (Harman, 2006).

A exposição à radiação UV, para além dos danos diretos que causa, leva também a uma redução da expressão génica no que diz respeito às enzimas antioxidantes, por um mecanismo iniciado com a oxidação proteica (Allerhand *et al.*, 2011), fator que irá contribuir para um agravamento dos danos causados por esta radiação (Figura 3).

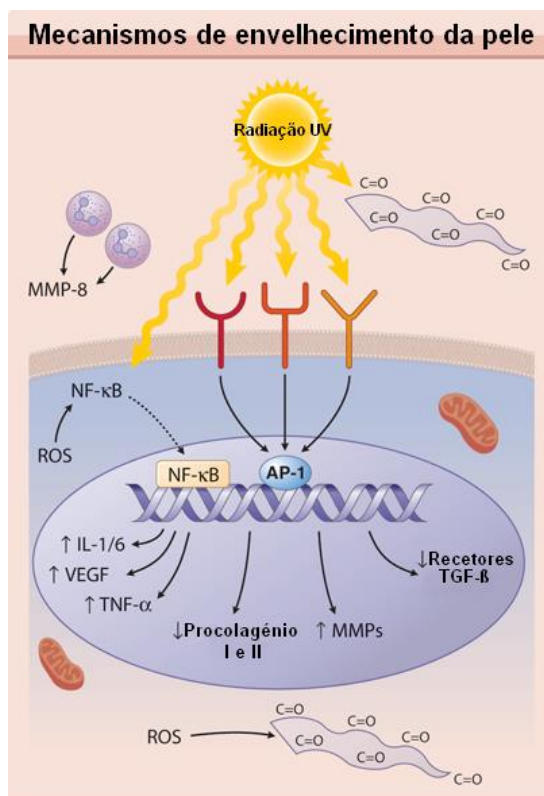


Figura 3 Esquemática de diferentes mecanismos de envelhecimento cutâneo (Adaptado de Yaar e Gilchrist, 2012).

De acordo com a bibliografia, uma das causas base para o envelhecimento tanto intrínseco como extrínseco será o *stress* oxidativo (Allerhand *et al.*, 2011) (Figura 4). O *stress* oxidativo pode ter ele próprio ter diversas causas, desde a redução da capacidade celular para eliminar as espécies reativas de oxigénio, até ao aumento do mesmo causado pela radiação UV. Os resultados do *stress* oxidativo podem incluir desde uma alteração da função celular até à própria destruição das células. No entanto, é de notar que a produção de espécies reativas de oxigénio é um processo que sempre estará presente, visto serem um produto resultante do metabolismo aeróbio. Neste caso uma resposta inflamatória levará à produção de citocinas e interleucinas que por um mecanismo de *feedback* positivo vão causar uma maior produção de espécies reativas de oxigénio (Lephart, 2016).

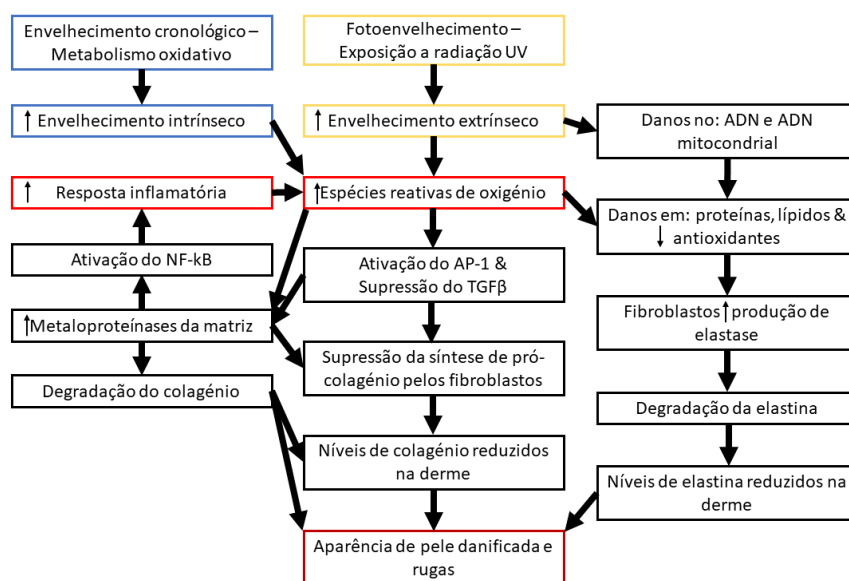


Figura 4 Mecanismos de envelhecimento intrínseco e extrínseco (Adaptado de Lephart, 2016).

As espécies reativas de oxigénio podem ser divididas em duas categorias, radicais de oxigénio com um eletrão desemparelhado, incluindo o anião superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), radicais hidroxilo ($\cdot\text{OH}$), radicais peroxil-lipídicos ($\text{LOO}\cdot$) e radicais do óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) ou moléculas de oxigénio num estado excitado, o oxigénio singuleto ($^1\text{O}_2$) (Masaki, 2010).

O aumento do *stress* oxidativo causa um aumento da fragmentação do colagénio mediado pela metaloproteinase-1 (Allerhand *et al.*, 2011) através da secreção das interleucinas 1 e 6 (Masaki, 2010). Existem também dados que revelam que esta fragmentação levará a um subsequente aumento das espécies reativas de oxigénio (Allerhand *et al.*, 2011). Tal aumento poderá também estar relacionado com a deficiência nas enzimas SOD, catalase, e glutational

peroxidase bem como moléculas antioxidantes não enzimáticas (vitamina E, coenzima Q10, ácido ascórbico e carotenos), importantes defesas antioxidantes celulares (Yaar e Gilchrist, 2012). O aumento de espécies reativas de oxigênio é tido como causa de deleções de ADN mitocondrial o que levará a mais danos (Lephart, 2016).

Um dos estudos reportado por Allerhand *et al.* (2011), demonstrou que o *stress* oxidativo e depleções em grande escala no DNA mitocondrial aumentam com o envelhecimento cronológico, especialmente após os 60 anos. O envelhecimento cutâneo e em particular as características relacionadas com manchas e flacidez estão associadas a um maior *stress* oxidativo. Segundo Lephart (2016) se as células expostas ao *stress* oxidativo não forem reparadas ou entrarem em apoptose, as mutações ocorridas podem dar origem ao envelhecimento prematuro.

Do ponto de vista morfológico, o envelhecimento extrínseco é caracterizado por pele seca, rugosa, hiperpigmentada, ressequida (Jadoon *et al.*, 2015), com uma atrofia severa e perda acentuada do número e função das células de Langerhans (Yaar e Gilchrist, 2012), apresentando ainda danos vasculares, com um aumento da vascularização e angiogénese, bem como um aumento da espessura da epiderme, presente sobretudo em indivíduos com uma longa exposição solar.

No que ao envelhecimento intrínseco diz respeito, este é caracterizado por pele fina, rugas suaves, pele pálida e seca (Figura 5), sendo o diagnóstico feito através da presença de queratose seborreica, ausente no envelhecimento extrínseco (Jadoon *et al.*, 2015).

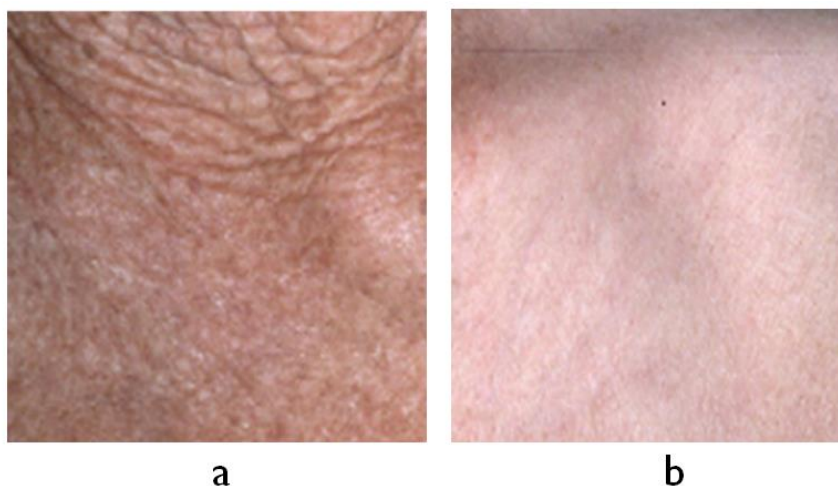


Figura 2 Aparência clínica da pele que sofreu envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento (a) e da pele que sofreu envelhecimento intrínseco ou cronológico (b) (Reproduzido de Jadoon *et al.*, 2015).

