



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Pires Veiga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Subprodutos da biomassa de *Vitis vinífera* com potencial valor para a suplementação alimentar e produtos de saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. Jorge Aperta, do Dr. Diogo Dias 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 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Pires Veiga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Subprodutos da biomassa de *Vitis vinífera* com potencial valor para a suplementação alimentar e produtos de saúde" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, do Dr. Jorge Aperta, do Dr. Diogo Dias 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 2022

Eu, Adriana Pires Veiga, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016232270, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Subprodutos da biomassa de *Vitis vinífera* com potencial valor para a suplementação alimentar e produtos de saúde" 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, 5 de setembro de 2022.

Adriana Pires Veiga

(Adriana Pires Veiga)

Agradecimentos

*À minha avó Deolinda, pelo amor mais puro e desmedido, pelas velinhas acesas por mim,
obrigada avó Deo.*

*Aos meus pais e irmão, por me acompanharem neste caminho, por me o permitirem sem
nunca duvidar.*

A toda a família pelo amor, coragem e força que sempre depositaram em mim.

*Ao Rodrigo, por tudo o que é, companheiro de vida em Coimbra ou em qualquer outro
lugar.*

Às minhas amigas Maria Inês e Cristiana, amigas de vida, que do longe fazem perto.

À Verónica, Sofia, Susana e Carolina, porque casa é uma pessoa, e elas foram a minha.

*Aos amigos que Coimbra me deu, por vivenciarem comigo todos os anos naquela que
também é a nossa cidade.*

A toda a equipa da Farmácia Hospitalar da Guarda, pela aprendizagem.

A toda a equipa da Farmácia dos Olivais, pelo empenho, aprendizagem e amizade.

Ao Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro, pela partilha, dedicação e apoio.

A Coimbra, por me tornar uma pessoa melhor.

A todos vocês, muito obrigada por de uma ou outra forma estarem presentes.

“Somos do tamanho dos nossos sonhos”

Fernando Pessoa

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)	8
3. Organização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	9
4. Descrição do estágio	9
5. Análise SWOT	10
5.1. Quadro sumário da análise SWOT	11
5.2. Pontos Fortes.....	11
5.2.1. Equipa.....	11
5.2.2. Amplitude.....	11
5.3. Pontos fracos.....	12
5.3.1. Duração do estágio.....	12
5.3.2. Distanciamento para com o doente.....	12
5.3.3. Falta de conhecimento em algumas áreas.....	13
5.4. Oportunidades	13
5.4.1. Contato com novas áreas.....	13
5.4.2. Visita a alguns serviços da ULS Guarda.....	14
5.4.3. Implementação do eKanban®	14
5.5. Ameaças.....	14
5.5.1. Pandemia	14
5.5.2. Limitação no acesso ao sistema.....	14
6. Considerações Finais	15
Referências Bibliográficas	16

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	18
1. Introdução.....	19
2. Farmácia dos Olivais	19
3. Descrição do estágio	20
4. Análise SWOT	21
4.1. Quadro sumário da análise SWOT	21
4.2. Pontos Fortes.....	21
4.2.1. Equipa	21
4.2.2. Horário.....	21
4.2.3. Fichas de Clientes	22
4.2.4. Serviços Farmacêuticos, Apoio a Causas e Colaboração com Projetos	22
4.3. Pontos Fracos.....	22
4.3.1. Preparação de Manipulados	22
4.3.2. Receitas Manuais	23
4.3.3. Fraca formação em produtos de saúde não sujeitos a receita médica	23
4.4. Oportunidades	24

4.4.1. Autonomia	24
4.4.2. Integração da aprendizagem	24
4.4.3. Formações Contínuas	24
4.5. Ameaças.....	25
4.5.1. Medicamentos Esgotados	25
4.5.2. Organismos e Entidades de Comparticipação.....	25
5. Casos Práticos.....	25
5.1. Caso Prático I- Infecção urinária.....	25
5.2. Caso Prático II- Dificuldade em dormir	26
5.3. Caso Prático III- Rinite alérgica sazonal	27
5.4. Caso Prático IV- Contraceção hormonal de emergência	27
5.5. Caso Prático V- Diarreia aguda.....	28
6. Considerações Finais	28
Referências	30

Parte III - "Subprodutos da biomassa de *Vitis vinífera* com potencial valor para suplementação alimentar e produtos de saúde"

Abreviaturas.....	33
Resumo.	34
Abstract.	35
1. Introdução.....	36
2. Anatomia e Morfologia da <i>Vitis vinífera</i>	37
2.1. Valorização da biomassa.....	38
2.1.1. Compostos fenólicos:	39
2.1.1.1. Estrutura e propriedades físico-química.....	39
2.1.1.2. Propriedades Biológicas	43
2.1.2. O fármaco <i>Vitis vinífera</i> , folium	48
2.1.3. Antocianinas	50
2.1.3.1. Estrutura e propriedades físico-químicas	50
2.1.3.2. Aplicação das antocianinas como corantes industriais.....	51
2.1.4. Resveratrol.....	52
2.1.4.1. Estrutura e propriedades físico-químicas	52
2.1.4.2. Propriedades biológicas, potencial terapêutico e outras aplicações do resveratrol.....	54
2.1.4.3. Aplicação em dermatologia e cosmetologia	59
2.1.5. Óleo da grainha.....	61
2.1.5.1. Composição química (lípidos polinsaturados).....	61
2.1.5.2. Valor metabólico e potencial na suplementação alimentar	63
3. Conclusão e Perspetivas futuras	65
Referências Bibliográficas	66

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Unidade de Saúde Local da Guarda

Estágio orientado pelo Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta

Abreviaturas

BZ Benzodiazepinas

DT Diretor técnico

E Estupefacientes

FH Farmacêutico Hospitalar

HD Hemoderivados

HSM Hospital Sousa Martins

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

P Psicotrópicos

SF Serviços Farmacêuticos

SFH Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SWOT Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

ULS Unidade de Saúde Local

ULSG Unidade de Saúde Local da Guarda

I. Introdução

De acordo com o Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar, legislado pelo Decreto-Lei n.º 44.204, de 22 de fevereiro de 1962, a Farmácia Hospitalar define-se como o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares, ou serviços a eles ligados, para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços, promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber” (1).

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são uma estrutura essencial dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar, têm autonomia técnica e científica, atuando sob supervisão das administrações hospitalares. A Farmácia é crucial a um hospital, pois é responsável pela aquisição e gestão dos medicamentos, desde a sua preparação, passando pela distribuição nos blocos e enfermarias, até ao momento da administração.

No âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é nos concedida a possibilidade de realizar um estágio curricular em outras áreas para além da Farmácia Comunitária, prática mais comum dum Farmacêutico. Estes estágios permitem-nos aprofundar o conhecimento aplicando os conteúdos teóricos adquiridos ao longo dos anos de ensino.

O local elegido para o decurso do estágio foram os Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Sousa Martins (HSM), integrado na Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG), onde a minha aprendizagem e crescimento profissional iria ter a sua fundação, entre o período de 10 de janeiro e 3 de março de 2022 (2).

O estágio foi orientado e supervisionado pelo Diretor Técnico (DT) dos SF da ULSG, Dr. Jorge Manuel Gonçalves Aperta.

Serve assim, o presente relatório para analisar de um ponto retrospectivo a minha passagem pelos SF da ULSG, sendo elaborado com o formato de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*), tendo a adequação do mesmo às perspetivas profissionais futuras e a integração dos conhecimentos teóricos no meio profissional em cenário de Farmácia Hospital.

2. Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG)

A Guarda já foi uma cidade muito procurada, procura essa ligada à apologia da localidade como “eficaz no tratamento de doença”, pelo ar e clima da montanha.

Foram desenvolvidas diversas iniciativas de forma a promover a cidade, e a tirar benefício desta grande afluência, daí os esforços de Sousa Martins, Médico da época, em conseguir a atenção dos setores científicos e clínicos para o tratamento da tuberculose, no

século XIX, o sucesso da cura estaria relacionado com os processos profiláticos usados na região.

No decorrer do ano 1907, surge a criação do Sanatório na cidade da Guarda e é em 2008 que é fundada a Unidade Local de Saúde da Guarda, tendo como missão proporcionar serviços públicos de saúde que permitam a maior abrangência de cuidados à população da sua área de influência e a todos os cidadãos em geral.

3. Organização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SFH localizam-se no piso -I da ULSG com todas as áreas integrantes no mesmo piso, fácil acesso externo e interno e proximidade com os elevadores. O horário de funcionamento dos SFH é das 9h às 18h. Durante a noite, fins-de-semana e feriados encontra-se sempre um farmacêutico de serviço que assegura todos os serviços farmacêuticos.

As instalações da Farmácia Hospitalar encontram-se divididas em diversas zonas de trabalho:

- sala de trabalho dos farmacêuticos; gabinete do Diretor do Serviço; sala de arquivos; 3 Armazéns; laboratório; zona de atendimento ao público – ambulatório; serviços administrativos; sala para desinfeção do material; zona de receção de encomendas; sala de distribuição; sala de reembalagem; sala de descanso/convívio; duas salas para preparação de citotóxicos e bolsas de alimentação parentérica; sala de ensaios clínicos; vestiários feminino e masculino com casas de banho privativas.

4. Descrição do estágio

Iniciei o estágio a 10 de janeiro e terminei a 28 de fevereiro de 2022, com apresentação do trabalho final a 3 de março de 2022. Ao longo destes dois meses tive a oportunidade de passar por todas as áreas que constituem os SFH conseguindo desta forma adquirir conhecimento sob diversos setores de atuação do farmacêutico hospitalar (FH).

Após a minha chegada ao serviço, este foi-me apresentado, nas primeiras duas semanas passei pela “Adaptação ao serviço, e conhecimento do medicamento hospitalar”, onde de forma livre passei pelos armazéns. Nas semanas seguintes, tive a oportunidade de estar sobre a orientação dum Farmacêutico diferente, de acordo com o posto por este ocupado dentro do serviço, o qual me instruí acerca das suas tarefas e domínio de responsabilidade.

Após a introdução a todo o material presente nos SFH, etapa essencial para adquirir conhecimento e autonomia fundamental para o exercício das restantes tarefas. Passei para o setor da “Área Branca (Citotóxicos)” e “Ambulatório”, na área branca iniciei com uma abordagem teórica e observacional, culminando com a entrada na câmara de fluxo laminar

vertical, local onde ocorre a preparação de citotóxicos e anticorpos monoclonais, futuramente usados em quimioterapia.

Posteriormente, seguiu-se a semana da “Distribuição/Dose Unitária” e “Reembalagem”, na distribuição da dose unitária, tive contato com a medicação de diferentes especialidades, desde os cuidados intensivos, pneumologia, obstetrícia ao internamento Covid, passando pela ortopedia, psiquiatria e outras áreas de internamento existentes na ULSG. Nesta etapa é essencial a aplicação de conhecimentos adquiridos em farmacocinética, farmacologia clínica, tais como o doseamento de antibióticos, pois torna-se necessário adequar a posologia e modo de administração do tratamento a cada doente devido à variabilidade inter-individual na relação dose-resposta, tendo como objetivo alcançar sempre o equilíbrio entre a eficácia máxima e a toxicidade mínima.

Nas seguintes semanas, passei ainda pelas áreas dos “Cuidados primários”, “Controle E, P, Bz, Hd e Manipulados”, “Gestão de compras/ Gestão do Serviço”. A gestão de compras e do serviço é crucial para que exista conformidade e racionalização em todo o circuito do medicamento até à sua dispensa, bem como a análise de consumos, necessária à execução destes. “Vacinação”, área relevante neste período que vivemos, a ULSG é responsável pelo armazenamento e distribuição das vacinas às diversas localidades que fazem parte da região. “Execução da Distribuição/ Dose Unitária”, neste último setor fui acompanhada pelos Técnicos de Farmácia, onde de acordo com cada serviço e doente é realizada a reembalagem em dose unitária, de forma a toda a medicação ser enviada e por fim administrada ao doente.

Após sete semanas de aprendizagem e trabalho, terminei o estágio curricular com a apresentação temática, decidi fazer um trabalho sobre a “Farmacologia do *Upadacitinib*” dado o fato de ser um fármaco recentemente introduzido no serviço, podendo assim adquirir conhecimentos à cerca do mesmo, transmitindo estes para toda a equipa.

5. Análise SWOT

Análise usada na avaliação de fatores que influenciaram o funcionamento do estágio, permitindo por um lado uma Análise Interna, que visa os pontos fortes e fracos e por outro lado uma Análise Externa, que visa as oportunidades e ameaças.

5.1. Quadro sumário da análise SWOT

Tabela 1- Quadro sumário da análise SWOT

Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none">• Equipa• Amplitude
Pontos Fracos	<ul style="list-style-type: none">• Duração do estágio• Distanciamento para com o doente• Falta de conhecimento em algumas áreas
Oportunidades	<ul style="list-style-type: none">• Contato com novas áreas• Visita a alguns serviços da ULSG• Implementação do eKanban®
Ameaças	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia• Limitação no acesso ao sistema

5.2. Pontos Fortes

5.2.1. Equipa

A equipa é formada por farmacêuticos, técnicos de farmácia, auxiliares administrativos, todos eles essenciais ao bom funcionamento do serviço. Ao longo dos dois meses de estágio tive a oportunidade de observar e compreender a função de cada membro, com a experiência pessoal e profissional de cada um deles, enriquecendo a minha visão acerca da profissão e das perspetivas futuras desta.

Observei diversos cenários quer internos quer externos, com os próprios médicos e enfermeiros, onde se mostra essencial a comunicação, entre ajuda, flexibilidade e acima de tudo o respeito necessário uns para com os outros, para que assim a resolução de eventuais problemas se torne mais fácil e possível.

5.2.2. Amplitude

É vasta a diversidade de serviços e cuidados prestados que o Hospital Sousa Martins aporta, o qual presta cuidados de saúde primários, diferenciados e continuados, tais como:

- Produção; circuito especial do medicamento; pediatria; paliativos; cuidados intensivos; cirurgia; medicina interna; ensaios clínicos; dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório; distribuição de medicamentos em dose individual unitária.

Desta forma foi possível ter contato com inúmeras áreas distintas, aumentando o meu conhecimento sobre diversas patologias e problemas de saúde bem como as terapêuticas associadas. Dentro de cada serviço é visível o grupo de medicação geralmente prescrita, existe

um padrão entre os doentes, acabando assim por adquirir alguma prática na identificação de patologias e área de saúde afetada de acordo com a medicação administrada. O Farmacêutico tem a função de avaliar e, posteriormente, validar a terapêutica prescrita pelo médico, quando não concorda com algo tem o dever de entrar em contato e discutir o eventual problema, sugerindo alterações necessárias.

5.3. Pontos Fracos

5.3.1. Duração do estágio

Apesar da oportunidade e da aprendizagem conseguida com a passagem pelos diversos setores dos SF ao longo destes dois meses, julgo agora após término, que dois meses não são suficientes, pois com mais tempo iria conseguir adquirir uma autonomia e segurança na prática das demais tarefas propostas.

5.3.2. Distanciamento para com o doente

Não é novidade que a SARs-Cov2 afetou bastante e mudou totalmente o nosso dia-a-dia, também no prestar de serviços dos SFH do HSM isso é evidente, anteriormente eram feitas visitas semanais pelos diversos locais de serviço de especialidade, onde ao lado do médico era discutida a terapêutica de cada doente, salientando o benefício no contato direto com o doente. Com a COVID-19 estas visitas deixaram de ocorrer, devido ao risco acrescido na possível disseminação do vírus.

Dada a situação vivida é a escolha mais lógica e segura, no entanto prejudica muito e põe em causa o acompanhamento farmacoterapêutico por parte do farmacêutico, sendo um obstáculo no exercício da profissão.

Em relação à dispensa de medicamentos através da unidade de ambulatório também esta sofreu algumas alterações, passou a ser realizada através dum postigo, permitindo assim um menor contacto e proximidade com os utentes.

No entanto, agora, numa altura em que a pandemia se encontra mais contida o SFH está a sofrer algumas alterações, estão de momento a implementar um serviço de consulta farmacêutica, permitindo um acompanhamento, educação e esclarecimento de dúvidas junto dos utentes que levam a medicação para casa, essencial para a correta administração da medicação culminando no máximo benefício e mínimo risco na utilização da mesma. Ainda assim é algo que está a ser implementado pelo que não tive oportunidade de acompanhar.

5.3.3. Falta de conhecimento em algumas áreas

Ao longo destes dois meses nos SF do Hospital Sousa Martins, senti que havia algumas lacunas, principalmente bases práticas, conhecimento sobre algumas patologias e em relação à gama de medicamentos encontrados apenas em âmbito hospitalar, sobretudo oncologia e alguns dispositivos médicos. O MICF tem uma formação de excelência em conteúdos de afeções mais típicas de Farmácia Comunitária, no entanto falha um pouco neste setor. A disciplina de Farmácia Hospitalar é uma cadeira complexa e exigente, no entanto deveria ser algo mais aprofundada.

5.4. Oportunidades

5.4.1. Contato com novas áreas

É dada a oportunidade de contactar com diversas áreas, que de outra forma não seria possível. Tive a oportunidade de verificar como se procede todo o processo de compras através do Sistema Nacional de Compras Públicas (SNCP), assim como Autorização de Utilização Excecional (AUE), na qual é necessária uma autorização prévia a conceder pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed), para além do supracitado, ainda passei pelo ambulatório e área branca, zonas também únicas de ambiente hospitalar.

Apreendi, ainda, conceitos sobre a organização e a manutenção dos registos administrativos, contabilísticos e estatísticos estabelecidos, inclusive acerca da rede especial de dispensa e aquisição de estupefacientes e psicotrópicos.

Os psicotrópicos e estupefacientes que constam no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos” são considerados como medicamentos sujeitos a legislação especial. Nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, é realizado o preenchimento do anexo somente para as benzodiazepinas. Quando há prescrição destes medicamentos num serviço, é realizado o pedido à Farmácia. Consequentemente, o farmacêutico preenche a ficha de requisição, onde tem de estar identificado o medicamento, segundo princípio ativo, formulação e dosagem, o farmacêutico responsável pela dispensa e o serviço que receciona o medicamento. Na farmácia fica o duplicado desta requisição e o original é levado para o serviço em questão, deste modo há um controlo maior da dispensa deste tipo de medicamentos. Foi-me permitido colaborar nesta tarefa ao longo do estágio o que foi visto por mim como uma oportunidade única.

