



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Sofia Jorge Rodrigo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*): para além do seu efeito imunoestimulante” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva e Dr. André Filipe Paiva Loureiro, e da Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto 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

Ana Sofia Jorge Rodrigo

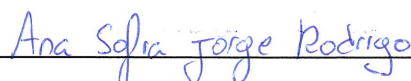
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*): para além do seu efeito imunoestimulante” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva e Dr. André Filipe Paiva Loureiro, e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto 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, Ana Sofia Jorge Rodrigo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017259811, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*): para além do seu efeito imunoestimulante” 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, 7 de setembro de 2022



(Ana Sofia Jorge Rodrigo)

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais, por todo o carinho, amor e apoio incondicional. Obrigada pela vossa paciência durante todos os pessimismos e desvaneios, mas principalmente pelo esforço que fizeram para que tivesse a oportunidade de viver esta experiência. Sem vocês nada disto seria possível!

À minha irmã, por ser a minha melhor amiga, por toda a ajuda ao longo desta caminhada, por acreditar sempre em mim e dar-me forças para nunca desistir.

Aos amigos de sempre, Silva, Inês, Mariana, Lara, Ju e Didocas, por estarem sempre presentes apesar de toda a distância, por compreenderem a falta de tempo e as várias ausências. São a prova de que as grandes amizades existem e são para a vida toda.

Aos amigos que Coimbra me deu, Carlos, Márcia e Sara, por terem feito destes os melhores anos, pelas memórias que vou guardar para a vida com muito carinho, pela ajuda nos momentos de aflição e pela motivação. Terão sempre um lugar especial no meu coração.

À minha família de praxe, por me ensinar a viver a tradição Coimbrã. À Bianca, por ser uma madrinha excepcional, mas também uma amiga sempre disponível para me ajudar em todas as ocasiões. Também à Bá, por todas as gargalhadas e laços que construímos até aqui. À Patrícia, a minha caloirinha, por ter depositado toda a confiança em mim, és o meu orgulho.

Ao nono esquerdo, em especial à Joana, por todas as aventuras, pelas palavras amigas nos momentos mais difíceis, pela confiança e por me mostrar que tudo é possível.

À Professora Doutora Lúcia Salgueiro, por toda a disponibilidade, simpatia e orientação na construção da presente Monografia.

À Professora Doutora Ana Miguel Matos, por toda a acessibilidade, paciência e orientação durante o período de estágio. A todas as pessoas que conheci no LACUC, por todo o conhecimento transmitido e por me terem acolhido tão bem. Agradecer em especial à minha equipa, Diogo, Inês, Rita, Maria Inês, Ana e Patrícia, por não serem apenas colegas, mas também amigos.

À Dra. Ana Isabel Rebelo, pela oportunidade em estagiar na Farmácia Estádio e por me ter acolhido como um membro da equipa. Ao meu orientador de estágio, Dr. André Paiva, e aos restantes elementos da equipa técnica, Dr. Luís, Dra. Mónica, Dra. Ana, Edite, Adriana Dina, Sara e João Pedro, pelos ensinamentos, boa disposição constante e amizade criada.

A ti, Coimbra!

Índice Geral

Parte I - Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
1.1. Breve contextualização.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1. Pontos Fortes	9
2.1.1. Excelente acolhimento por toda a equipa	9
2.1.2. Aprimoramento de práticas laboratoriais.....	10
2.1.3. Ganho de autonomia e capacidade crítica	10
2.1.4. Acompanhamento de pessoas distintas.....	10
2.1.5. Rigor e boas condições de trabalho.....	10
2.1.6. Duração do estágio.....	11
2.2. Pontos Fracos	11
2.2.1. Número de estagiários.....	11
2.2.2 Laboratório em mudanças.....	11
2.3. Oportunidades	12
2.3.1. Papel do Farmacêutico e do Laboratório de Análises Clínicas na Pandemia.....	12
2.3.2. Forte componente prático-laboratorial	12
2.3.3. Consciencialização ambiental.....	13
2.4. Ameaças.....	13
2.4.1. Vertente exclusiva da COVID-19.....	13
2.4.2. Ocupação de cargos por parte de outros profissionais	13
3. Considerações Finais	14
Referências Bibliográficas	15

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	17
1. Introdução.....	18
2. Análise SWOT	19
2.1. Pontos Fortes	19
2.1.1. Localização e horário	19
2.1.2. Equipa Técnica	20
2.1.3. Desempenho de diversas tarefas	20
2.1.4. Serviços Farmacêuticos.....	21
2.1.5. Preparação Individualizada da Medicação	22
2.1.6. Estratégias de comunicação diversificadas.....	22
2.1.7. Realização de Sábados e Serviços.....	23
2.2. Pontos Fracos	23
2.2.1. Dificuldade no estabelecimento de uma relação de confiança com o estagiário....	23
2.2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados	24
2.3. Oportunidades	24
2.3.1. Formações.....	24
2.3.2. Conhecimentos em Dermocosmética.....	24

2.3.3. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®	25
2.4. Ameaças.....	25
2.4.1. Espaços de Saúde e Parafarmácias.....	25
2.4.2. Áreas de conhecimento limitado.....	26
2.4.3. Situação Pandémica.....	27
3. Casos Clínicos.....	27
3.1. Tosse e dor de garganta.....	27
3.2. Efeito secundário à medicação.....	28
3.3. Infecção urinária.....	28
3.4. Diarreia e dor abdominal.....	29
3.5. Acne.....	30
4. Considerações Finais.....	31
Referências Bibliográficas.....	32
Parte III - Monografia "<i>Coriolus versicolor</i> (<i>Trametes versicolor</i>): para além do seu efeito imunoestimulante"	
Lista de Abreviaturas	34
Resumo	36
Abstract	37
1. Introdução.....	38
2. Cogumelos e o seu uso terapêutico.....	39
3. <i>Coriolus versicolor</i>	40
3.1. Constituintes ativos.....	41
4. Propriedades medicinais do <i>Coriolus versicolor</i>	42
4.1. Atividade imunoestimulante	42
4.2. Atividade antioxidante	45
4.3. Atividade anti-inflamatória	46
4.4. Efeito antitumoral	49
4.5. Atividade antiviral	53
4.6. Efeito hepatoprotetor.....	55
4.7. Efeito prebiótico	57
4.8. Efeito antidiabético.....	58
4.9. Outras propriedades medicinais	60
5. Segurança e interações com o <i>Coriolus versicolor</i>	62
6. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	64
Referências Bibliográficas.....	65

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra

Lista de Abreviaturas

ARSC	Administração Regional de Saúde do Centro
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DGS	Direção Geral de Saúde
ESTeSC	Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra
LACUC	Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
qRT-PCR	PCR em tempo real com Transcriptase Reversa
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

O estágio curricular é um dos primeiros contactos com o mercado de trabalho, o qual consiste num período de aprendizagem e de desenvolvimento tanto profissional como pessoal. Considerando a multidisciplinaridade do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a realização de um estágio para além da habitual farmácia comunitária constitui uma mais-valia para os estudantes, na medida em que se traduz numa ótima oportunidade de dar a conhecer outras áreas nas quais o farmacêutico desempenha um papel de excelência.

O estágio em Análises Clínicas, nomeadamente no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC), teve início no dia 10 de janeiro de 2022 e terminou no dia 31 de março de 2022, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos. Durante este período tive a oportunidade de colocar em prática o conhecimento adquirido ao longo de todo o meu percurso académico e de adquirir outros conhecimentos e competências nesta área, que certamente serão importantes para o meu futuro profissional.

Este relatório consiste numa análise SWOT, do inglês *Strengths* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças). Esta análise é bastante importante pois permite não só relatar a minha experiência enquanto estagiária, como também permite refletir sobre a mesma de forma crítica e construtiva.

1.1. Breve contextualização

O LACUC foi fundado em outubro de 1983 e, atualmente, encontra-se em funcionamento no edifício da Faculdade de Medicina do Polo I da Universidade de Coimbra, estando sob a direção técnica da Professora Doutora Ana Miguel Matos e da Dra. Patrícia Madaleno. Em março de 2020, devido à atual situação pandémica, o laboratório passou a estar dedicado exclusivamente ao rastreio, diagnóstico e monitorização da infeção pelo SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), bem como à avaliação da imunidade adquirida após infeção ou vacinação de todos os cidadãos que recorrem ao LACUC. Além disso, o laboratório recebe diariamente amostras provenientes de diversos locais como o Rovisco Pais (Centro de Medicina de Reabilitação da Região Centro), ARSC (Administração Regional de Saúde do Centro), ESTeSC (Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra) e Medicina Legal, contribuindo para a testagem da zona centro de Portugal.