Juntamente com a elastina e ácido hialurónico, o colagénio tipo I, importante componente proteico da matriz extracelular, é responsável pela elasticidade e hidratação da pele. Os mecanismos moleculares do envelhecimento da pele são cascatas de sinalização complexas, iniciadas sobretudo pelos radicais de oxigénio (ROS) induzidos pela radiação UVB que subsequentemente ativam vários fatores de transcrição intracelular, incluindo o AP-1, NF- κ B e STATs, como já mencionei. A AP-1 é uma importante proteína reguladora composta de duas subunidades, c-Fos e c-Jun, e está fortemente implicada na mediação da resposta ao fotoenvelhecimento (Han *et al.*, 2019).

2.3 Sinais do envelhecimento cutâneo

O fotoenvelhecimento, ao contrário do que se possa pensar, não ocorre só em indivíduos dos fototipos I e II, mas também, ocorre nos indivíduos de fototipo III e IV quando estes têm um histórico de exposição solar. No entanto é de realçar que a aparência deste envelhecimento é diferente. Nos indivíduos com peles mais claras (I e II), surge atrofia, pigmentação irregular e alterações displásicas, enquanto que nos indivíduos com peles mais escuras (III e IV) manifestam sinais de hipertrofia como lentigo solar. Assim, podemos confirmar que uma pele habitualmente exposta ao sol, é caracteristicamente atrofica e irregularmente pigmentada (Yaar e Gilchrest, 2012).

À medida que o envelhecimento avança, a pele vai-se tornando mais fina (10 a 50% entre os 30 e os 80 anos de idade) (Yaar e Gilchrest, 2012), seca (esta secura deve-se à diminuição dos componentes do fator humectante natural e de lípidos no extrato córneo, o que leva a menor capacidade de retenção de água) (Kottner, Lichterfeld e Blume-Peytavi, 2013), apresentando rugas, adquirindo uma pigmentação não uniforme e a cicatrização torna-se mais lenta. O aparecimento de sinais de envelhecimento cutâneo é gradual, sendo os primeiros sinais visíveis por volta dos 30 anos de idade, com a constatação de alguma perda de firmeza e o aparecimento das primeiras rugas de expressão (Yaar e Gilchrest, 2012). Especificamente, o aparecimento de rugas em torno dos olhos e da boca, assim como as rugas de expressão ao longo da testa, que são detetadas pela identificação de uma coloração da pele não uniforme e de uma perda generalizada da tonalidade da pele através de aparência que pode ir de pálida a acinzentada. A flacidez da pele deve-se à perda de fibras de colagénio e elastina ao nível da derme que vê a sua capacidade de sustentação reduzida (Lephart, 2016). O aparecimento destes sinais intensifica-se, especialmente, após a menopausa, com secura da pele, diminuição ainda mais acentuada da firmeza e uma maior perda de

elasticidade (Lephart, 2016). O envelhecimento cutâneo é clinicamente detetado pela observação dos sinais acima identificados: uma pele de textura áspera à superfície, linhas finas e rugas, pigmentação e cor, falta de firmeza e elasticidade, [...] e lesões proliferativas (Kanlayavattanakul e Lourith, 2015).

Ao nível da epiderme, a maior alteração histológica encontra-se no alisamento da junção dermo-epidérmica, com perda das pregas das papilas tanto dérmicas como epidérmicas, resultando numa menor superfície de contacto e aporte de nutrientes (Tabela 2) (Yaar e Gilchrest, 2012).

Tabela 3 Características clínicas e histológicas da pele fotoenvelhecida (Adaptado de Yaar e Gilchrest, 2012).

Características da pele fotoenvelhecida	
Clínica	Histologia
Secura (ressequida)	Aumento da compactação do estrato córneo, aumento da espessura da camada granulosa, redução da espessura da epiderme, redução do conteúdo em mucinas na epiderme.
Queratose actínica	Atipia nuclear, perda de estrutura, progressiva maturação dos queratinócitos; hiperplasia/hipoplasia irregular da epiderme; inflamação ocasional da derme.
Pigmentação irregular	
Sardas	Redução ou aumento do número de melanócitos hipertróficos, fortemente DOPA-Positivos.
Lentigos	Elongação das papilas epidérmicas; aumento do número de melanócitos e melanização dos melanócitos.
Hipomelanose gutata	Reduzido número de melanócitos atípicos.
Hiperpigmentação difusa irreversível (bronzamento)	Número aumentado de melanócitos DOPA positivos e aumento do conteúdo de melanina por unidade de área e número de melanófagos dérmicos aumentado.
Rugas	
Linhas superficiais finas	Nenhuma detetada.
Sulcos profundos	Contração dos septos do tecido subcutâneo.
Pseudoescaras estreladas	Ausência da pigmentação da epiderme, fragmentação alterada do colagénio dérmico.
Elastose (nódulos finos e/ou grossos)	Agregações nodulares de material fibroso amorfo nas papilas dérmicas.
Falta de elasticidade	Derme elastótica.
Telangiectasias	Ectasia dos vasos, geralmente com paredes atróficas.
Lagos venosos (ectasias vasculares da derme superior)	Ectasia dos vasos, geralmente com paredes atróficas.
Púrpura (hematoma fácil)	Extravasamento de eritrócitos e aumento da inflamação perivascular.
Comedões (doença de Favre e Racouchot)	Ectasia do orifício do folículo pilosebáceo.
Hiperplasia sebácea	Hiperplasia concêntrica das glândulas sebáceas.

2.4 A melanogénese

A melanogénese é um processo complexo que resulta na produção de melanina (eumelanina e feomelanina). A mistura de diferentes pigmentos (oxihemoglobina, hemoglobina reduzida, carotenoides e melanina) é a responsável pela coloração natural da pele (Seo *et al.*, 2012).

A produção de melanina (Figura 6) começa com a oxidação da tirosina a DOPA e a dopaquinona pela tirosinase (Peretti *et al.*, 2015), fazendo desta enzima um fator chave na regulação da melanogénese.

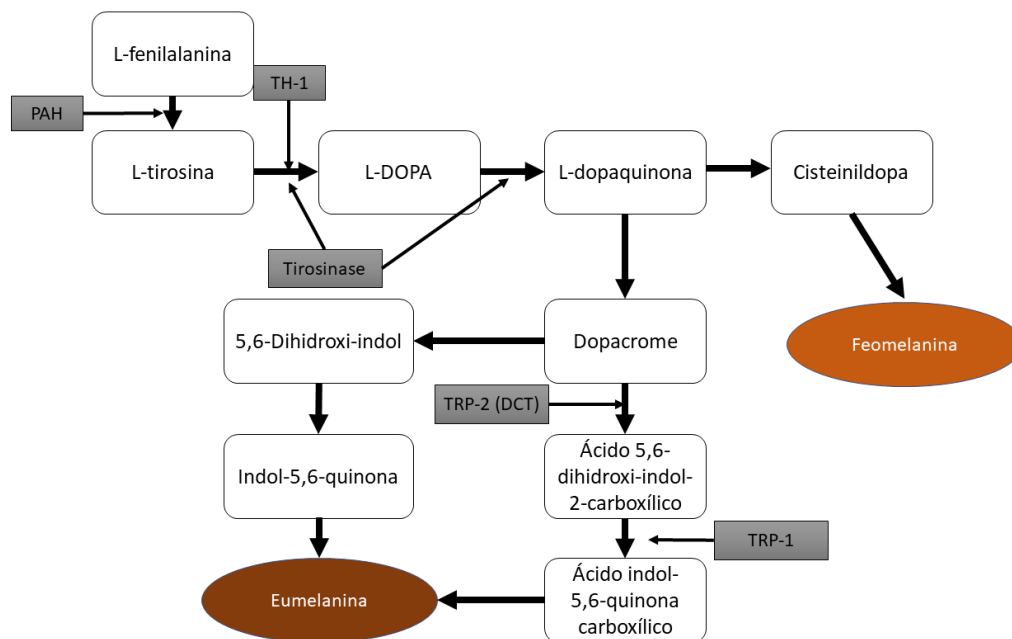


Figura 6 Mecanismo de síntese de melanina, evidenciando as enzimas que regulam o processo e os diferentes intermediários (Adaptado de Gillbro e Olsson, 2011).