5.4.2. Visita a alguns serviços da ULS Guarda

De momento não estão a ser feitas as visitas semanais por parte do farmacêutico junto do médico e do doente, no entanto tive oportunidade de visitar sob orientação de um farmacêutico alguns serviços do hospital, tais como o serviço de urgências, onde o controlo da medicação é feita pelo farmacêutico, este semanalmente desloca-se até ao serviço verificando qual a medicação em falta, assinalando-a e enviando-a posteriormente, permitindo assim um maior controlo, dado a grande variedade e volume de medicação que o serviço contem.

5.4.3. Implementação do eKanban®

O eKanban® tem vindo a ser implementado e integrado na ULS Guarda pela empresa BIQ - Health Solutions, Lda., faz já vários meses. É um sistema que pretende facilitar o trabalho em relação a pedidos e reposição de stocks de forma automatizada, desta forma os pedidos são feitos automaticamente de acordo com as necessidades de cada serviço no preciso momento, permitindo assim a gestão de todos os produtos farmacêuticos e clínicos de um hospital.

Método que permite uma maior eficiência na rastreabilidade do medicamento ao longo de todo o seu circuito, permitindo uma redução do desperdício.

5.5. Ameaças

5.5.1. Pandemia

O estágio acabou por começar com uma semana de atraso devido às medidas de contingência da pandemia, o que fez com que houvesse uma maior carga horária de forma a terminar o estágio igualmente nos dois meses previstos.

A pandemia, por outro lado, também levou ao aumento da carga de trabalho dos farmacêuticos pois acresceu o serviço de internamento COVID, bem como dos doentes em cuidados intensivos, conduzindo a um aumento de funções de cada um dos membros da equipa.

Uma grande perda na atividade do farmacêutico hospitalar foi o facto de ficar impedido de realizar as visitas semanais.

5.5.2. Limitação no acesso ao sistema

A minha autonomia era limitada, uma vez que os estagiários não têm disponíveis credenciais de acesso ao sistema informático do serviço, sistema que faz toda a gestão de

dispensa, necessário para validar as prescrições feitas pelos médicos, sendo amplamente utilizado na dispensa da medicação da dose unitária.

6. Considerações Finais

O estágio em farmácia hospitalar realizado nos SFH do HSM foi uma experiência desafiante. Fez-me perceber a verdadeira importância do farmacêutico hospitalar, este desempenha um trabalho de grande responsabilidade e compromisso para com o utente, a sua intervenção permite o sucesso farmacológico no âmbito hospitalar.

Toda a equipa foi cativante e auxiliou-me sempre que necessário, tenho a agradecer a cada um dos membros, foi-me inculido todo um sentido de ética, dinamismo e responsabilidade na prática farmacêutica.

É importante também referir o contato com outros profissionais de saúde, que não o Farmacêutico, também contribuíram para assimilar melhor o conhecimento das diversas áreas.

Esta experiência foi sem dúvida enriquecedora, quer a nível pessoal, quer a nível profissional, visto que despertou um forte interesse na investigação contínua nas diversas áreas.

A Farmácia Hospitalar revelou-me novas perspetivas que sem dúvida vão influenciar o meu futuro como profissional.

Referências Bibliográficas

1. INFARMED - GABINETE JURÍDICO E CONTENCIOSO - Decreto-Lei n.º 44.204, de 2 de fevereiro de 1962 Regulamento geral da Farmácia hospitalar. 1962).
2. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar., «Manual da Farmácia Hospitalar. 2005».

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia dos Olivais

Estágio orientado pelo Dr. Diogo Dias

Abreviaturas

COE Contraceção Hormonal de Emergência

FC Farmácia Comunitária

MICF Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM Medicamento sujeito a receita médica

SWOT Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC) é a face mais visível da profissão farmacêutica, muitas das vezes é o primeiro e único local de contacto dos cidadãos com o setor saúde e por isso é um setor de enorme importância e responsabilidade. Desta forma, o farmacêutico comunitário tem inúmeras tarefas que compõem a boa prática profissional, é dotado de uma posição privilegiada contribuindo em várias áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis (1).

O farmacêutico diferencia-se dos outros profissionais de saúde pela sua alta formação académica na área do medicamento, sendo enorme o seu papel na farmacoterapia.

Os estágios curriculares permitem aos estudantes um contato com a prática profissional, sendo uma mais valia quer pela aplicação dos conhecimentos adquiridos na teoria aos longos dos anos, quer pela transposição ao mercado de trabalho.

O meu estágio em FC teve início no dia 4 de abril com término a 29 de julho de 2022, na Farmácia dos Olivais em Coimbra, sob a orientação do Dr. Diogo Miguel Lopes Dias, diretor técnico da Farmácia. A minha escolha por esta instituição passou pelo seu bom nome e localização.

O presente relatório visa descrever todas as funções e atividades que desempenhei ao longo dos 4 meses. Apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, onde constam reflexões dos pontos fortes e fracos, análise interna, oportunidades e ameaças, análise externa. Realizando desta forma uma análise retrospectiva, reflexão crítica e pessoal nesta que foi a minha passagem pela Farmácia dos Olivais.

2. Farmácia dos Olivais

A Farmácia dos Olivais situa-se na Rua Bernardo de Albuquerque n.º 141, na freguesia de Santo António dos Olivais, concelho de Coimbra, tem como proprietária Cristina Almiro e Castro – Farmácia Unip. Lda. sendo a Direção Técnica assegurada pelo Dr. Diogo Miguel Lopes Dias.

O horário de funcionamento da farmácia é alargado, esta encontra-se aberta 365 dias por ano, com horário de funcionamento das 8:30h à 00h, com exceção de sábados, domingos e feriados onde o horário é das 9h à 00h e das 10:30h à 00h, respetivamente. A farmácia dos Olivais tem uma enorme afluência e muitos utentes fidelizados, não só devido ao seu excelente acompanhamento e aconselhamento, mas também pela sua localização e disponibilidade de horário, forte ponto competitivo com outras farmácias.

A equipa é composta por 8 farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e uma técnica de limpeza. Tem uma zona de atendimento com quatro balcões de atendimento, um gabinete (local este utilizado para a administração de injetáveis, consultas de nutrição, determinação de parâmetros bioquímicos como glicemia e colesterol e ainda serviços prestados pelas conselheiras de várias marcas cosméticas), laboratório local para a execução de medicamentos manipulados, zonas de arrumação e sala de refeições para os colaboradores.

3. Descrição do estágio

Ao longo dos quatro meses de estágio tive a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos naquela que é a principal área de atuação do farmacêutico, a farmácia comunitária.

Após chegada à farmácia esta foi-me apresentada. Nas primeiras semanas estive mais concentrada em tarefas realizadas no *BackOffice*, receção de encomendas e posterior arrumação de medicação, tarefas que me permitiram um melhor e mais rápido reconhecimento da mesma, associação do princípio ativo com o nome de marca, distinção entre medicamentos sujeitos a receita médica e não sujeitos a receita médica, permitindo uma rápida identificação quer dos medicamentos quer do respetivo local de arrumação nas instalações da farmácia. Também nas primeiras semanas fui acompanhando e observando os farmacêuticos no atendimento ao público, adquirindo as ferramentas necessárias para o correto funcionamento do sistema informático, Sifarma[®], e correto exercer do atendimento e aconselhamento farmacêutico, para posterior autonomia.

Desta forma ganhei experiência e prática, culminando no atendimento farmacêutico autónomo. Ao longo do estágio realizei muitas outras tarefas da competência dos farmacêuticos tais como: medição de parâmetros bioquímicos, como colesterol, pressão arterial, glicémia; visualização de administração de injetáveis; preparação de manipulados; reorganização de expositores e gondolas; validades; receituários; processos necessários à posterior dispensa de psicotrópicos; criação de encomendas, contacto com várias entidades envolvidas na área do medicamento.

4. Análise SWOT

4.1. Quadro sumário da análise SWOT

Tabela 1- Quadro sumário da análise SWOT

Pontos Fortes	<ul style="list-style-type: none">• Equipa• Horário• Fichas de Clientes• Serviços Farmacêuticos, Apoio a Causas e Colaboração com Projetos
Pontos Fracos	<ul style="list-style-type: none">• Preparação de Manipulados• Receitas Manuais• Fraca formação em produtos de saúde não sujeitos a receita médica
Oportunidades	<ul style="list-style-type: none">• Autonomia• Integração da aprendizagem• Formações Internas
Ameaças	<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos esgotados• Organismos e Entidades de Participação

4.2. Pontos Fortes

4.2.1. Equipa

Um dos pontos fortes do estágio foi sem dúvida a equipa da Farmácia dos Olivais. Esta é constituída por oito farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e uma auxiliar de limpeza, cada membro é dotado de responsabilidades específicas, todos eles indispensáveis ao bom serviço da farmácia.

Os colaboradores são competentes, dedicados, com espírito de equipa, e profissionalismo, existindo uma ótima relação entre eles, o que se verifica no bom ambiente da farmácia. Desta forma foi fácil a minha integração na equipa, todos eles sempre apresentaram disponibilidade para me ajudar, associando, ainda, um forte espírito pedagógico que permitiu o meu sucesso na aquisição de conhecimentos e no estágio curricular.

4.2.2. Horário

O horário da Farmácia dos Olivais é bastante alargado. Este ponto trouxe bastantes benefícios, pois pude experienciar o exercer da profissão tanto em período diurno quanto noturno, permitindo-me também acompanhar o “fecho do mês” processo realizado na última noite de cada mês.

Foi ampla a diversidade de atendimentos vivenciados, bem como espaços experimentados pois no período noturno o atendimento passa a fazer-se ao postigo. O período noturno era muita das vezes um horário com maior número de atendimentos, uma vez que maior parte da população trabalha durante o período diurno. Desta forma ambos os períodos foram experimentados, enriquecendo o meu conhecimento.

4.2.3. Fichas de Clientes

A farmácia tem uma grande afluência, sendo também bastante alargado o conjunto de clientes regulares, assim são vários os utentes que têm uma ficha de cliente. Ficha criada no Sifarma[®], esta aporta para além dos dados pessoais do utente, o seu histórico de vendas, podendo ser consultado para eventuais confirmações de medicação e laboratório habitual. Muitas das vezes contêm, ainda, possíveis observações, sendo que todos estes pontos são importantes para um atendimento mais personalizado e facilitam o acompanhamento farmacoterapêutico, tornando-o mais seguro, correto e eficaz.

4.2.4. Serviços Farmacêuticos, Apoio a Causas e Colaboração com Projetos

A farmácia dos Olivais disponibiliza uma variedade de Serviços Farmacêuticos, desta forma também eu tive a oportunidade de contactar com alguns, nomeadamente medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, Preparação Individualizada da Medicação (PIM), bem como ações junto de conselheiras de diferentes marcas.

A farmácia estabelece protocolos com várias entidades como é caso a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC), programa abem, entres outras permitindo assim ao farmacêutico uma ligação a boas causas.

Para além disto a farmácia aporta outros projetos como é caso o projeto Valormed, este permite a recolha de medicamentos fora de uso, com prazos de validade ultrapassados, ou somente as suas embalagens, de forma correta, evitando possíveis “despejos” em lixo doméstico ou esgotos.

4.3. Pontos Fracos

4.3.1. Preparação de Manipulados

Apesar da farmácia ter um laboratório equipado, com o material necessário à preparação de manipulados, este constituiu um ponto fraco no meu estágio. Os pedidos por parte da população foram escassos. No decorrer do estágio só observei uma vez a preparação de um medicamento, o que me impossibilitou a manipulação neste tipo de serviço.

Sendo a preparação de manipulados um serviço bastante inerente ao farmacêutico comunitário, considero que é fundamental aplicar os conhecimentos galénicos e tecnológicos adquiridos durante o MICEF numa vertente mais prática e, para isso, o estágio pode ser o início para este contacto.

4.3.2. Receitas Manuais

Apesar das receitas manuais estarem a cair em desuso pelos avanços na tecnologia aliados à necessidade de criação de modelos ambientais mais sustentáveis e económicos, muitas das vezes ainda surgiam na farmácia, pois a prescrição de medicamentos pode, excecionalmente, realizar-se por via manual nas seguintes situações:

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (2).

Inicialmente devido à pouca experiência no mercado profissional, foi-me difícil perceber a letra dos médicos em certas receitas manuais, tendo muitas das vezes de recorrer a outros membros da equipa para pedir ajuda. Com o passar do tempo e aos poucos foi-se tornando mais intuitivo. Também por este ser um fator mais propício a erros, optava sempre por confirmar a medicação com um colega, de forma a fazer uma cedência correta.

4.3.3. Fraca formação em produtos de saúde não sujeitos a receita médica

É vasta a gama de produtos de dermocosmética, puericultura, suplementos alimentares e dispositivos médicos que a Farmácia dos Olivais possui. Tanto a suplementação alimentar quanto a dermocosmética são áreas cada vez mais exploradas e procuradas pelos utentes, sendo importante nestes pontos o aconselhamento farmacêutico de forma personalizada, culminado na escolha do produto que melhor satisfaça as necessidades do utente.

Apesar do plano curricular conter unidades curriculares que abordam estas áreas, senti no aconselhamento algumas dificuldades, pois são amplas as possibilidades que existem.

Com ajuda dos meus colegas, formações internas e pesquisas acabei por melhorar os meus conhecimentos.

4.4. Oportunidades

4.4.1. Autonomia

Desde cedo a equipa da Farmácia dos Olivais, me incentivou à autonomia, estando sempre por perto para eventuais dúvidas ou questões que pudessem surgir.

Assim fui desde cedo realizando atendimentos o que sustenta muito a aprendizagem pois é a prática que a consolida, também eventuais erros são necessários para que exista oportunidade de melhoria. Sem dúvida a minha confiança foi um dos pontos que mais subiu com a realização deste estágio.

4.4.2. Integração da aprendizagem

É muito importante a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF. Os estágios permitem também explorar as diversas áreas de atuação do farmacêutico, dando-nos uma maior noção das possíveis saídas profissionais e preferências pessoais, inerentes ao nosso futuro.

Os conhecimentos adquiridos no âmbito de Farmacologia são cruciais, permitem compreender as terapêuticas farmacológicas prescritas pelo médico. A cadeira de Indicação Farmacêutica é outra que merece destaque pois em farmácia comunitária é estritamente indispensável para o correto aconselhamento.

Os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Deontologia e Legislação Farmacêutica e Organização e Gestão Farmacêutica estiveram presentes no dia a dia do meu estágio, possibilitando o enquadramento de procedimentos e questões legais no âmbito do ato farmacêutico, e relativamente à gestão dos recursos existentes na farmácia, respetivamente.

4.4.3. Formações Contínuas

Os laboratórios e respetivos delegados organizam diversas formações para os profissionais internos das farmácias comunitárias, nas mais variadas áreas de atuação.

Assim também eu com o estágio tive a oportunidade de presenciar algumas, a participação nestas ações de formação foi vantajosa, permitiu aumentar conhecimentos sobre os diferentes produtos existentes no mercado e novos produtos comercializados, assim como as suas indicações e modo de utilização, sendo úteis no aconselhamento farmacêutico.

Também a equipa durante todo o estágio estimulou a minha aprendizagem, foram-me sendo propostos diversos casos clínicos comuns no quotidiano de um aconselhamento farmacêutico. A resolução destes casos permitiu fomentar o sentido crítico, raciocínio lógico

e comunicação simulada com o utente, culminando assim num ganho de autonomia, confiança e maior conhecimento em indicação farmacêutica.

4.5. Ameaças

4.5.1. Medicamentos Esgotados

Com o decorrer do estágio fui tendo perceção que por determinados períodos há certos medicamentos que esgotam, o que cria um descontentamento por parte dos utentes, embora estes saibam que não é restrito à Farmácia dos Olivais, esperam que esta mesma o resolva, o que por vezes leva o seu tempo.

Tal aconteceu com o Zarator[®], o Concerta[®], Ozempic[®], entre outros.

Tentando sempre contornar a situação todos os dias alguém da equipa estabelecia ligação com os fornecedores, tarefa feita por mim algumas vezes o que me permitiu também acompanhar mais de perto estas situações, no entanto nem sempre se conseguia, e quando se conseguia era em quantidades muito limitadas. Situação que constitui uma ameaça para o normal funcionamento de uma farmácia e para o quotidiano dos utentes.

4.5.2. Organismos e Entidades de Participação

São diversos os organismos de participação que a Farmácia dos Olivais aporta para além do Serviço Nacional de Saúde (SNS), participando os MSRM e vários dispositivos médicos.

No entanto, para que tal aconteça, é necessário colocar o organismo correto no processar da receita, através do Sifarma[®], para que desta forma, tenha o utente a participação correta com a sua entidade e também a Farmácia seja depois reembolsada ao fim do mês com as devidas participações.

Possíveis erros prejudicam tanto o utente quanto a farmácia, desta forma constitui uma ameaça, pois até ao estágio não tinha tido contacto com esta realidade, sendo que muitas das vezes procurei ajuda junto dos meus colegas, pois senti dificuldade em seleccionar o organismo de participação. Seria uma questão pertinente para ser abordada numa unidade curricular, tornando-se uma mais-valia no exercer de farmácia comunitária.

5. Casos Práticos

5.1. Caso Prático I- Infecção urinária

Uma utente dirigiu-se à farmácia solicitando “uma caixa contendo duas saquetas” de Fosfomicina Monuril[®] (3), dizendo que estaria novamente com uma infecção urinária, tendo

feito este tratamento e resultado de imediato meses antes, quando prescrito pelo médico. Tratando-se de um antibiótico, podendo até não ser o mais indicado para a infeção e na falta de uma receita disse que não dispensava. Questionei quais os sintomas da utente de forma a concluir se se trataria de uma infeção urinária ou não. Enumerou uma série de sintomas tais como: dor ao urinar, presença de sangue na urina, sensação frequente de bexiga cheia, mal-estar geral e ligeiro prurido.

Percebi que de facto poderia se tratar de uma infeção urinária recorrente, tentei assim encontrar soluções que inibissem a adesão bacteriana no trato urinário, aumentando a diurese permitindo assim a eliminação de microrganismos.