2. Análise SWOT



Esquema 1 - Análise SWOT relativa ao estágio no LACUC.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Excelente acolhimento por toda a equipa

No primeiro dia de estágio fui muito bem recebida pela Professora Doutora Ana Miguel Matos, que me apresentou a todos os elementos do LACUC (equipa de laboratório, de colheitas e administrativa) e também me fez uma breve visita pelo laboratório, explicando a sua organização e dinâmica.

Desde o início que fui acolhida como um novo membro pertencente à equipa, o que facilitou a minha integração na mesma. Além disso, todos se mostraram disponíveis para me ajudar e, qualquer dúvida que surgiu, desde a localização de determinado material ou sobre algum procedimento, foi sempre esclarecida com prontidão. Tudo isto contribuiu para gerar um bom ambiente no laboratório e, desta forma, para um excelente desenrolar do estágio.

2.1.2. Aprimoramento de práticas laboratoriais

O método de referência de detecção de SARS-CoV-2 é o PCR em tempo real com Transcriptase Reversa (qRT-PCR), no qual se pesquisam pelo menos dois genes específicos deste vírus. ^[1] Contudo, as amostras de exsudado nasofaríngeo sofrem uma série de processos até serem submetidas a este método, incluindo a inativação do vírus. Durante o estágio tive a oportunidade de executar este processo, inicialmente sob supervisão e mais tarde de forma independente. A realização repetida desta tarefa permitiu-me aplicar alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e, também, permitiu ganhar alguma destreza no manuseamento do material de laboratório.

Além disso, consegui ter uma melhor percepção sobre o modo de funcionamento dos equipamentos utilizados no LACUC, como o *Abbott Alinity m* e o *Abbott m2000 System*, responsáveis pela extração e amplificação do genoma viral, e interpretação dos resultados obtidos por cada uma das metodologias utilizadas.

2.1.3. Ganho de autonomia e capacidade crítica

Além de todo o conhecimento transmitido, a equipa do LACUC sempre teve o cuidado de me integrar nas várias tarefas realizadas no laboratório e, desde o início, que me foram atribuídas funções que pude realizar de forma autónoma, como a realização de testes rápidos de antígeno SARS-CoV-2. Deste modo, foi possível desenvolver o meu espírito crítico ao tentar solucionar os problemas que foram surgindo.

2.1.4. Acompanhamento de pessoas distintas

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar as diferentes equipas do LACUC, o que me permitiu envolver em todas as atividades desenvolvidas no laboratório, inclusive na realização de colheitas e na receção. Deste modo, o estágio tornou-se mais enriquecedor e completo, uma vez que consegui ter uma noção da importância de cada uma das fases analíticas num laboratório de Análises Clínicas, especialmente da fase pré-analítica, que é crucial para evitar erros graves como por exemplo trocas de amostras. Tive ainda a oportunidade de trabalhar com as duas equipas de laboratório do LACUC o que, na minha opinião, foi uma mais-valia visto que pude contactar com diferentes métodos de trabalho.

2.1.5. Rigor e boas condições de trabalho

Gostaria de destacar as boas condições de trabalho e de instalações do laboratório, bem como a qualidade dos materiais e equipamentos utilizados. Além de tudo isto, saliento o rigor imposto em cada uma das tarefas realizadas, desde a identificação das amostras até à

dupla verificação dos resultados, o que demonstra a qualidade e excelência do trabalho desenvolvido no LACUC.

Em tempos de pandemia e contactando diariamente com amostras possivelmente positivas, gostaria de realçar ainda as medidas de segurança e higienização aplicadas, nomeadamente os pijamas que cada um dos colaboradores usava durante o turno (evitando desta forma possíveis contaminações), bem como o cumprimento rigoroso da orientação da Direção Geral de Saúde (DGS) que estabelece os critérios para o diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2.

2.1.6. Duração do estágio

A duração do estágio, de cerca de 3 meses, é um dos pontos positivos pois considero que foi suficiente para me sentir apta a executar as tarefas exigidas de forma autónoma e eficiente. Uma vez que a minha passagem pelo LACUC foi dedicada apenas à vertente COVID-19 (*Coronavirus disease-2019*), durante este período não só tive a oportunidade de observar como também de executar quase todas as tarefas realizadas no laboratório, aperfeiçoando assim várias técnicas laboratoriais, o que será uma mais-valia para o meu futuro profissional.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Número de estagiários

Durante o estágio tive a possibilidade de contactar com outros estagiários, que foi fundamental para partilhar um ambiente amigável, de cooperativismo e criar um espírito de ajuda. No entanto, este facto acaba por ser pouco vantajoso na medida em que o acompanhamento dado pela equipa foi menos personalizado e obrigou a uma maior divisão de tarefas entre os estagiários para que todos tivessem as mesmas oportunidades. Para contornar esta situação, desde o início que foi proposto a divisão dos estagiários pelas duas equipas de laboratório, estando dois estagiários por turno. Ainda assim, existiram alguns tempos mortos uma vez que as equipas eram numerosas. Não obstante, penso que a boa relação entre todos permitiu que cada um dos estagiários desempenhasse todas as tarefas, ficando com uma grande bagagem de novos conhecimentos.

2.2.2 Laboratório em mudanças

Atualmente, o LACUC está em funcionamento no piso 2 da Faculdade de Medicina do Polo I da Universidade de Coimbra. Porém, durante grande parte do meu estágio, o laboratório esteve em fase de mudanças do piso 3 para o piso atual, o que considero um ponto negativo uma vez que, em certos momentos, acabou por se revelar um constrangimento ao

desenrolar normal das tarefas diárias. A ausência de uma centrífuga nas instalações atuais do LACUC foi uma das maiores limitações, especialmente nos dias de maior movimento, visto que obrigava à deslocação ao piso superior sempre que era necessário centrifugar os *Kits* de amplificação, indispensáveis para o funcionamento do *Abbott Alinity m*. Todavia, a mudança completa de instalações terminou no último mês do meu estágio e a melhoria das condições de trabalho foram notáveis.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Papel do Farmacêutico e do Laboratório de Análises Clínicas na Pandemia

O facto de ter realizado um estágio inteiramente dedicado à vertente COVID-19 foi desafiante pois permitiu-me encarar uma realidade completamente distinta. Toda a pressão e prazos definidos geraram um ambiente de elevado nível de exigência profissional, que me permitiu desenvolver competências como espírito de equipa e capacidade organizativa.

Além disso, fiquei bastante elucidada quanto à importância do farmacêutico como agente de saúde pública. Verifiquei que muitas vezes, o papel do farmacêutico num Laboratório de Análises Clínicas não envolve apenas a realização de colheitas e a validação de resultados, mas também o esclarecimento das dúvidas de todos os cidadãos. Em tempos de pandemia e com várias alterações nas medidas divulgadas pela DGS, tudo é novidade e as dúvidas surgem. Durante a minha passagem pela receção e sala de colheitas do LACUC, esclareci questões relativas à informação divulgada pela DGS, aos Certificados Digitais de Vacinação ou de Recuperação e também sobre os sintomas da COVID-19. Apesar de todos os constrangimentos causados pela pandemia, esta experiência foi uma oportunidade única que me munuiu de ferramentas preciosas que, certamente, serão úteis tanto na minha vida profissional como pessoal.

Apenas tenho a agradecer à Professora Doutora Ana Miguel Matos por esta oportunidade. De facto, foi gratificante poder estar numa das linhas da frente do combate à pandemia de COVID-19.

2.3.2. Forte componente prático-laboratorial

A forte componente prático-laboratorial desenvolvida ao longo do MICF permitiu-me adquirir alguma agilidade no desempenho das tarefas diárias que me foram exigidas, nomeadamente na preparação de reagentes e manuseamento de micropipetas. Assim, pude adotar uma postura segura transmitindo confiança à equipa e, desta forma, tive a possibilidade de realizar algumas tarefas de forma independente, sempre com o devido rigor. Além disso, tive a oportunidade de aplicar vários dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso,

incluindo conhecimentos de áreas como virologia, imunologia e métodos instrumentais de análise.

2.3.3. Conscientização ambiental

Num laboratório de análises clínicas utilizam-se frequentemente substâncias tóxicas e por vezes prejudiciais para o ambiente. Sendo o farmacêutico um agente de saúde pública, o seu dever também incide na proteção do meio ambiente. Durante a realização do estágio tive a perceção da importância de separar cada um dos resíduos derivados dos processos analíticos de forma seletiva. No LACUC existem contentores diferenciados pela cor para o lixo contaminado, plástico e papel. O lixo do Grupo I (Resíduos equiparados a urbanos) e do Grupo II (Resíduos não perigosos) não necessita de tratamento especial e por isso, é colocado em caixotes do lixo normais. Por sua vez, o lixo do Grupo III (Resíduos de risco biológico) é depositado em contentores de tampa amarela com saco branco e o lixo do Grupo IV (Resíduos específicos) é colocado em contentores de tampa vermelha com saco vermelho. Estes dois últimos grupos são armazenados num local específico e recolhidos semanalmente por uma empresa especializada em transporte e tratamento de resíduos perigosos.