Apesar da melanogénese ser um processo altamente complexo, estando envolvidas diversas enzimas e reações químicas, mas também outros processos celulares (Leyden *et al.*, 2011), a tirosinase e outras proteínas relacionadas com esta têm um papel crítico na regulação da síntese de melanina. A tirosinase é uma metaloenzima multifuncional contendo cobre que controla a velocidade de síntese da melanina. Assim sendo, o controlo dos inibidores desta enzima têm potencialidades no que diz respeito ao controlo da produção de melanina (Zolghadri *et al.*, 2019).

Alguns dos inibidores desta enzima utilizados hoje em dia são o ácido Kojico, a arbutina, entre outros extratos vegetais (Gillbro e Olsson, 2011).

Dois dos inibidores da tirosinase, a hidroquinona e os seu derivados, a α -arbutina e a β -arbutina, para além de agirem como inibidores desta enzima atuam também como substratos (Zolghadri *et al.*, 2019) tendo assim atividade anti-melanogénica (Rendon e Horwitz, 2012).

Um aumento localizado da pigmentação, que pode ocorrer tanto devido ao aumento do número de melanócitos (ex. lentigo solar) como de melanina (ex. melasma e hiperpigmentação pós-inflamatória) (Leyden *et al.*, 2011; Zimmermann Franco *et al.*, 2012) afetando sobretudo o rosto (Zimmermann Franco *et al.*, 2012). Estas condições afetam um largo segmento da população adulta (Leyden *et al.*, 2011), no entanto são sobretudo questões estéticas, apesar de em alguns casos poderem estar associadas a questões patológicas (Seo *et al.*, 2012).

As principais hiperpigmentações, alterações pigmentares caracterizadas pelo aumento da produção de melanina, são as sardas, olheiras, melasma, pós-inflamatórias e fototóxicas. Sendo as principais causas o envelhecimento cutâneo, a exposição solar (uma vez que a radiação UV, tal como a hormona estimulante do melanócito, aumenta a atividade e síntese da tirosinase (Peretti *et al.*, 2015)), distúrbios hormonais, processos inflamatórios da pele, contacto com substâncias fotossensibilizantes e fatores genéticos (Peretti *et al.*, 2015; Zimmermann Franco *et al.*, 2012).

No que diz respeito à prevenção destas situações, a proteção solar assume uma grande importância (Leyden *et al.*, 2011; Rendon e Horwitz, 2012), já no que diz respeito ao tratamento, a opção tanto de médicos quanto dos consumidores, tem recaído sobre produtos de origem natural (Leyden *et al.*, 2011) onde se incluem os extratos vegetais, nomeadamente os obtidos a partir de *Vitis vinifera L.* e de *Arbutus unedo L.*

3. Referencial Teórico

3.1 *Vitis vinifera L.*

A maioria dos documentos científicos publicados sobre *Vitis vinifera* como fonte de ativos para a prevenção do envelhecimento facial, aponta para um dos seus metabolitos, que acumula nos frutos, o resveratrol.

De acordo com Henrique e Lopes (2017) a *Vitis vinifera*, de nome comum videira, é considerada, desde longa data, como uma fonte de ativos relevantes pela sua ação antienvelhecimento da pele. Este efeito deve-se à ação estimulante dos fibroblastos que leva à produção de colagénio e elastina, importantes para a firmeza e tónus cutâneos. Para além

disto, segundo Tomaino *et al.* (2006), os compostos fenólicos presentes na *Vitis vinifera* (entre eles o resveratrol) contribuem também para a ação antienvhecimento, através da sua atividade antioxidante.

Na uva podemos encontrar diversos compostos, vitaminas como o ácido ascórbico, compostos fenólicos, entre os quais encontramos o resveratrol (Tabeshpour *et al.*, 2018) cujas propriedades justificam a utilização, tanto da grainha, como das folhas de *Vitis vinifera*, como ingredientes em mais de 500 formulações de cosméticos (Mukherjee *et al.*, 2018).

Também os polifenóis presentes na *Vitis vinifera*, em particular os flavonoides, eficazes no branqueamento da pele, são importantes agentes de fotoproteção. Segundo Tomaino *et al.* (2006) os flavonoides são ativos na proteção contra danos induzidos pela radiação UV devido ao seu amplo espectro de ações, que incluem efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimutagénicos e anticarcinogénicos, bem como modulação enzimática (Nijveldt *et al.*, 2001 *apud* Tomaino *et al.*, 2006, p. 1396).

O resveratrol é um derivado tri-hidroxilado do estilbeno (Figura 7), produzido em resposta a estímulos deletérios, tais como infeções bacterianas ou fúngicas, sendo encontrado na uva, no vinho tinto, no amendoim e em diversos tipos de bagas (Ndiaye *et al.*, 2011).

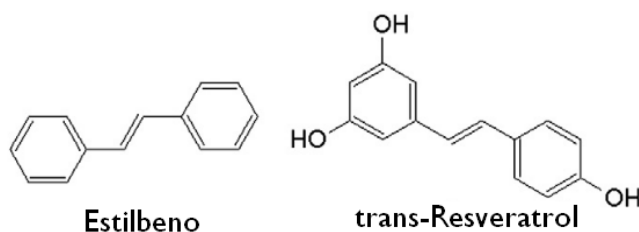


Figura 7 Estrutura do estilbeno e do seu derivado *trans*-resveratrol (Adaptado de Ndiaye *et al.*, 2011).

3.2 Resveratrol

O interesse na utilização do resveratrol foi incentivado pelas constatações incluídas no designado “paradoxo-francês” que descreve que a população consumidora de derivados da uva, em particular do vinho tinto, era menos suscetível a algumas doenças típicas do envelhecimento (Peretti *et al.*, 2015).

O resveratrol é um potente agente antioxidante (cerca de 10000 vezes mais potente que a vitamina E) (Peretti *et al.*, 2015; Zimmermann Franco *et al.*, 2012), tendo a capacidade de eliminar radicais peróxido. Na verdade, o resveratrol tem maior atividade na eliminação dos

referidos radicais do que o ácido gálico, o ácido elágico, as catequinas, a epicatequina ou a galhocatequina (Baxter, 2008). De acordo com este autor, o resveratrol demonstrou atividade em mecanismos de sinalização celular relacionados com o envelhecimento extrínseco mediado por radiação UV, incluindo MAP cinases (MAPK), metaloproteínases e o fator nuclear KB (NF-KB) (Baxter, 2008). Em 2017, Mizusaki *et al.*, realizou um ensaio *in vitro* que confirma a atividade do resveratrol no que concerne à inibição da translocação do NF-kB para o núcleo e consequente ativação. De facto, segundo resultados de ensaios *in vivo*, a aplicação tópica de resveratrol antes da irradiação com UVB, resulta numa significativa inibição da proliferação celular, expressão do RNAm da survivina (uma enzima inibidora da apoptose) e sua fosforilação (Baxter, 2008).

O resveratrol tem sido alvo de intensa investigação científica, justificada pela potente ação antioxidante, moduladora da expressão genética e anti-inflamatória, para além de efeitos fito-hormonais (Baxter, 2008). Esta combinação de propriedades biológicas faz do resveratrol um ingrediente especial para formulação de cosméticos como possível agente antienvelhecimento. Os dois isómeros, *cis*-resveratrol e *trans*-resveratrol, conversíveis entre si, têm potências diferentes, sendo o segundo, o que apresenta maior atividade (Moyano-Mendez *et al.*, 2014).