Mencionei inicialmente que poderia ser necessário ir ao médico dada a sintomatologia já presente e caso esta perdurasse, mencionei também algumas medidas não-farmacológicas e farmacológicas: beber bastante água, utilizar uma solução de lavagem adequada à zona íntima, ingestão de chá à base de arando americano e hibisco e ainda a toma de um suplemento alimentar, 2 comprimidos após o pequeno-almoço e 1 ao jantar de Advancis UriTabs[®], sendo este um suplemento alimentar, composto pela associação de arando vermelho e uva-ursina, indicado para alívio de sintomas associados a infeções do trato urinário (4).

5.2. Caso Prático II- Dificuldade em dormir

Um utente com cerca de 20 anos dirigiu-se à farmácia mencionando que estava com perturbações no sono e sentia ansiedade, devida a época de exames.

Comecei por fazer uma série de questões, se tal já era normal de acontecer quando em situações de *stress*, se a dificuldade era em adormecer, ou se existiam despertares noturnos. O utente responde que o problema está em adormecer, devido à pressão que sente dos exames. Questionei também se estaria a tomar algum multivitamínico, onde este me informa que estaria a tomar Absorvit Smart ExtraForte[®] 2 vezes ao dia. Posto isto, aconselhei que a toma do suplemento Absorvit Smart ExtraForte[®] passa-se a ser única e logo após o pequeno-almoço, suspendendo a toma da tarde (5). Aconselhei também o Stressil Noite[®], composto por melatonina (um indutor do sono), valeriana, camomila, passiflora e lúpulo, todos eles dotados de propriedades sedativas e relaxantes (6). Recomendei a toma antes de dormir, e a preservação de uma rotina de sono, bem como exercícios de controlo de respiração que poderiam ajudar a acalmar.

5.3. Caso Prático III- Rinite alérgica sazonal

Utente adulto dirigiu-se à farmácia com as seguintes queixas: prurido nasal, corrimento nasal constante (rinorreia), espirros e congestão nasal. Queixas que persistiam há 5 dias consecutivos sem tomar até então qualquer tipo de medicação.

Tentei então perceber se o utente teria uma rinite alérgica diagnosticada, ao qual me responde que não, mas que na altura da primavera sentia o mesmo. Questionei também se tinha febre, dores no corpo, asma, falta de ar, tosse, dor de cabeça. A todas as questões colocadas o utente respondeu que não.

Assim descartando uma possível gripe ou constipação, percebi que poderíamos estar na presença de uma rinite alérgica sazonal. Acabei por sugerir a utilização de um anti-histamínico oral, Cetirizina, medicamento de venda livre indicado para o alívio de sintomas nasais e oculares de rinite alérgica. Alertei para a toma única diária e de preferência à noite pois poderá causar sonolência (7). A par disto sugeri também o uso de um descongestionante nasal, Vibrocil Anti-Alergias[®], composto por propionato de fluticasona, um glicocorticoide usado para tratar sintomas alérgicos nasais (8).

No caso de persistência dos sintomas o utente foi alertado para a realização de uma consulta médica.

5.4. Caso Prático IV- Contraceção hormonal de emergência

Uma utente com cerca de 20 anos dirigiu-se à farmácia para adquirir a pílula do dia seguinte, contraceção hormonal de emergência (COE), tendo como objetivo evitar uma gravidez indesejada.

Iniciei então uma série de questões, “Há quanto tempo teria sido a relação sexual, se há menos de 72 horas”, “se fazia algum outro método contraceptivo”, ao qual a utente me responde que a relação teria ocorrido na noite anterior, e que tomava Belara[®]. Estando então na presença de uma contraceção hormonal diária a utente alertou para o facto de se ter esquecido da toma no dia anterior e daí o seu receio (9).

No sentido de melhor perceber a necessidade ou não da toma questionei em que semana do ciclo menstrual se encontrava, respondendo que estaria na primeira. Questionei também se teria problemas de saúde, se já era habitual esquecer tomas, se tomava outro tipo de medicação, sendo todas elas respostas negativas.

Visto o risco de desenvolvimento de uma gravidez indesejada aliada ao facto de estar na primeira semana, aconselhei à utilização de COE, cedendo o Norlevo[®] (1,5 mg de levonorgestrel) (10).

Informei que se trata de um medicamento de toma única e que esta deve ser realizada o mais rápido possível, alertando também para possíveis efeitos secundários como: perturbações menstruais; náuseas; vômitos; dor de cabeça; diarreia.

Em caso de vômitos ou diarreia nas primeiras duas horas precedentes à toma, esta deve ser repetida pois pode não ter ocorrido a devida absorção do fármaco.

Salientei que o COE não substitui um método contraceptivo de uso regular, não prevenindo também a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, sendo importante o uso de um método contraceptivo barreira, uma vez que a utente toma a Belara[®], recomendei que o continuasse a fazer, procedendo à administração de forma correta.

5.5. Caso Prático V- Diarreia aguda

Um utente do sexo masculino com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de episódios de diarreia, e que estes teriam tido início no dia anterior. Alegando que não conseguia parar de ir à casa-de-banho e teria de ir trabalhar, solicitando uma solução rápida.

Iniciei então uma série de questões: se tinha febre, se as fezes apresentavam sangue, se existiam patologias e se sim quais, se estaria presente alguma intolerância alimentar, se teria viajado nos últimos tempos, e se em casa mais alguém estaria na mesma situação. A todas as questões colocadas o utente respondeu que não.

Posto isto indiquei a toma de modificador da motilidade intestinal o Imodium Rapid[®] (2 mg de Loperamida), na seguinte posologia: 2 comprimidos numa dose inicial, e 1 após cada dejeção diarreica, no máximo poderia fazer 8 comprimidos diários. Relembrando que o medicamento só pode ser usado em situações pontuais (11).

Para além disto aconselhei também a toma de UL-250[®] (250 mg de células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*), um probiótico eficaz na reposição da flora intestinal (12). A par de algumas medidas não farmacológicas como: beber muita água, ter em atenção o tipo de alimentos ingeridos, por fim alertei para o caso de não haver melhorias seria necessário consultar um médico.

6. Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária faz parte do programa de Ciências Farmacêuticas e é uma etapa fulcral para que possa haver uma correta transição do estudante para o profissional de saúde.

Este estágio permitiu-me aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos, ampliá-los e consolidá-los, sou apologista que com a prática se aprende imenso, toda a

orientação e supervisão foram essenciais, só tendo a agradecer à Farmácia dos Olivais e a toda a equipa.

Durante os quatro meses de estágio fui sempre sendo colocada à prova desenvolvendo também o meu sentido crítico, a minha autonomia e responsabilidades.

Após o término do estágio afirmo que o papel do farmacêutico vai muito além do ato de dispensa de medicamentos. O contacto com os utentes, o resolver de situações, o diagnóstico por vezes feito, a ajuda prestada, a educação farmacoterapêutica, são tudo questões necessárias com grande responsabilidade profissional. O farmacêutico tem um papel ativo no uso racional do medicamento.

Termino agradecendo mais uma vez a toda a equipa, sem eles nada disto teria sido possível, a integração foi algo que prezo.

Referências

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmaciacomunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. Diário da República: Série I, n.º 144 (2015). Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/file/a/6987958>
3. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Fosfomicina Monuril®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
4. ADVANCIS - **Advancis UriTabs®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://www.pharmascalabis.com.pt/store/advancis-uritabs/>
5. ABSORVIT - **Absorvit Smart ExtraForte®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://www.absorvit.com/produtos/tonicos-cerebrais/smart-extra-forte/>
6. SILFARMA - **Stressil Noite®** (Acedido a 1 de agosto de 2022) Disponível na Internet: <https://silfarmaplus.pt/produto/stressil-noite/>
7. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Cetirizina Aurobindo MG** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Vibrocil Anti-Alergias®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Belara®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
10. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Norlevo®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
11. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Imodium Rapid®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

12. INFARMED I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: UL-250®** (Acedido a 1 de agosto de 2022). Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Parte III

**"Subprodutos da biomassa de *Vitis vinífera* com potencial valor para
suplementação alimentar e produtos de saúde"**

Sob orientação do Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro

Abreviaturas

AGSE (*Activated Grape Seed Extract*) Extrato de semente de uva ativado

CE Comissão Europeia

COX Cicloxigenase

CRO Crocina

DEJ Junção dérmica-epidérmica

E-AGSE (*Encapsulated Activated Grape Seed Extract*) Extrato de semente de uva ativado, encapsulado)

EMA Agência Europeia do Medicamento

GES (*Grape Seed Extract*) Extrato de semente de uva

MCF-7 Linha de células cancerígenas da mama humana

PGE2 Prostaglandina 2

PHEN Fenitoína

PP2A Fosfatase Proteica 2A

QUER Quercetina

RL Radicais Livres

ROS Espécies Reativas de Oxigénio

RSV Resveratrol

Resumo

O Homem utiliza plantas e/ou compostos delas derivados há vários séculos, para diversos fins, entre eles, o tratamento de diversas patologias tirando partido das propriedades biológicas dos compostos que as constituem. Utilização essa positiva a vários níveis, pois consegue-se aliar a diminuição dos resíduos gerados pela transformação da uva em vinho, diminuição do impacto ambiental, com a transformação em novos produtos com potencial benefício para a saúde pública.

Com o decorrer dos anos o interesse pelos compostos de origem natural tem aumentado, quer pela maior preocupação ambiental por parte da população, quer pela ineficácia de outros tipos de tratamentos, bem como pelos efeitos secundários a estes associados. É vasta a gama de produtos que se podem obter destes compostos bioativos, nomeadamente produtos farmacêuticos, cosméticos e alimentares.

É ampla a utilização testemunhada da videira como matéria-prima vegetal, daí ter sido eleita para o foco desta monografia.

O estudo presente visa avaliar as propriedades dos compostos fenólicos que constituem os subprodutos da *Vitis vinífera*, mais especificamente as antocianinas, o resveratrol e os presentes nas folhas e no óleo da grainha da uva, culminando no potencial uso destes como ingredientes para fins farmacêuticos.

Este foi suportado por uma revisão da literatura recolhida em bases de dados como o PubMed, Science Direct e Web of Science.

Os resíduos da indústria vinícola e os seus subprodutos são ricos em compostos bioativos, cujos principais benefícios foram descritos neste estudo.

Conclui-se que os subprodutos da videira se traduzem numa mais-valia para o ser humano, devido principalmente à capacidade antioxidante, cardioprotetora, entre outros, dos seus constituintes.

Palavras-chave: *Vitis vinífera*, compostos fenólicos, antocianinas, resveratrol, óleo da grainha da uva, antioxidante.

Abstract

Man has been using plants and/or compounds derived from them for centuries for various purposes, including the treatment of various diseases by taking advantage of the biological properties of their compounds. This use is positive at several levels, because it is possible to combine the reduction of waste generated by the transformation of grapes into wine, reduction of environmental impact, with the transformation into new products with potential benefits to public health.

Over the years the interest in compounds of natural origin has increased, both because of the population's greater environmental concern and the ineffectiveness of other types of treatments, as well as the side effects associated with them. A wide range of products can be obtained from these bioactive compounds, including pharmaceutical, cosmetic and food products.

The witnessed use of grapevine as a plant raw material is wide, hence it was chosen for the focus of this monograph.

The present study aims to evaluate the properties of the phenolic compounds that constitute the by-products of *Vitis vinifera*, specifically anthocyanins, resveratrol, and those present in the leaves and grape seed oil, culminating in their potential use as ingredients for pharmaceutical purposes.

This was supported by a review of the literature collected from databases such as PubMed, Science Direct and Web of Science.

Wine industry waste and by-products are rich in bioactive compounds, the main benefits of which have been described in this study.

It is concluded that the by-products of the grapevine translate into an added value for the human being, mainly due to the antioxidant and cardioprotective capacity, among others, of their constituents.

Keywords: *Vitis vinifera*, phenolic compounds, anthocyanins, resveratrol, grape seed oil, antioxidant.

I. Introdução

A videira (*Vitis vinífera*) é uma das espécies vegetais mais cultivadas, ocupando, em 2020, cerca de 7 milhões de hectares (FAOSTAT, 2022) a maioria dedicados à vinicultura. Grande parte dos trabalhos sobre a videira concentra a sua atenção no vinho ou no seu principal subproduto, o bagaço de uva. No entanto, outros subprodutos como as folhas da videira constituem uma matriz importante com potencial valor para a suplementação alimentar e produtos de saúde (Fernandes *et al.*, 2013).

Taxonomicamente, a *Vitis vinífera* é classificada no grupo das Cormófitas, género *Vitis*, família *Vitaceae*, ordem *Rhamnales*, classe *Dicotyledoneae*, divisão *Spermatophyta*, subdivisão *Angiosperma*, filo *Terebintales-Rubiales* (Camargo *et al.*, 2010; Burin *et al.*, 2014).

Como ilustra a Figura 1, a Europa é a principal região de cultivo e de produção de vinho, sendo França, Itália e Espanha os três países que lideram a produção europeia.

QUOTA DE PRODUÇÃO DE VINHO POR REGIÃO

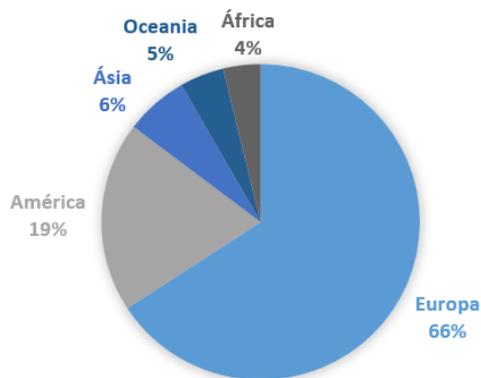


Figura 1 - Produção Mundial de vinho, Adaptado de Foostat, (2022)

A vinificação origina, também, subprodutos orgânicos, como o bagaço, o engaço (ráquis), as grainhas e as borras, ricas em ácido tartárico.

O engaço, representa 3 a 9% da massa do cacho, é um subproduto com elevado potencial de valorização pela quantidade que representa e pelos compostos e substâncias que contem: polifenóis, resinas, minerais, etc. (Boulton *et al.*, 2002; Andersen & Markham, 2006; Georgiev *et al.*, 2014). Os polifenóis, principalmente as antocianinas, os estilbenos polihidroxilados como o resveratrol, e até o óleo da grainha, têm vindo a ser investigados devido ao seu potencial na prevenção de doenças e promoção da saúde (Averilla *et al.*, 2019).

A oportunidade de aproveitamento dos subprodutos da vinificação acompanhada por inovação em processos e tecnologias de extração e purificação acrescenta novos valores ao

setor da vitivinicultura e gera oportunidades para o desenvolvimento de produtos de consumo de valor acrescentado.

2. Anatomia e Morfologia da *Vitis vinífera*

Fazem parte da família *Vitaceae* 11 géneros e mais de 450 espécies. Dentro destes géneros o mais importante é o género *Vitis*, o qual compreende 60 espécies, salientando duas com maior interesse económico: *Vitis labrusca* L.- videiras americanas e *Vitis vinifera* L. - videiras viníferas (europeias) (Fernandes *et al.*, 2013).

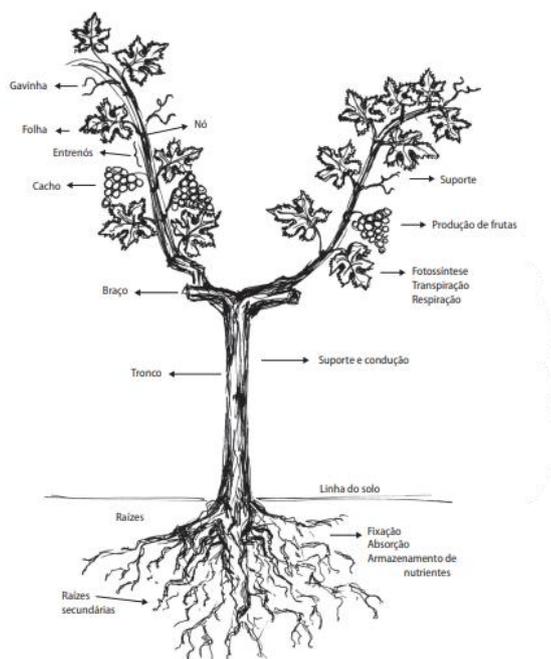


Figura 2- Partes da videira e funções, Adaptado de E Giovannini, (2008)

Anatomia da videira

- **Raiz:** parte subterrânea que permite a fixação da planta ao solo, responsável pela assimilação de água e nutrientes inorgânicos (E Giovannini, 2008).
- **Tronco:** designado também de caule ou cepa, permite o sustento dos ramos, folhas, flores e frutos. Tem ainda a função de conduzir os nutrientes, minerais e água para as folhas e restantes partes aéreas (E Giovannini, 2008).
- **Gemas:** ponto onde surgem as partes aéreas da videira, é a partir daí que se inicia a brotação (E Giovannini, 2008).
- **Ramos e brotos:** são inicialmente herbáceos, após o amadurecimento estes passam a designar-se por sarmentos (BRAVO. (Pedro) e Duarte de Oliveira, 1974).

- Folhas: as folhas apresentam características bastante distintas dependendo da espécie, constituídas pelo limbo, pecíolo, e pelos estomas, estes últimos responsáveis pelas trocas gasosas, necessárias aos processos de respiração, fotossíntese e transpiração (Michael G. Mullins, Alain Bouquet, Larry E. Williams, 1992).
- Gavinhas: desenvolvem-se nos nós dos sarmentos, na zona oposta às folhas (E Giovannini, 2008).

2.1. Valorização da biomassa

A União Europeia incentiva à valorização dos subprodutos, tendo em vista a obtenção de produtos de valor acrescentado e a redução dos resíduos, promovendo uma agricultura com economia circular.

Durante o manuseamento e processamento de frutos, cereais e vegetais são produzidos resíduos agroalimentares, resíduos esses constituídos ainda por uma parte significativa de material vegetal e dos seus principais constituintes (Henriques & Pereira, 2020). Os mesmos autores referem que diferentes compostos de valor acrescentado podem ser encontrados em grande parte destes resíduos, sendo o caso dos subprodutos resultantes da produção de vinho.

