Literatura técnica

PteroVita®

Sua dose diária de Longevidade e*Wellness*

HACCP · Halal · Livre de glúten · Livre de GMO · Adequado para vegetarianos

Uso: Interno/ Externo

Interno / 12,5 a 22,5mg

(de uma a duas vezes ao dia)

curante.
Farmácia de Manipulação

SEPS 709/909 ed. Julio Adnet
SHCS 102 Sul

atendimento@curante.com.br

(61) 99974-9614

Introdução

O aumento da expectativa de vida no último século e o crescimento da população idosa, traz consigo uma maior incidência de doenças relacionadas a idade. Por esse motivo, tem-se ganhado muita relevância na medicina a procura por substâncias capazes de minimizar o acúmulo dos danos celulares que ocorrem com o avanço da idade, otimizando a saúde e consequentemente, promovendo a longevidade da população [1, 2].

Inúmeros compostos naturais são classificados como promotores da longevidade, como é o caso dos polifenóis, carnitina, ácidos graxos poli-insaturados, vitaminas, minerais, entre outros [3].Dentro da classe dos polifenóis, os estilbenos são compostos fenólicos que possuem dois anéis aromáticos com grupos −OH e são ligados por uma ponte de etileno. Correspondem a uma família de compostos encontrados em diversas plantas, como videiras, mirtilos, *cranberries*, amoras, uvas e amendoim [4, 25].

Os estilbenos são moléculas reconhecidas por compor o mecanismo de resposta a fatores estressores ambientais em plantas, como infecções por patógenos, lesões mecânicas, ou exposição à radiação ultravioleta. Desde as primeiras caracterizações até os dias atuas, os estilbenos têm sido estudados quanto as suas propriedades biológicas na saúde humana e animal [5].

Dentre os 400 derivados estilbenos descobertos, o resveratrol foi um dos mais extensivamente estudados. Descoberto em 1976, e amplamente investigado a partir de 1992,·o resveratrol ganhou destaque na medicina devido as suas propriedades anticâncer, antiestrogênica, vasodilatadora, quelante de cobre, anti-inflamatória, antioxidante, anti-agregante plaquetário, entre outros [6, 7]. Também pertencente à família dos estilbenos, o Pterostilbeno (trans-3,5-dimethoxy-4′-hydroxystilbene) é uma variante metoxilada do resveratrol e, devido a essa presença dos dois grupos metoxi (-OCH3) ao invés de dois grupos hidroxila (-OH), o pterostilbeno quando comparado ao resveratrol, apresenta melhor biodisponibilidade, lipofilicidade e maior tempo de meia vida .

Tanto o pterostilbeno quanto o resveratrol possuem diversas propriedades benéficas para a saúde humana. No entanto, devido às diferenças em suas estruturas químicas, as propriedades benéficas do pterostilbeno são frequentemente mais potentes quando comparadas às do resveratrol, como demonstrado na Tabela 1 [5, 8].

Figura 2. Diferenças entre o pterostilbeno e resveratrol. **Fonte:** Adaptado de: Material do fabricante.

Estudos têm evidenciado que as propriedades preventivas e terapêuticas do pterostilbeno auxiliam em uma ampla gama de condições de saúde humana, incluindo desordens cardiovasculares, metabólicas, neurológicas e hematológicas, devido às suas contribuições anti-inflamatórias, antioxidantes, analgésicas, anticâncer, antidiabéticas, anti-hiperlipidêmicas, antiarteroscleróticas, anti-hipertensivas, antiobesidade e antiesteatose [25].

Tabela 1. Tabela comparativa entre as propriedades salutares do pterostilbeno (PS) e resveratrol (RV). **Fonte:** Chag et al., 2019.

Activity	Pharmacological property	Reference
Anti-cancer	Against HT-29 human colon cancer cells, PS (IC_{50} = 22.4 μmol/l) was a more potent inhibitor of proliferation when compared with resveratrol (IC_{50} = 43.8 μmol/l).	(Paul *et al.*, 2009)
Anti-cancer	PS displayed stronger growth inhibitory activities than RV against HT-29, HCT-116 and Caco-2 human colon cancer cells. With IC_{50} values of 15, 12, and 75 μM, PS was 4.3, 2.1, and >1.3 times stronger than RV, respectively.	(Nutakul *et al.*, 2011)
Anti-cancer	Against HeLa human cervical cancer cells, the cytotoxicity of PS (IC_{50} = 42.3 μM) was almost two times that of RV (IC_{50} = 83.5 μM).	(Chatterjee *et al.*, 2018)
Antioxidant	PS protected human erythrocytes against lipid peroxidation with IC_{50} value of 44.5 μM. RV was significantly less effective.	(Mikstacka *et al.*, 2010)
Antioxidant	Against mammalian cells with oxidative DNA damage induced by hydrogen peroxide (H_2O_2), results on the protective effects of RV and PS showed the strongest inhibition in PS (85.5%) followed by RV (21.1%).	(Rossi *et al.*, 2013)
Neuroprotective	Among 21 resveratrol derivatives tested for their inhibitory effects on lipopolysaccharide-induced nitric oxide (NO) production in microglia, the strongest activity was observed in PS (IC_{50} value of 1.9 μM). Its IC_{50} value was 8.2 times stronger than RV (IC_{50} value of 15.5 μM).	(Meng *et al.*, 2012)
Neuroprotective	In mice, PS is a more potent neuro-modulator of cognition function and cellular stress than RV, suggesting that PS can be used as a drug to improve cognitive function in aging and to slow down the progress of Alzheimer's disease.	(Chang *et al.*, 2012)
Anti-diabetic	PS is relatively more effective than RV in improving the metabolic parameters of streptozotocin-induced diabetic rats.	(Tastekin *et al.*, 2018)
Hypolipidemic	PS is more potent as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor alpha, and as a stronger hypolipidemic and glucose-lowering agent than RV.	(Rimando *et al.*, 2005)
Anti-inflammatory	Anti-inflammatory activities of PS were stronger than RV when assessed using human subjects with rheumatoid arthritis.	(Choo *et al.*, 2014)
Anti-platelet aggregation	Both RV and PS strongly inhibited platelet aggregation, and stimulated NO production in platelets.	(Messina *et al.*, 2015)
Anti-androgenic	Among the analogs of RV tested, PS exhibited the strongest anti-androgenic activity. Its hydrogen bonding interactions pattern and binding energy resembled that of anti-androgenic flutamide.	(Chakraborty *et al.*, 2014)
Antifungal	PS was 5–10 times more effective than RV in inhibiting the germination of *Botrytis cinerea* conidia and *Plasmopara viticola* sporangia.	(Jeandet *et al.*, 2002)
Bioavailability	The half-life of PS in rat serum was 1.73 hours, while those of RV and RV glucuronide 1.31 and 1.52 hours in rat plasma, respectively. The half-life of RV was only 0.24 hours in rabbit plasma. The significantly longer half-life of PS can be translated into greater bioavailability.	(Asensi *et al.*, 2002; Remsberg *et al.*, 2008)
Bioavailability	Higher oral bioavailability was observed in PS (80%) vs. RV (20%) of rats. Following oral administration, plasma levels of PS and PS sulfate were markedly higher than those of RV and RV sulfate.	(Kapetanovic *et al.*, 2011)
Pharmacokinetics	Following equimolar dose administration to rats, PS displayed superior pharmacokinetic profile than RV. The oral bioavailability of PS (67%) was 2.2 times that of RV (30%).	(Kapetanovic *et al.*, 2011)
Pharmacokinetics	RV and PS were mainly excreted as metabolites in the faeces (non-renal) and not in the urine (renal), suggesting the importance of enterohepatic cycling in their metabolism.	(Marier *et al.*, 2002; Remsberg *et al.*, 2008)

Como demonstrado na tabela, podemos observar que o pterostilbeno possui propriedades muito mais potentes comparado com o próprio resveratrol e, em quesito de neuroproteção, foi observado que o pterostilbeno possui atividade mais potente que 21 outros derivados do resveratrol, e se apresentando 8,2 vezes mais potente que o resveratrol [4].

Outros estudos demonstraram que o pterostilbeno pode ser utilizado como uma excelente alternativa ao resveratrol, apresentando atividades superiores e adjuvantes para: [4, 26-28]

- Melhora da função cognitiva no envelhecimento

- Retardo da progressão do Alzheimer

- Manutenção dos níveis saudáveis de glicose e lipídeos na corrente sanguínea

- Redução da inflamação em indivíduos com artrite reumatoide

- Redução da produção de androgênios

- Inibição da germinação de fungos (pterostilbeno se apresentou de 5 a 10 vezes mais eficaz quando comparado ao resveratrol).