2.4. Ameaças

2.4.1. Vertente exclusiva da COVID-19

Apesar da pandemia de COVID-19 me ter proporcionado algumas oportunidades no decorrer do estágio, esta foi, predominantemente, uma ameaça ao desenrolar do mesmo. Tal como fui mencionando ao longo do relatório, o LACUC esteve exclusivamente dedicado ao diagnóstico e monitorização da infeção por SARS-CoV-2 e, como tal, não tive a oportunidade de observar todas as valências do laboratório em contexto normal, limitando a minha formação neste ramo. Além disso, as alterações constantes das normas decretadas pelo governo geraram algumas perturbações na rotina do laboratório, sendo por vezes difícil gerir as equipas e as suas respetivas tarefas.

Apesar das circunstâncias, consegui ter uma perceção daquilo que é a rotina de um Farmacêutico Especialista em Análises Clínicas, bem como de toda a responsabilidade envolvida no desempenho das suas funções.

2.4.2. Ocupação de cargos por parte de outros profissionais

As Análises Clínicas são um setor não exclusivo a farmacêuticos, o que torna o nível de competitividade bastante elevado. Além disso, é necessária formação adicional para se

obter o título de Especialista em Análises Clínicas, o que dificulta um pouco o acesso a esta área por parte dos farmacêuticos recém-formados.

No LACUC, a multidisciplinaridade dos colaboradores é notável, tendo biólogos e técnicos superiores em Análises Clínicas responsáveis pela prática laboratorial. Relativamente aos farmacêuticos, no decorrer do estágio tive a percepção de que há muito poucos neste ramo, cuja principal função é de chefia e validação biopatológica dos resultados. Assim, é fundamental apostar numa formação diferenciada e especializada, de modo a demonstrar o valor acrescido do farmacêutico nas Análises Clínicas.

3. Considerações Finais

Após o término do estágio no LACUC, apenas posso fazer um balanço positivo. Esta experiência foi, sem dúvida, um passo importante nesta etapa final do meu percurso académico pois, não só me elucidou quanto ao papel do farmacêutico em Análises Clínicas, como também me permitiu conhecer a realidade prática do funcionamento de um laboratório.

Como futuros farmacêuticos, compete-nos alargar o nosso horizonte e expandir o nosso conhecimento, pelo que defendo que todos os futuros estagiários devem considerar um estágio em Análises Clínicas, de forma a conhecer outro ramo das Ciências Farmacêuticas que, muitas vezes, passa despercebido no decorrer do MICE, sendo ele tão importante.

Finalmente, resta-me deixar um agradecimento especial à Professora Doutora Ana Miguel Matos por esta oportunidade tão enriquecedora e pela simpatia com que me recebeu e orientou. Tenho igualmente que agradecer a toda a equipa do LACUC pelo profissionalismo, conhecimento transmitido, apoio e confiança depositada em mim no decorrer do estágio.

Referências Bibliográficas

[1] Direção Geral de Saúde - **Orientação n.º 015/2020, 24 de abril - COVID-19: Diagnóstico Laboratorial**. Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2020.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Estádio

Lista de Abreviaturas

COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVP	Preço de Venda ao Público
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TRAg	Teste Rápido de Antígeno

I. Introdução

Sendo a Farmácia Comunitária um espaço de promoção de saúde e bem-estar, representando muitas vezes o primeiro local onde o utente procura resolver os seus problemas, cabe ao farmacêutico enquanto profissional de saúde adotar uma postura ativa durante o atendimento, não se limitando à cedência de medicamentos e outros produtos de saúde mas sim procurando fazer um aconselhamento personalizado a cada utente e esclarecendo todas as suas dúvidas, estabelecendo desta forma uma relação de confiança e proximidade com a população.

Assim, o estágio curricular em Farmácia Comunitária, incorporado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), não só encerra um ciclo de aprendizagem como também permite consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos através do contacto com a realidade da profissão farmacêutica. Trata-se de uma etapa fundamental do percurso académico pois o enriquecimento enquanto profissionais faz-se através da experiência adquirida com a prática do exercício quotidiano.

O meu estágio curricular decorreu na Farmácia Estádio entre os meses de abril e julho de 2022, sob a orientação do Dr. André Paiva e com o apoio de toda a equipa técnica. A Farmácia Estádio é uma farmácia de referência, localizada desde 2006 na periferia do Estádio Cidade de Coimbra, na Rua D. João III, n.º 11. Aqui tive a oportunidade de trabalhar com uma equipa de elevado profissionalismo que me transmitiu um leque de valores e conhecimentos indispensáveis para prestar um serviço de excelência a todos os utentes, que serão certamente úteis na minha vida profissional e pessoal.

No presente relatório irei fazer, através de uma análise SWOT (*Strengths* – forças, *Weaknesses* – fraquezas, *Opportunities* – oportunidades e *Threats* – ameaças), uma apreciação global do meu percurso enquanto estagiária, abordando as atividades desenvolvidas e os conhecimentos adquiridos durante este período, assim como relatarei as experiências que me proporcionou enquanto futura farmacêutica.

2. Análise SWOT



Esquema 1 - Análise SWOT relativa ao estágio na Farmácia Estádio.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização e horário

A Farmácia Estádio encontra-se num local privilegiado, tendo várias escolas e clínicas de saúde no espaço envolvente, além da sua proximidade com o Alma Shopping e da forte componente residencial circundante. Por este motivo, a farmácia tem um movimento diário considerável e atrai uma amostra populacional bastante diferenciada. Desta forma, tive a oportunidade de contactar com utentes de diferentes faixas etárias e condições socioeconómicas e culturais, dando-me a possibilidade de desenvolver a minha capacidade de relacionamento interpessoal e adaptar naturalmente o meu comportamento e o meu discurso a cada utente.

Além disso, a farmácia dispõe de um horário consideravelmente alargado (das 8h30 às 21h durante a semana e das 9h às 19h ao sábado), conferindo aos seus utentes uma maior flexibilidade no momento de deslocação à mesma. O ambiente de *stress* e pressão muitas vezes vivenciado nas horas de maior movimento, especialmente após o horário de expediente dos utentes, ajudou-me a desenvolver competências como cooperativismo e resiliência e também a ganhar a confiança necessária para enfrentar qualquer tipo de situação.

2.1.2. Equipa Técnica

A Farmácia Estádio integra uma equipa técnica dinâmica, com espírito de união e de extrema competência, sendo a meu ver o maior ponto forte deste estágio curricular. A coordenação e colaboração entre todos é notável e garante um bom ambiente não só para os utentes, como também para quem está a ser integrado, facilitando todo o processo de adaptação e aprendizagem. As várias tarefas envolvidas no funcionamento da farmácia estão distribuídas por todos os membros da equipa, sendo que as funções e responsabilidades de cada um estão bem definidas. Isto permite otimizar bastante o trabalho na medida em que se sabe a quem recorrer quando é necessário resolver algum assunto em particular, tornando os atendimentos mais fáceis e rápidos. Além disso, permitiu-me aprofundar conhecimentos em áreas mais específicas junto da pessoa responsável, como por exemplo em puericultura, saúde oral e produtos de uso veterinário. O facto de ser uma equipa grande permitiu-me contactar com diferentes métodos de trabalho, tornando a experiência mais enriquecedora.

De realçar a disponibilidade, amabilidade e enorme vontade que todos demonstraram em esclarecer as minhas dúvidas e em transmitir os conhecimentos necessários para desempenhar as minhas funções com rigor e excelência. Resta-me agradecer pela liberdade que me proporcionaram e pela confiança em mim depositada, que se refletiu numa evolução notória ao longo do estágio.

2.1.3. Desempenho de diversas tarefas

Desde o início do estágio que tive a oportunidade de desempenhar de forma autónoma várias atividades, funções e responsabilidades características do papel do farmacêutico comunitário, o que facilitou desde logo a minha adaptação. Numa fase inicial, realizei tarefas de *backoffice*, como receção e gestão de encomendas, aprovisionamento, gestão de devoluções e de reservas, conferência da entrada e saída de psicotrópicos, entre outros. Numa segunda fase estive preferencialmente no atendimento ao público, onde pude aplicar conhecimentos teóricos e desenvolver o meu espírito crítico, ao dar resposta às necessidades de cada utente.