A indústria do vinho tem alguns pontos críticos nas diversas etapas do processo de produção com potencial impacto ambiental negativo: na cultura da vinha, pelo uso de pesticidas, fertilizantes, recursos hídricos e combustível; na embalagem, pelo material usado, desde garrafas de vidro a rótulos de papel; na vinificação, pela energia usada, água consumida, águas residuais, aditivos, como o dióxido de enxofre e de sódio e pelos resíduos orgânicos como o bagaço de uva, etc. (Amienyo *et al.*, 2014; Christ & Burritt, 2013). É neste último ponto que é relevante a valorização dos subprodutos, sendo importante a sua integração na prática vitivinícola para diminuição de riscos humanos, impacto ambiental, redução de custos e incorporação de valor pela transformação em novos produtos (Castillo-Vergara *et al.*, 2015).

Nesta perspetiva, proteínas, fibras, polissacarídeos e outros produtos do metabolismo secundário vegetal podem constituir importantes reservas para valorização em diversos sectores industriais, entre eles o alimentar, o farmacêutico e o da cosmética.

Na indústria alimentar surge o conceito de suplemento alimentar, é definido pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária de acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015 como um género alimentício sob a forma de um produto pré-embalado, tendo por fim complementar e/ou suplementar um determinado regime alimentar normal, não devendo substituir um regime alimentar variado. Devido ao vasto leque de substâncias, nutrientes e outros

ingredientes como: minerais; vitaminas; ácidos gordos e aminoácidos, estes destacam-se dado os vários benefícios que demonstram na área da saúde.

2.1.1. Compostos fenólicos

2.1.1.1. Estrutura e propriedades físico-químicas

Os compostos fenólicos são um dos mais extensos e importantes grupos de metabolitos vegetais, com grande diversidade de estruturas e de funções. São sintetizados durante o desenvolvimento da planta como resposta a vários estímulos, como é caso da exposição à radiação UV, situações de *stress* entre outras (Haminiuk *et al.*, 2012).

Como o nome indica, a estrutura dos compostos fenólicos pressupõe um anel aromático mono- ou poli-hidroxilado. Este tipo de estruturas pode integrar, desde compostos simples (monofenólicos) até polímeros polifenólicos que se classificam de acordo com o número de anéis e seus substituintes (Beres *et al.*, 2017).

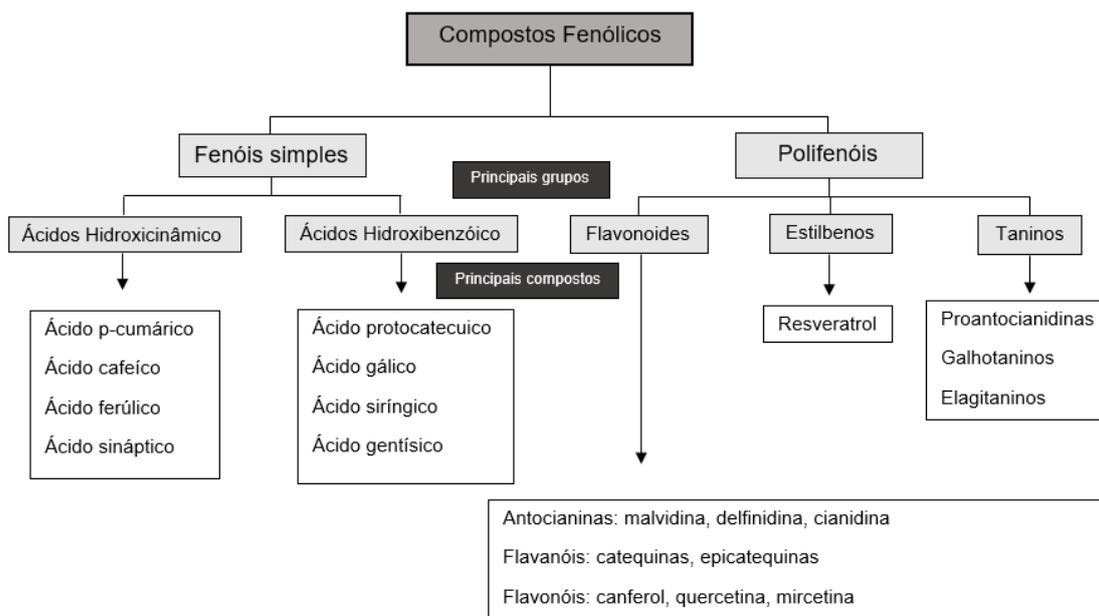


Figura 3- Principais compostos fenólicos encontrados no bagaço da uva, Adaptado de Beres *et al.*, (2017)

Tanto na uva quanto no vinho se reconhecem compostos dos principais grupos de compostos fenólicos: taninos, flavonóides, ácidos fenólicos e estilbenos, como os exemplos da Figura 3. Dentro do grupo dos ácidos fenólicos (fenóis simples), encontramos os ácidos hidroxicinâmicos e os hidroxibenzóicos, compostos por um único anel aromático, caracterizados pelo grupo funcional carboxílico, que lhes confere caráter ácido (Beres *et al.*, 2017).

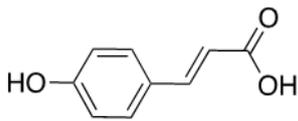


Figura 4- Estrutura do ácido hidroxicinâmico

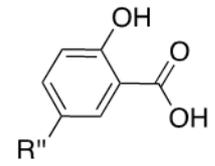
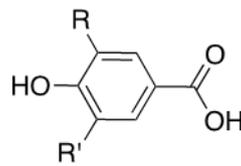


Figura 5- Estrutura geral dos derivados do ácido hidroxibenzoico

Com o esqueleto C6-C3, reconhecem-se os ácidos hidroxicinâmicos, fazendo parte destes o ácido *p*-cumárico, o cafeico, o ferúlico e o sinático (Figura 6).

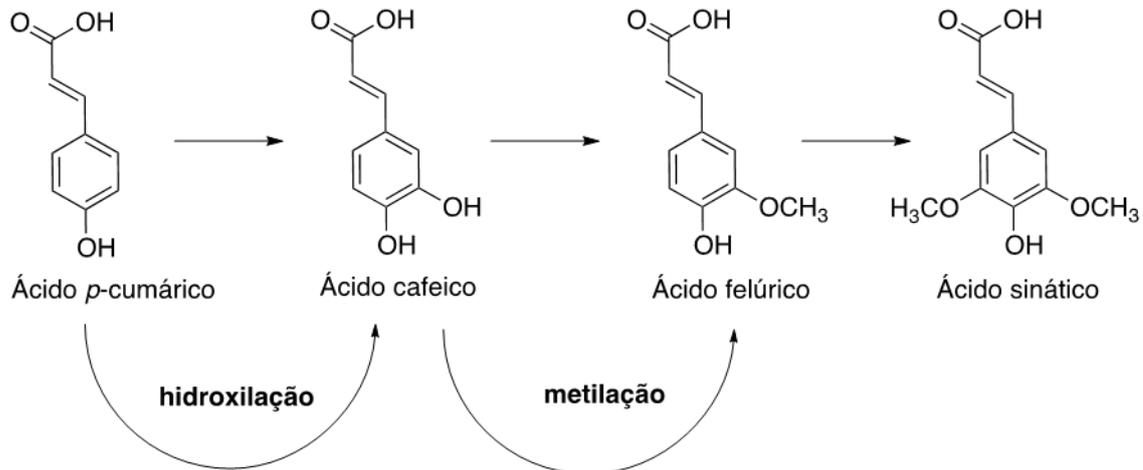


Figura 6- Biossíntese de ácidos fenólicos, Adaptado de Zhaoe Moghadasian, (2008)

Por sua vez, os ácidos hidroxibenzoicos, tais como o ácido gálico, protocatéquico, siríngico e gentísico, têm esqueleto C6-C1, estes ocorrem principalmente na forma de ésteres (Haminiuk *et al.*, 2012).

O segundo grande grupo de compostos fenólicos são os flavonóides, formados por dois anéis (A e B) que se encontram ligados por três carbonos, normalmente em anel heterocíclico oxigenado, denominado de anel C (Figura 7).

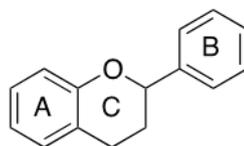


Figura 7- Estrutura base dos flavonóides

As diferenças na estrutura e substituições deste anel C estabelecem diversas categorias dos flavonóides (Figura 8), nomeadamente, flavonóis (quercetina, canferol e miricetina), flavonas (luteolina e apigenina), flavanóis (catequinas, epicatequina, epigalhocatequina e epicatequina galhato), flavanonas (naringenina), antocianidinas ou isoflavonas (genisteína, daidzeína, diidrodaidzeína e equol), (Yang & Xiao, 2013).

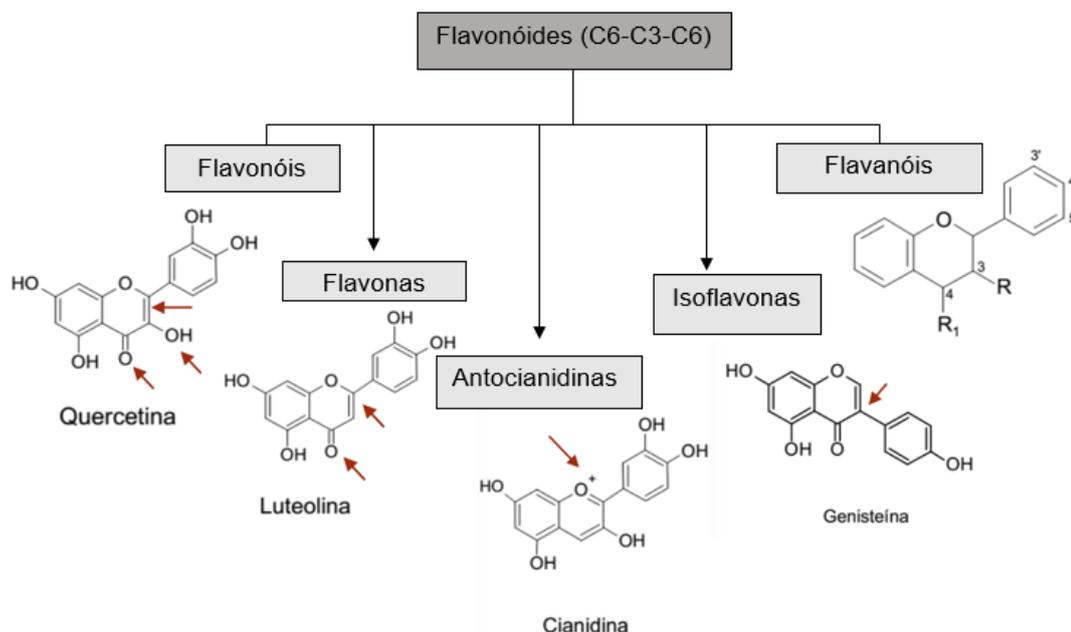


Figura 8- Subclasses dos Flavonóides

Estes compostos, que podem ou não ocorrer sob a forma de heterósidos são encontrados nos frutos e reconhecidos como antioxidantes naturais (Haminiuk *et al.*, 2012). Estão associados à copigmentação, atribuindo desta forma uma estabilidade à cor conferida pelas antocianinas, produzidas durante o amadurecimento, são pigmentos responsáveis pela coloração, não manifestando qualquer tipo de toxicidade, desta forma tornam-se atrativas uma vez que podem ser usadas como substitutos naturais de pigmentos e antioxidantes sintéticos, estes compostos sofrem alterações químicas decorrente da exposição a vários fatores como luz, temperatura, oxigénio, pH, solventes e iões metálicos (Beres *et al.*, 2017).

Dentro dos polifenóis para além do grande grupo dos flavonóides encontramos também os taninos e ainda os estilbenos. Os taninos são a terceira classe mais relevante na composição dos frutos, estes são polímeros polifenólicos adstringentes de massa molecular elevada, solúveis em água, com capacidade de precipitarem proteínas e com diversas atividades biológicas (Haminiuk *et al.*, 2012).

A classe dos taninos subdivide-se em várias subclasses como ilustra a Figura 9.

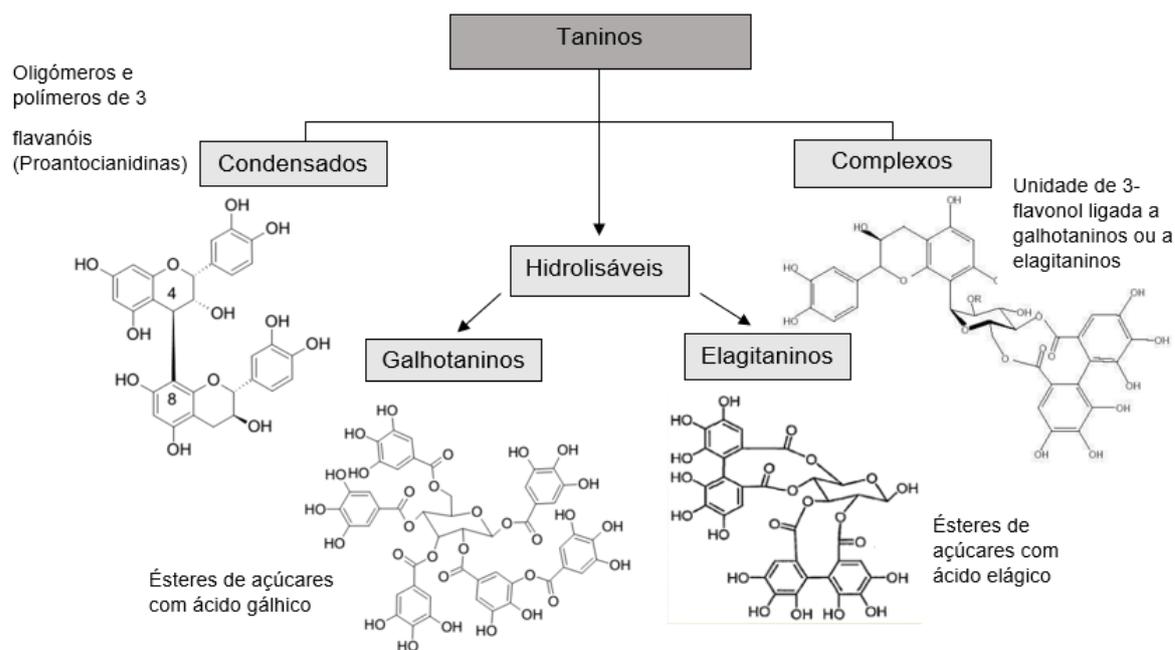


Figura 9- Subclasses dos taninos

Os taninos hidrolisáveis são derivados glicosilados do ácido gálico, galhotaninos (ésteres poligalhoílicos de uma ose, normalmente a glucose) e os elagitaninos (quando há oxidação de grupos galhoil complementares com estabelecimento de uma ligação entre carbonos dos dois grupos). Os taninos condensados (proantocianidinas), são oligómeros ou polímeros de flavanóis (sem carbonilo em C4). Por fim, os taninos complexos, possuem uma unidade 3-flavanol ligada a uma unidade glicosilada de um galhotanino ou elagitanino.

Por último os estilbenos são compostos fenólicos que apresentam estruturalmente dois anéis aromáticos ligados por uma ponte de eteno (Figura 10) (Yang & Xiao, 2013).

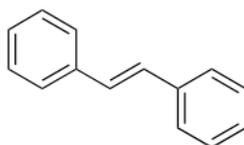


Figura 10- Estrutura base dos estilbenos

Na fisiologia vegetal são fitoalexinas, ou seja, são biossintetizados em resposta a estímulos de *stress* biótico ou abiótico enquanto mediadores de defesa e adaptação. O principal estilbeno já identificado é o resveratrol cuja quantidade depende do estágio de maturação da uva e da própria casta (Beres *et al.*, 2017).

Os compostos fenólicos encontram-se distribuídos pelas diversas partes que constituem a videira, tal como demonstra a Tabela I, estando principalmente presentes no ritidoma, no caule, na folha e na semente. Na uva estão presentes cerca de 10% ou menos dos compostos totais extraíveis, 60-70% nas sementes e 28-35% na casca (Beres *et al.*, 2017).

Tabela 1- Compostos fenólicos em diferentes partes da videira. Adaptado de Xia et al., (2010)

Parte da videira	Compostos fenólicos que a constituem
Semente	Ácido gálico, (+)-catequina, epicatequina, procianidina dimérica, Proantocianidinas
Película do fruto	Proantocianidinas, ácido elágico, miricetina, quercetina, canferol, trans-resveratrol
Folha	Miricetina, canferol, quercetina, ácido gálico, ácido elágico
Ritidoma do Tronco	Rutina, quercetina 3-O-glicuronídeo, trans-resveratrol, astilbina

2.1.1.2. Propriedades Biológicas

Os polifenóis são compostos que ocorrem naturalmente e que se encontram em grande parte das frutas, legumes, cereais e bebidas. Estudos epidemiológicos e metanálises associadas sugerem que o consumo a longo prazo de dietas ricas em polifenóis vegetais oferece alguma proteção contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, osteoporose e doenças neurodegenerativas (Graf et al., 2005; Arts & Hollman, 2005). Por conseguinte, os polifenóis têm sido objeto de crescente interesse científico devido aos seus possíveis efeitos benéficos na saúde humana. Os compostos orgânicos encontrados em abundância nas plantas tornaram-se um campo de interesse emergente na nutrição nas últimas décadas (Cory et al., 2018).

Ação sobre microrganismos - os polifenóis vegetais têm um papel ativo na promoção do crescimento da microbiota. Ainda que sejam limitados os dados referentes a esta ação, alguns estudos desenvolvidos sustentam os benefícios na saúde intestinal, imunidade e saúde metabólica associadas ao consumo destes compostos. Um estudo realizado em ratos com utilização de extrato de bagaço de uva mostrou implicação no desenvolvimento da microbiota intestinal após administração a longo prazo (Chacar et al., 2018).

Estes compostos também apresentam potencial de atividade antifúngica, antiviral e antibacteriana. Vários estudos desenvolvidos nesta área demonstram o poder de inibição sobre várias espécies de bactérias e fungos tais como, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, algumas com relevância enquanto contaminantes alimentares, tal como a *Salmonella typhimurium* e *Listeria monocytogenes* (Xia et al., 2010). Os autores Vaquero et al. (2007) concluíram no seu estudo que o ácido cafeico, a rutina e a quercetina apresentam uma elevada ação inibitória sobre a *Listeria monocytogenes* (Rodríguez Vaquero et al., 2007).

Devido à sua ação antibacteriana surge o interesse pelo uso dos compostos fenólicos na área alimentar, sendo usados na preservação de alimentos, como conservantes e agentes

antimicrobianos, melhorando a segurança dos produtos alimentícios para consumo humano (Xia *et al.*, 2010).