Além disso, estudos demonstraram que o pterostilbeno possui maior tempo de meia vida e biodisponibilidade oral 2,2 vezes superior ao resveratrol [29, 30].

Em estudos de segurança, o pterostilbeno mostrou-se ser bem tolerado e seguro para humanos em dosagens de até 250 mg/dia. Além disso, análises bioquímicas apontam que o pterostilbeno não apresentou nenhuma reação adversa no fígado, rins e marcadores de glicose [4, 9, 10].

Ainda que apresente uma biodisponibilidade maior que o resveratrol, um dos desafios para o uso do pterostilbeno na clínica é a sua absorção oral. Frente a crescente busca por compostos com propriedades de longevidade e a intenção de melhorar a absorção do pterostilbeno, muitos pesquisadores tem se debruçado para desenvolver uma tecnologia que solucione o problema da absorção e otimize ainda mais o acesso do nosso organismo ao pterostilbeno e suas propriedades salutares [8].

PteroVita®

Suadosediáriade Longevidade e *Wellness*

99% biodisponível e até 5x mais solúvel, graças à engenharia de cocristais!

A engenharia de cocristais foi descoberta há mais de um século e tem sido utilizada industrialmente há cerca de 15 anos. Cientistas farmacêuticos descobriram que os cocristais correspondem a um meio seguro, confiável e muito eficaz para aumentar a biodisponibilidade e estabilidade de algumas substâncias.

O PteroVita® é um novo produto patenteado e formado pelo pterostilbeno em combinação com o ácido picolínico. Apresenta 99% de biodisponibilidade, sendo capaz de oferecer benefícios aprimorados mesmo em comparação ao resveratrol. Graças as suas diferenças estruturais e à

engenharia de cocristais, o pterostilbeno presente no

PteroVita® apresenta melhor solubilidade e biodisponibilidade, bem como um tempo de meia vida estendida, o que contribui para uma alta atividade biológica.

A tecnologia de co cristalização entre o ácido picolínico e pterostilbeno presente no PteroVita®, soluciona o problema de absorção do pterostilbeno, ao mesmo tempo que soma aos benefícios do ácido picolínico. Dentre as contribuições do ácido picolínico, podemos destacar seu auxílio na absorção de minerais essenciais; no desempenho de um papel crucial na regulação do metabolismo; contribuição para a prevenção da osteoporose em pessoas idosas por fortalecer os ossos e aprimorar a densidade mineral óssea; fortalecimento do sistema imunológico, auxiliando nosso organismo a combater infecções e doenças; participação nas vias metabólicas, promovendo a produção de NAD no cérebro, o que realça sua importância na saúde cerebral e para o funcionamento cognitivo adequado [24]. O ácido picolínico é naturalmente encontrado em nosso organismo, sendo um metabólito endógeno do L-triptofano. Sua estrutura química apresenta uma configuração de anel com seis membros e sua composição inclui cinco átomos de carbono, um átomo de nitrogênio e um grupo carboxila situado na posição 2 da estrutura [24].

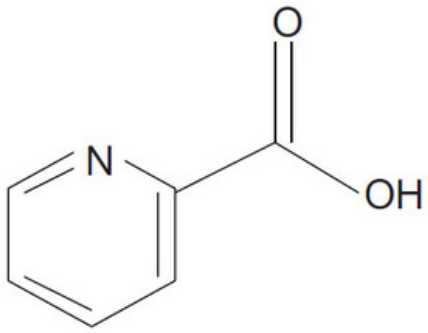


Figura 3. Estrutura química do ácido picolínico. **Fonte:** adaptado de GRANT, R. S.; COGGAN, S. E.; SMYTHE, G. A, 2009.

Após muito tempo dedicado à pesquisa, os cientistas da CIRCE *Scientific* (*Center for Intelligent Research in Crystal Engineering*) identificaram o ácido picolínico como um coformador ideal facilitar a absorção do pterostilbeno pelo nosso organismo.

Figura 4. Representação esquemática da cocristalização entre as moléculas de ácido picolínico e pterostilbeno na proporção 1:1. **Fonte:** Adaptado de: Material do fabricante.

Graças à aplicação da tecnologia de cocristais, o PteroVita® ganha características químicas que permite um melhor aproveitamento do pterostilbeno pelo nosso organismo.

Frente ao pterostilbeno, o PteroVita® possui solubilidade em água superior a até 5 vezes, o que corresponde a uma taxa de dissolução 40 vezes mais elevada.

Tabela 2. Tabela comparativa entre o pterostilbeno e o PteroVita®. **Fonte:** Adaptado de: Material do fabricante.

	What	Antioxidant	Anti-inflammatory	Boosts sirtuins and AMPK	Anti-Aging	Soluble in Water	Bioavailable	Research
Pterostilbene	Found in nature	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Limited	No
Pterovita®	**Patented** bioengineered cocrystal of Pterostilbene + Picolinic Acid	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes; **40-fold** increase in dissolution rate; **2-5 times** more soluble	Yes; relative ord bioavailability **9.9-fold higher** than commercial pterostilbene	Yes; NOAEL of 300 mg/Kg/day and GRAS certified by independent experts

Mecanismo de ação

Mecanismos de longevidade #1:

- Síntese de colágeno Análises realizadas em células humanas mostraram que o PteroVita®, mesmo em baixas concentrações, foi capaz de auxiliar o aumento da produção de colágeno em fibroblastos humanos, mesmo quando expostos a luz UV. Desse modo, o cocristal pode ser uma alternativa nutricional significativo na produção de colágeno.

Mecanismo de longevidade #2:

- Contribuição do PteroVita® no Sistema de Defesa Antioxidante Inato O oxigênio, além de essencial para a sobrevivência de diversos organismos, é também um importante gerador de radicais livres que causam danos às células. PteroVita® é um poderoso antioxidante que não só auxilia na proteção frente aos radicais livres estressores, mas também fortalece as defesas antioxidantes inatas das células.

Mecanismo de longevidade #3:

- Contribuição do PteroVita® em SIRTuins, as Enzimas da Longevidade

O PteroVita® mostrou-se como um potencial adjuvante na longevidade celular por aumentar a expressão de SIRT1 e SIRT3, enzimas amplamente conhecidas por suas ações no desenvolvimento celular, metabolismo, silenciamento gênico, reparo do DNA, progressão do ciclo celular, apoptose, formação de heterocromatina e longevidade.

As proteínas SIRT1 e SIRT3 possuem papeis chaves na regulação de diversos processos celulares, incluindo metabolismo energético, reparo de DNA, resposta ao estresse, defesas e sobrevivência celular sob estresse, além de auxiliar as mitocôndrias celulares a manter uma atividade saudável em condições de estresse.

A SIRT1 é encontrada principalmente no núcleo das células. Dentre suas funções importantes destacam-se: regulação do metabolismo, homeostase energética, resposta ao estresse, longevidade e gerenciamento da resposta inflamatória. Já a SIRT3 está localizada principalmente nas mitocôndrias e desempenha funções fundamentais na regulação do metabolismo energético e na proteção contra o estresse oxidativo, como por exemplo: regulação mitocondrial, promovendo produção de ATP; defesa ao estresse oxidativo, através da ativação da SOD2; promoção da longevidade, proteção contra doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e metabólicas.

Mecanismo de longevidade #4:

- Contribuição do PteroVita® na Função Mitocondrial A maior expressão das enzimas SIRT1 e SIRT3 pelo PteroVita® auxilia no aumento do número e da função das mitocôndrias, que por sua vez impacta diretamente na melhora da saúde e longevidade de células musculares, intestinais, hepáticas, ósseas e cerebrais.

Mecanismos de longevidade #5:

- Contribuição do PteroVita® na Resposta Imune As moléculas pró-inflamatórias, assim como os radicais livres, compõem mecanismos cruciais de sobrevivência do organismo. Porém, o controle da inflamação e uma resposta imune equilibrada são chaves para minimizar o dano e prolongar a vida das células. Foi demostrado que Pterostilbeno ajuda a reduzir a resposta pró-inflamatória dependente de NF-κB, assim como reduz moléculas sinalizadoras inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral (TNF) e IL-6. Desse modo, a suplementação com PteroVita® auxilia significativamente a modulação da inflamação e o suporte de uma resposta imune equilibrada.