Apesar de considerar o atendimento a parte mais interessante e desafiante deste estágio, pude perceber a extrema importância das atividades de *backoffice* para o bom funcionamento da farmácia e para a prestação de um atendimento de qualidade. Atividades como a recepção e armazenamento de *stock* foram cruciais para que me sentisse mais segura e confiante quando iniciei o atendimento ao público, pois desta forma familiarizei-me com a grande variedade de produtos, princípios ativos e nomes comerciais existentes na farmácia, assim como memorizei o local de exposição dos mesmos mais facilmente, tornando os atendimentos muito mais céleres e eficazes.

Outra tarefa que realizei com bastante frequência e que gostaria de salientar dada a sua importância foi a substituição e o envio dos contentores da Valormed através dos fornecedores da farmácia. Considerando a quantidade de embalagens e medicamentos fora de uso recolhidas diariamente através deste projeto, tive uma maior percepção do papel do farmacêutico na consciencialização e sensibilização da população relativamente ao tratamento adequado destes resíduos. Assim, compreendi que o farmacêutico, como agente de saúde pública, tem também o dever de trabalhar no sentido de proteger o meio ambiente.

2.1.4. Serviços Farmacêuticos

Atualmente, a farmácia comunitária para além de ser um espaço de dispensa de medicamentos, também é um local de promoção de saúde e bem-estar. Como tal, a prestação de outros serviços, como consultas de podologia e de nutrição, realização de rastreios gratuitos e administração de vacinas e injetáveis, é essencial e pode ser um aspeto diferenciador entre outras farmácias concorrentes. Para além dos serviços mencionados, a Farmácia Estádio dispõe de um Gabinete do Utente destinado ao atendimento personalizado e privado e à determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e ao controlo da pressão arterial. Após receber uma formação sobre os procedimentos realizados no gabinete, tive a oportunidade de efetuar estas medições frequentemente em diversos utentes. Como estagiária, a prática deste serviço permitiu-me aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, assim como ter um primeiro contacto com os utentes da farmácia e, desta forma, ganhar experiência e desenvolver técnicas de comunicação, uma vez que este era, muitas vezes, um momento oportuno para fazer aconselhamento sobretudo através das medidas não farmacológicas.

A Farmácia Estádio é também uma das farmácias aderentes ao serviço de Troca de Seringas, cujo objetivo é prevenir a transmissão do vírus da Imunodeficiência Humana e de outras infeções transmitidas por via sanguínea, evitando a partilha de agulhas e seringas, assim como o seu abandono na via pública e promovendo comportamentos sexuais seguros. Ao

efetuar as trocas dos *kits*, tive contacto com outra realidade vivenciada na farmácia comunitária, percebendo o grande impacto deste serviço na saúde pública. Além disso, tive uma maior consciência sobre problemas como a toxicod dependência e diferenças sociais que, irrefutavelmente, contribuiu para o meu crescimento profissional e pessoal.^[1]

2.1.5. Preparação Individualizada da Medicação

Outro dos serviços de referência que a Farmácia Estádio tem à disposição dos utentes é a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) que, de um modo geral, consiste no reacondicionamento da medicação do utente de forma a indicar o momento do dia em que deve ser administrada, de acordo com o plano terapêutico prescrito. A meu ver, este serviço é uma mais-valia para os utentes polimedicados, uma vez que permite reduzir os erros associados à administração da medicação e melhora a sua adesão à terapêutica.

A Farmácia Estádio presta este serviço a uma utente (idosa), que semanalmente recebe a sua medicação numa embalagem descartável, selada e que permite a individualização das tomas. Todavia, são as instituições de solidariedade e lares de idosos que colaboram com a farmácia que mais usufruem deste serviço, pelo que a farmácia dispõe de uma sala dedicada exclusivamente à PIM, equipada com uma máquina que permite a preparação em grande escala, otimizando o processo e diminuindo o tempo despendido. A participação nesta atividade permitiu-me não só ter uma maior perceção das doenças prevalentes nos idosos, como também me ajudou a associar os princípios ativos com a marca e respetiva indicação terapêutica. Além disso, tive a oportunidade de auxiliar na faturação dos pedidos das instituições, ganhando mais experiência com o Sifarma 2000[®] devido ao grande volume de receitas.

2.1.6. Estratégias de comunicação diversificadas

Com a evolução das novas tecnologias e com o acesso cada vez mais frequente à internet, a necessidade de recorrer a estes meios para contactar com os utentes torna-se evidente. Uma das ferramentas que a Farmácia Estádio utiliza são as redes sociais, *Facebook* e *Instagram*, nas quais divulga regularmente as campanhas decorrentes e outras informações importantes. Com o surgimento da pandemia COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) e a necessidade imposta da realização de testes rápidos de antigénio (TRAg), a utilidade destes meios de comunicação foi evidente. De facto, a agenda *online* para a marcação de TRAg disponível nas redes sociais agilizou bastante o trabalho nos momentos de maior afluência, além de se revelar uma alternativa mais cómoda e prática tanto para a farmácia como para os utentes. Esta nova forma de comunicação com o utente foi inevitavelmente um ponto forte no meu estágio na medida em que atraiu mais utentes, sobretudo jovens, dando-me a

oportunidade de contactar com outro tipo de situações e obrigando-me a adotar uma postura e linguagem diferentes das utilizadas com a geração mais velha.

Recentemente, a farmácia lançou a sua página *online*, na qual os utentes podem consultar diversas informações sobre os produtos e serviços oferecidos, incluindo entregas ao domicílio, que irá certamente resultar numa maior visibilidade e destaque para a farmácia e fidelizar novos utentes.

2.1.7. Realização de Sábados e Serviços

Durante este período, tive a oportunidade de estagiar em alguns sábados e num dia em que a Farmácia Estádio esteve de serviço. Deste modo, pude constatar que nestes dias a realidade é efetivamente diferente do dia-a-dia da farmácia. A diminuição do movimento foi considerável e o tipo de utentes, muitos deles apenas de passagem, também diferiu. Assim, existe pouca proximidade com os utentes e torna-se mais difícil a sua fidelização, pois a maioria procura uma resposta rápida às suas necessidades, não deixando margem para transmitir informações adicionais, como por exemplo medidas não farmacológicas. Todavia, considero esta experiência enriquecedora uma vez que me permitiu contactar com as duas realidades vivenciadas numa farmácia e perceber a importância de prestar um atendimento de qualidade e com o devido aconselhamento, pois poderá ser responsável pelo regresso do utente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Dificuldade no estabelecimento de uma relação de confiança com o estagiário

O facto de uma grande parte dos utentes da Farmácia Estádio se tratarem de utentes fidelizados há vários anos, leva a que conheçam a equipa e mantenham laços de amizade e empatia com a mesma. Este facto, aliado à ideia de que um estagiário é sinónimo de inexperiência profissional, fez com que, numa fase inicial, vários utentes se recusassem a ser atendidos por mim e se demonstrassem pouco recetivos às informações que lhes prestava, pedindo muitas vezes a opinião a colegas mais velhos e conhecidos, criando situações de constrangimento.

Não obstante, com o decorrer do estágio, os utentes passaram a conhecer melhor os estagiários, o que se refletiu numa maior confiança e recetividade em serem aconselhados por estes.

2.2.2. Preparação de Medicamentos Manipulados

Embora a maioria dos medicamentos se encontrem na sua forma farmacêutica final, ainda existem algumas formas magistrais e oficinais que exigem a sua preparação no laboratório. Assim, a Farmácia Estádio dispõe de um laboratório destinado à preparação de medicamento manipulados, sendo este um serviço com grande procura. Porém, durante o decorrer do estágio não tive a oportunidade de acompanhar esta atividade, não tendo a possibilidade de ganhar experiência e autonomia nesta área, que seriam fundamentais para a minha formação académica e profissional.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

A base de um bom profissional é a formação contínua e de excelência. Como tal, a atualização dos conhecimentos é imprescindível na área da saúde e, apenas desta forma, é possível prestar um serviço de qualidade aos utentes. Durante o estágio tive a oportunidade de participar em várias formações acerca dos diferentes produtos trabalhados na farmácia, abrangendo os mais diversos temas. Estas formações foram extremamente enriquecedoras e úteis, no sentido em que me permitiram adquirir novos conhecimentos e consolidar os já existentes, dando-me as ferramentas necessárias para aconselhar melhor os utentes. Enquanto estagiária, considero que as formações tiveram um impacto bastante positivo no momento do atendimento pois, conhecendo detalhadamente os produtos, fui capaz de realizar um atendimento com maior prontidão e confiança.