Efeito antioxidante - os ataques e danos causados pelos radicais livres nas células humanas conduzem ao longo dos anos ao aparecimento de diversas patologias. Assim é importante proteger as células, o organismo humano produz antioxidantes endógenos para este efeito no entanto muitas das vezes não são suficientes sendo importante recorrer ao uso de promotores de antioxidação exógenos fornecidos pela dieta, como é o caso dos subprodutos da videira (Yoo *et al.*, 2010).

As uvas são um dos frutos mais consumidos em todo o mundo. Para além de ser uma fonte de vitaminas e fibras, a sua pele e sementes são ricas em polifenóis especificamente proantocianidinas, que podem ser utilizadas como ingrediente funcional para tratar vários problemas de saúde, pois têm a capacidade de estimular bioprocessos naturais do corpo. No seu artigo de revisão sistemática, Gupta *et al.*, (2020) descrevem as várias dimensões farmacológicas da uva, particularmente de produtos alimentares feitos de extratos de sementes, verificando que diferentes estudos experimentais apoiam as qualidades benéficas para a saúde. Ficou provado que o extrato de grainha de uva é rico em proantocianidina com efeitos benéficos em condições patológicas, por exemplo, inflamação, doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, cancro, úlcera péptica, infeções microbianas, entre outras, apresentando assim potencial para complementar medicamentos atualmente utilizados no tratamento de doenças, facto que se deve sobretudo à capacidade antioxidante deste extrato (Gupta *et al.*, 2020).

Recorrendo a diferentes métodos, vários autores determinaram a capacidade antioxidante dos compostos fenólicos como ilustrado na Tabela 2.

Tabela 2- Capacidade antioxidante de alguns extratos do vinho e da videira, Adaptado de (Xia *et al.*, 2010)

Extrato	TEAC	FRAP	DPPH	ORAC	Referência
Bagaço de uva	0,91 g/L (EC50)	-	0,20 g/L (EC50) a	-	Brand-williams <i>et al.</i> , (1995)
Sementa inteira	76,3 mol TE/100 g	58,04 mol TE/100 g	-	-	Maier <i>et al.</i> , (2007)
Polpa de uva	2,4 µmol TE/g	-	-	-	Pastrana-Bonilla <i>et al.</i> , (2003)
Vinho de uva	-	8,8 µmol TE/g	22,9 para 26,7 µmol TE/g	-	Hogan <i>et al.</i> , (2009)

TE – equivalentes de Trolox; TEAC- capacidade antioxidante em equivalentes de trolox; FRAP- ensaio de poder antioxidante redutor do ferro; DPPH- ensaio baseado na captação do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila; ORAC- ensaio da capacidade de absorção de radicais de oxigênio.

Em suma, o poder antioxidante dos compostos fenólicos baseia-se na capacidade de proteção das células do organismo contra o *stress* oxidativo, através da captação e eliminação de radicais livres, quelação de íons metálicos, inibição da oxidação lipídica, diminuição da formação de hidroperóxidos, degradação de proteínas, entre outros (Yu & Ahmedna, 2013).

Ação anti-inflamatória - a inflamação ou processo inflamatório surge como resposta do organismo a uma situação de lesão celular ou tecidual. Na zona inflamada há um aumento do fluxo sanguíneo e de líquidos corporais, ocorre um aumento no número de células provenientes do sistema imunológico (linfócitos, macrófagos, leucócitos), com presença de dor localizada. Este processo é um mecanismo de defesa do organismo a determinada agressão que comprometa a integridade do mesmo. Panico *et al.*, (2006) desenvolveram um estudo para avaliar os efeitos de extratos de vinho em culturas de condrócitos humanos onde, por meio da determinação da viabilidade celular e da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), de óxido nítrico e prostaglandina 2 (PGE2) (substâncias mediadoras de processos inflamatórios crônicos), concluíram que havia uma diminuição na concentração destes mediadores inflamatórios demonstrando, o efeito anti-inflamatório quando testado *in vitro* (Panico *et al.*, 2006).

Também Dohadwala & Vita (2009) estudaram a atividade anti-inflamatória dos compostos fenólicos, atividade essa conseguida pela inibição de citocinas inflamatórias, como é o caso da interleucina- 1-beta (IL-1 β) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), estando estas associadas a outros fatores inflamatórios, como PGE2, óxido nítrico e ROS, participando ativamente na formação e desenvolvimento da inflamação (Dohadwala & Vita, 2009).

Efeito citotóxico - são várias as evidências que têm surgido ao longo dos anos que sustentam que os extratos de uva e os seus subprodutos possuem efeito citotóxico em estudos *in vitro* (Tabela 3).

Tabela 3- Efeitos citotóxicos dos polifenóis das uvas, Adaptado de Xia et al., (2010)

Polifenóis	Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Proantocianidinas	Linha celular do carcinoma mamário do rato	Inibição das metástases do cancro da mama.	Mantena et al., (2006)
Antocianidinas	Linhas celulares do cancro do cólon	Indução do aumento da fragmentação do ADN, Reparação e proteção da integridade do ADN genómico e retardamento do crescimento dos vasos sanguíneos em alguns tumores.	Shih et al., (2007) Yi et al., (2005) Bagchi et al., (2004)
Catequinas	Linha celular do cancro da mama humano	Diminuição da viabilidade e proliferação celular com extrato de catequinas das sementes de uvas.	Faria et al., (2006)

No seu estudo, Farajnia et al. (2017) avaliaram a capacidade antioxidante e o efeito citotóxico do extrato de semente de uva (GSE), da crocina (CRO) e da fenitoína (PHEN), numa linha de células cancerígenas da mama humana (MCF-7). Foram preparados extratos metanólicos dos três agentes mencionados e a sua atividade antioxidante foi avaliada pelo método difenil-1-picrilhidrazil, utilizando quercetina (QUER) como controlo positivo. O ensaio de 3 (4, 5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil brometo de tetrazólio (MTT) foi utilizado para avaliar o efeito citotóxico dos extratos na linha celular *Michigan Cancer Foundation-7MCF-7*, com recurso ao cloridrato de doxorubicina como controlo positivo. Os resultados revelam uma maior atividade citotóxica através da utilização de GSE em comparação com CRO e PHEN. Além disso, foi encontrada uma correlação significativa entre a atividade antioxidante e os efeitos citotóxicos destes agentes, tendo o GSE maior capacidade antioxidante e efeito citotóxico em comparação com o CRO e PHEN (Farajnia et al., 2017).

Ação antienvelhecimento - com o passar do tempo as células da pele humana vão perdendo a capacidade de reparar danos no DNA. O envelhecimento da pele é um processo natural complexo que envolve também a quebra das fibras de colagénio e elastina, fibras responsáveis pela integridade da matriz extracelular. Uma degradação excessiva da matriz extracelular gera o enrugamento da pele, devido a múltiplos fatores que estimulam a ação das proteases (colagenases e elastases) (Averilla et al., 2019). Apesar do envelhecimento da pele ser um processo natural são vários os fatores que contribuem para este e outros problemas de pele, tanto intrínsecos como extrínsecos. Poluição, radiação UVA (315-400nm), UVB (280-315nm), infravermelho, luz visível, temperatura, estilo de vida, radiação ionizante e temperaturas

extremas (quente ou frio), são alguns exemplos de fatores externos que influenciam o envelhecimento da pele (Dresch *et al.*, 2018).

Estudos desenvolvidos a partir de formulações cosméticas contendo polifenóis na sua composição demonstraram efeito na ação das proteases, ação inibitória contra a colagenase demonstrando a adequação dos extratos em formulações cosméticas tópicas (Mohd Maidin *et al.*, 2018; F. Maluf *et al.*, 2018).

A fosfatase proteica 2A (PP2A) é uma proteína reguladora principal, que desempenha um papel importante na identificação do *stress* oxidativo. Um novo extrato de semente de uva denominado de *Activated Grape Seed Extract* (AGSE), enriquecido com flavonóides ativadores de PP2A, foi desenvolvido, este demonstrou ter atividade anti-inflamatória e antioxidante (Tao *et al.*, 2021). Tendo por base estas evidências, os mesmos autores realizaram um estudo no qual desenvolveram uma nova fórmula do AGSE, possibilitando a sua utilização sobre a pele humana. Utilizaram microencapsulação, formando o E-AGSE, extrato encapsulado do AGSE. De forma a determinarem os níveis de expressão dos marcadores de envelhecimento e de junção dérmica-epidérmica (DEJ) foram utilizados fibroblastos dérmicos humanos e queratinócitos epidérmicos. O EpiDerm™ (modelo 3D da pele humana) foi irradiado por UVB para avaliar os efeitos contra a libertação de citocinas, danos no ADN e apoptose, após os tecidos serem pré-tratados com E-AGSE. O estudo demonstrou que o E-AGSE inibe a desmetilação do PP2A, e os marcadores de junção dérmica-epidérmica (DEJ), protegem contra os danos no ADN induzidos por UVB, reduz a inflamação e promove filagrina *in vitro*, exibindo desta forma um efeito protetor de barreira cutânea. Além disso, o E-AGSE reduz a produção de melanina através da inibição da tirosinase. A avaliação clínica do E-AGSE mostrou uma redução do aparecimento de rugas, maior luminosidade da pele e aumentou a hidratação. Em suma E-AGSE é uma nova fórmula de extrato de semente de uva enriquecida para ativação de flavonóides PP2A que são clinicamente eficazes em pele sensível, proporcionando vários benefícios (Tao *et al.*, 2021).

Ação cardioprotetora - o efeito cardioprotetor observado através da ingestão de extratos de uva, deve-se sobretudo às quantidades significativas de flavonóides (flavanóis, taninos e flavonóis) e não flavanóides (ácidos hidroxicinâmicos, hidroxibenzóicos, estilbenos e análogos de feniletanol) que estes extratos contêm (Averilla *et al.*, 2019). Estes são facilmente absorvidos, ligando-se posteriormente às lipoproteínas de baixa densidade (LDL), protegendo-as da oxidação, oxidação essa que não sendo evitada irá contribuir para o aparecimento da aterosclerose (Xia *et al.*, 2010; Yoo *et al.*, 2010).

São vários os mecanismos envolvidos na cardioproteção, um deles é a inibição da agregação plaquetária, efeito inibitório produzido pelos fenólicos da uva, este foi demonstrado em animais e humanos, por Bagchi *et al.*, (1998), onde o extrato de semente de uva rico em proantocianidinas, ácido gálico, catequina, epicatequina e procianidina dimérica, evidência efeitos protetores mais elevados do que a vitamina E ou C sozinhas, para além de neutralizar a produção de radicais livres em macrófagos peritoneais de rato (Bagchi *et al.*, 1998; Yang & Xiao, 2013).

Um outro estudo realizado em ratos hipertensos, aquando da administração de pele de uva por via oral, fazendo parte da sua composição as proantocianidinas, ácido elágico, miricetina, quercetina, canferol e trans-resveratrol, salienta um aumento da atividade antioxidante no plasma, tendo sido observada uma diminuição da pressão arterial diastólica e sistólica, promovendo uma redução dos danos de isquemia/reperfusão nestes ratos (Çetin, Sađdýç, 2009).

É em relação às atividades supracitadas que surge o interesse pelos possíveis benefícios que acarretam os compostos fenólicos, principalmente dos flavonóides na diminuição da progressão e incidência de doenças não transmissíveis, são vários os dados epidemiológicos, trabalhos com animais e culturas de células que comprovam estes benefícios (Yang & Xiao, 2013). No entanto, a maioria desses compostos fenólicos surgem como derivados glicosilados em plantas e animais, sofrem alterações enzimáticas no organismo humano, ao longo do aparelho digestivo. Em resposta à contração do musculo liso, o conteúdo alimentar move-se através do trato-gastro intestinal, ocorrendo peristaltismo e mistura. O pH, o teor de água, a composição dos gases dissolvidos e a atividade metabólica do trato-gastro intestinal variam, e desta forma pode-se esperar que influenciem a forma e a estabilidade dos compostos fenólicos, incluindo a sua capacidade para adsorção e absorção.

Assim sendo, torna-se também importante estudar a biodisponibilidade e farmacocinética, pois só assim se conhece o verdadeiro efeito que estes têm no organismo humano (Averilla *et al.*, 2019).

2.1.2. O fármaco *Vitis vinífera*, folium

Um dos produtos secundários resultantes da indústria da vinha são as folhas, são um subproduto volumoso que para além de ser removido de forma estratégica, é também tratado como resíduo no processo de produção de vinho. Desta forma, as folhas são um dos subprodutos que podem ser valorizados e reaproveitados (Maia *et al.*, 2019). As folhas da videira têm sido utilizadas na medicina tradicional ao longo dos séculos para o tratamento de

hemorragias, inflamação, diarreia, complicações hepáticas induzidas pela diabetes. No entanto, as suas atividades biológicas vão para além disto: efeitos hepatoprotetor, espasmolítico, vasorrelaxante, hipoglicémico, anti-inflamatório, antiviral, antifúngico, antibacteriano, salientando a sua alta atividade antioxidante (Fernandes *et al.*, 2013).

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) reconhece o fármaco *Vitis vinífera L.*, folium e elaborou e publicou o relatório de avaliação e a respetiva monografia europeia (EMA/HMPC/464684/2016), onde descreve a substância vegetal, as preparações vegetais validadas, bem como as indicações terapêuticas e demais informação relevante para o seu uso enquanto ingredientes ativos de medicamentos à base de plantas. É vasta a gama de compostos fenólicos que fazem parte da composição da folha da videira desde flavonóides polifenóis, incluindo flavon(ol)-glicosídeos e glicuronídeos, onde a quercetina-3-O-beta-D-glicuronídeo é o mais abundante, isoquercitrina, antocianinas, proantocianidinas oligoméricas, catequina, epicatequinas e ácido gálgico, Figura 11, até a fitoalexina *trans*-resveratrol. Também os ácidos orgânicos, ácido málico, oxálico e ácido tartárico, são encontrados nas folhas da videira. Em comparação com o fruto da videira, as folhas de videira são mais ricas em carotenoides e vitamina C (EMA/HMPC/464684/2016).

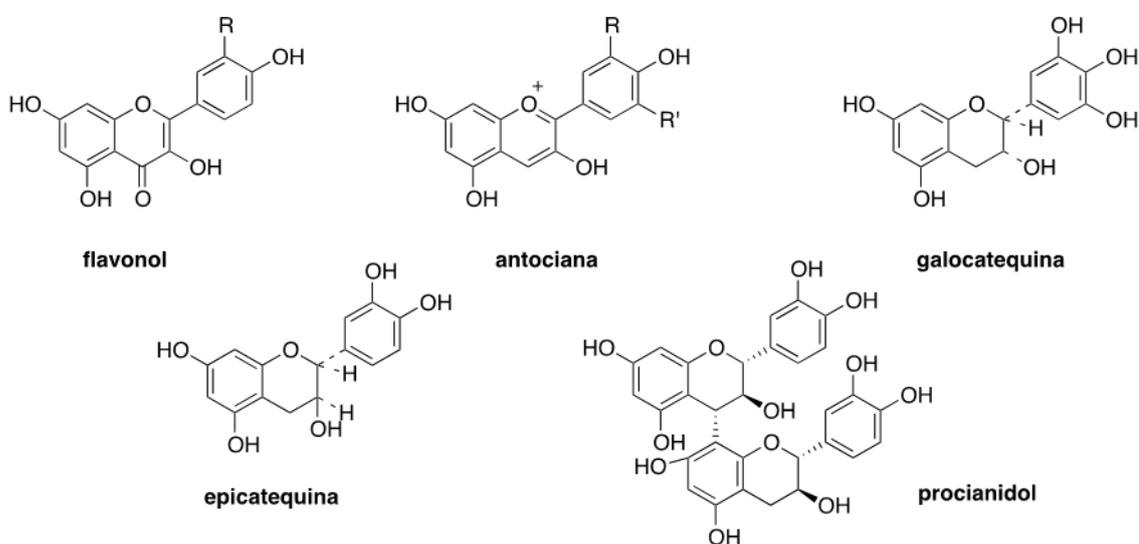


Figura 11- Estruturas químicas dos principais metabolitos secundários polifenólicos em folha de videira, Adaptado de (EMA/HMPC/464684/2016).

Em síntese, as várias bioatividades do extrato da folha de videira sustentam o conceito de que estes podem constituir uma fonte relevante de compostos bioativos com diversas aplicabilidades tanto na indústria alimentícia quanto na farmacêutica. A valorização deste subproduto poderá ter um impacto económico e ambiental importante (Fernandes *et al.*, 2013).

2.1.3. Antocianinas

2.1.3.1. Estrutura e propriedades físico-químicas

As antocianinas são compostos que ocorrem vulgarmente na natureza, apresentam a estrutura base de um flavonóide contudo têm carga positiva no átomo de oxigênio (Figura 12). Tal como descrito anteriormente são formadas por três anéis, dois anéis aromáticos (A e B) ligados a um anel central (C), caracterizadas pela presença de cromóforos (Smeriglio *et al.*, 2016). São pigmentos fenólicos naturais com atividade biológica (Salehi *et al.*, 2020).

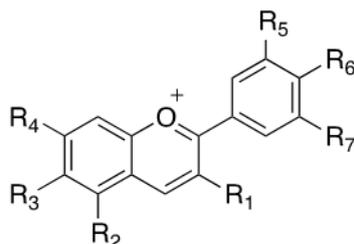


Figura 12- Estrutura geral de uma antocianina

As antocianinas são heterósidos das antocianidinas. Existem cerca de 17 antocianidinas, mas são 6 as mais comuns: a cianidina, a delphinidina, a pelargonidina, a peonidina, a malvidina e a petunidina, tal como representado pela Figura 13 (Khoo *et al.*, 2017). Diferem pelo grau de hidroxilação e posição dos grupos hidroxilo. A diversidade da antocianinas multiplica-se, considerando o número e localização das oses ligadas e, ainda, pela natureza e número de ácidos alifáticos ou aromáticos que podem esterificar os hidroxilos das oses (Pojer *et al.*, 2013).