Mecanismos de longevidade #6:

- Contribuição do PteroVita® na Ativação da AMPK A enzima Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato 5 (AMPK do inglês 5' *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) é responsável por controlar a regulação da homeostase celular, metabolismo, resistência ao estresse, sobrevivência e crescimento celular, morte celular e autofagia, que são alguns dos fatores mais críticos do envelhecimento. Diversos estudos tem mostrado que o PteroVita® auxilia as células a ativar a AMPK, a qual junto com a SIRT1, garante mais um dos mecanismos de longevidade.

Estudos comprovam

Maior biodisponibilidade e menores doses: PteroVita® possui biodisponibilidade 10x superior ao Pterostilbeno (99% biodisponível) [9, 25]

Método: Dez ratos Sprague−Dawley machos, com peso médio de 420g receberam por gavagem oral (10 mL/kg de peso corporal) formulações contendo pterostilbeno (20 mg/kg, base livre) ou cocristal de pterostilbeno:ácido picolínico (20 mg/kg, correspondendo a 13,5 mg/kg de pterostilbeno) na forma de suspensões aquosas com 0,5% carboximetilcelulose (CMC).

Amostras de sangue foram coletadas antes da administração das suspenções contento pterostilbeno, nos tempos 1, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a administração. As amostras de plasma foram posteriormente analisadas por Cromatografia Líquida de Ultra-Alta Eficência acoplada a espectrometria de massas.

Resultados:

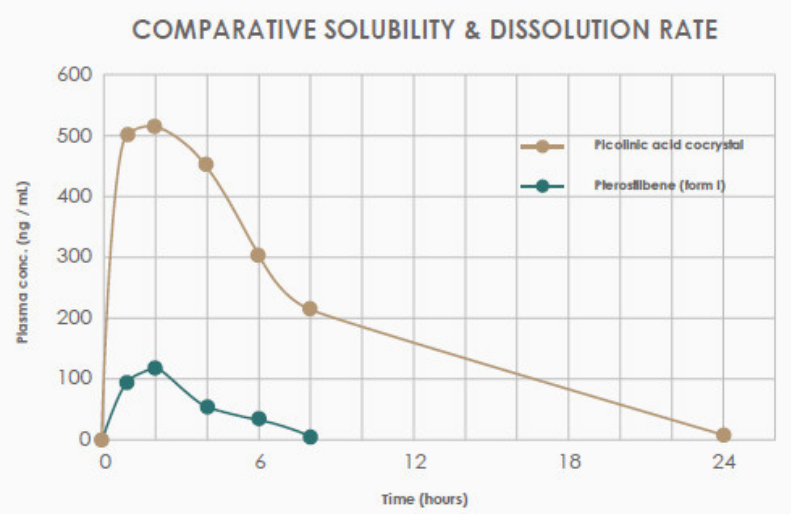


Figura 5. Farmacocinética do pterostilbeno em ratos machos *sprague-dawley* (SD) após uma única administração oral de pterostilbeno (20 mg/kg) e cocristal de pterostilbeno:ácido picolínico (20 mg/kg, correspondendo a 13,5 mg de pterostilbeno). Valores médios (n = 5). **Fonte:** Material do fabricante. Retirado e adaptado de: BOFILL, L et al. 2021.

A concentração plasmática de pterostilbeno alcançada pela administração oral de PteroVita® foi 10 vezes maior em comparação ao pterostilbeno. Além disso, os resultados deste estudo demonstram que a biodisponibilidade do PteroVita® é excelente e está muito próxima a 100%.

Conclusão: Os resultados confirmam que, devido a formação de cocristal de ácido picolínico com o pterostilbeno, o PteroVita® se apresenta como uma excelente alternativa ao pterostilbeno, devido possuir maior biodisponibilidade, representando uma das melhores formulações orais de pterostilbeno em humanos e possibilitando doses menores.

PteroVita® apresenta maior solubilidade e taxa de dissolução[9, 25]

Método: Foram realizados testes de dissolução de comprimidos contendo de 10 a 15mg de PteroVita® ou de pterostilbeno, em Fluido Intestinal Simulado em Estado de Jejum versão 2 (FaSSIF v2 do inglês *Fasted State Simulated Intestinal Fluid version 2*) com titulador GlpKa. Os dados foram coletados a cada 30 segundos, durante 120 minutos.

Resultados:

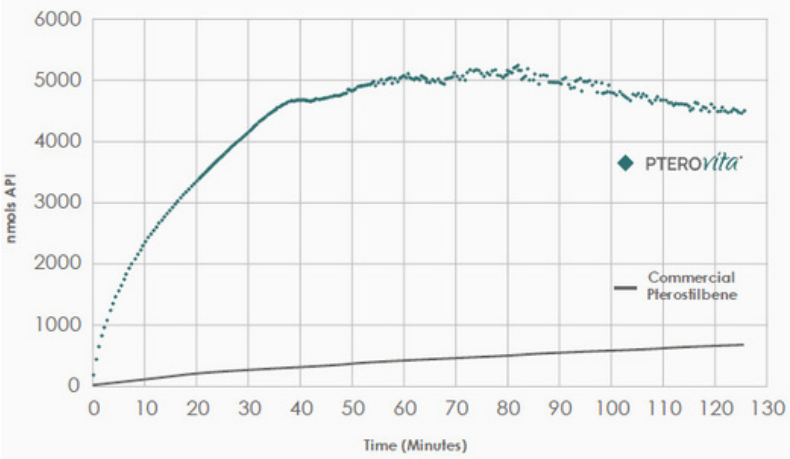


Figura 6. Solubilidade comparativa e taxa de dissolução do PteroVita® vs. Pterostilbeno comercial. **Fonte:** Material do fabricante. Retirado e adaptado de: BOFILL, L et al. 2021.

Quando comparada a solubilidade do PteroVita® com um pterostilbeno comercialmente disponível, foi observado que a nova tecnologia presente no PteroVita® foi capaz de aumentar a solubilidade de 2 a 5 vezes.

Acrescentando-se a isso, a taxa de dissolução registrada do pterostilbeno comparado ao PteroVita® foi de 12 nmol/min, contra 427 nmol/min, respectivamente, o que demonstra um ganho na velocidade de dissolução correspondente a 40 vezes para o PteroVita®.

Conclusão: O aumento da solubilidade e da taxa de dissolução vista como resultado da associação do pterostilbeno com o ácido picolínico, reforça a potencialidade do PteroVita® em proporcionar

maior biodisponibilidade e consequentemente, em melhorar o acesso do organismo aos benefícios de ambos os compostos.

PteroVita®: o estilbenoide mais biodisponível do mercado[9]

Resultados:

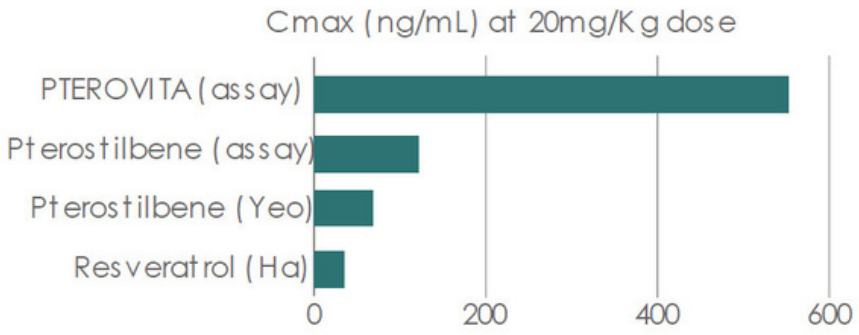


Figura 7. Concentração sanguínea máxima (Cmax) de PteroVita® vs pterostilbeno de diversas fontes comerciais, após administração oral de 20mg/kg da substância do grupo correspondente. **Fonte:** Retirado de: Material do fabricante.

O estudo demonstra que PteroVita® atinge níveis séricos muito mais altos quando comparado com pterostilbeno e resveratrol de fonte comercial, na mesma dosagem. Esse resultado representa a maior biodisponibilidade do PteroVita® frente ao pterostilbeno, que está diretamente associada as suas contribuições salutares superiores.

Conclusão: O PteroVita® apresenta-se como a forma mais potente e biodisponível de pterostilbeno disponível no mercado.

PteroVita® estimula a produção de colágeno, mesmo em condições de estresse celular

Método: Nesse estudo, células humanas foram expostas a radiação UV-A por 10 minutos e então tratadas com PteroVita® nas concentrações 0.1 – 1 µM. As células foram cultivadas por uma semana com suplementação com ácido ascórbico.