2.3.2. Conhecimentos em Dermocosmética

A área da Dermocosmética e Higiene Pessoal é uma das mais desenvolvidas na Farmácia Estádio, tendo à disposição dos seus utentes uma pluralidade de produtos. Inicialmente, a diversidade das marcas e linhas de cosmética foi um desafio e uma das minhas maiores inseguranças na fase de atendimento ao público, pois considero que as bases adquiridas na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética não são suficientes para responder às atuais necessidades dos utentes, que estão cada vez mais informados e exigentes.

Todavia, considero que a realização do estágio curricular numa farmácia com uma gama tão alargada de cosméticos foi uma grande oportunidade para expandir os meus conhecimentos nesta área, que aplicarei certamente num futuro próximo. Assim, o interesse em aprender e a disponibilidade de toda a equipa técnica permitiram-me ultrapassar eventuais

falhas e melhorar o aconselhamento prestado aos utentes, sendo capaz de transmitir as informações necessárias para obter o máximo benefício dos produtos.

2.3.3. Sifarma 2000® e Sifarma Módulo de Atendimento®

Os equipamentos informáticos são um ponto imprescindível no apoio ao farmacêutico comunitário, sendo o sistema informático Sifarma 2000® aquele com o qual a Farmácia Estádio trabalha. Este programa, desenvolvido pela Glintt, apresenta uma série de funcionalidades que permitem a gestão e a organização da farmácia e é indubitavelmente uma ferramenta útil no atendimento ao público. Além de permitir o controlo de todas as atividades desenvolvidas, é um excelente apoio ao farmacêutico visto que possibilita um acesso rápido ao histórico dos utentes fidelizados e facultar informações técnico-científicas sobre o medicamento, assim como conselhos úteis a fornecer ao utente. Apesar de ter realizado anteriormente dois estágios de verão nos quais contactei com este *software*, trabalhar e assimilar cada uma das funcionalidades do Sifarma 2000® requer alguma prática, que apenas pode ser adquirida com o tempo. Assim, considero que o estágio curricular foi uma grande oportunidade para desenvolver as minhas competências e conhecer melhor o programa, o que será uma grande vantagem na minha vida profissional futura, já que a grande maioria das farmácias portuguesas trabalha com este sistema informático.

Gostaria ainda de referir que durante o período de estágio tive a possibilidade de trabalhar com o novo módulo de atendimento do Sifarma®, utilizado sobretudo nos balcões de atendimento da farmácia. A meu ver, este módulo é muito mais intuitivo, fácil e simples de trabalhar, acabando por ter um impacto positivo no desempenho das minhas funções, que se desenrolaram de forma mais rápida e autónoma.

2.4. Ameaças

2.4.1. Espaços de Saúde e Parafarmácias

A existência de outros espaços de saúde, como parafarmácias, constitui uma grande ameaça uma vez que aumentam a concorrência e arrecadam uma grande parte do negócio de produtos de venda livre. Um exemplo que ilustra muito bem esta ameaça é a comparação inevitável dos preços dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos de saúde vendidos nestes espaços. Durante o meu período de estágio, esta situação foi relativamente frequente devido à proximidade da Farmácia Estádio com a parafarmácia existente no Alma Shopping. Considero que esta realidade se traduz não só numa ameaça à sustentabilidade da farmácia, como também à própria profissão, pois o fácil acesso aos MNSRM

contribui indiretamente para a desvalorização do papel do farmacêutico na sociedade. Além disso, promove o surgimento de problemáticas como a automedicação e o uso incorreto dos medicamentos. Enquanto futura farmacêutica, isto reflete-se numa grande ameaça pois senti que muitos utentes não têm noção da real importância do medicamento e do seu uso racional, não valorizando o aconselhamento prestado e priorizando muitas vezes o fator preço em relação ao fator saúde.

Penso que a solução passa por demonstrar à população os verdadeiros benefícios de escolher a farmácia em detrimento de outros espaços de saúde. Uma gestão cuidada dos stocks de forma a oferecer um leque alargado de produtos que agradem a diferentes pessoas, aliado a uma equipa de excelência capaz de prestar um atendimento e acompanhamento de qualidade, são fundamentais. Assim, esta é uma responsabilidade não só das farmácias, mas também nossa, enquanto futuros farmacêuticos.

2.4.2. Áreas de conhecimento limitado

Apesar de considerar o plano de estudos do MICF bastante completo, pois confere-nos conhecimentos base para as várias saídas profissionais, durante o período de estágio deparei-me com lacunas em algumas áreas de formação. Além disso, considero que o conteúdo programático de algumas unidades curriculares não é o mais adequado à realidade profissional e às exigências dos utentes atuais, pelo que deveria ser reformulado. Destaco as dificuldades sentidas no aconselhamento e dispensa de Produtos de Uso Veterinário para além das minhas limitações na área da Dermofarmácia e Cosmética, anteriormente referidas.

Outra falha reside na falta de formação na área da Homeopatia. A Farmácia Estádio dispõe de um vasto leque de produtos homeopáticos, que têm uma elevada procura devido à proximidade da farmácia com uma clínica de Medicina Integrativa. Uma vez que este foi o meu primeiro contacto com a Homeopatia, senti-me muitas vezes limitada no aconselhamento deste tipo de produtos por falta de informação e formação na área. Posto isto, penso que estas matérias deveriam ser incluídas no plano de estudos do MICF.

Um outro problema que se verifica é o facto da unidade curricular de Dispositivos Médicos ser uma disciplina de carácter opcional, pelo que o meu conhecimento sobre esta área era praticamente inexistente. Penso que esta unidade curricular é fundamental na nossa formação e no dia-a-dia de um farmacêutico de oficina, pois deparei-me frequentemente com situações em que tive de dispensar nebulizadores, testes de gravidez, meias elásticas, material ortopédico e canetas pré cheias de insulina, não me sentindo completamente segura para aconselhar e esclarecer os utentes da melhor forma possível.

Todavia, reconheço a impossibilidade de abordar aprofundadamente todas estas temáticas ao longo do curso e por isso temos o dever, enquanto futuros farmacêuticos, de tirar o máximo proveito do estágio curricular e de apostar numa formação contínua de modo a colmatar lacunas como estas.

2.4.3. Situação Pandémica

Embora tenha iniciado o estágio curricular numa fase em que a Direção Geral de Saúde alargou as medidas de restrição para conter a COVID-19, estavam ainda presentes várias medidas que afetaram inevitavelmente o desenrolar normal do estágio. Entre as várias adversidades, posso destacar o uso obrigatório de máscara nos estabelecimentos de saúde, que muitas vezes se revelou um fator de desentendimento e indignação por parte dos utentes, além de que prejudicou o desenvolvimento de uma relação de proximidade com os mesmos, sendo mais difícil também associar os nomes aos rostos. Este facto, associado à presença de acrílicos nos balcões de atendimento, interferiu várias vezes com a qualidade dos atendimentos na medida em que alguns utentes, sendo idosos já com problemas auditivos, obrigavam-me a elevar a voz limitando assim a privacidade característica de um atendimento de excelência.

Apesar de todos estes aspetos negativos, considero que foi uma oportunidade de crescimento pessoal e profissional, pois a área da saúde caracteriza-se pela mudança constante e é necessário saber adaptar-se.

3. Casos Clínicos

3.1. Tosse e dor de garganta

Uma senhora deslocou-se à farmácia solicitando algo para a tosse do seu filho de 10 anos. Comecei por questionar a mãe relativamente a outros sintomas associados, como febre e perda de olfato e paladar, e possíveis contactos de risco com casos de COVID-19, aos quais respondeu negativamente, referindo a realização de um TRAg ao filho no dia anterior, com resultado negativo. Assim, descartei a possibilidade de uma infeção por coronavírus e questioneei-a quanto à duração e tipo de tosse. Esta referiu que “tinha aparecido há 2 ou 3 dias e parecia tosse seca” mas não tinha bem a certeza. Após averiguar se a criança era diabética ou asmática, ambas as respostas negativas, aconselhei o xarope Grintuss Pediatric® uma vez que se trata de um dispositivo médico de origem natural composto por mel e tanchagem com ação protetora da mucosa, indicado tanto para a tosse seca como produtiva. Indiquei a posologia (10 mL de 2 a 4 vezes por dia) e expliquei à mãe que este xarope para além de acalmar a tosse, caso existisse alguma expetoração, iria ajudar a libertar as secreções devido

à Grindélia presente na sua constituição. Recomendei também a ingestão abundante de água e de bebidas quentes para ajudar a fluidificar as possíveis secreções.^[2]