R ₅	R ₇	Antocianidina
H	H	Pelargonidina
OH	H	Cianidina
OCH ₃	H	Peonidina
OH	OH	Delphinidina
OCH ₃	OH	Petunidina
OCH ₃	OCH ₃	Malvidina

Figura 13- Composição estrutural das 6 antocianinas mais comuns

Uma análise aprofundada em estudos pré-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, e estudos clínicos indicaram os efeitos preventivos das antocianinas na cardioproteção, neuroproteção, anti-obesidade, bem como os seus efeitos anti-diabetes e citotóxicos.

No entanto as antocianinas presentes em alimentos mostram um paradoxo gerando várias questões. Pois para exercerem efeitos benéficos para a saúde humana, os compostos digeridos têm de ser capazes de atingir tecidos e órgãos-alvo em determinadas concentrações, no entanto em estudos quando estes são digeridos surgem apenas em concentrações moderadas no plasma humano. Assim é importante estudar a biodisponibilidade, bem como alternativas que possibilitem o aumento da mesma (Lila *et al.*, 2016).

2.1.3.2. Aplicação das antocianinas como corantes industriais

Um dos mais importantes atributos sensoriais dos alimentos é a cor, desempenhando um papel fundamental no mercado de um determinado produto. Através da cor o consumidor faz muitas das vezes a ponte com a variedade do produto, com o sabor, valor nutricional e ainda com a segurança (Sigurdson *et al.*, 2017). Inicialmente os corantes utilizados eram provenientes da natureza, alguns dos mais populares eram a paprica, o açafrão e diversas flores.

O primeiro corante orgânico sintético que surgiu foi a malveína em 1856, estes rapidamente ganharam popularidade devido ao baixo custo de produção, alta estabilidade química e resistência de cor. No entanto cada vez mais os consumidores valorizam os compostos naturais em detrimento dos sintéticos, pela preferência por produtos mais “naturais” e pelo fato dos corantes sintéticos estarem muitas das vezes associados a situações de intolerância, alergias, distúrbios neurológicos e hiperatividade das crianças, ainda que hoje em dia os corantes sintéticos utilizados tenham diversos registos de avaliação de segurança e estejam de acordo com inúmeras regulamentações rígidas (Sigurdson *et al.*, 2017).

São diversas as regulamentações que existem, segundo o Regulamento (CE) n.º 1333/2008, os corantes alimentares podem ser usados para “Restituir a aparência original aos géneros alimentícios cuja coloração tenha sido afetada pela transformação, armazenagem, embalagem e distribuição, circunstância que pode ter prejudicado a sua aceitação visual; tornar o género alimentício visualmente mais atrativo; conferir cor a um género alimentício dela desprovido”, nunca induzindo o consumidor em erro.

Embora a exigência dos consumidores seja a favor da utilização de corantes naturais, estes têm alguns inconvenientes, são mais caros, muitos deles conferem sabores e aromas indesejados aos produtos, alguns tons tornam-se difíceis de atingir, a maioria é sensível à luz, ao calor, ao pH, a proteínas, aos compostos orgânicos entre outros, causando desta forma possíveis alterações nas características organolépticas dos produtos (Sigurdson *et al.*, 2017).

As antocianinas são pigmentos corados e solúveis em água, sendo responsáveis pelas cores, vermelho, roxo e azul, estão em frutas e legumes. A groselha, as uvas e algumas frutas tropicais têm elevado teor de antocianinas, também os vegetais, os grãos, as raízes e os tubérculos de coloração vermelha a azul arroxeada contêm um elevado nível de antocianinas. As antocianinas têm sido tradicionalmente utilizadas como corante alimentar natural. A cor e a estabilidade destes pigmentos são influenciadas pelo pH, luz, temperatura e estrutura. Em meio ácido, as antocianinas exibem cor avermelhada, mas tornam-se azuis com o aumento do pH. Para além da utilização de antocianidinas e antocianinas como corantes naturais, estes pigmentos coloridos são potenciais ingredientes farmacêuticos (Khoo *et al.*, 2017). Os mesmos autores referem que estudos científicos em modelos animais e em ensaios clínicos em humanos mostram que as antocianidinas e antocianinas possuem atividades antioxidante e antimicrobiana e protegem contra várias doenças não transmissíveis, como doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus*.

O aditivo alimentar E163 é um concentrado de antocianinas de frutas, entre elas do tegumento da uva, é usado na produção de conservas de frutas e bebidas de cor roxa (Khoo *et al.*, 2017).

As antocianinas são usadas como corantes alimentares e de bebidas. O uso de corantes à base de antocianina em bebidas de iogurte e de fruta tem-se tornando popular, no entanto a indústria ainda se depara com inúmeros desafios, pois a estabilidade destas é baixa, assim novos métodos tem sido investigados para melhorar a estabilidade das mesmas (He & Giusti, 2010).

2.1.4. Resveratrol

2.1.4.1. Estrutura e propriedades físico-químicas

O resveratrol é um estilbeno, composto por dois anéis aromáticos (A e B) com grupos hidroxilo, ligados por uma ponte de eteno, possui um esqueleto característico C6-C2-C6.

É uma fitoalexina, sendo sintetizado em resposta a *stress* ambiental, nomeadamente infeções microbianas, radiação UV, variações de temperatura e exposição ao ozono. São várias as fontes alimentares de resveratrol destacando-se: os mirtilos, as framboesas, as amoras, os amendoins, o azeite, o tegumento e semente de uva. Também o vinho tinto é uma fonte alimentar rica em resveratrol (Repossi *et al.*, 2020).

São identificados dois isômeros, conformação *cis*- (*Z*) e *trans*- (*E*), (Figura 14).

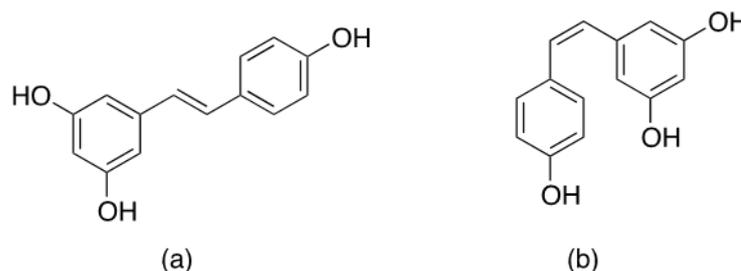


Figura 14- Configurações do resveratrol, (a)- *trans*- (*E*); (b)- *cis*- (*Z*)

Os dois isômeros são conversíveis entre si, apresentando potências e abundâncias diferentes. A conformação *trans*- do resveratrol, para além de ser a forma mais abundante é também a mais estável, os três grupos hidroxilo que a constituem estão envolvidos na eliminação de radicais livres e na quelação de metais, para além de que a sua presença facilita a interação com macromoléculas. A luz e o pH são dois fatores que se encontram na origem da isomerização *trans*- / *cis*-, ambas as formas apresentam atividades biológicas (Salehi *et al.*, 2018).

Biodisponibilidade - o resveratrol tem uma semi-vida curta, após ingestão oral é rapidamente absorvido para a corrente sanguínea por transporte ativo, por ação das células epiteliais intestinais. Uma vez absorvido, o resveratrol é metabolizado, quer nas células intestinais, quer no fígado, por enzimas de fase 2 sendo o resveratrol-3-glucurónido e o resveratrol-3-sulfato, os principais metabolitos de resveratrol circulante no plasma. No entanto a sua biodisponibilidade é baixa devido não só à sua hidrossolubilidade baixa e instabilidade química, mas principalmente, por sofrer um rápido metabolismo e excreção, passando pelo ciclo entero-hepático. Estes factos podem explicar discrepâncias entre estudos *in vitro* e *in vivo* (Smoliga *et al.*, 2012).

Várias estratégias têm sido estudadas para melhorar a biodisponibilidade do resveratrol (Figura 15), uma delas passa pelo desenvolvimento de sistemas de entrega que estabilizem e protejam o resveratrol da degradação enzimática, aumentem a sua hidrossolubilidade, permitam uma libertação prolongada e que direcionem o resveratrol para localizações específicas, tais como, lipossomas, complexos proteicos, complexos de ciclodextrina, nanopartículas lipídicas (Soleymani *et al.*, 2019).

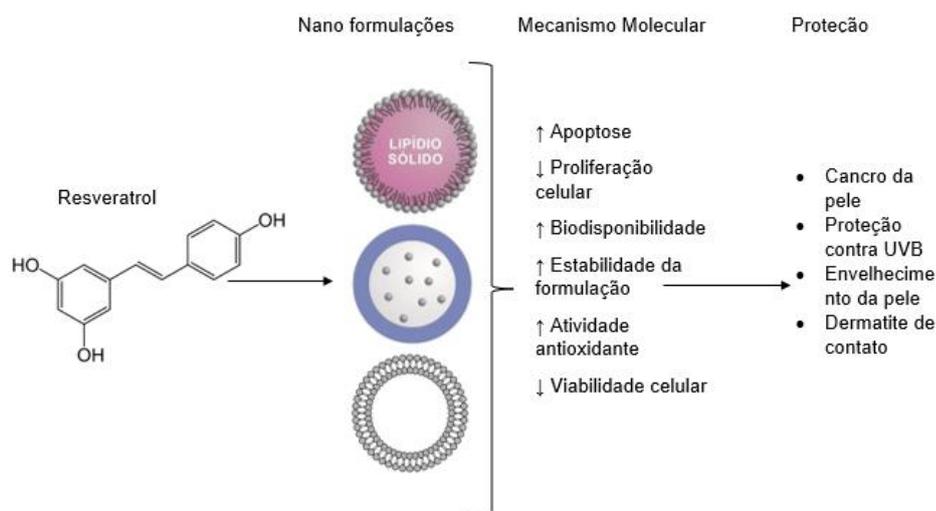


Figura 15- Nanoformulações de uva e resveratrol e seus mecanismos moleculares em distúrbios da pele, Adaptado de Soleymani et al., (2019).

Têm sido criadas formulações complexas contendo o composto, como nanopartículas, nanoestruturas (Galiniak et al., 2019; Soleymani et al., 2019; Ratz-Łyko & Arct, 2019).

2.1.4.2. Propriedades biológicas, potencial terapêutico e outras aplicações do resveratrol

O resveratrol ganhou elevado interesse junto da comunidade científica devido ao valor das suas atividades biológicas (Figura 16) (Galiniak et al., 2019).

Ainda assim com os diversos estudos realizados *in vitro* de forma a explorar estas propriedades biológicas, para posterior utilização no setor farmacêutico e dietético, indústrias de suplementos, e apesar das inúmeras pesquisas já feitas e artigos publicados, persistem ainda muitas dúvidas na extrapolação dos resultados *in vitro* para *in vivo* (Pastor et al., 2019).



Figura 16- Atividades do Resveratrol na saúde humana, Adaptado de Galiniak et al., (2019)

Atividade Antioxidante - o resveratrol pode trazer benefícios, pois está provado o seu efeito como antioxidante, a sua principal atividade biológica. Tem um efeito inibitório na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), sendo dependente da sua configuração, substituição e número de grupos hidroxilo, o efeito é conseguido devido à presença de três grupos hidroxilo na sua estrutura (Salehi *et al.*, 2018).

Tabela 4- Estudos que demonstram atividade antioxidante do Resveratrol, Adaptado de (Galiniak *et al.*, 2019).

Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Células astrogliais tratadas com amônia	O resveratrol previne o aumento na produção de ROS e leva à diminuição do potencial da membrana mitocondrial, o que indica um papel na manutenção da homeostase redox celular.	Bobermin <i>et al.</i> , 2018
Fibroblastos expostos à rotenona	O resveratrol diminui a fragmentação das mitocôndrias e mantém o potencial da membrana mitocondrial, além de prevenir a atenuação da fosforilação oxidativa.	Sgarbi <i>et al.</i> , 2018
Ratos obesos alimentados com uma dieta rica em gordura	O resveratrol previne a esteatose hepática, reduzindo o <i>stress</i> oxidativo e a inflamação.	Cheng <i>et al.</i> , 2019
Células pancreáticas de ratos com diabetes tipo 2	Administração de resveratrol traz efeitos protetores contra o <i>stress</i> oxidativo induzido por AGE e melhora a tolerância à glicose.	Lee <i>et al.</i> , 2012; Ginés <i>et al.</i> , 2017

O resveratrol também pode ser usado para diminuir ou prevenir a oxidação lipídica em formulações farmacêuticas, retardando a formação de produtos de oxidação com possível toxicidade, permitindo desta forma a manutenção da qualidade nutricional e prolongamento da vida útil dos mesmos (Salehi *et al.*, 2018).

Neuroproteção - o resveratrol melhora a função cognitiva do sistema nervoso central tendo também um papel ativo na redução do dano neuronal. São vários os papéis neuroprotetores do resveratrol em diversas deficiências neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e distúrbios neurodegenerativos induzidos pelo álcool (Schmoltdt *et al.*, 1975; Sun *et al.*, 2010).

Tabela 5- Estudos que demonstram atividade neuro protetora do Resveratrol, Adaptado de Galiniak et al., (2019).

Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Córtex cerebral do rato	O resveratrol demonstrou reduzir a neurodegeneração no córtex cerebral para além de melhorar a recuperação da memória após a exposição ao flúor.	Sharma et al., 2018
Ratos com doença de Alzheimer	O resveratrol melhora a cognição e induz neuroprotecção em patologias amiloides.	Corpas et al., 2018
Ratos com dor neuropática crônica	O resveratrol inibe a expressão da proteína ácida fibrilar glial e do receptor P2X7, um ator fundamental na dor patológica nervosa.	Xie et al., 2017

Apesar dos estudos supracitados, a evidência científica sobre a suplementação com resveratrol em seres humanos é inconsistente. Existem apenas resultados sugestivos do efeito benéfico, bem como evidências de que o efeito neuro protetor poderá ser potencializado pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do mesmo.

Atividade Anti-inflamatória - os estilbenos como o resveratrol têm a capacidade de suprimir a transcrição e tradução de alguns mediadores da resposta inflamatória, a ciclooxigenase (COX) e proteína quinase B são alguns desses alvos. Ocorrendo inibição da atividade de COX-I e COX-2 juntamente com outros fatores de transcrição, diretamente envolvidos na atividade da COX (Salehi et al., 2018).

Tabela 6- Estudos que demonstram atividade anti-inflamatória do Resveratrol, Adaptado de Galiniak et al., (2019)

Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Culturas de monócitos	O resveratrol leva à redução da expressão de mediadores inflamatórios: TNF- γ e IL-8, sem induzir citotoxicidade.	Pinheiro et al., 2018
Condrócitos com osteoartrite induzida	O resveratrol reduz a expressão da matriz-metaloproteinase e suprime a produção de IL-1, IL-6 e TNF- γ de forma dose-dependente.	Li et al., 2018
Pacientes após a implantodontia oral	O tratamento com resveratrol reduz os níveis séricos de IL-1 γ , IL-17A e TNF- γ , enquanto os níveis de IL-2, IL-6 e IL-10 são elevados.	BaGen et al., 2018

São vários os mecanismos envolvidos na atividade anti-inflamatória do resveratrol, demonstrando também ação em casos de inflamação hiperaguda do intestino delgado bem

como em doenças imuno-mediadas. Tem ainda a capacidade de prevenir a acumulação de colesterol (Galiniak *et al.*, 2019).

Efeito citotóxico - o cancro caracteriza-se por uma proliferação anormal de células com mutações, na qual o mecanismo celular apoptose não ocorre como necessário. O resveratrol tirando partido do seu efeito antioxidante, bem como da capacidade para regular a expressão de proteínas pró-apoptóticas e moléculas subjacentes ao desenvolvimento de tumores tem efeito citotóxico (Varoni *et al.*, 2016).

Neste trabalho estudou-se de que modo o resveratrol exerce esta ação tal como demonstra a Figura 17.

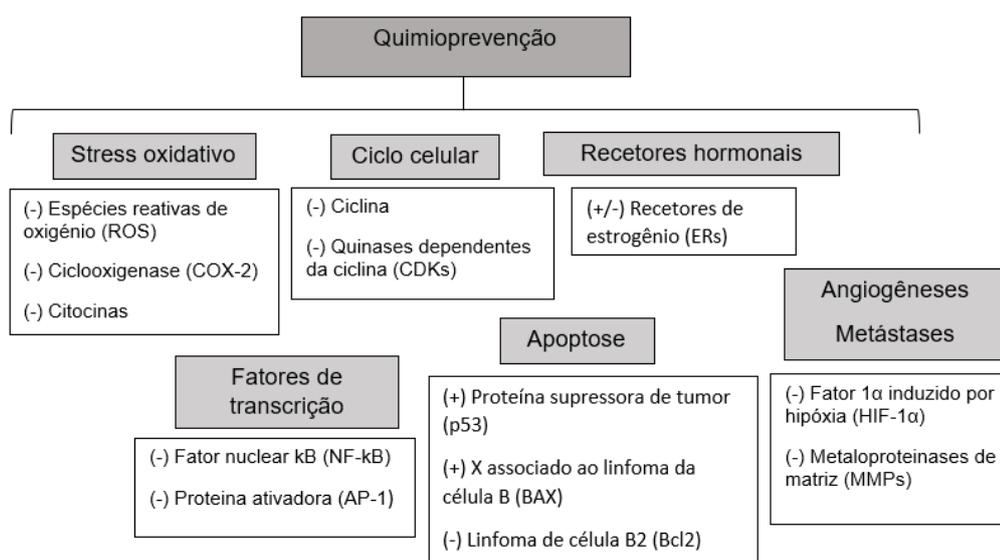


Figura 17- Mecanismos envolvidos na atividade anticancerígena do resveratrol, Adaptado de Varoni *et al.*, (2016)

Os resultados indicam que o resveratrol exerce proteção sobre as células normais, enquanto induz a morte sobre as células cancerígenas, estando associado a diferentes alvos celulares e vias metabólicas, ação esta dependente da dose (Galiniak *et al.*, 2019).