Resultados:

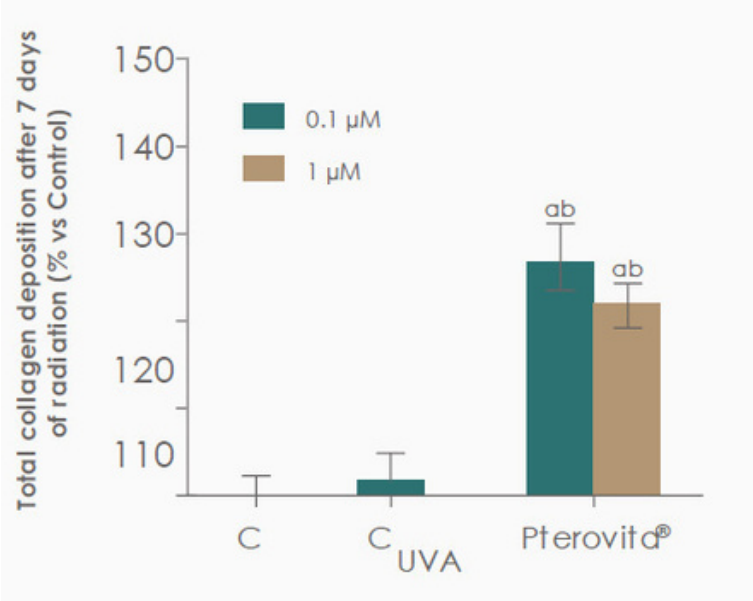


Figura 8. Total de deposição de colágeno após 7 dias de exposição à radiação UVA (% vs Controle). C: Controle; C UVA: Controle com irradiação UVA. **Fonte:** Retirado de: Material do fabricante.

Como podemos observar no gráfico acima, mesmo em baixas concentrações o PteroVita® auxilia no aumento dos níveis de deposição de colágeno em fibroblastos humanos. Na concentração de 0.1 µM foi observado um aumento de 26% na deposição total de colágeno em comparação ao controle.

Conclusão: A contribuição do PteroVita® na produção de colágeno traz benefício a todos os tecidos onde há a presença de colágeno, como pele, articulações, olhos e vasos sanguíneos, mesmo sob condições de estresse.

- AMPK – Enzima da longevidade Resultados:

Estudos demostram que o petrostilbeno é capaz de auxiliar na ativação da via de AMPK, e por esse motivo tem o potencial de melhorar a saúde e de tratar diversas patologias relacionadas a essa enzima. A ativação da AMPK tem diferentes efeitos a depender do órgão e das características celulares, mas o aumento de sua atividade pode resultar em vasodilatação, oxidação de ácidos graxos, biogênese mitocondrial, regulação do apetite, aumento da captação de glicose e inibição da inflamação, por exemplo [14-18].

Conclusão: Os estudos analisados suportam evidências de que o pterostilbeno estimula a AMPK, apresentando-se, portanto, como potencial ativador dessa via crítica da longevidade.

- Aumento do número de mitocôndrias e otimização de seu funcionamento Resultados: Um estudo sobre o efeito do pterostilbeno na lesão oxidativa e disfunção mitocondrial nos músculos esqueléticos induzida pela lesão isquêmica e reperfusão, mostrou que o composto foi capaz de proteger as mitocôndrias, reduzindo o estresse oxidativo e melhorando a taxa de respiração mitocondrial. Além disso, o pterostilbeno ativou a via de sinalização SIRT1-FOXO1/p53, que desempenha um papel importante na proteção contra danos e estresse oxidativo nas mitocôndrias musculares [13].

Outro estudo, dessa vez realizado em ratos, com o objetivo de avaliar a melhora da termogênese e biogênese mitocondrial, mostrou que a suplementação com pterostilbeno promoveu redução do peso corporal e lipólise, aumentando a biogênese mitocondrial e a termogênese pela ativação da via de SIRT1/PGC-1α/SIRT3 [19].

Conclusão: Em vista desses achados, fica evidente o potencial do pterostilbeno como adjuvante promissor de acometimentos relacionados a disfunção mitocondrial e sua capacidade de melhora da saúde dessa organela. Por conta desses benefícios, o pterostilbeno impacta promovendo a longevidade celular, sendo, portanto, um composto de escolha inteligente na composição de fórmulas para vitalidade prolongada e envelhecimento saudável [19-20].

Contribui do pterostilbeno na manutenção de neurorônios

- Pterostilbeno atenua inflamação astrocítica e lesão oxidativa neuronal após isquemia-reperfusão por inibição da fosforilação de NF-κB [21]

Método: O estudo foi realizado em duas etapas, uma *in vivo* e a outra *in vitro*. *In vivo* Camundongos

C57BL/6 machos com idades entre 8-12 semanas e pesando 20-25g foram
aclimatados em ambiente com temperatura controlada e ciclo claro/escuro de 12h, com acesso livre a ração e a água. Os animais foram randomicamente distribuídos em 4 diferentes grupos:

- Sham + Veículo
- MCAO/R + Veiculo
- MCAO/R + 5mg/kg PTE
- MCAO/R + 10mg/kg PTE

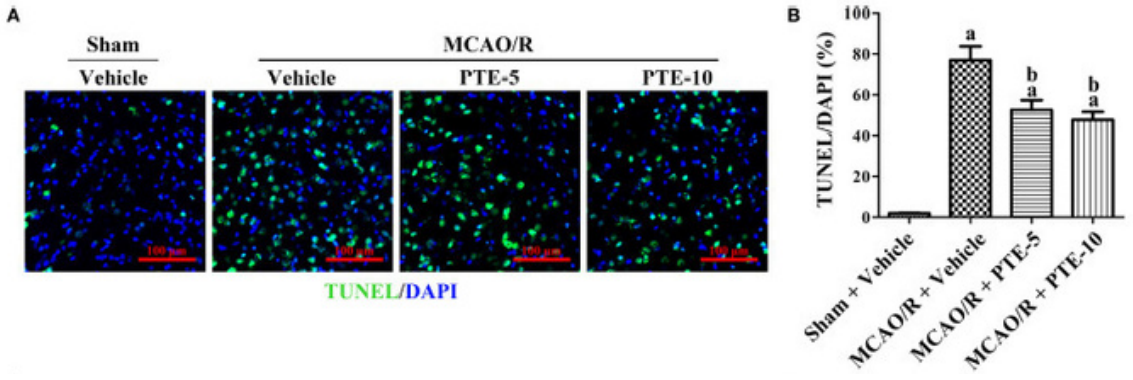
reperfusão da artéria cerebral média (MCAO/R) com ou sem administração de PTE. (A) O volume de infarto cerebral foi avaliado por coloração com 2, 3, 5-trifeniltetrazólio (TTC) 24 horas após a operação de MCAO/R ou operação simulada, e (B) a razão do volume de infarto foi calculada para cada grupo. (C) O conteúdo de água do cérebro do hemisfério infartado (sem epencéfalo) foi analisado para avaliar o edema cerebral. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 8). ap < 0,05, comparado com Sham + Veículo. bp < 0,05, comparado com MCAO/R + Veículo. cp < 0,05, comparado com MCAO/R + PTE-5. A significância foi determinada usando uma análise de variância de uma via. (D) A função neurológica foi avaliada usando o sistema de pontuação de 18 pontos de Garcia em 2 horas e 1, 2, 3 e 4 dias (D) após a operação de MCAO/R ou operação simulada; os camundongos que morreram dentro de 4 dias após a operação foram excluídos da análise. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 8). ap < 0,01, comparado com Sham + Veículo no dia 3 e dia 4. bp < 0,01, comparado com MCAO/R + Veículo no dia 3 e dia 4. A significância foi determinada usando uma análise de variância de duas vias. (E) A taxa de sobrevivência de 14 dias foi analisada para cada grupo. PTE (na dose de 5 mg/kg e 10 mg/kg para os grupos PTE-5 e PTE-10, respectivamente) e o mesmo volume de veículo foram administrados todos os dias após a cirurgia. Os valores são expressos como a porcentagem de sobrevivência (n = 20). A significância foi determinada usando um teste log-rank. MCAO/R, oclusão e reperfusão da artéria

cerebral média; PTE-5/10, pterostilbeno 5 ou 10 mg/kg. **Fonte:** LIU, Haixiao et al. 2019.

A análise morfológica revelou que o grupo MCAO/R apresentou volume de infarto (proporção entre área vermelha e branca nos cortes, figura 9A) e o conteúdo de água cerebral maiores em comparação ao grupo Sham. Contudo, ambos os grupos suplementads com PTE apresentaram valores reduzidos desses parâmetros em comparação ao grupo MCAO/R + veículo.