Durante o atendimento, a senhora referiu também que o filho sentia a garganta a “arranhar” e por isso estava a pensar dar-lhe as pastilhas Strepfen® que tinha por casa. Uma vez que estas pastilhas têm na sua composição um anti-inflamatório (Flurbiprofeno) questionei se a criança sentia dor ao engolir ou se tinha febre, ao que a mãe respondeu que não. Assim, expliquei-lhe que se tratava apenas de garganta irritada e que estas pastilhas não seriam as mais indicadas, além de não serem recomendadas para crianças com idade inferior a 12 anos. Recomendei então 1 pastilha Strepils® (laranja com vitamina C) a cada 2-3h, uma vez que combinam uma ação suavizante e antisséptica e podem ser consumidas por crianças com mais de 6 anos. Terminei o aconselhamento referindo que deveria recorrer aos cuidados de saúde caso não surgissem melhorias após o tratamento ou caso surgissem outros sintomas, como estados febris.^[3]

3.2. Efeito secundário à medicação

Uma utente, com aproximadamente 40 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando Voltaren 25® (Diclofenac) para as dores musculares que sentia há pelo menos 2 semanas. Após algumas questões, constatei que a senhora para além da medicação habitual para a hipertensão, tinha iniciado recentemente terapêutica com Sinvastatina 10mg para reduzir os níveis de colesterol. Como tal, alertei a utente de que as dores musculares poderiam ser um efeito secundário deste medicamento e aconselhei-a a rever a terapêutica com o seu médico. Reforcei também a importância de adotar um estilo de vida saudável, incluindo a prática de exercício físico, uma alimentação equilibrada (privilegiando os vegetais e as frutas e evitando as gorduras) e a restrição do consumo de álcool e tabaco. Todavia, a utente demonstrou-se bastante incomodada com as dores, pelo que recomendei Paracetamol 500mg em intervalos de 4 a 6 horas, desaconselhando o Diclofenac pois deve ser utilizado com precaução em doentes com hipertensão. Por fim, a utente questionou-me quanto às possíveis alternativas às estatinas pelo que sugeri suplementos alimentares com levedura de arroz vermelho, como o Cholesfytol® (Monocolina K 10mg + Hidroxitirosol 5mg), pois permite manter os níveis de colesterol saudáveis com menores efeitos secundários, como mialgias. Este suplemento deve ser tomado 1 vez por dia, após o jantar. ^[4]

3.3. Infecção urinária

Uma jovem, com idade compreendida entre os 20 e os 25 anos, deslocou-se à farmácia pretendendo comprar Monuril® (Fosfomicina) uma vez que sentia ardor quando ia à casa de

banho e que “esses comprimidos costumavam resolver a situação”. Expliquei à utente que não poderia dispensar este tipo de medicação pois trata-se de um antibiótico e, como tal, é sujeito a receita médica. Posto isto, questionei se sentia outro tipo de sintomas, como comichão ou corrimento, o que a utente negou e referiu que se tratava apenas de ardor ao urinar e que era bastante comum durante as férias de verão. Perante esta resposta, expliquei à utente que este sintoma poderia indicar o início de uma infeção urinária e, uma vez que referiu ser uma situação recorrente, aconselhei-a a tomar 1 cápsula de Cysticlean[®] antes de deitar durante 5 dias. Este suplemento contém extratos de Arando Vermelho, o qual facilita a eliminação dos microrganismos das vias urinárias e impede a sua adesão ao trato urinário, prevenindo infeções recorrentes. Aconselhei também a utente a beber bastante água, de forma a aumentar o fluxo de urina e facilitar a descontaminação das vias urinárias e a adotar medidas preventivas como urinar sempre que tivesse vontade e evitar humidade na zona íntima por muito tempo, especialmente quando fosse à praia ou à piscina. Por fim, alertei a utente relativamente a outros sintomas para os quais deveria estar vigilante, como a presença de sangue na urina ou dores na bexiga e região lombar, e recomendei que consultasse o médico nessa situação.^[5]

3.4. Diarreia e dor abdominal

Um homem, de cerca de 60 anos, chegou à farmácia com queixas de dor abdominal e diarreia, solicitando Imodium Rapid[®] (Cloridrato de Loperamida). Ao questionar o utente, este afirmou não ter sinais de febre nem sangue nas fezes. Referiu também que não tinha nenhuma doença nem tomava qualquer medicação e que a diarreia se tinha iniciado na manhã do dia anterior. Expliquei de imediato que a diarreia é um mecanismo de defesa e que pode ser provocada por diferentes agentes etiológicos, sendo na maioria dos casos resolvida espontaneamente em poucos dias. Assim, apesar do Imodium Rapid[®] ser indicado para situações de diarreia aguda, deve ser utilizado apenas em SOS uma vez que o Cloridrato de Loperamida reduz a motilidade intestinal e, desta forma, reduz a frequência das dejeções mas não previne nem trata as causas da diarreia, podendo prolongar a eliminação dos agentes patogénicos responsáveis pelo quadro diarreico.

Deste modo, indiquei Smectago[®], que é um dispositivo médico que contém Diosmectite, uma argila natural que não só reveste a mucosa intestinal e absorve a água para tornar as fezes mais consistentes, como também se liga às toxinas e microrganismos, ajudando a eliminá-los do organismo. Aconselhei o utente a tomar inicialmente 2 saquetas e, após cada dejeção tomar 1 saqueta, não ultrapassando as 6 saquetas por dia. Para além disso, recomendei a hidratação frequente e a toma de 1 saqueta de Atyflor[®] (7 estirpes bacterianas + frutooligossacarídeos) por dia, de modo a restabelecer o equilíbrio da flora intestinal. Salientei

também a importância de fazer várias refeições leves e distribuídas ao longo do dia, evitando o consumo de alimentos ricos em fibras e gorduras. Terminei o aconselhamento alertando o utente de que deveria consultar o médico caso não surgissem melhorias ao fim de 3 dias de tratamento ou caso surgissem novos sintomas, como estados febris.^{[6]-[9]}

3.5. Acne

Um utente, com aproximadamente 20 anos, dirigiu-se ao balcão da farmácia com uma prescrição de Isotretinoína 10mg, referindo que era a primeira vez que iria tomar o medicamento. Iniciei o atendimento questionando-o sobre as informações relevantes para o período de tratamento transmitidas pelo seu dermatologista, ao que me respondeu que apenas se recordava que não poderia apanhar sol. Deste modo, elucidei o jovem quanto aos possíveis efeitos secundários da Isotretinoína, uma vez que esta substância ativa reduz a atividade das glândulas sebáceas, podendo causar a secura da pele e das mucosas. Assim, recomendei o ISOKIT da gama Sébium da Bioderma[®], composto por um bálsamo labial e um creme hidratante, indicado para peles oleosas temporariamente secas e fragilizadas, bem como a hidratação da mucosa nasal com água do mar isotónica e a aplicação de gotas de hidratação ocular, evitando a secura e o desconforto consequente. Informei ainda que a Isotretinoína provoca fotossensibilidade pelo que a utilização de protetor solar seria imprescindível, sendo aconselhado reduzir a exposição solar durante o período de tratamento e aplicar um protetor solar com fator de proteção 50, não comedogénico e *oil free*. Por fim, relembrei o utente de que deveria evitar o tratamento concomitante com agentes antiacneicos tópicos pois poderia causar irritação local, acabando por esclarecê-lo quanto à suspensão do gel Benzac 5[®] (Peróxido de Benzoílo), que lhe tinha sido indicado anteriormente.^{[10], [11]}

4. Considerações Finais

Findo o estágio em Farmácia Comunitária, apenas posso concluir que foi uma experiência gratificante e muito enriquecedora, fundamental para o meu percurso académico e profissional. Ao longo deste tempo, percebi que a profissão farmacêutica é sem dúvida dotada de grande responsabilidade e de enorme relevância na manutenção e melhoria da saúde da população em geral. Assim, ser farmacêutico exige não só um grande conhecimento técnico e científico bem como uma forte capacidade de relacionamento interpessoal, de modo a transmitir confiança e segurança aos utentes. Elevado profissionalismo, rigor e ética são características que tornam a farmácia comunitária num espaço de promoção de saúde e não apenas de negócio.

A aprendizagem é um processo contínuo sendo indispensável para o desenvolvimento de qualquer profissional de saúde. Assim, considero fundamental a transposição dos conhecimentos adquiridos no MICF para a prática profissional. Durante este período tive a oportunidade de aplicar e expandir os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica, assim como evoluir e aprimorar capacidades tanto a nível profissional como pessoal. Foi sem dúvida um desafio constante, onde pude encarar as mais diversas situações, ultrapassando as minhas limitações e inseguranças e engrandecendo a minha atividade como futura farmacêutica. Com a equipa da Farmácia Estádio aprendi a realizar as minhas tarefas com brio e excelência, assim como percebi o verdadeiro valor da nossa profissão.