Tabela 7- Estudos que demonstram o efeito citotóxico do Resveratrol, Adaptado de Galiniak et al., (2019)

Linhas Celulares	Efeitos	Referências
Ratos com cancro do pulmão induzido	Administração intranasal de 60mg/kg de resveratrol, causou uma diminuição notável na multiplicidade e volume do tumor via apoptose aumentada.	Monteillier et al., 2018
Células cancerígenas gástricas	O tratamento com resveratrol aumentou os níveis de proteínas pró-apoptóticas, como Bax, enquanto os níveis de proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, diminuíram em comparação.	Wu et al., 2018
Cancro gástrico	O resveratrol inibe o ciclo celular levando à paragem da fase S de forma dose-dependente.	Wu et al., 2018
Células cancerígenas	O resveratrol aumenta o efeito de medicamentos anticancerígenos e diminui a resistência aos mesmos.	Hallajian et al., 2018; Pouyafar et al., 2019

Em suma, devido aos seus benefícios para a saúde, o resveratrol é um dos polifenóis mais estudados, cujos benefícios foram destacados pela primeira vez no início da década de 1990, em França. Desde então, várias atividades, incluindo antioxidante, anti-envelhecimento, anti-inflamatório, anti-cancerígeno, propriedades anti-diabéticas, cardioprotectoras e neuroprotectoras foram atribuídas ao resveratrol (Shaito et al., 2020). No entanto, os mesmos autores salientam que os resultados dos ensaios clínicos disponíveis em humanos têm sido controversos no que diz respeito aos efeitos protetores do resveratrol contra as doenças e as suas sequelas. A razão para estas descobertas antagónicas é variada, no entanto pode dever-se, às diferenças nas características dos pacientes inscritos, doses de resveratrol utilizadas e duração de tratamento. Neste contexto, embora exista um corpo consistente de literatura sobre os efeitos do resveratrol na prevenção de várias patologias, Shaito et al. (2020) referem que existem ainda poucos relatórios a investigar a sua possível toxicidade. De facto, apesar da sua toxicidade ser relativamente baixa, foram relatados efeitos adversos após o seu consumo. Por conseguinte, Shaito et al., (2020) sugerem a realização de mais estudos em grupos amostrais mais dilatados, para que se possam conhecer efetivamente os efeitos a longo prazo, bem como os efeitos adversos *in vivo* da suplementação de resveratrol em seres humanos. Além disso, as evidências sobre as interações de resveratrol, quando combinados com outras terapias ainda são escassas, bem como resultados relacionados com a sua absorção e biodisponibilidade no corpo humano.

2.1.4.3. Aplicação em dermatologia e cosmetologia

A pele para além de ser o órgão mais extenso do corpo humano é também o mais externo, é formada por três camadas, a epiderme, derme e hipoderme. Cada uma formada por inúmeras células específicas e de estrutura única, a pele é uma barreira efetiva, e constitui a primeira linha de defesa do organismo contra agentes externos (Soleymani *et al.*, 2019).

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, deteção de radiação UV, funções endócrinas, etc. A pele é danificada, por fatores intrínsecos, decorrentes de alterações no correto funcionamento do organismo, como ocorre em situação de doença, ou extrínsecos, infeções bacterianas; fúngicas; parasitárias; virais, radiação (Soleymani *et al.*, 2019).

A matriz extracelular das fibras de colagénio e elastina na derme são degradadas pela exposição à radiação UVA, tornando os fibroblastos menos ativos culminando no aparecimento de linhas finas e rugas profundas. Já a exposição à radiação UVB tem efeitos diretos no DNA e na indução da expressão da metaloproteinase I da matriz (Lucas *et al.*, 2015).

Vários são os problemas de pele que surgem decorrentes destas exposições, muitos deles visíveis a olho nu, tais como: erupções cutâneas, queimaduras, alterações na pigmentação, envelhecimento, acne, rosácea, entre outros problemas maiores como é caso o cancro da pele.

É vasta a gama de medicamentos usados na prevenção e tratamento de doenças de pele: antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórias, antioxidantes, agentes hidratantes, foto proteção. Os protetores solares diminuem os danos por meio de mecanismos químicos ou físicos. Atualmente de forma a otimizar a proteção solar e a foto estabilidade, os protetores solares têm na sua composição antioxidantes naturais (Hübner *et al.*, 2020).

É conhecida a ação ativa dos polifenóis, na eliminação de radicais livres, traduzindo-se num benefício para a proteção da pele, contra o stress oxidativo e fotoenvelhecimento. Desta forma, evidências científicas mostram benefícios no uso tópico e oral de polifenóis contra a radiação UV por exemplo (Radice *et al.*, 2016).

Dentro dos polifenóis destaca-se o resveratrol, contido em muitos produtos farmacêuticos devido às suas propriedades antioxidantes, antienvhecimento e cicatrizantes.

Atividade antienvhecimento - no envelhecimento intrínseco, (envelhecimento cronológico), ocorrem modificações tanto a nível estrutural quanto funcional das células que compõem a pele. São várias as funções da pele que entram em declínio com a idade: função de barreira; *turnover* celular, eliminação de substâncias químicas; reparação do DNA, hidratação da epiderme, capacidade de resposta imune, proteção mecânica, produção de sebo, percepção sensorial, produção de suor, termorregulação, produção de vitamina D e cicatrização (Yaar & Gilchrest, 2012).

O resveratrol é um antioxidante potente, modulador da expressão genética pela via de transdução de sinal, inibidor de mediadores inflamatórios, propriedades estas que tornam o resveratrol um composto com as condições necessárias para ser considerado um bom agente antienvhecimento. Está demonstrado a participação do resveratrol em mecanismos de sinalização celular, que por sua vez estão relacionados com o fotoenvelhecimento causado pelos raios UV, fazendo parte destes: MAP quinases, fator nuclear kappa B e metaloproteínas, o resveratrol tem a capacidade de reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio reduzindo assim possíveis alterações causadas por exposição a UVA (Ratz-Lyko & Arct, 2019).

Tabela 8- Estudo que demonstra a atividade anti-envelhecimento do Resveratrol

Estudos	Referências
Num estudo realizado com o intuito de demonstrar a capacidade de reparação do DNA, este foi previamente oxidado por radicais livres, produzidos a partir da exposição a nanopartículas de Dióxido de Titânio por 90 minutos. A imersão deste DNA agredido em solução de RSV, por 60 min, mostrou que quanto maior o tempo de exposição melhor é a ação reparadora sobre DNA oxidado, evidenciando a capacidade reparadora de danos oriundos de RL pelo RSV.	Chen <i>et al.</i> , 2007

Atividade na pigmentação da pele - a melanina é o principal pigmento que confere cor à nossa pele, esta é sintetizada nos melanossomas, estruturas encontradas no interior dos melanócitos, o processo de produção deste pigmento recebe a designação de melanogênese. A melanogênese consiste na oxidação da tirosina, a DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina), que por sua vez é oxidada a dopaquinona, catalisada pela tirosinase. O aparecimento de manchas escuras (hiperpigmentações) na pele decorrentes de alterações na via da melanogênese tais como: sardas, olheiras, melasmas, lentigos solares, hiperpigmentações fototóxicas e pós-inflamatórias, ocorrem devido a um aumento na produção de melanina (Solange Costa Peretti *et al.*, 2015).

São vários os mecanismos de ação exercidos pelos diferentes agentes despigmentantes tais como: inibidores competitivos da tirosinase; inibidores não competitivos da tirosinase; inibidores seletivos (destroem ou descaracterizam os melanócitos); interferência no transporte da melanina por inibição da fagocitose; alteração da melanina na forma oxidada para uma cor mais clara na forma reduzida. Na indústria cosmética para uma melhor eficácia dos produtos é tirado partido da associação de diversos ativos para um efeito sinérgico. O resveratrol demonstra ter ação sobre a atividade da tirosinase. Estudos em condições *in vitro* e *in vivo* confirmaram que o resveratrol em formulações cosméticas pode atuar como ingrediente despigmentante. Assim, a possibilidade do resveratrol influenciar a atividade da tirosinase é de grande importância e aplicação prática no campo das preparações antienvhecimento cuja função é prevenir a hiperpigmentação (Ratz-Lyko & Arct, 2019).

Atividade anti-acne - a acne vulgar é caracterizada pelo aparecimento de lesões inflamatórias, comedões, e derrames inflamatórios, as pápulas e pústulas, em áreas seboreicas, a acne é uma doença dermatológica comum por vezes crônica. São três as principais causas que podem estar na origem da acne, um aumento excessivo na produção de sebo, hiperqueratose, dos folículos pilosos, ou ainda devido à colonização da bactéria *Propionibacterium acnes*. O resveratrol tem atividade antibacteriana então este também pode ser usado com ação curativa da acne, atuando sobre a *Propionibacterium acnes* e na própria produção de sebo (Ratz-Lyko & Arct, 2019).

Tabela 9- Estudo que demonstra a atividade anti-acne do Resveratrol

Estudos	Referências
Hidrogel contendo resveratrol e aplicado diariamente na face de 20 pacientes com acne por 60 dias tem potencial impacto terapêutico na acne. A redução média da acne foi de 53,75% e a redução média da área média dos microcomedões foi de 66,7%.	Fabbrocini et al., 2011

2.1.5. Óleo da grainha

2.1.5.1. Composição química (lípidos polinsaturados)

As grainhas da uva têm sido comercializadas para posterior extração do seu óleo, extração que pode ocorrer de diversas formas, utilizando um solvente orgânico ou uma técnica mecânica, embora o rendimento seja menor quando utilizada a técnica mecânica, como é o caso da prensagem a frio, esta não utiliza calor nem tratamento químico permitindo reter grande quantidade de componentes benéficos para a saúde, não havendo também preocupação

com os resíduos do solvente no óleo, que surgiria no caso da utilização de solvente orgânico (Garavaglia *et al.*, 2016).

Anualmente em Portugal são geradas cerca de 47000 toneladas de grainhas de uva, este resíduo é constituído por óleo comestível. As grainhas são a fração do fruto com valores mais elevados de moléculas bioativas, sendo importante valorizá-las (Durante *et al.*, 2017).

Existem diversas referências com diferentes valores em relação à percentagem do óleo da grainha da uva que cada fruto contem, diversos autores referem que varia entre 8% a 20% (Ahmadi & Siahshar, 2011). Estes valores estarão sempre relacionados e dependerão da técnica empregada, da própria variedade da uva e dos fatores ambientais (Garavaglia *et al.*, 2016).

A composição do óleo da grainha permite que este seja utilizado como alimento funcional.

A elevada concentração de ácidos gordos insaturados é a principal característica deste óleo, apresentando um valor nutricional benéfico, principalmente devido à presença do ácido linoleico, este para além de ser o mais abundante (entre 58 a 78%) é também essencial para o metabolismo do ser humano. O ser humano não tem as enzimas necessárias para a sua síntese assim sendo é importante obter o mesmo através da dieta (Hanganu *et al.*, 2012). Para além deste, encontramos também na composição deste óleo o ácido oleico (entre 12 a 28%), o ácido palmítico (6 a 11%) e o ácido esteárico (entre 3 a 7%) embora em concentrações mais baixas. As grainhas da uva são ainda ricas em tocoferol sendo este um potente antioxidante. A vitamina E para além da elevada ação antioxidante é também detentora de propriedades neuroprotetoras e antitumorais, desta forma o óleo da grainha tem sido amplamente utilizado para retardar o processo de envelhecimento, e a ocorrência de algumas doenças crónicas (Garavaglia *et al.*, 2016).

Num estudo recente, Kapcsándi *et al.*, (2021) avaliaram o benefício e a qualidade do óleo da grainha da uva de oito variedades diferentes de uva. Foram estudadas diferenças entre os óleos das diversas castas de uva: composição em ácidos gordos; capacidade antioxidante e teor total de polifenóis. Com base nos resultados, o teor de óleo das grainhas das uvas variou entre 99,91 g/kg e 126,74 g/kg. Os óleos analisados continham quantidades significativas de ácido esteárico (3,42-9,93%), ácido palmítico (7,81-10,66%), ácido oleico (14,29-19,92%), e ácido linoleico (66,85-72,47%). Além disso, continham vários outros ácidos gordos em pequenas quantidades. Havia também diferenças significativas no teor total de antioxidantes e polifenóis. O teor total de polifenóis variou entre 0,24 e 1,13 mg GAE/g, enquanto o teor total de antioxidantes variou entre 0,12 e 0,78 µg TEAC/g. Os resultados mostram que as variedades estudadas são adequadas para a produção de óleo da grainha da uva, tendo estes óleos propriedades favoráveis e protetoras para a saúde (Kapcsándi *et al.*, 2021).

2.1.5.2. Valor metabólico e potencial na suplementação alimentar

O óleo da grainha da uva tem sido descrito como um suplemento alimentar, tendo a capacidade de prevenir, mas também melhorar possíveis distúrbios fisiológicos relacionados com doenças crônicas. No entanto, são várias as questões que surgem, relacionadas com a biodisponibilidade, resposta à dose e possíveis efeitos colaterais, decorrentes da utilização deste óleo, questões essas que têm de ser estudadas. Ainda assim, as principais atividades biológicas do óleo da grainha da uva são (Martin *et al.*, 2020):

Efeito anti-inflamatório - o óleo da grainha da uva potencia a recuperação de processos inflamatórios, tem a capacidade de modular a expressão de genes anti-inflamatórios, tendo um papel ativo em diversas vias celulares, como é exemplo a libertação de ácido araquidónico, produção de citocinas, atividade de NO (óxido nítrico) sintase (Martin *et al.*, 2020).

Ação sobre o ciclo celular - alguns dos compostos (não especificados) presentes no extrato de semente de uva, têm atividade anticancerígena atuando na modulação do ciclo celular, sendo tóxicos para as células tumorais, sem comprometer as saudáveis. Os mecanismos que se encontram iminentes a este efeito são sobretudo a atenuação da expressão de fatores pró-angiogénicos como é caso o fator de crescimento endotelial vascular e angiopoietinas, inativação da via de sinalização fosfoinositídeo 3- quinase (PI3K)/ proteína quinase B (PKB), conduzindo à apoptose de células tumorais do cólon como demonstrado no estudo realizado por (Huang *et al.*, 2012).

É também em relação a este efeito que o óleo da grainha da uva é estudado como possível nanotransportador (moléculas extremamente pequenas que podem ser utilizadas no tratamento oncológico, são usadas como sistemas de “entrega” de fármacos), recorrendo-se ao desenvolvimento destas nanoformas (Garavaglia *et al.*, 2016).

Os autores Badea *et al.*, (2015), estudaram a eficácia de nanotransportadores lipídicos à base de óleos naturais, entre eles o da grainha da uva, onde foi demonstrada a ação deste óleo sobre as células tumorais bem como a sua capacidade na neutralização de radicais livres. Tirando partido da utilização de um nanotransportador na dose de 2,5 mg/mL e fazendo a comparação entre a apoptose provocada em células normais e em células tumorais, verificou-se que a taxa de mortalidade foi de 20% e de 40% respetivamente (Garavaglia *et al.*, 2016; Badea *et al.*, 2015).

Atividade antimicrobiana do óleo de semente de uva - o óleo da grainha tem ação inibitória sobre o crescimento de *Staphylococcus aureus* e de *Escherichia coli*. (Baydar *et al.*, 2006; Rotava

et al., 2009) os autores relatam a capacidade dos compostos fenólicos presentes no óleo da grainha da uva e em particular devido à presença do resveratrol envolvido na indução do dano oxidativo à membrana bacteriana principalmente da *E.coli*. (Garavaglia et al., 2016).

Ação sobre os níveis de colesterol - alguns autores relatam que o óleo da grainha tem um efeito benéfico sobre o nível de colesterol e lípidos em animais, havendo diminuição dos valores. Estudos realizados em frangos suplementados com extrato de óleo da grainha da uva mostram alterações no teor em colesterol e em lípidos, também em ratos está provado o efeito no transporte do colesterol (Białek et al., 2018; Wall-Medrano et al., 2017).

Em relação ao consumo humano, os óleos vegetais são sempre uma boa alternativa ao consumo de gorduras animais, pois a gordura animal é rica em ácidos gordos saturados que contribuem para o aumento do “mau” colesterol, culminando com o maior risco de desenvolvimento de doenças CV, diabetes, entre outras.

O ácido linoleico é essencial ao bom funcionamento do organismo humano, pois é o precursor de outros ácidos gordos, uma vez que não o produzimos em quantidades suficientes, é importante obter este ácido gordo poli-insaturado através da dieta, sendo o óleo da grainha da uva extremamente rico neste composto é benéfico para o combate de processos inflamatórios e para a manutenção do equilíbrio de ácidos gordos (Martin et al., 2020).

Usos na indústria alimentar - as propriedades organolépticas do óleo da grainha da uva, o seu aroma e sabor agradável, fazem com que este tenha elevado interesse para possíveis usos em preparações culinárias. Na Europa, por exemplo, na Alemanha, Itália e França desde 1930 que é produzido e utilizado como óleo culinário (Garavaglia et al., 2016). Uso este relacionado com o seu elevado “*smoking point*” (190 a 230°) ponto importante para fritar alimentos. Outra característica é o facto de facilmente ser emulsionado podendo desta forma ser usado em molhos, como na maionese, não afetando o sabor dos alimentos uma vez que é discreto e agradável (Martin et al., 2020).

O óleo da grainha da uva é usado para o fabrico de suplementos alimentares, são vários os que já se encontram comercializados em diversas formas farmacêuticas, sólidas (cápsulas) ou líquidas, sendo usados com as finalidades terapêuticas descritas anteriormente.

3. Conclusão e Perspetivas futuras

O aproveitamento dos resíduos resultantes da transformação da uva é de interesse global, sendo um dos objetivos da Food and Agriculture Organization gerar uma agricultura com o mínimo de resíduos, sendo estes aproveitados em subprodutos, criando um valor acrescentado a algo que de momento apresenta um custo elevado para ser tratado e posteriormente utilizado na agricultura ou alimentação animal.

Além disso, são diversos os estudos que sustentam o efeito benéfico sobre a saúde humana aliado à utilização destes produtos.

A videira e os subprodutos dela resultantes contêm inúmeros compostos bioativos, com possibilidade de serem usados na formulação de novos produtos, dada a riqueza em polifenóis, antocianidinas, proantocianidinas, resveratrol, catequinas, flavonóis, flavanóis, entre outros. Estes compostos estão estritamente relacionados com a promoção da saúde, prevenção de determinadas doenças, sendo por isso uma mais-valia nas demais áreas, indústria alimentar, farmacêutica e cosmética.

Neste sentido, surge a necessidade de serem desenvolvidos mais estudos na área, para melhor se compreender e calcular a transposição dos resultados *in vitro* para *in vivo*, a biodisponibilidade e possível aumento da mesma, compreensão e aperfeiçoamento dos métodos de extração destes compostos resultantes do metabolismo secundário das plantas, e também do seu aproveitamento nas mais diversas áreas, nomeadamente na farmacêutica.