O score neurológico foi outro parâmetro que apresentou melhora nos grupos suplementados com PTE em comparação ao grupo MCAO/R + veículo no terceiro e quarto dia após a operação. A taxa de sobrevivência em duas semanas no grupo PTE-10 dobrou em comparação ao grupo MCAO/R + Veículo (figura 9E), porém essa diferença não foi suficiente para gerar significância estatística.

- Taxa de apoptose neural



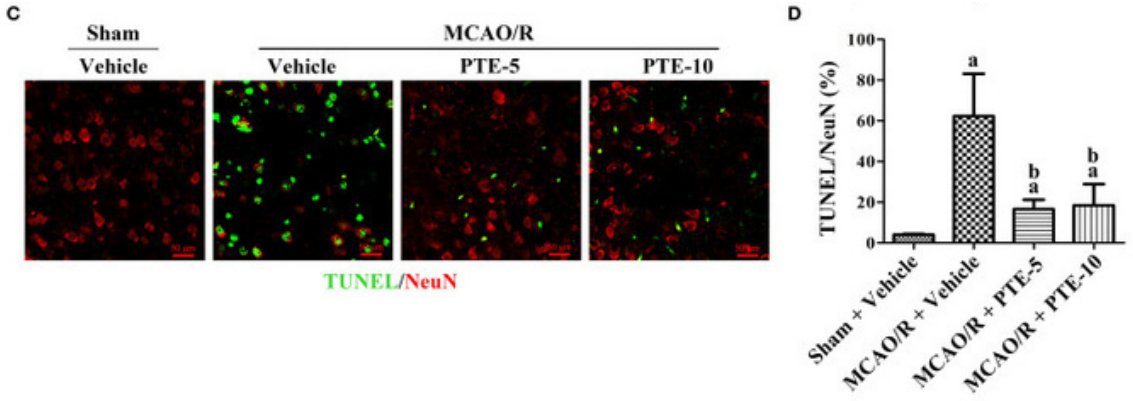
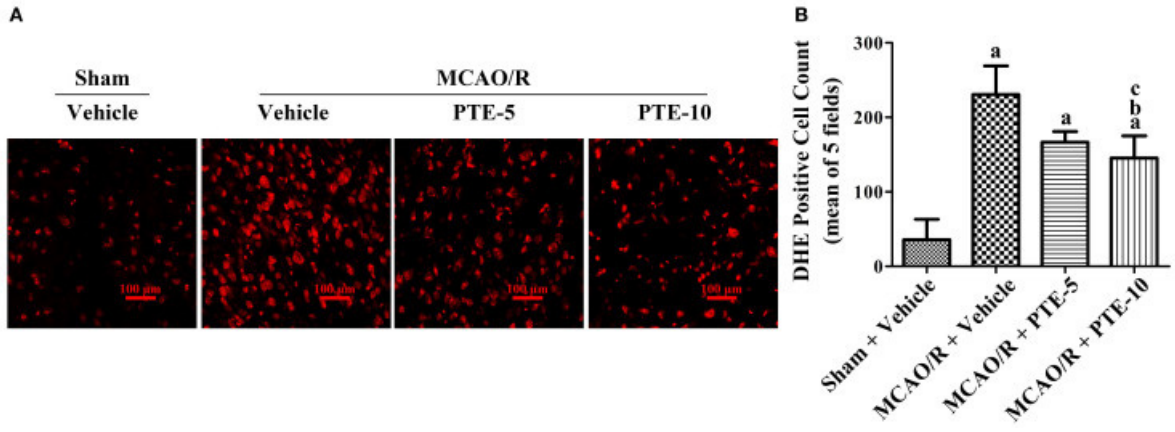


Figura 10. Apoptose neural na área peri-infarto 24 horas após MCAO/R com ou sem administração de PTE. (A) A dupla marcação por imunofluorescência de TUNEL (verde) e DAPI (azul) foi realizada em seções congeladas fixadas 24 horas após MCAO/R ou cirurgia simulada. As barras de escala = 100μm. (B) A porcentagem de células positivas para TUNEL na área peri-infarto foi contada sob microscopia de fluorescência como uma média de cinco campos visuais. (C) A taxa de apoptose neuronal foi avaliada usando dupla marcação por imunofluorescência de células apoptóticas (TUNEL, verde) e neurônios (NeuN, vermelho) nas mesmas condições. As barras de escala = 50μm. (D) A porcentagem de neurônios positivos para TUNEL na área peri-infarto foi contada sob microscopia de fluorescência como uma média de cinco campos visuais aleatórios. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 8). ap < 0,01, comparado com Sham + Veículo. bp < 0,01, comparado com MCAO/R + Veículo. A significância foi determinada usando uma análise de variância de uma via. MCAO/R, oclusão e reperfusão da artéria cerebral média; DAPI, 4′ ,6-diamidino-2-fenilindol; PTE-5/10, pterostilbeno 5 ou 10 mg/kg; TUNEL, marcação de extremidades de nick de dUTP pela transferase terminal deoxynucleotidil. **Fonte:** LIU, Haixiao et al. 2019.

Para a avaliação do efeito protetivo do pterostilbeno na área peri-infarto, as células da região foram coletadas e marcadas por imuno-histoquímica, na qual a marcação TUNEL corresponde a núcleos apoptóticos, DAPI marca todos os núcleos, e NeuN é um antígeno nuclear neuronal. Os resultados mostraram que a taxa de células apoptóticas aumentou de forma significativa nos grupos MCAO/R, porém esse aumento mostrou-se menos pronunciado nos grupos suplementados com PTE.