O resveratrol demonstrou ainda ter a capacidade de inibir competitivamente a tirosinase, de forma mais potente que a arbutina, sem causar toxicidade em ensaios *in vitro*. Após sofrer a reação enzimática, os metabolitos do resveratrol, têm ainda a capacidade de inibir a enzima de forma não competitiva (Mukherjee *et al.*, 2018; Zimmermann Franco *et al.*, 2012). Para além destes mecanismos, sabe-se ainda que o resveratrol é capaz de inibir a produção da tirosinase (Mukherjee *et al.*, 2018).

As propriedades fotoprotetoras deste composto estão presentes independentemente da sua utilização tópica ou oral, sendo capaz de inibir a carcinogénese mediada por substâncias químicas ou radiação UV (Baxter, 2008).

Tendo em conta a rápida metabolização do resveratrol (Vang *et al.*, 2011), a sua aplicação tópica na pele é a que apresenta maiores potencialidades como agente antienvelhecimento, especialmente tendo em conta a sua capacidade de permear a camada córnea através dos espaços intercelulares (Moyano-Mendez *et al.*, 2014). A par desse facto, a evidência aponta para um bom perfil de segurança, quando associado à aplicação tópica (Baxter, 2008; Moyano-Mendez *et al.*, 2014).

Relativamente aos mecanismos de ação potencialmente envolvidos destacam-se: 1) a inibição direta da tirosinase e a supressão da sua maturação que diminui a pigmentação da pele (Masaki, 2010); 2) o bloqueio da via de ativação do NF-kB mediado por radiação UVB em queratinócitos; 3) a proteção dos queratinócitos dos danos oxidativos mediados por UVA por inibição da expressão da Keap1 (um inibidor da resposta antioxidante celular (Kansanen *et al.*, 2013)); 4) a ligação a recetores específicos que têm efeito protetor contra o nitroprussiato de sódio, dador do radical NO (Ndiaye *et al.*, 2011); 5) a capacidade de inibir o aumento de espécies reativas de oxigénio induzida pelo peróxido de hidrogénio (Moyano-Mendez *et al.*, 2014).

O resveratrol mostrou não reduzir apenas a atividade da tirosinase, mas também a expressão do Fator de transcrição de indução do melanócito (MITF) (um fator que leva à ativação do melanócito (U.S. National Library of Medicine, 2019)) em células de melanoma de murganhos B16 (Gillbro e Olsson, 2011).

A Tabela 3 resume as conclusões de diversos ensaios *in vitro* realizados com o objetivo de investigar os efeitos do resveratrol face a agressões simuladas.

Tabela 4 Estudos *in vitro* sobre resveratrol e a pele (Adaptado de Ndiaye *et al.*, 2011).

Células usadas	Breve descrição	Conclusões
NHEK	Danos na pele induzidos por UVB.	As propriedades quimiopreventivas do resveratrol podem dever-se ao bloqueio da ativação do NF-kB.
NHEK, fibroblastos dérmicos normais	Efeito dos agonistas do Sirt1 nas metaloproteinases da matriz (MMPs).	O resveratrol inibiu a expressão da MMP-9 e protegeu o colágeno da degradação por radiação UV.
Células A431	Efeito do resveratrol na via do pRb-E2F/DP.	O resveratrol inibiu o mecanismo pRb-E2F/DP e causou uma paragem na fase G0/G1 do ciclo celular com posterior apoptose.
A431	Investigação da capacidade de indução de morte celular por UVB.	O resveratrol inibiu a proliferação induzida por UVB via disrupção do mecanismo do NF-kB.
A431	Efeitos na apoptose e crescimento.	Regula a apoptose via mecanismo JAK/STAT.
A431	Investigação do mecanismo anti-proliferativo.	Modula os mecanismos MEK1 e AP-1.
A431	Modulação do mecanismo inibidor da ciclina-cdk dependente da cinase da ciclina.	Causa apoptose celular como resultado da paragem do ciclo celular em G1.
SK-mel28, A375	Efeitos no crescimento de células de melanoma.	O resveratrol inibiu o crescimento de ambas as linhas celulares, com maior extensão nas células A375.
9PC, M 1/2, Ca3/7	Efeito de fitoquímicos nos danos oxidativos do ADN.	O resveratrol protegeu as células dos danos oxidativos no ADN.
HaCaT	Stresse oxidativo induzido por UVA.	O resveratrol protegeu as células do stress oxidativo induzido por UVA e aumentou a viabilidade celular após exposição aos UVA.
HaCaT	Efeitos de tratamento prévio com resveratrol.	Confirmou as propriedades fotoprotetivas do resveratrol. As caspases 3 e 8 foram diminuídas em células tratadas previamente.
HaCaT	Efeitos do resveratrol nos níveis de p66Shc.	O resveratrol induziu a fosforilação de ERK1/2 e p66Shc-Ser36, bem como desfosforilação do AKT.
c83-2c	Apurar se os níveis de APE/Ref-1 estão aumentados no melanoma e se podem ser aproveitados pelo resveratrol.	O resveratrol inibiu as ações da APE/Ref-1 e aumentou a sensibilidade ao tratamento com dacarbazina.

Apoiando-se nos resultados promissores dos estudos *in vitro*, Moyano-Mendez *et al.* (2014) realizou um estudo clínico para avaliar a eficácia, de duas formulações contendo resveratrol na redução de sinais de envelhecimento cutâneo ao nível do pescoço. Este estudo mostrou uma melhoria significativa em diferentes parâmetros, nomeadamente a hidratação, a luminosidade e a elasticidade da pele, como pode ser observado na Figura 7.

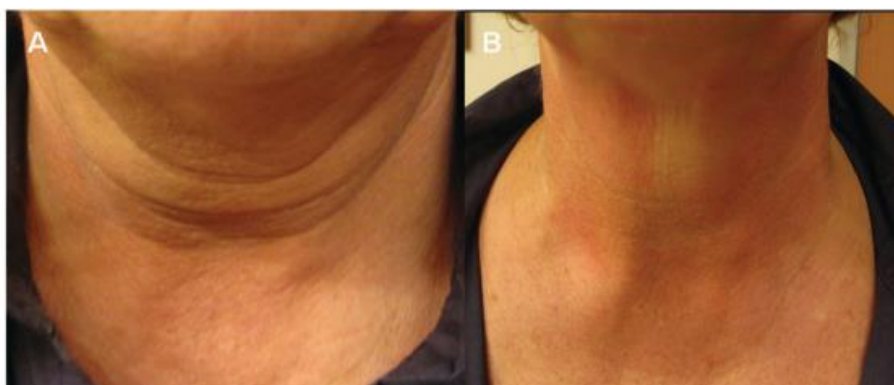


Figura 7 Fotografias digitais tiradas no dia 0 (A) e no dia 30 (B) no grupo tratamento com formulação contendo resveratrol (Reproduzido de Moyano-Mendez *et al.*, 2014).

3.3 *Arbutus unedo* L.

O *Arbutus unedo* L., de nome comum medronheiro, é uma *Ericaceae* autóctone do território português, que biossintetiza e acumula β -arbutina (Garcia-Jimenez *et al.*, 2017; Jurica *et al.*, 2015; Pawlowska, Leo e Braca, 2006), um derivado da hidroquinona, conhecido pelas suas propriedades antimelanogénicas, utilizado como agente branqueador da pele, tanto para eliminar as manchas da pele resultantes do envelhecimento como por questões de padrões de beleza, sobretudo no Oriente. Na pesquisa bibliográfica não foram encontrados estudos cujo alvo fosse, especificamente, o *Arbutus unedo* em substância vegetal ou suas preparações. Confirma-se, contudo, o elevado interesse pela β -arbutina e seus efeitos, tendo esta sido objeto de diversas avaliações.

O *Arbutus unedo* (frutos e folhas) está autorizado pela legislação europeia para ser utilizado em cosméticos (PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, 2016). Contudo, em 2008, o *Scientific Committee on Consumer Products* (SCCP) tinha emitido uma opinião, em que revelava que, apesar da avaliação toxicológica sugerir que a arbutina poderia ser segura em concentrações até 7%, no entanto a possibilidade de esta dar origem a hidroquinona era uma preocupação, uma vez que esta substância é de uso restrito (PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO, 2016). Neste sentido, este comité recomendava a não utilização da β -arbutina em cosméticos por não ser considerada segura (Scientific Committee on Consumer Products, 2008). Apesar destas considerações, em 2015, o *Scientific Committee on Consumer Safety* da Comissão Europeia, conclui que a utilização da α -arbutina (composto de síntese) como ingrediente de cremes faciais é segura em concentrações até 2%. O mesmo relatou que a β -arbutina (composto presente no *Arbutus unedo*) é segura em

concentrações até 7%, desde que a contaminação por hidroquinona permaneça inferior a 1ppm (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015).