Espera-se que a comunidade científica foque a sua atenção e avalie com mais detalhe o potencial destes subprodutos enquanto possíveis formulações, potenciando o conceito de sustentabilidade social, ambiental e económica. Em termos de sustentabilidade social, pois se houver valorização destes subprodutos, haverá maior criação de emprego e fixação de população junto da produção da uva, em territórios com tendência a desertificar. Em termos de sustentabilidade ambiental, ao serem valorizados permitem que não sejam depositados de forma “não tratada” na natureza. Por fim, em termos de sustentabilidade económica, pois diminuir os encargos com o tratamento de resíduos é do interesse de qualquer cadeia produtiva, não sendo esta exceção.

Esta monografia sobre a videira e os seus subprodutos visa reforçar os benefícios cientificamente provados que estes compostos têm, tentando aumentar o interesse junto dos produtores.

Referências Bibliográficas

- Ahmadi, S. M., & Siahisar, B. A. (2011). Analogy of physicochemical attributes of two grape seeds cultivars. *Ciencia e Investigación Agraria*, 38(2), 291–301. <https://doi.org/10.4067/S0718-16202011000200014>
- Amienyo, D., Camilleri, C., & Azapagic, A. (2014). Environmental impacts of consumption of Australian red wine in the UK. *Journal of Cleaner Production*, 72, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2014.02.044>
- Andersen, Ø. M., & Markham, K. R. (Eds.). (2006). *Flavonoids: Chemistry, biochemistry, and applications*. CRC, Taylor & Francis.
- Arts, I. C., & Hollman, P. C. (2005). Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 317S-325S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.317S>
- Averilla, J. N., Oh, J., Kim, H. J., Kim, J. S., & Kim, J.-S. (2019). Potential health benefits of phenolic compounds in grape processing by-products. *Food Science and Biotechnology*, 28(6), 1607–1615. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00628-2>
- Badea, G., Lăcătușu, I., Badea, N., Ott, C., & Meghea, A. (2015). Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructured formulations for UV protection and antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*, 67, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.12.049>
- Bagchi, D., Garg, A., Krohn, R. L., Bagchi, M., Bagchi, D. J., Balmoori, J., & Stohs, S. J. (1998). Protective Effects of Grape Seed Proanthocyanidins and Selected Antioxidants against TPA-Induced Hepatic and Brain Lipid Peroxidation and DNA Fragmentation, and Peritoneal Macrophage Activation in Mice. *General Pharmacology: The Vascular System*, 30(5), 771–776. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(97\)00332-7](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(97)00332-7)
- Baydar, N. G., Sagdic, O., Ozkan, G., & Cetin, S. (2006). Determination of antibacterial effects and total phenolic contents of grape (*Vitis vinifera* L.) seed extracts. *International Journal of Food Science & Technology*, 41(7), 799–804. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2005.01095.x>
- Beres, C., Costa, G. N. S., Cabezudo, I., da Silva-James, N. K., Teles, A. S. C., Cruz, A. P. G., Mellinger-Silva, C., Tonon, R. V., Cabral, L. M. C., & Freitas, S. P. (2017). Towards integral utilization of grape pomace from winemaking process: A review. *Waste Management*, 68, 581–594. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2017.07.017>

- Białek, A., Białek, M., Lepionka, T., Kaszperuk, K., Banaszekiewicz, T., & Tokarz, A. (2018). The effect of pomegranate seed oil and grapeseed oil on *cis*-9, *trans*-11 CLA (rumenic acid), n-3 and n-6 fatty acids deposition in selected tissues of chickens. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(4), 962–976. <https://doi.org/10.1111/jpn.12902>
- Boulton, R. B., Singleton, V. L., Bisson, L. F., Kunkee, R. E., Llaguno Marchena, C., & D??az Serrano, J. M. (2002). *Teor??a y pr??ctica de la elaboraci??n del vino*. Acribia.
- BRAVO. (Pedro) e Duarte de Oliveira. (1974). *VITICULTURA MODERNA*. Livraria Almedina Editora.
- Burin, V. M., Ferreira-Lima, N. E., Panceri, C. P., & Bordignon-Luiz, M. T. (2014). Bioactive compounds and antioxidant activity of *Vitis vinifera* and *Vitis labrusca* grapes: Evaluation of different extraction methods. *Microchemical Journal*, 114, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2013.12.014>
- Camargo, U. A., Maia, J. D. G., Ritschel, P., Sebben, S. de S., & Embrapa Uva e Vinho. (2010). *Embrapa Uva e Vinho: Novas cultivares brasileiras de uva*. Embrapa Uva e Vinho.
- Castillo-Vergara, M., Alvarez-Marin, A., Carvajal-Cortes, S., & Salinas-Flores, S. (2015). Implementation of a Cleaner Production Agreement and impact analysis in the grape brandy (pisco) industry in Chile. *Journal of Cleaner Production*, 96, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2013.09.048>
- Çetin, Sađdýç. (2009). *A Concise Review: Antioxidant Effects and Bioactive Constituents of Grape*.
- Chacar, S., Itani, T., Hajal, J., Saliba, Y., Louka, N., Faivre, J.-F., Maroun, R., & Fares, N. (2018). The Impact of Long-Term Intake of Phenolic Compounds-Rich Grape Pomace on Rat Gut Microbiota. *Journal of Food Science*, 83(1), 246–251. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14006>
- Christ, K. L., & Burritt, R. L. (2013). Critical environmental concerns in wine production: An integrative review. *Journal of Cleaner Production*, 53, 232–242. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2013.04.007>
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., & Mattei, J. (2018). The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition*, 5, 87. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>
- Diário da República n.º 120/2015, Série I de 2015-06-23, páginas 4389 – 4394
- Dohadwala, M. M., & Vita, J. A. (2009). Grapes and Cardiovascular Disease. *The Journal of Nutrition*, 139(9), 1788S-1793S. <https://doi.org/10.3945/jn.109.107474>

- Dresch, R. R., Dresch, M. T. K., Biegelmeyer, R., Argenta, D. F., da Rocha, R. F., Teixeira, H. F., Moreira, J. C. F., & Henriques, A. T. (2018). Potential use of secondary products of the agri-food industry for topical formulations and comparative analysis of antioxidant activity of grape leaf polyphenols. *Natural Product Research*, 32(4), 486–492. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1315573>
- Durante, M., Montefusco, A., Marrese, P. P., Soccio, M., Pastore, D., Piro, G., Mita, G., & Lenucci, M. S. (2017). Seeds of pomegranate, tomato and grapes: An underestimated source of natural bioactive molecules and antioxidants from agri-food by-products. *Journal of Food Composition and Analysis*, 63, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.07.026>
- E Giovannini. (2008). *Produção de uvas para vinho, suco e mesa*. Porto Alegre : Renascença, 2008. <https://www.worldcat.org/title/producao-de-uvas-para-vinho-suco-e-mesa/oclc/709554519>
- EMA, HMPC. (2017). *Relatório de avaliação de Vitis vinifera L., folium*. (Acedido a 1 de maio de 2022), Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitis-vinifera-l-folium-revision-1_en.pdf
- F. Maluf, D., Gonçalves, M., D'Angelo, R., Girassol, A., Tulio, A., Pupo, Y., & Farago, P. (2018). Cytoprotection of Antioxidant Biocompounds from Grape Pomace: Further Exfoliant Phytoactive Ingredients for Cosmetic Products. *Cosmetics*, 5(3), 46. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5030046>
- Farajnia, S., Razmaraii, N., Babaei, H., Mohajjel Nayebi, A., & Ahdi Khosroshahi, S. (2017). Comparative Evaluation of Cytotoxicity and Antioxidant Activity of Grape Seed Extract, Crocin and Phenytoin. *Archives of Razi Institute, Online First*. <https://doi.org/10.22092/ari.2017.1111609>
- Fernandes, F., Ramalhosa, E., Pires, P., Verdial, J., Valentão, P., Andrade, P., Bento, A., & Pereira, J. A. (2013). Vitis vinifera leaves towards bioactivity. *Industrial Crops and Products*, 43, 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.07.031>
- Galiniak, S., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2019). Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochimica Polonica*. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2749
- Garavaglia, J., Markoski, M. M., Oliveira, A., & Marcadenti, A. (2016). Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health. *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, NMI.S32910. <https://doi.org/10.4137/NMI.S32910>

- Georgiev, V., Ananga, A., & Tsoleva, V. (2014). Recent Advances and Uses of Grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients*, 6(1), 391–415. <https://doi.org/10.3390/nu6010391>
- Graf, B. A., Milbury, P. E., & Blumberg, J. B. (2005). Flavonols, Flavones, Flavanones, and Human Health: Epidemiological Evidence. *Journal of Medicinal Food*, 8(3), 281–290. <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.281>
- Gupta, M., Dey, S., Marbaniang, D., Pal, P., Ray, S., & Mazumder, B. (2020). Grape seed extract: Having a potential health benefits. *Journal of Food Science and Technology*, 57(4), 1205–1215. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04113-w>
- Haminiuk, C. W. I., Maciel, G. M., Plata-Oviedo, M. S. V., & Peralta, R. M. (2012). Phenolic compounds in fruits - an overview: Phenolic compounds in fruits. *International Journal of Food Science & Technology*, 47(10), 2023–2044. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03067.x>
- Hanganu, A., Todașcă, M.-C., Chira, N.-A., Maganu, M., & Roșca, S. (2012). The compositional characterisation of Romanian grape seed oils using spectroscopic methods. *Food Chemistry*, 134(4), 2453–2458. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.04.048>
- He, J., & Giusti, M. M. (2010). Anthocyanins: Natural Colorants with Health-Promoting Properties. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1(1), 163–187. <https://doi.org/10.1146/annurev.food.080708.100754>
- Huang, S., Yang, N., Liu, Y., Gao, J., Huang, T., Hu, L., Zhao, J., Li, Y., Li, C., & Zhang, X. (2012). Grape seed proanthocyanidins inhibit colon cancer-induced angiogenesis through suppressing the expression of VEGF and Ang1. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(6), 1410–1416. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1147>
- Hübner, A. A., Sarruf, F. D., Oliveira, C. A., Neto, A. V., Fischer, D. C. H., Kato, E. T. M., Lourenço, F. R., Baby, A. R., & Bacchi, E. M. (2020). Safety and Photoprotective Efficacy of a Sunscreen System Based on Grape Pomace (*Vitis vinifera* L.) Phenolics from Winemaking. *Pharmaceutics*, 12(12), 1148. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121148>
- Kapcsándi, V., Hanczné Lakatos, E., Sik, B., Linka, L. Á., & Székelyhidi, R. (2021). Characterization of fatty acid, antioxidant, and polyphenol content of grape seed oil from different *Vitis vinifera* L. varieties. *OCL*, 28, 30. <https://doi.org/10.1051/ocl/2021017>
- Khoo, H. E., Azlan, A., Tang, S. T., & Lim, S. M. (2017). Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health

- benefits. *Food & Nutrition Research*, 61(1), 1361779. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1361779>
- Lila, M. A., Burton-Freeman, B., Grace, M., & Kalt, W. (2016). Unraveling Anthocyanin Bioavailability for Human Health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 7(1), 375–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033346>
- Lucas, R. M., Norval, M., Neale, R. E., Young, A. R., de Gruijl, F. R., Takizawa, Y., & van der Leun, J. C. (2015). The consequences for human health of stratospheric ozone depletion in association with other environmental factors. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14(1), 53–87. <https://doi.org/10.1039/C4PP90033B>
- Maia, M., Ferreira, A. E. N., Laureano, G., Marques, A. P., Torres, V. M., Silva, A. B., Matos, A. R., Cordeiro, C., Figueiredo, A., & Sousa Silva, M. (2019). *Vitis vinifera* ‘Pinot noir’ leaves as a source of bioactive nutraceutical compounds. *Food & Function*, 10(7), 3822–3827. <https://doi.org/10.1039/C8FO02328J>
- Martin, M. E., Grao-Cruces, E., Millan-Linares, M. C., & Montserrat-de la Paz, S. (2020). Grape (*Vitis vinifera* L.) Seed Oil: A Functional Food from the Winemaking Industry. *Foods*, 9(10), 1360. <https://doi.org/10.3390/foods9101360>
- Michael G. Mullins , Alain Bouquet , Larry E. Williams. (1992). *Biologia da Videira*.
- Mohd Maidin, N., Michael, N., Oruna-Concha, M. J., & Jauregi, P. (2018). Polyphenols extracted from red grape pomace by a surfactant based method show enhanced collagenase and elastase inhibitory activity: Collagenase and elastase inhibitory activity of polyphenols separated by CGA. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 93(7), 1916–1924. <https://doi.org/10.1002/jctb.5459>
- Panico, A. M., Cardile, V., Avondo, S., Garufi, F., Gentile, B., Puglia, C., Bonina, F., Santagati, N. A., & Ronsisvalle, G. (2006). The in vitro effect of a lyophilized extract of wine obtained from Jacquez grapes on human chondrocytes. *Phytomedicine*, 13(7), 522–526. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.06.009>
- Pastor, R. F., Restani, P., Di Lorenzo, C., Orgiu, F., Teissedre, P.-L., Stockley, C., Ruf, J. C., Quini, C. I., García Tejedor, N., Gargantini, R., Aruani, C., Prieto, S., Murgo, M., Videla, R., Penissi, A., & Iermoli, R. H. (2019). Resveratrol, human health and winemaking perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8), 1237–1255. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1400517>

- Pojer, E., Mattivi, F., Johnson, D., & Stockley, C. S. (2013). The Case for Anthocyanin Consumption to Promote Human Health: A Review: Anthocyanins and human health.... *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12(5), 483–508. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12024>
- Radice, M., Manfredini, S., Ziosi, P., Dissette, V., Buso, P., Fallacara, A., & Vertuani, S. (2016). Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia*, 114, 144–162. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.003>
- Ratz-Lyko, A., & Arct, J. (2019). Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: A review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 21(2), 84–90. <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1469767>
- Reposi, G., Das, U. N., & Eynard, A. R. (2020). Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. *Archives of Medical Research*, 51(2), 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.01.010>
- Rodríguez Vaquero, M. J., Alberto, M. R., & Manca de Nadra, M. C. (2007). Influence of phenolic compounds from wines on the growth of *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 18(5), 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2006.02.005>
- Rotava, R., Zanella, I., Silva, L. P. da, Manfron, M. P., Ceron, C. S., Alves, S. H., Karkow, A. K., & Santos, J. P. A. (2009). Atividade antibacteriana, antioxidante e tanante de subprodutos da uva. *Ciência Rural*, 39(3), 941–944. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000300051>
- Salehi, B., Mishra, A., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., Fokou, P., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>
- Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Cappellini, F., Reiner, Ž., Zorzan, D., Imran, M., Sener, B., Kilic, M., El-Shazly, M., Fahmy, N. M., Al-Sayed, E., Martorell, M., Tonelli, C., Petroni, K., Docea, A. O., Calina, D., & Maroyi, A. (2020). The Therapeutic Potential of Anthocyanins: Current Approaches Based on Their Molecular Mechanism of Action. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1300. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01300>
- Schmoldt, A., Benthe, H. F., & Haberland, G. (1975). Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 24(17), 1639–1641.

- Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2084. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
- Sigurdson, G. T., Tang, P., & Giusti, M. M. (2017). Natural Colorants: Food Colorants from Natural Sources. *Annual Review of Food Science and Technology*, 8(1), 261–280. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-025923>
- Smeriglio, A., Barreca, D., Bellocco, E., & Trombetta, D. (2016). Chemistry, Pharmacology and Health Benefits of Anthocyanins: Anthocyanins and Human Health. *Phytotherapy Research*, 30(8), 1265–1286. <https://doi.org/10.1002/ptr.5642>
- Smoliga, J. M., Vang, O., & Baur, J. A. (2012). Challenges of Translating Basic Research Into Therapeutics: Resveratrol as an Example. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 67A(2), 158–167. <https://doi.org/10.1093/gerona/67a2>
- Solange Costa Peretti, , Maria Aparecida Lima Moreira, , Geisi Rojas Barreto, , Carla, & Aparecida Pedriali Moraes. (2015). *Resveratrol para cosméticos no clareamento da pele* (Vol. 10).
- Soleymani, S., Iranpanah, A., Najafi, F., Belwal, T., Ramola, S., Abbasabadi, Z., Momtaz, S., & Farzaei, M. H. (2019). Implications of grape extract and its nanoformulated bioactive agent resveratrol against skin disorders. *Archives of Dermatological Research*, 311(8), 577–588. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01930-z>
- Sun, A. Y., Wang, Q., Simonyi, A., & Sun, G. Y. (2010). Resveratrol as a Therapeutic Agent for Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 41(2–3), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8111-y>
- Tao, K., Guo, L., Hu, X., Fitzgerald, C., Rouzard, K., Healy, J., Tamura, M., Stock, J. B., Stock, M., Pérez, E., & Fernández, J. R. (2021). Encapsulated Activated Grape Seed Extract: A Novel Formulation with Anti-Aging, Skin-Brightening, and Hydration Properties. *Cosmetics*, 9(1), 4. <https://doi.org/10.3390/cosmetics9010004>
- Varoni, E. M., Lo Faro, A. F., Sharifi-Rad, J., & Iriti, M. (2016). Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. *Frontiers in Nutrition*, 3. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00008>
- Wall-Medrano, A., de la Rosa, L., Vázquez-Flores, A., Mercado-Mercado, G., González-Arellanes, R., López-Díaz, J., González-Córdova, A., González-Aguilar, G., Vallejo-Cordoba, B., & Molina-Corral, F. (2017). Lipidomic and Antioxidant Response to Grape

- Seed, Corn and Coconut Oils in Healthy Wistar Rats. *Nutrients*, 9(1), 82. <https://doi.org/10.3390/nu9010082>
- Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., & Li, H.-B. (2010). Biological Activities of Polyphenols from Grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(2), 622–646. <https://doi.org/10.3390/ijms11020622>
- Yang, J., & Xiao, Y.-Y. (2013). Grape Phytochemicals and Associated Health Benefits. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(11), 1202–1225. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.692408>
- Yoo, Y. J., Saliba, A. J., & Prenzler, P. D. (2010). Should Red Wine Be Considered a Functional Food? *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(5), 530–551. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00125.x>
- Yu, J., & Ahmedna, M. (2013). Functional components of grape pomace: Their composition, biological properties and potential applications. *International Journal of Food Science & Technology*, 48(2), 221–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2012.03197.x>