- Avaliação dos níveis de estresse oxidativo nas áreas peri-infarto



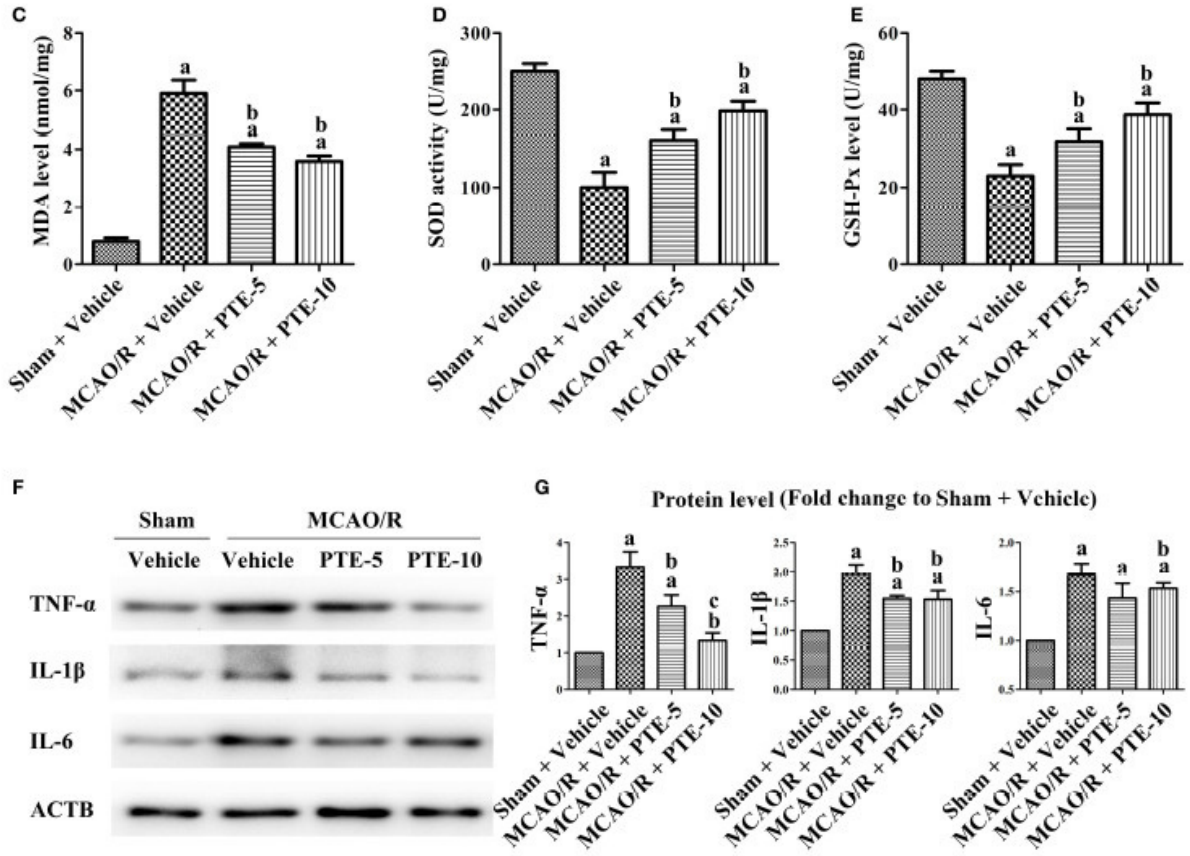


Figura 11. Estresse oxidativo e níveis inflamatórios em camundongos com MCAO/R com ou sem administração de PTE. (A) O nível de estresse oxidativo cerebral na área peri-infarto foi avaliado usando coloração com DHE (vermelho) 24 horas após MCAO/R ou cirurgia simulada. Barras de escala = 100μm. (B) As células positivas para DHE na área peri-infarto foram contadas por um observador cegado para as atribuições dos grupos e analisadas como a média de cinco campos visuais aleatórios. (C–E) Os níveis de MDA, SOD e GSH-Px no hemisfério infartado foram avaliados usando kits de teste relevantes 24 horas após MCAO/R ou cirurgia simulada. (F,G) Os níveis dos fatores pró-inflamatórios TNF-a, IL-6 e IL-1b na área peri-infarto foram analisados usando western blotting 24 horas após a cirurgia. ACTB foi usado como controle de carga, e o nível de proteína foi normalizado para o grupo Sham + Veículo. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 6). ap < 0,05, comparado com Sham + Veículo. bp < 0,05, comparado com MCAO/R + Veículo. cp < 0,05, comparado com MCAO/R + PTE-5. A significância foi determinada usando uma análise de variância de uma via. ACTB, β-actina; MCAO/R, oclusão e reperfusão da artéria cerebral média; DHE, di-hidroetídio; GSH-Px, glutationa peroxidase; MDA, aldeído dicarboxílico metano; PTE-5/10, pterostilbeno 5 ou 10 mg/kg; SOD, superóxido dismutase. **Fonte:** LIU, Haixiao et al. 2019.

O nível de estresse oxidativo das células pode ser medido pelo aumento no nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de aldeído dicarboxílico metano (MDA), e pela diminuição da glutationa peroxidase (GSH-Px) e atividade da superóxido dismutase (SOD).

Os dados mostraram que nos grupos MCAO/R a contagem de células marcadas com DHE (di-hidroetídio, marcador de espécies reativas de oxigênio) foi significativamente mais elevada que no

grupo Sham. Apesar disso, no grupo PTE-10 esse aumento foi substancialmente mais baixo que o observado nos outros dois grupos (MCAO/R + Veículo ou PTE-5).

No que tange os níveis de MDA, SOD e GHS-Px, foi observado alterações significativas nos grupos suplementados com pterostilbeno comparado ao grupo MCAO/R + Veículo. Como demostrado nos gráficos C, D e E da figura 3, a suplementação com PTE em ambas concentrações foi capaz de reduzir MDA e aumentar a atividade de SOD e a quantidade de GSH-Px, respectivamente.
Na mesma linha, fatores pró-inflamatórios como TNF-α, IL-6 e IL-1β que tiveram seus valores elevados com o a intervenção cirúrgica MCAO/R em comparação ao grupo Sham, apresentaram aumento menos expressivo nos grupos tratados com PTE, sobretudo no PTE-10mg/Kg.

In vitro

- Contribuições do pterostilbeno na ativação dos astrócitos ao redor da área de infarto em camundongos MCAO/R.

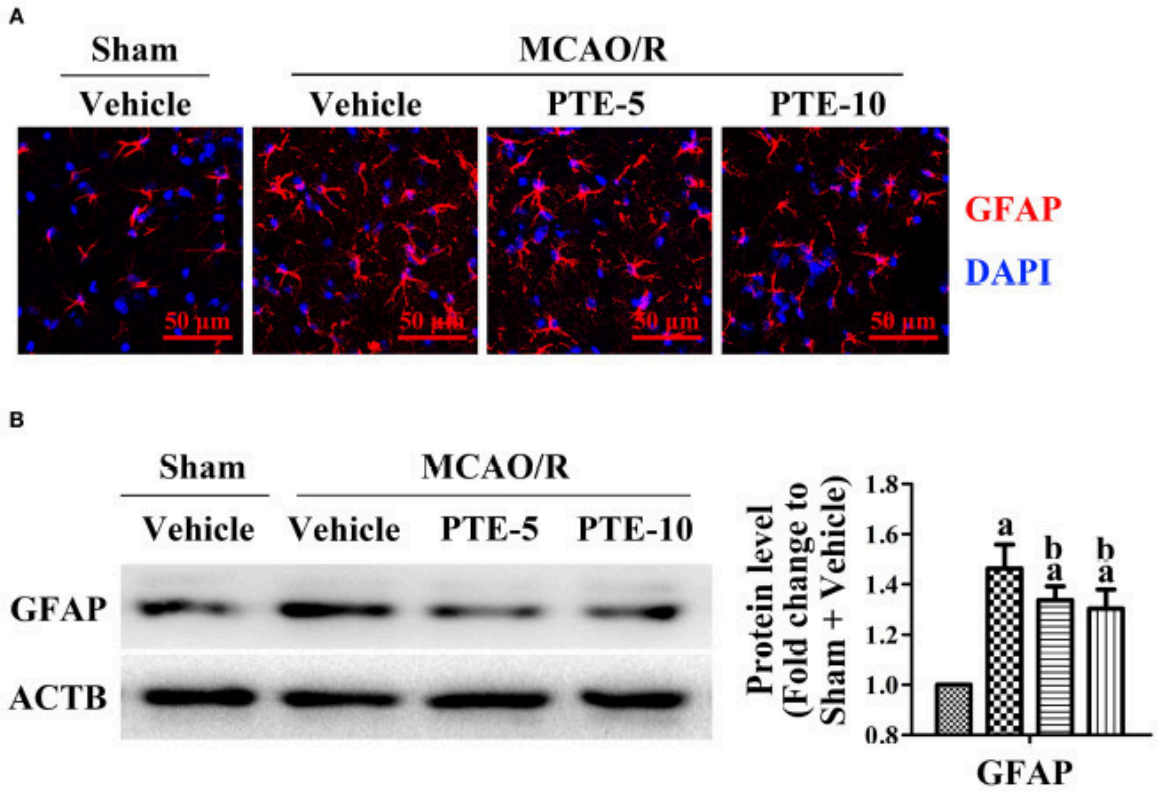


Figura 12. Astrócitos e micróglia na área peri-infarto após MCAO/R com ou sem administração de PTE. (A) Ativação, proliferação e agregação de astrócitos (GFAP, verde) foram observadas por um observador cego, utilizando coloração por imunofluorescência em seções congeladas fixadas 24 horas após MCAO/R ou cirurgia simulada. Os núcleos foram corados com DAPI (azul). Barras de escala = 50 μm. (B) O nível de proteína de GFAP foi analisado com western blot 24 horas após a cirurgia. ACTB foi usado como controle de carregamento, e o nível de proteína foi normalizado para o

grupo Sham + Veículo. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 6). ap < 0.05, comparado com Sham + Veículo. bp < 0.05, comparado com MCAO/R + Veículo. A significância foi determinada usando uma análise de variância unidirecional. ACTB, β-actina; GFAP, proteína ácida fibrilar glial; MCAO/R, oclusão e reperfusão da artéria cerebral média;

PTE-5/10, pterostilbeno 5 ou 10 mg/kg. **Fonte:** LIU, Haixiao et al. 2019.

Foram observados uma aparente agregação, proliferação e ativação dos astrócitos na área peri-infartada, tanto na análise por imunofluorescência quanto por Western-blot. O procedimento de MCAO/R levou a um aumento de proteína ácida fibrilar glial (GFAP) maior no grupo veículo do que nos grupos tratados com PTE.