Não posso deixar de referir que, enquanto pessoa, o contacto com uma diversidade tão grande de utentes e com as diferenças sociais inerentes me faz crer que o papel do farmacêutico vai muito além do profissional e atinge objetivos individuais.

Por fim, uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia Estádio, que ao longo deste estágio me proporcionou um ambiente de trabalho exemplar, que me acolheu com simpatia e contribuiu para o meu crescimento profissional e pessoal. A troca de experiências permitiu-me interiorizar valores e adquirir conhecimentos que aplicarei, certamente, na minha vida profissional futura. Finalizo assim esta etapa, segura de que me encontro mais preparada para exercer esta profissão enquanto farmacêutica.

Referências Bibliográficas

- [1] Serviço Nacional de Saúde - **Programa de Troca de Seringas**. [Consultado em 20 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>.
- [2] Aboca - **Grintuss Pediatric Xarope**. [Consultado em 20 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-pediatric-xarope/>.
- [3] Strepils Portugal - **Strepils Laranja com Vitamina C | Pastilhas**. [Consultado em 20 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.strepils.pt/produtos/garganta-irritada/strepils-laranja-com-vitamina-c/>.
- [4] Tilaman Portugal - **Cholesfytol NG**. [Consultado em 20 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://tilmanportugal.com.pt/cholesfytol-3/>.
- [5] Ginix - **CYSTICLEAN**. [Consultado em 22 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://ginix.pt/produto/cysticlean/>.
- [6] Sistema Nacional de Saúde 24 - **Diarreia**. [Consultado em 23 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/>.
- [7] Laboratórios Vitória - **SmectaGo | Combate a diarreia onde quer que esteja**. [Consultado em 23 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.labvitoria.pt/produtos/smectago/>.
- [8] Italfarmaco Portugal - **Atyflor**. [Consultado em 23 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.italfarmaco.pt/p/atyflor>.
- [9] Imodium® Rapid - **Descubra mais sobre Imodium® Rapid**. [Consultado em 23 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.diarreia.pt/produtos/tratamentos-para-a-diarreia/imodium-rapid>.
- [10] Bioderma - **SébiuM Hydra | Hidratante para peles oleosas e com tendência a acne**. [Consultado em 25 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/sebiuM/hydra>.
- [11] Bioderma - **Atoderm Bálsamo Labial | Bálsamo labial para lábios muito secos & com cieiro**. [Consultado em 25 de julho de 2022]. Disponível na internet em: <https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/atoderm/baume-levres>.

PARTE III

MONOGRAFIA

“*Coriolus versicolor (Trametes versicolor)*: para além do seu
efeito imunoestimulante”

Lista de Abreviaturas

AChE	Acetilcolinesterase
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AgHBe	Antigénio “e” do vírus da Hepatite B
AgHBs	Antigénio de superfície do vírus da Hepatite B
Akt	<i>Murine Thymoma Viral Oncogene</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Bax	<i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BHA	2,3-terc-butil-4-hidroxianisol
CAT	Catalase
CD	Célula dendrítica
COX2	Cicloxygenase 2
CR3	Recetor do complemento tipo 3
CVPS	Fração de polissacarídeo
CYP2E1	Citocromo P450-2E1
DA	Doença de Alzheimer
DHA	Doença hepática alcoólica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
EBP	Exo-biopolímero
EBV	Vírus <i>Epstein-Barr</i>
FOS	Frutooligossacarídeo
GLUT4	<i>Solute Carrier Family 2, Member 4</i>
GSH	Glutathiona peroxidase
H₂O₂	Peróxido de hidrogénio
HL-60	Células humanas de leucemia promielocítica
HO	Radical hidroxilo
HPV	Papiloma Vírus Humano
HSIL	Lesão cervical de alto grau
HUVEC	Células endoteliais do cordão umbilical humano
IDA	Ingestão diária aceitável

IFN-γ	Interferão- γ
Ig	Imunoglobulina
IKK	Cinase da proteína I κ B
IL	Interleucina
Ki	Constante de inibição
LPS	Lipopolissacarídeo
LSIL	Lesão cervical de baixo grau
MAPK	Proteína cinase ativada por mitogénio
MCF-7	Linhagem celular de cancro da mama humano
MDCK	<i>Madin-Darby Canine Kidney</i>
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
NF-κB	Fator de transcrição nuclear
NK	<i>Natural killer</i>
O₂⁻	Anião superóxido
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico
PBP	Polissacarídeo ligado a proteínas
PG	Prostaglandina
PI-3-K	<i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PSK	Polissacaropectídeo Krestin
PSP	Polissacaropectídeo
RK-13	<i>Rabbit Kidney 13</i>
ROS	Espécies reativas de oxigénio
RRP	Recetor de reconhecimento de padrões
SOD	Superóxido dismutase
STZ	Estreptozotocina
TLR	Recetor do tipo Toll
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
UFT	Tegafur/uracil
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

Resumo

As propriedades medicinais do cogumelo *Coriolus versicolor* são conhecidas há séculos, principalmente nos países orientais, estando descritos vários benefícios no tratamento das mais diversas patologias. Atualmente verifica-se um interesse crescente nesta área por parte dos países ocidentais, o que exige um forte compromisso da comunidade científica para alargar o número de ensaios clínicos e melhor conhecer as propriedades terapêuticas deste cogumelo medicinal.

O PSP (polissacaropeptídeo) e o PSK (polissacaropeptídeo Krestin) são os constituintes ativos mais conhecidos e estudados. A maioria das evidências científicas relatam propriedades imunoestimulantes e antitumorais, no entanto, existem muitos outros efeitos terapêuticos documentados, como antioxidantes, anti-inflamatórios, antivirais, hepatoprotetores, entre outros. Por este motivo, o *C. versicolor* é um potencial alvo para o desenvolvimento de novas terapêuticas, como por exemplo, a prevenção e tratamento de doenças crónicas como a diabetes ou cancro, com o principal objetivo de melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Esta monografia tem como objetivo detalhar os efeitos terapêuticos devidamente documentados do *C. versicolor*, para além do seu efeito imunoestimulante. Dá-se ênfase aos compostos ativos e à atividade a eles associada, referindo o mecanismo de ação, aspetos de eficácia e de segurança, tendo por base estudos experimentais e ensaios clínicos.

Palavras-chave: Cogumelos, *Coriolus versicolor*, *Trametes versicolor*, propriedades medicinais, eficácia e segurança.

Abstract

The medicinal properties of the *Coriolus versicolor* mushroom have been known for ages, mainly in oriental countries, with several benefits described for the treatment of many diseases. Currently, there is a growing interest in this area in occidental countries, which requires a strong commitment from the scientific community to expand clinical trials and better understand the therapeutic properties of this medicinal mushroom.

PSP (polysaccharopeptide) and PSK (polysaccharopeptide Krestin) are the best known and studied active compounds. Most scientific evidence reports immunostimulatory and antitumor properties, however, there are many other documented therapeutic effects, such as antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, hepatoprotective, among others. For this reason, *C. versicolor* is a potential target for the development of new therapies to prevent and treat chronic diseases as diabetes or cancer, with the main objective of improving the life quality of patients.

The main focus of the present monography is to describe the well documented therapeutic effects of the *C. versicolor*, in addition to its immunostimulatory effect. Emphasis is given to the active compounds and their associated activity, mentioning the mechanism of action, efficacy and safety aspects, based on experimental studies and clinical trials.

Keywords: Mushrooms, *Coriolus versicolor*, *Trametes versicolor*, medicinal properties, effectiveness and security aspects.