Os resultados obtidos por Chang *et al.* (2017) apontam para o aumento da citotoxicidade da arbutina após irradiação por UV. Segundo os autores, estes efeitos estão correlacionados com a formação de hidroquinona a partir da arbutina após exposição a esta radiação (Figura 8).

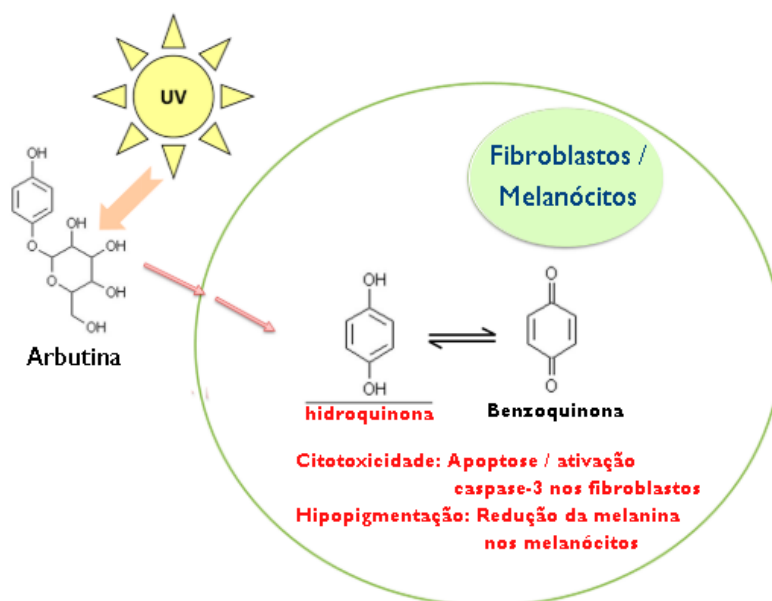


Figura 8 Sumário dos efeitos de citotoxicidade e hipopigmentação da hidroquinona mediados pela arbutina e desoxiarbutina sujeitas a radiação UVB (Adaptado de Chang *et al.*, 2017).

Assim, apesar de existir bibliografia que sugere preocupação de segurança na utilização da arbutina (Integrated Laboratory Systems, 2006; Migas e Krauze-Baranowska, 2015; Scientific Committee on Consumer Safety, 2011, 2015), a mais recente bibliografia, permite concluir que a arbutina poderá ser usada para fins cosméticos, nomeadamente como inibidor da melanogénese, o que tem é relevante para o combate aos sinais do envelhecimento cutâneo, desde que haja proteção desta, face à radiação UV.

A arbutina enquanto inibidor da formação de melanina e agente branqueador da pele está incluída em alguns protocolos para o tratamento de cancro de pele (que não serão abordados neste estudo). Também, no que concerne à demonstração de eficácia da arbutina como inibidor do aparecimento de hiperpigmentação induzida por radiação UV, esta

demonstrou ser eficaz, impedindo o seu aparecimento em 4/6 e em 43,5% dos casos, em dois dos estudos realizados (Integrated Laboratory Systems, 2006).

3.4 Arbutina

A arbutina (α - e β - arbutina) são substâncias usadas habitualmente em cosméticos (Garcia-Jimenez *et al.*, 2017) com a função de branqueamento da pele, contendo menos efeitos citotóxicos que a hidroquinona (Gillbro e Olsson, 2011). A β -arbutina está descrita como sendo um metabolito de diversas plantas, entre as quais encontramos o *Arbutus unedo*, já a α -arbutina é um composto de síntese (Seo *et al.*, 2012).

A arbutina está descrita como um inibidor e substrato da tirosinase, bem como inibidor da DOPAoxidase, duas enzimas importantes na regulação da produção de melanina (Gillbro e Olsson, 2011; Seo *et al.*, 2012; Zolghadri *et al.*, 2019).

A arbutina inibe a melanogénese de forma total, sem influenciar a transcrição do mRNA da tirosinase (Gillbro e Olsson, 2011). A arbutina e os seus derivados para além das atividades acima descritas, inibem a atividade da polimerase do ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico e impedem a polimerização oxidativa dos intermediários melanogénicos. Esse mecanismo é comum a diversos compostos antioxidantes que protegem das espécies reativas de oxigénio geradas pela radiação UV. Além disso, a arbutina e seus derivados foram considerados inibidores da maturação dos melanossomas (Migas e Krauze-Baranowska, 2015).

Segundo Gillbro e Olsson (2011), ensaios clínicos mostraram que a elasticidade geral da pele melhorou e os lentigos solares foram atenuados após 12 semanas de tratamento com uma formulação contendo arbutina. Apesar disto e da sua atual utilização em cosméticos, o seu mecanismo de ação ainda não é completamente conhecido (Garcia-Jimenez *et al.*, 2017).

4. Formulações

Tendo em conta as potenciais funções da arbutina e do resveratrol enquanto agentes protetores da pele, esses compostos ou as preparações vegetais que os contêm podem ser integrados em formulações que lhes ofereçam proteção adequada contra a sua degradação, que os veiculem tendo em conta a fácil permeação da pele garantindo a sua disponibilidade no local de ação, e, simultaneamente, que satisfaçam a critérios de qualidade e

características, como a textura ou aroma do produto final, que condicionam a aceitabilidade por parte do consumidor.

Neste capítulo serão exemplificadas as principais características dessas formulações tendo em conta a viabilidade para uma possível introdução no mercado. Apresentam-se também propostas para formulações.

4.1 Resveratrol

O resveratrol, pode ser extraído a partir de alguns subprodutos da viticultura, como os tegumentos ou a grainha dos bagos da uva, contribuindo para economia circular com consequente impacto nos custos de produção. De acordo com os estudos de Soural *et al.* (2015) o *trans*-resveratrol pode ser extraído dos sarmentos da videira, com uma boa eficiência (6030 ± 680 µg/g peso seco), através de um método de extração acelerada, sob pressão (10,0 –10,5 MPa), a 100 °C com metanol. Esta metodologia, devidamente adaptada à escala preparativa ou escala piloto, poderá ser usada para obtenção de um extrato (seco) enriquecido em resveratrol natural.

De acordo com Moyano-Mendez *et al.* (2014), o resveratrol tem a capacidade de permear a camada córnea através dos espaços intercelulares. Assim sendo, o fator que deverá melhorar a sua permeação em maior extensão será garantir a melhor solubilidade na formulação. No entanto, para além de ser necessária a avaliação da solubilidade do ativo é também de suma importância garantir que este se encontra na forma *trans*, uma vez que é conhecida a rápida isomerização para a forma *cis* (menos ativa) após exposição à luz solar. O mesmo autor demonstrou que a complexação do *trans*-resveratrol com β-ciclodextrina melhora a solubilidade na fase aquosa e a eficácia deste no combate aos sinais do envelhecimento cutâneo (Moyano-Mendez *et al.*, 2014).

De forma racional, para formular um creme contendo resveratrol seria importante começar por determinar o Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (E.H.L.) do extrato obtido. Para tal poderia ser utilizada uma técnica indireta, fazendo uso da preparação de várias amostras com dois emulsionantes distintos em proporções variáveis (Prista *et al.*, 2003).

Tendo em conta as preferências habituais dos consumidores, a formulação deverá ser uma emulsão do tipo óleo em água, com uma textura gelificada (gel creme). Para além disso deverá ainda ter um aroma agradável, sendo a primeira escolha, um aroma que faça lembrar a uva ou o vinho, tendo em conta a origem do ativo. A formulação deverá ainda ser

humectante, tendo em conta que a mesma irá ter um posicionamento no mercado para mulheres com mais de 25 anos, preocupadas com a imagem e o estado da pele, mas ainda sem sinais do envelhecimento cutâneo muito marcados, uma vez que as principais alegações do produto será o combate ao envelhecimento cutâneo e a atividade antioxidante.