- Contribuições do pterostilbeno na expressão, fosforilação e translocação da subunidade NF-κB p65 na área peri-infartada de camundongos MCAO/R

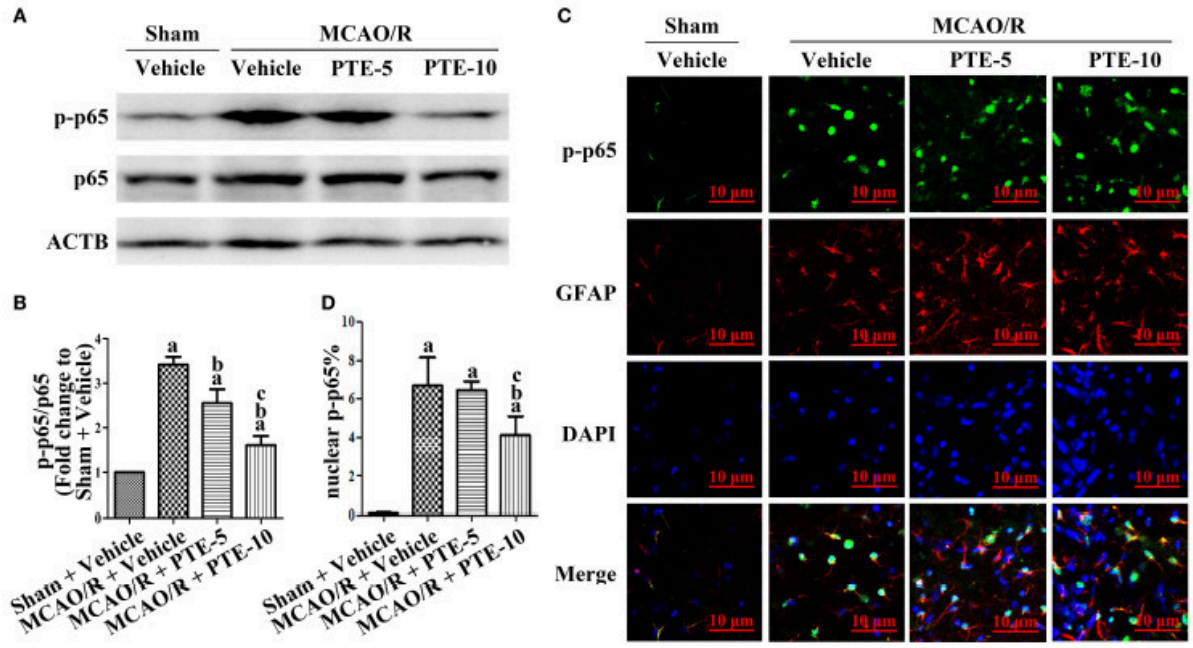


Figura 13. Astrócitos e microglia na área peri-infarto após MCAO/R com ou sem administração de PTE. (A) A ativação, proliferação e agregação de astrócitos (GFAP, verde) foram observadas por um observador cegado, usando coloração por imunofluorescência em seções congeladas fixadas 24 horas após MCAO/R ou cirurgia simulada. Os núcleos foram corados com DAPI (azul). Barras de escala = 50μm. (B) O nível de proteína GFAP foi analisado com western blot 24 horas após a cirurgia. ACTB foi usado como controle de carga, e o nível de proteína foi normalizado para o grupo Sham + Veículo. Os valores são expressos como média ± desvio padrão (n = 6). ap < 0,05, comparado com Sham + Veículo. bp < 0,05, comparado com MCAO/R + Veículo. A significância foi determinada usando uma análise de variância de uma via. ACTB, β-actina; GFAP, proteína glial fibrilar ácida; MCAO/R, oclusão e reperfusão da artéria cerebral média; PTE-5/10, pterostilbeno 5 ou 10 mg/kg. **Fonte:** LIU, Haixiao et al. 2019.

O teste de western-blot revelou que o nível de p65 no grupo MCAO/R + veículo foi maior quando comparado ao grupo Sham + veículo. O tratamento com PTE resultou em uma redução expressiva dos níveis de p65 celular.

PteroVita® – Uso Externo

Mecanismo de ação

Para a pele, o PteroVita® oferece triplo mecanismo de ação, atuando na proteção contra os danos causados pelos raios UV, além de apresentar atividade antioxidante e anti-inflamatória. Esse conjunto de atividades evidenciam que o PteroVita® não apenas contribui para a defesa da pele contra danos externos, mas também estimula os processos naturais de reparo e renovação celular. Assim, o PteroVita® oferece uma proteção completa à pele que vai desde a prevenção ao fotodano até o suporte na recuperação da pele.

Do mesmo modo que demostrado para o uso interno, a cocristalização do PteroVita® permite uma biodisponibilidade tópica superior do pterostilbeno quando comparado ao pterostilbeno tradicional. Ou seja, o uso tópico do PteroVita® representa uma chave eficaz para liberar os múltiplos e potentes benefícios do pterostilbeno na pele.

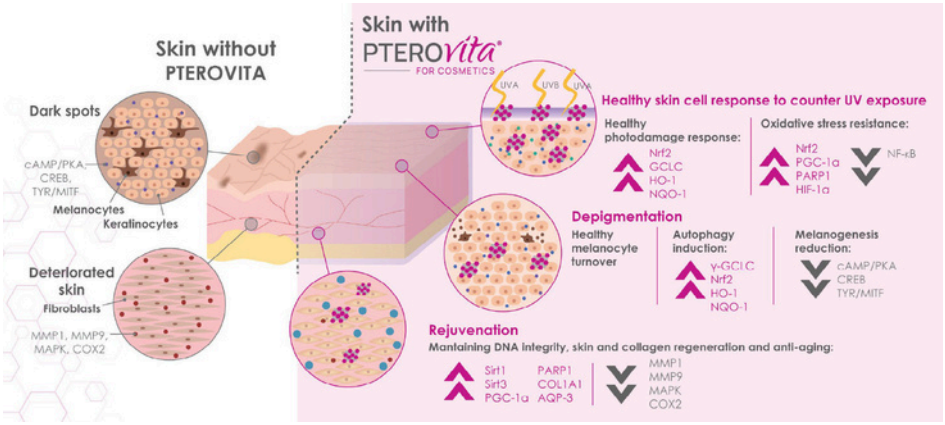


Figura 24. Esquema representativo dos benefícios do PteroVita® para a pele.

PteroVita® ativa a produção de colágeno tipo I *(Pterovita® activates Collagen I production) [9]*

Método: Testes *in vitro* em fibroblastos dérmicos (nHDF) tratados com PteroVita® a 10 µg/mL, foram conduzidos para avaliar a influência do composto teste na expressão de genes relacionados ao colageno e na deposição de colageno cutâneo.

Resultados

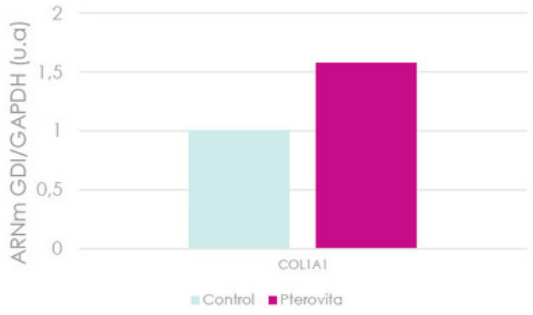


Figura 29. Alterações na expressão de COL1A1 em células nHDF tratadas com 10 µg/mL de PteroVita® Versus controle. **Fonte:** Retirado de: Material do fabricante.

Os resultados mostram que a aplicação de PteroVita® nos fibroblastos promoveu um aumento de 51% na expressão de COL1A1 - gene que gera a proteína Colágeno I.

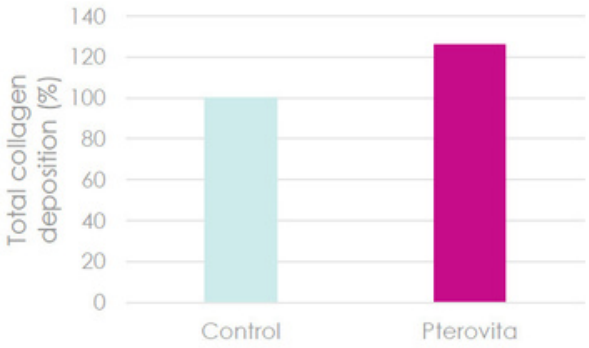


Figura 30. Quantificação da deposição total de colágeno 7 dias após irradiação e tratamento com PteroVita®, versus controle. **Fonte:** Retirado de: Material do fabricante.

Neste estudo, o grupo controle foi estabelecido como referência, com 100% da deposição de colágeno. A ação do PteroVita® foi avaliada com base no aumento percentual em relação a esse valor. Os resultados demonstraram que o tratamento com PteroVita® promoveu um incremento de 26% na deposição total de colágeno na pele, indicando seu potencial regenerador após dano induzido por radiação.

Conclusão: Com base nos resultados, pode-se concluir que o PteroVita® estimulou a deposição de

Ficha técnica

Principais benefícios - Uso interno

- Aumento do número e melhora da função mitocondrial
- Aumento da concentração de Glutationa, SOD e CAT – excelente antioxidante Ótimo funcionamento das “vias da longevidade” mediadas por AMPK, SIRT1 e SIRT3
- Aumento da vida útil celular e retardo da senescência celular
- Melhora da função cognitiva, da saúde cerebral e no retardo da progressão do Alzheimer
- Neuroproteção frente a fatores estressores, como acidente vascular cerebral e doenças neurodegenerativas
- Redução do risco de doenças cardíacas Aumento dos níveis das enzimas da longevidade: SIRT1 e SIRT3 Aumento da expressão de Nrf2, regulando os genes de desintoxicação
- Aumento da atividade de PARP1, promovendo benefícios de reparação do DNA
- Aumento da atividade de pPGC-1alfa, promovendo benefícios no metabolismo energético, pressão arterial e controle de peso
- Redução da atividade de NF-KB, promovendo benefícios anti-inflamatórios e prevenindo a senescência celular
- Fortalecimento das defesas antioxidantes inatas, apoiando a resposta imune determinadas infecções (ácido picolínico)
- Excelente antioxidante, comprovadamente superior ao resveratrol e ao pterostilbeno Wellness e longevidade Melhora da mobilidade e da performance esportiva
- Auxílio no gerenciamento da inflamação e redução de moléculas de sinalização pró-inflamatórias

- Prevenção da osteoporose, otimiza a absorção e a utilização do cálcio (ácido picolínico) Melhora da saúde circulatória e metabólica
- Controle dos níveis da glicemia, por contribuir na sensibilização da insulina Otimização das funções do organismo
- Combate aos radicais livres provocados pelo estresse oxidativo
- Combate aos danos associados à radiação
- Aumento da produção de colágeno pelos fibroblastos, retardando o processo de envelhecimento

Uso recomendado

INTERNO / 12,5 a 22,5mg, de uma a duas vezes ao dia**.**

Obs.: em alimentos fortificados/enriquecidos, a dose recomendada é de 5mg por porção.

Aplicações - Uso interno

- Suplementos alimentares
- Alimentos fortificados/enriquecidos
- Cápsulas, sachês, mistura, goma

Características do ativo

Aspecto: Pó ligeiramente amarelo

pH de estabilidade: 5 a 8

Solubilidade: Muito pouco solúvel

CAS: Pterostilbene: 537-42-8 / Picolinic acid: 98-98-6

INCI: Resveratrol Dimethyl Ether, Picolinic Acid

Fator de correção: Não se aplica (o PteroVita® não requer de aplicação de fator de correção, devido sua dose já ser ajustada conforme sua biodisponibilidade e padronização).

Referências bibliográficas

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing and health. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health. Acesso em: 07 jun. 2024.
- [2] RUSSO, GL *et al*. Mechanisms of aging and potential role of selected polyphenols in extending healthspan. **Biochemical pharmacology**, v. 173, p. 113719, 2020.
- [3] BJØRKLUND, G *et al*. Natural compounds and products from an anti-aging perspective. **Molecules**, v. 27, n. 20, p. 7084, 2022.
- [4] CHAN, EWC *et al*. Resveratrol and pterostilbene: A comparative overview of their chemistry, biosynthesis, plant sources and pharmacological properties. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 9, n. 07, p. 124-129, July 2019.
- [5] EL KHAWAND, T *et al*. A review of dietary stilbenes: Sources and bioavailability. **Phytochemistry Reviews**, v. 17, n. 5, p. 1007-1029, 2018.
- [6] FRÉMONT, L. Biological effects of resveratrol. **Life sciences**, v. 66, n. 8, p. 663-673, 2000.
- [7] KING, RE; BOMSER, JA; MIN, DB. Bioactivity of resveratrol. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 5, n. 3, p. 65-70, 2006.
- [8] LIN, W *et al*. Occurrence, bioavailability, anti-inflammatory, and anticancer effects of pterostilbene. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 68, n. 46, p. 12788-12799, 2020.
- [9] Material do fabricante
- [10] RICHE, DM *et al*. Analysis of safety from a human clinical trial with pterostilbene. **Journal of toxicology**, v. 2013, 2013.
- [11] GÓMEZ-ZORITA, S. *et al*. Comparative Effects of Pterostilbene and Its Parent Compound Resveratrol on Oxidative Stress and Inflammation in Steatohepatitis Induced by High-Fat High-Fructose Feeding. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 11, p. 1042, nov. 2020.
- [12] OBRADOR, E *et al*. Combination of natural polyphenols with a precursor of NAD+ and a TLR2/6 ligand lipopeptide protects mice against lethal γ radiation. **Journal of Advanced Research**, v. 45, p. 73-86, 2023.
- [13] CHENG, Y *et al*. SIRT1 activation by pterostilbene attenuates the skeletal muscle oxidative stress injury and mitochondrial dysfunction induced by ischemia reperfusion injury. **Apoptosis**, v. 21, p. 905-916, 2016.
- [14] STEINBERG, Gregory R.; CARLING, David. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. **Nature reviews Drug discovery**, v. 18, n. 7, p. 527-551, 2019.
- [15] REN, G; RIMANDO, AM; MATHEWS, ST. AMPK activation by pterostilbene contributes to suppression of hepatic gluconeogenic gene expression and glucose production in H4IIE cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 498, n. 3, p. 640-645, 2018.
- [16] MEI, H *et al*. Pterostilbene inhibits nutrient metabolism and induces apoptosis through AMPK activation in

multiple myeloma cells. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 42, n. 5, p. 2676-2688, 2018.

- [17] STANCU, AL. AMPK activation can delay aging. **Discoveries**, v. 3, n. 4, 2015.
- [18] XU, C *et al*. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/SIRT1 and Nrf2/HO-1 pathways. **Immunity, inflammation and disease**, v. 9, n. 4, p. 1406-1417, 2021.
- [19] KOH, YC *et al*. Pterostilbene Enhances Thermogenesis and Mitochondrial Biogenesis by Activating the SIRT1/PGC-1α/SIRT3 Pathway to Prevent Western Diet-Induced Obesity. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 67, n. 18, p. 2300370, 2023.
- [20] KOSURU, R; VIJAYAKUMAR, MR; SINGH, S. Preclinical evidence of the therapeutic role of pterostilbene: Focus on the mitochondria. In: **Mitochondrial Physiology and Vegetal Molecules**. Academic Press, 2021. p. 301-315.
- [21] LIU, H *et al*. Pterostilbene attenuates astrocytic inflammation and neuronal oxidative injury after ischemia-reperfusion by inhibiting NF-κB phosphorylation. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2408, 2019.
- [22] ZHU, Q *et al*. Pterostilbene attenuates cocultured BV-2 microglial inflammation-mediated SH-SY5Y neuronal oxidative injury via SIRT-1 signalling. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2020, n. 1, p. 3986348, 2020.
- [23] FRANKLIN, KBJ; PAXINOS, G. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. 2. ed. San Diego: **Academic Press**, 2001.
- [24] GRANT, R. S.; COGGAN, S. E.; SMYTHE, G. A. The physiological action of picolinic Acid in the human brain. **Int J Tryptophan Res**, 2009, 2, 71-9.
- [25] BOFILL, L *et al*. A Novel, Extremely Bioavailable Cocrystal of Pterostilbene. **Crystal Growth & Design**, v. 21, n. 4, p. 2315-2323, 2021.
- [26] CHANG, J *et al*. Low-dose pterostilbene, but not resveratrol, is a potent neuro-modulator in aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 33, p. 2062-2071, 2012.
- [27] RIMANDO, AM *et al*. Pterostilbene, a new agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor α-isoform, lowers plasma lipoproteins and cholesterol in hypercholesterolemic hamsters. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 3403-3407, 2005.
- [28] CHOO, QY *et al*. Pterostilbene surpassed resveratrol for anti-inflammatory application: potency consideration and pharmacokinetics perspective. **Journal of Functional Foods**, v. 11, p. 352-362, 2014.
- [29] KAPETANOVIC, IM *et al*. Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 68, p. 593-601, 2011.
- [30] REMSBERG, CM *et al*. Pharmacometrics of pterostilbene: preclinical pharmacokinetics and metabolism, anticancer, anti-inflammatory, antioxidant and analgesic activity. **Phytotherapy Research**, v. 22, p. 169-179, 2008.
- [31] RAFACHO, BPM. Pterostilbeno Pós Infarto Agudo do Miocárdio: Efeito no Coração e Pulmão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 118, n. 2, p. 446-447, fev. 2022.
- [32] Sirerol, J. A., Feddi, F., Mena, S., Rodriguez, M. L., Sirera, P., Aupí, M., ... & Estrela, J. M. (2015). Topical treatment with pterostilbene, a natural phytoalexin, effectively protects hairless mice against UVB radiation-induced skin damage and carcinogenesis. **Free Radical Biology and Medicine**, 85, 1-11.