Assim, a fase oleosa poderá ser composta por álcool cetílico, uma vez que este para além de aumentar a viscosidade da formulação, tem propriedades emolientes (*CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission - Ingredient: CETYL ALCOHOL, [s.d.]*). Quanto à fase aquosa, esta será composta por água, polietilenoglicol 400 (PEG-400) como co-solvente (Robinson, Mock e Liang, 2015), o extrato de resveratrol, β -ciclodextrina, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) que irá fornecer a textura gelificada à formulação, um conservante como o metilparabeno, glicerina como humectante (European Commission, [s.d.]) e dois agentes emulsivos que deverão ser escolhidos tendo em conta o valor de E.H.L. da formulação. Regra geral, é possível alcançar melhores resultados com a utilização de dois agentes emulsivos, em comparação com a utilização de um único. Para além destes compostos, poderia ainda ser adicionado um ácido ou base para ajustamento de pH.

Tendo em conta que se pretende a formação duma emulsão do tipo óleo em água (O/A), o método de preparação que sugiro é a adição da fase externa à fase interna contendo o agente emulsivo (Prista *et al.*, 2003). Para tal, deverá ser combinado o álcool cetílico com a HPMC e os dois agentes emulsivos selecionados. Separadamente mistura-se a água com o resveratrol, β -ciclodextrina, PEG-400 e a glicerina. Parte da água será adicionada à fase oleosa até que se forme uma emulsão do tipo água em óleo (A/O). Posteriormente, será adicionada a restante água o que levará à inversão de fases, bem como o concentrado de metilparabeno e um ácido ou base caso seja necessário ajustar o pH, de forma a que a HPMC esteja gelificada e que o resveratrol seja estável (este não é estável em altos valores de pH (Peretti *et al.*, 2015)) e que para além disso, seja compatível com a pele. Finalmente adiciona-se o aroma. Feita esta preparação deverá ser estudada a sua estabilidade, bem como analisada a sua textura, uma vez que tal terá um impacto importante na aceitação do produto final pelo consumidor.

4.2 Arbutina

A β -arbutina pode ser veiculada por uma preparação vegetal de *Arbutus unedo* (folhas ou frutos), o que para além de contribuir para a valorização desta espécie vegetal, tem a

vantagem de ser facilmente produzida no território nacional e ser de origem natural, algo que é atualmente valorizado pelo consumidor.

De acordo com o Scientific Committee on Consumer Safety (2015) o teor residual de hidroquinona no produto final não deve ultrapassar 1 ppm (avaliação por HPLC à matéria prima e ao produto final). Dado que o pH influencia a estabilidade da arbutina e a formulação deve compatibilidade com o pH da pele, este parâmetro físico-químico deve estabilizado no valor de 5,5. solubilidade desta em água ($\geq 10\text{g}/100\text{g}$)

Tendo em conta que o público-alvo desta formulação são mulheres, com mais de 40 anos com manchas hiperpigmentares no rosto, propõe-se a formulação de um creme facial.

O creme terá como base uma emulsão do tipo óleo em água (O/A). A fase oleosa poderá ser composta por álcool cetílico, uma vez que este para além de aumentar a viscosidade da formulação, tem propriedades emolientes (*CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission - Ingredient: CETYL ALCOHOL*). A fase aquosa, será constituída pelo extrato aquoso de *Arbutus unedo* (solubilidade da arbutina em água é superior a 10g/100g), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) responsável pela gelificação, propilenoglicol como humectante e metilparabeno como conservante. A técnica de preparação proposta é análoga à descrita anteriormente, com a adição da fase aquosa à oleosa, seguida da retificação do pH por adição de um ácido ou de uma base. A formulação será estabilizada por dois agentes emulsivos adequados, tendo em conta o valor de E.H.L. dos restantes compostos e o facto de se tratar duma emulsão do tipo O/A.

Para além destes ingredientes poderá ser adicionado um óleo essencial de medronho, cujo aroma identifica a origem do ativo da formulação.

Conclusão

O envelhecimento da pele é um processo natural com impacto psicossocial nas sociedades modernas, influenciando a qualidade de vida e o bem-estar das pessoas. São, por isso, justificáveis todos os esforços que possam contrariar ou limitar o envelhecimento da pele, nomeadamente com recurso a cosméticos com ações preventivas ou reparadoras. Os consumidores, cada vez mais exigentes com os efeitos e com a qualidade dos produtos que utilizam, manifestam grande recetividade a formulações de cosméticos eficazes e, sobretudo, preparados com ingredientes naturais. Abrem-se novas oportunidades não só ao setor da

cosmética, mas também, à valorização de produtos vegetais, até ora não utilizados, e de subprodutos de indústrias convencionais, em particular da agroalimentar.

Os dados da literatura evidenciam que tanto o resveratrol como a arbutina, ambos compostos de origem vegetal, exercem efeitos significativos como agentes antienvhecimento da pele, mais especificamente no combate ao envelhecimento extrínseco.

O resveratrol, tem a capacidade de inibir diversos mecanismos concorrentes para o envelhecimento cutâneo, exercendo, por isso efeitos preventivos e reparadores. Além disso é um inibidor da tirosinase, sendo, por esse motivo, útil na redução das manchas hiperpigmentares. Este composto pode ser obtido a partir de biomassa da *Vitis vinifera*, em particular dos sobrantes de operações vitícolas e dos resíduos do processo de vinificação, acrescentando valor a estes produtos. A arbutina, é um potente inibidor da tirosinase, com impacto relevante na regulação da melanogénese, e, por isso, com potencial para a formulação de cosméticos com indicação para redução das manchas hiperpigmentares (e eventual branqueamento cutâneo). A arbutina pode ser extraída das folhas e do fruto do medronheiro (*Arbutus unedo L.*), espécie autóctone de Portugal, e cuja cultura está em expansão devido à excelente adaptação a solos marginais, à diversificação da fileira florestal, ao impacto positivo na limitação de fogos florestais e ao valor nutricional e comercial dos seus frutos.

Tendo em conta todo este potencial são evidentes as oportunidades para exploração destas matérias-primas ao serviço da cosmética. Nesse processo, cabe ao farmacêutico dar a sua contribuição no sentido de apresentar formulações conformes com os padrões de qualidade farmacêutica e com a exigência dos consumidores.

Referências Bibliográficas

ALLERHAND, M., TING OOI, E., STARR, R.J., ALCORN, M., PENKE, L., DROST, E., MACNEE, W., DEARY, I.J. STARR, J.M. - Skin ageing and oxidative stress in a narrow-age cohort of older adults. **European Geriatric Medicine**. . ISSN 1878-7649. 2:3 (2011) 140–144. doi: 10.1016/j.EURGER.2011.04.009.

ANDERSON, B.E. - **Coleção Netter de Ilustrações Médicas - Volume 4: Sistema Tegumentar**. 2. ed. Rio de Janeiro : Elsevier Editora, Ltda., 2014 [Consult. 21 jun. 2019]. Disponível em: [https://books.google.pt/books?id=p0yGBAAAQBAJ&pg=PA3&dq=importancia+das+camadas+derme&hl=ptPT&sa=X&ved=0ahUKEwiCqqOOvvriAhV4BWMBHXSxBasQ6AEINDAC#v=onepage&q=importancia das camadas derme&f=false](https://books.google.pt/books?id=p0yGBAAAQBAJ&pg=PA3&dq=importancia+das+camadas+derme&hl=ptPT&sa=X&ved=0ahUKEwiCqqOOvvriAhV4BWMBHXSxBasQ6AEINDAC#v=onepage&q=importancia+das+camadas+derme&f=false). ISBN 9788535278491.

BAUMANN, L. - How to Use Oral and Topical Cosmeceuticals to Prevent and Treat Skin Aging. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**. ISSN 10647406. 26:4 (2018) 407–413. doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.002.

BAXTER, R.A. - Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. **Journal of Cosmetic Dermatology**. ISSN 1473-2130. 7:1 (2008) 2–7. doi: 10.1111/j.1473-2165.2008.00354.x.

BONIFANT, H., HOLLOWAY, S. - A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. **British Journal of Community Nursing**. ISSN 1462-4753. 24:3 (2019) 28–33. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S28.

BOUWSTRA, J.A., HONEYWELL-NGUYEN, P.L. - Skin structure and mode of action of vesicles. **Advanced Drug Delivery Reviews**. ISSN 0169-409X. 54:Suppl. 1 (2002) S41–S55. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00114-X.

BRADLEY, Eleanor J. *et al.* - Over-the-counter anti-ageing topical agents and their ability to protect and repair photoaged skin. **Maturitas**. ISSN 0378-5122. 80:3 (2015) 265–272. doi: 10.1016/j.MATURITAS.2014.12.019.

CARMONA VALDÉS, S.E. - El bienestar emocional y su relación con el apoyo y la convivencia social. Em ARROYO RUEDA, MARÍA CONCEPCIÓN (Ed.) - **Historias singulares y contexto plurales de la vejez: Una mirada holística**. Durango, México; Universidad Juárez des Estado de Durango, 2015. ISBN 9786079371814. p. 147–166.

CHANG, N., CHEN, Y., LIN, Y., TAI, T., CHEN, A., HUANG, C., LIN, C. - Study of Hydroquinone Mediated Cytotoxicity and Hypopigmentation Effects from UVB-Irradiated Arbutin and DeoxyArbutin. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 1422-

0067. 18:969 (2017). doi: 10.3390/ijms18050969.

CHUONG, C.M., NICKOLOFF, B.J., ELIAS, P.M., GOLDSMITH, L.A., MACHER, E., MADERSON, P.A., SUNDBERG, J.P., TAGAMI, H., PLONKA, P.M., THESTRUP-PEDERSEN, K., BERNARD, B.A., SCHRÖDER, J.M., DOTTO, P., CHANG, C.H. WILLIAMS, M.L., FEINGOLD, K.R., KING, L.E., KLIGMAN, A.M., REES, J.L., CHRISTOPHERS, E. - What is the 'true' function of skin? **EXPERIMENTAL DERMATOLOGY**. 11:2002) 159–187.

CORRÊA, R.C.G., PERALTA, R.M., HAMINIUK, C.W.I., MACIEL, G.M., BRACHT, A., FERREIRA, I.C.F.R. - Critical Reviews in Food Science and Nutrition New phytochemicals as potential human anti-aging compounds: Reality, promise, and challenges New phytochemicals as potential human anti-aging compounds: Reality, promise, and challenges. ISSN 1040-8398. (2018). doi: 10.1080/10408398.2016.1233860.

European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient : CETYL ALCOHOL - [Consult. 10 ago. 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=32596

European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient : GLYCERIN [Consult. 26 ago. 2019]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=34040

GARCIA-JIMENEZ, A., TERUEL-PUCHE, J.A., BERNA, J., RODRIGUEZ-LOPEZ, J.N., TUDELA, J., GARCIA-CANOVAS, F. - Action of tyrosinase on alpha and beta-arbutin: A kinetic study. **PloS one**. ISSN 1932-6203. 12:5 (2017) e0177330. doi: 10.1371/journal.pone.0177330.

GILLBRO, J.M., OLSSON, M.J. - The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches. **International Journal of Cosmetic Science**. ISSN 01425463. 33:3 (2011) 210–221. doi: 10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x.

GUPTA, M.A., GILCHREST, B.A. - Psychosocial Aspects Of Aging Skin. **Dermatologic Clinics**. ISSN 0733-8635. 23:4 (2005) 643–648. doi: 10.1016/j.DET.2005.05.012.

Han, H., Shin, J., Myung, D., Ahn, H., Lee, S., Kim, H., Lee, K., Han, H., Shin, J., Myung, D., Ahn, H.S., Lee, S.H., Kim, H.J., Lee, K. - Hydrangea serrata (Thunb.) Ser. Extract Attenuate UVB-Induced Photoaging through MAPK/AP-1 Inactivation in Human Skin Fibroblasts and Hairless Mice. **Nutrients**. ISSN 2072-6643. 11:3 (2019) 533. doi: 10.3390/nu11030533.

HARMAN, D. - Free Radical Theory of Aging: An Update: Increasing the Functional Life Span. **Annals of the New York Academy of Sciences**. ISSN 0077-8923. 1067:1 (2006) 10–21. doi: 10.1196/annals.1354.003.

HENRIQUE, A.D.S., LOPES, G.C. - A BIODIVERSIDADE E A INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS: O USO DOS FLAVONOIDES CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO / BIODIVERSITY AND COSMETIC INDUSTRY: THE FLAVONOID USE AGAINST AGING SKIN. **UNINGÁ Review**. 29:2 (2017) 58–63.

INFARMED - **Cosméticos - INFARMED, I.P.**, atual. 2016. [Consult. 23 jul. 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - Mantém-se o agravamento do envelhecimento demográfico, em Portugal, que só tenderá a estabilizar daqui a cerca de 40 anos Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2

INTEGRATED LABORATORY SYSTEMS, Inc. - Chemical Information Review Document for Arbutin [CAS No. 497-76-7] and Extracts from *Arctostaphylos uva-ursi* Supporting Nomination for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program.

JADOON, S., KARIM, S., HASSHAM, M., BIN, H., AKRAM, M.R., KHAN, A.K., ALIK, A., CHEN, C., MURTAZA, G. - Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2015:2015). doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/709628> Review.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. - **Histologia Básica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, LTDA, 2013. ISBN 9788527723114.

JURICA, K., KARAČONJI, I.B., ŠEGAN, S., OPSENICA, D.M., KREMER, D. - Quantitative analysis of arbutin and hydroquinone in strawberry tree (*Arbutus unedo* L., Ericaceae) leaves by gas chromatography-mass spectrometry / Kvantitativna analiza arbutina i hidrokinona u listovima obične planike (*Arbutus unedo* L., Ericaceae) plins. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**. ISSN 0004-1254. 66:3 (2015) 197–202. doi: 10.1515/aiht-2015-66-2696.

KANLAYAVATTANAKUL, M., LOURITH, N. - An update on cutaneous aging treatment using herbs. **Journal of Cosmetic & Laser Therapy**. ISSN 1476-4180 online. 17:6 (2015) 343–352. doi: 10.3109/14764172.2015.1039036.

KANSANEN, E., KUOSMANEN, S.M., LEINONEN, H., LEVONEN, A. - The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. **Redox Biology**. 1:1 (2013) 45–49. doi: 10.1016/J.REDOX.2012.10.001.

KIERSZENBAUM, A.L., TRES, L.L. - **Histologia e Biologia Celular: Uma Introdução à Patologia**. 4. ed. Rio de Janeiro : Elsevier Editora, Ltda., 2016 [Consult. 21 jun. 2019]. Disponível em: https://books.google.pt/books/about/Histologia_e_Biologia_Celular.html?id=Jd0oDwAAQBAJ&printsec=frontcover&source=kp_read_button&redir_esc=y#v=onepage&q=pele&f=false. ISBN 9788535283372.

KOTTNER, J., LICHTERFELD, A., BLUME-PEYTAVI, U. - Maintaining skin integrity in the aged: A systematic review. **British Journal of Dermatology**. ISSN 00070963. 169:3 (2013) 528–542. doi: 10.1111/bjd.12469.

KUWAZURU, O., SAOTHONG, J., YOSHIKAWA, N. - Mechanical approach to aging and wrinkling of human facial skin based on the multistage buckling theory. **Medical Engineering & Physics**. ISSN 1350-4533. 30:4 (2008) 516–522. doi: 10.1016/j.MEDENGPHY.2007.06.001.

LEPHART, E.D. - Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. **Ageing Research Reviews**. ISSN 1568-1637. 31:(2016) 36–54. doi: 10.1016/j.ARR.2016.08.001.

LEYDEN, J.J., SHERGILL, B., MICALI, G., DOWNIE, J., WALLO, W. - Natural options for the management of hyperpigmentation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 09269959. 25:10 (2011) 1140–1145. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04130.x.

LIMBERT, G., MASEN, M.A., POND, D., GRAHAM, H.K., SHERRATT, M.J., JOBANPUTRA, R., MCBRIDE, A. - Biotribology of the ageing skin—Why we should care. **Biotribology**. ISSN 2352-5738. 17:(2019) 75–90. doi: 10.1016/j.BIOTRI.2019.03.001.

MASAKI, Hitoshi - Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 09231811. 58:2 (2010) 85–90. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.03.003.

MIGAS, P., KRAUZE-BARANOWSKA, M. - The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics. **Phytochemistry Letters**. ISSN 18767486. 13:(2015) 35–40. doi: 10.1016/j.phytol.2015.05.015.

MIZUSAKI, A., NISHI, K., NISHIWAKI, H., ISHIDA, M., TAMAMOTO, T., SUGAHARA, T. - Suppressive effect of ethanol extract from passion fruit seeds on IgE production. **Journal of Functional Foods**. ISSN 1756-4646. 32:(2017) 176–184. doi: 10.1016/J.JFF.2017.02.030.

MOYANO-MENDEZ, J.R., FABBROCINI, G., DE STEFANO, D., MAZZELLA, C., MAYOL, L., SCOGNAMIGLIO, I., CARNUCCIO, R., AYALA, F., LA ROTONDA, M.I., DE ROSA, G. - Enhanced antioxidant effect of trans-resveratrol: Potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. ISSN 15205762. 40:10 (2014) 1300–1307. doi: 10.3109/03639045.2013.817416.

MUKHERJEE, P.K., BISWAS, R., SHARMA, A., BANERJEE, S., BISWAS, S., KATIYAR, C.K. - Validation of medicinal herbs for anti-tyrosinase potential. **Journal of Herbal Medicine**. ISSN 2210-8033. 14:2018) 1–16. doi: 10.1016/J.HERMED.2018.09.002.

NDIAYE, Mary *et al.* - The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: Promise, prospects, and challenges. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. ISSN 00039861. 508:2 (2011) 164–170. doi: 10.1016/j.abb.2010.12.030.

Regulamento (CE) N° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho. (16- [Consult. 23 jul. 2019]. Disponível em WWW:<URL:<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&from=EN>>

PAWLOWSKA, A.M., LEO, M.D., BRACA, A. - Phenolics of *Arbutus unedo* L. (Ericaceae) Fruits: Identification of Anthocyanins and Gallic Acid Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 54:2006) 10234–10238. doi: 10.1021/JF062230O.

PERETTI, S.C., LIMA MOREIRA, M.A., ROJAS BARRETO, G., APARECIDA, C., MORAES, P. - Resveratrol para cosméticos no clareamento da pele Resveratrol for cosmetics on skin whitening. **Meio Ambiente e Sustentabilidade**. ISSN 1980-0894. 10:1 (2015).

PINHEIRO, L.A., PINHEIRO, A.E. - A pele da criança. A cosmética infantil será um mito? Em 17° CONGRESSO EUROPEU DA SOCIEDADE DE PEDIATRIA AMBULATÓRIA (Ed.) - **Acta Pediátrica Portuguesa**. Cascais: Sociedade Portuguesa de Pediatria, 2007 [Consult. 23 jul. 2019]. Disponível em: http://www.spp.pt/Userfiles/File/App/Artigos/2/20080219173042_Art Actual_Pinheiro LA_38%285%29.pdf

PRISTA, L.V.N., ALVES, A.C., MORGADO, R.M.R., LOBO, J.M.S. - **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. ISBN 9723109751.

RENDON, M.; HORWITZ, S. - Topical treatment of hyperpigmentation disorders. **Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**. ISSN 01519638. 139:Supplement 4 (2012) S153–S158. doi: 10.1016/S0151-9638(12)70128-X.

ROBINSON, K., MOCK, C., LIANG, D. - Pre-formulation studies of resveratrol. **Drug development and industrial pharmacy**. ISSN 1520-5762. 41:9 (2015) 1464–9. doi:

10.3109/03639045.2014.958753.

RUIVO, A.P. - Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. [S.l.]: Universidade Fernando Pessoa, 2014 [Consult. 21 jun. 2019]. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf

EUROPEAN COMMISSION. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS - **Scientific Committee on Consumer Safety - OPINION ON B-ARBUTIN. 2015** doi:10.2875/10211.

EUROPEAN COMMISSION. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY - **Scientific Committee on Consumer Safety. OPINION ON α -ARBUTIN. 2015** doi:10.2875/922009.

EUROPEAN COMMISSION. SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY - **Opinion of the Scientific Committee on Consumer Products on β -arbutin. (2008).**

SEITE, S., HUMBERT, P., DRENO, B., KRUTMANN, J., LUGER, T., TRILLER, R., MEAUME, S. - Recommendations for managing cutaneous disorders associated with advancing age. **Clinical Interventions in Aging.** ISSN 1178-1998. 11:2016) 141–148. doi: 10.2147/CIA.S96232.

SEO, D., JUNG, J., LEE, J., JEON, E., KIM, W., PARK, C. - Biotechnological production of arbutins (α - and β -arbutins), skin-lightening agents, and their derivatives. **Applied Microbiology and Biotechnology.** ISSN 0175-7598. 95:6 (2012) 1417–1425. doi: 10.1007/s00253-012-4297-4.

SOURAL, I., VRCHOTOVÁ, N., TŘÍSKA, J., BALÍK, J., HORNÍK, Š., CUŘÍNOVÁ, P., SÝKORA, J. - Various Extraction Methods for Obtaining Stilbenes from Grape Cane of *Vitis vinifera* L. **Molecules.** ISSN 1420-3049. 20:2015) 6093–6112. doi: 10.3390/molecules20046093.

TABESHPOUR, J., MEHRI, S., SHAEBANI BEHBAHANI, F., HOSSEINZADEH, H. - Protective effects of *Vitis vinifera* (grapes) and one of its biologically active constituents, resveratrol, against natural and chemical toxicities: A comprehensive review. **Phytotherapy Research.** ISSN 0951418X. 32:2018) 2164–2190. doi: 10.1002/ptr.6168.

TOBIN, D.J. - Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability.** ISSN 0965-206X. 26:1 (2017) 37–46. doi: 10.1016/J.JTV.2016.03.002.

TOMAINO, A., CRISTANI, M., CIMINO, F., SPECIALE, A., TROMBETTA, D., BONINA, F., SAIJA, A. - In vitro protective effect of a Jacquez grapes wine extract on UVB-induced skin damage. **Toxicology in Vitro**. ISSN 0887-2333. 20:8 (2006) 1395–1402. doi: 10.1016/j.TIV.2006.06.005.

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE - **Genetics Home Reference - MITF gene**, atual. 2019. [Consult. 1 set. 2019]. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MITF%0AReviewed>:

VANG, O., AHMAD, N., BAILE, C.A., BAUR, J.A., BROWN, K., CSISZAR, A., DAS, D.K., DELMAS, D., GOTTFRIED, C., LIN, H.Y., MA, Q.Y., MUKHOPADHYAY, P., NALINI, N., PEZZUTO, J.M., RICHARD, T., SHUKLA, Y., SURH, Y.J., SZEKERES, T., SZKUDELSKI, T., WALLE, T., WU, J.M. - What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. **PLoS ONE**. . ISSN 19326203. 6:6 (2011). doi: 10.1371/journal.pone.0019881.

YAAR, M., GILCHREST, B.A. - Aging of Skin. Em GOLDSMITH, LOWELL A. *et al.* (Eds.) - **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e**. New York, NY : The McGraw-Hill Companies, 2012 Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=56056691>

FRANCO, D.C.Z., CARVALHO, G.S.G., ROCHA, P.R., TEIXEIRA, R.S., SILVA, A.D., RAPOSO, N.R.B. - Inhibitory Effects of Resveratrol Analogs on Mushroom Tyrosinase Activity. **Molecules**. ISSN 1420-3049. 17:10 (2012) 11816–11825. doi: 10.3390/molecules171011816.

ZOLGHADRI, S., BAHRAMI, A., KHAN, M.T.H., MUNOZ-MUNOZ, J., GARCIA-MOLINA, F., GARCIA-CANOVAS, F., SABOURY, A.A. - A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**. ISSN 1475-6374. 34:1 (2019) 279–309. doi: 10.1080/14756366.2018.1545767.