I. Introdução

Ao longo dos últimos anos tem existido uma preocupação crescente com a saúde e o bem-estar da população. Assim, a sociedade atual tem dado cada vez mais importância às doenças decorrentes do estilo de vida e aos efeitos adversos dos medicamentos, pelo que tem procurado alternativas terapêuticas sobretudo à base de compostos naturais. Deste modo, os cogumelos medicinais são muito utilizados, tanto como promotores de saúde como na prevenção e tratamento de várias doenças, principalmente na Medicina Tradicional Chinesa (MTC).^{[1], [2]}

Os cogumelos, popularmente assim designados, correspondem à frutificação de alguns fungos pertencentes aos filos *Basidiomycota* e *Ascomycota* do Reino Fungi.^[3] Entre as aproximadamente 14.000 espécies de cogumelos conhecidas, cerca de 2.000 são consideradas edíveis e, atualmente, várias espécies são cultivadas para a formulação de diversos produtos pela indústria farmacêutica devido às suas propriedades medicinais.^{[2], [4]}

Coriolus versicolor (sin. *Trametes versicolor*) é um dos cogumelos mais populares nos países asiáticos, estando entre os mais utilizados na terapia complementar no ramo da oncologia, melhorando a ação da terapêutica convencional e reduzindo os seus efeitos adversos, contribuindo desta forma para uma melhor qualidade de vida do doente.^{[2], [5]} É também comumente conhecido pelas suas propriedades imunoestimulantes, no entanto, há muitos outros estudos e ensaios clínicos que reportam outras propriedades medicinais, que podem ser atribuídas à sua composição rica em diferentes metabolitos ativos. O polissacaropeptídeo (PSP) e o polissacaropeptídeo Krestin (PSK) são os compostos do *C. versicolor* mais estudados, existindo evidências que comprovam a sua atividade anti-inflamatória, antioxidante, imunoestimulante e antitumoral.^[4] Assim, este cogumelo poderá constituir uma alternativa bastante atrativa para a terapêutica de diferentes afeções.

Embora esta abordagem seja relativamente recente nos países ocidentais, o interesse pelas propriedades terapêuticas dos cogumelos medicinais tem vindo a aumentar significativamente. Contudo, existem algumas barreiras que limitam a integração dos cogumelos na prática terapêutica pela comunidade médica ocidental, tais como questões de segurança, de regulamentação, falta de padronização dos extratos, desconhecimento dos mecanismos de ação e estudos clínicos insuficientes, pelo que é fundamental continuar a investir nesta área do conhecimento.^{[1], [2]}

O objetivo principal desta monografia visa demonstrar as diversas propriedades medicinais do cogumelo *C. versicolor*, para além do seu efeito imunoestimulante, abordando questões relativas aos seus constituintes, ao seu mecanismo de ação e potencial aplicação

terapêutica, bem como avaliação da eficácia e segurança na sua utilização. Neste sentido, serão detalhados alguns dos estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos realizados até ao momento, que demonstram as diversas potencialidades deste cogumelo.

2. Cogumelos e o seu uso terapêutico

Desde a antiguidade que os cogumelos são consumidos por diversos povos, chegando a ser considerados como um “alimento dos Deuses” pelos Romanos ou até como um “elixir da vida” pela cultura Chinesa.^[6] Além disso, há mais de 30 anos que são usados na China e no Japão como adjuvantes do tratamento de inúmeras doenças, nomeadamente no cancro, tendo sido aprovados vários produtos com base no seu uso tradicional.^[5] No entanto, os cogumelos nem sempre foram utilizados para fins benéficos. Muitos foram aqueles que morreram por envenenamento com *Amanita phalloides*, um cogumelo popularmente conhecido como chapéu da morte.^[7]

O termo cogumelo refere-se à estrutura de reprodução de alguns fungos pertencentes ao Reino Fungi, que são compostos por corpo frutífero e micélio, podendo variar na forma, cor e tamanho.^[3] Estes organismos vivos são um alimento bastante apreciado uma vez que constituem uma fonte rica em nutrientes importantes, tais como proteínas, vitaminas e minerais, além de apresentarem na sua composição fibras e hidratos de carbono. Muitas vezes consumidos pelo seu sabor e textura, os cogumelos são também uma ótima fonte de compostos bioativos, incluindo polissacarídeos, compostos fenólicos, terpenos, ácidos gordos insaturados e muitos outros que lhes conferem um amplo espectro de propriedades medicinais, compreendendo efeitos imunoestimulantes, antimicrobianos, antioxidantes, antitumorais, hepatoprotetores, entre outros.^{[1], [2], [6]} Nos dias de hoje, são cultivadas comercialmente várias espécies com propriedades medicinais, destacam-se *Lentinus edodes* (Shiitake), *Grifola frondosa* (Maitake) e *Coriolus versicolor* (cauda de peru), sendo a China o maior produtor mundial de cogumelos.^[5]

Geralmente, são consumidos na sua forma natural, mas também é possível encontrar vários suplementos alimentares contendo extratos de cogumelos medicinais, como é o caso do *Coriolus-MRL™*, também comercializado em Portugal para dar suporte ao sistema imunológico.^[1] Alguns autores referem ainda que os cogumelos são um elemento-chave para a produção de alimentos funcionais e também de nutracêuticos. Apesar de estarem relacionados e de por vezes serem utilizados como sinónimos, estes termos têm definições distintas. De maneira concisa, os alimentos funcionais são alimentos propriamente ditos que, além do seu valor nutricional básico, possuem um efeito benéfico no organismo quando consumidos habitualmente como parte de uma dieta normal, contribuindo para a redução do

risco de doenças.^{[1],[8]} Por sua vez, os nutracêuticos são suplementos alimentares apresentados na forma de matriz não-alimentar, que contribuem para a promoção da saúde, disponibilizando um constituinte bioativo de um alimento em concentrações superiores àquelas que podem ser fornecidas pelo alimento normal.^[8]

3. *Coriolus versicolor*

Coriolus versicolor (sin. *Trametes versicolor*) é um dos cogumelos medicinais mais estudado nos últimos anos.^[9] Trata-se de um fungo basidiomiceto pertencente à família Polyporaceae, cuja forma concêntrica e as múltiplas cores (Fig. 1), que podem variar entre o branco acastanhado, verde, cinza ou amarelo pálido, fazem lembrar as penas da cauda de um



Figura 1 - *Coriolus versicolor*.^[24]

peru e, por este motivo, é popularmente conhecido por Turkey tail (do inglês, cauda de peru), especialmente no Norte da América.^{[3],[5],[10]} No Japão, é também chamado de Kowaratake (“cogumelo pela margem do rio”) ou Yun-Zhi, na China, que significa “cogumelo nuvem”.^{[3]-[5]}

Este cogumelo selvagem cresce em troncos e galhos de árvores mortas, sendo por isso uma espécie saprófita. É bastante comum em zonas temperadas arborizadas da Ásia, Europa e América do Norte.^{[4],[5]} A presença de poros na parte inferior do corpo de frutificação do *C. versicolor* possibilita a sua distinção de uma espécie bastante semelhante, *Stereum ostrea*, o falso Turkey Tail. Além disso, os poros são estruturas essenciais para a libertação de esporos no ambiente permitindo a sua reprodução.^{[3],[5]}

As propriedades terapêuticas do *C. versicolor* foram descritas há milhares de anos no Compêndio de Matéria Médica Chinesa e tem sido utilizado desde então como “erva mágica” para eliminar toxinas do organismo, aumentar a energia, fortalecer a saúde e promover a longevidade.^{[2],[4],[10]} O seu sabor amadeirado e natureza poliporosa fazem com que seja um cogumelo menos apetecível como alimento, porém, conta com uma longa história na MTC, sendo frequentemente indicado para a profilaxia e tratamento de vários tipos de cancro e de infeções. Além disso, diferentes estudos pré-clínicos e clínicos realizados recentemente comprovaram que os seus extratos aquosos compreendem uma ampla gama de atividades terapêuticas, incluindo efeitos imunoestimulantes, antioxidantes e antimicrobianos.^{[2],[4]}

Atualmente, vários extratos de *C. versicolor* estão disponíveis no mercado, especialmente na forma de suplementos alimentares. No entanto, na China e no Japão, alguns

dos produtos à base deste cogumelo são considerados medicamentos com indicações terapêuticas específicas, incluindo o tratamento adjuvante do cancro.^[10]

3.1. Constituintes ativos

As propriedades medicinais demonstradas pelo *C. versicolor* são atribuíveis aos inúmeros compostos bioativos presentes tanto no micélio como no corpo de frutificação.^[2] Os mais abundantes e promissores são os polissacarídeos, nomeadamente o PSP e o PSK, responsáveis principalmente pelo efeito imunoestimulante e antitumoral.^[10] O PSK foi descoberto no Japão na década de 60 e é utilizado há mais de 30 anos pela sua atividade imunoestimulante em múltiplos tumores como mama, estômago, pulmão e colorretal. O PSP foi descoberto posteriormente na China e apresenta funções fisiológicas similares.^[4] Ambos são polissacarídeos extraídos do micélio do *C. versicolor*, constituídos por β -D-glicanos com ligação proteica, cujo peso molecular é de aproximadamente 100 KDa. A presença de fucose no PSK e de ramnose e arabinose no PSP, permite diferenciar estes dois polissacarídeos.^{[2], [4]} Além de tudo isto, a fração de polissacarídeo do PSP (Fig. 2) demonstra um predomínio de ligações de glucose 1 \rightarrow 4, 1 \rightarrow 2 e 1 \rightarrow 3, assim como pequenas quantidades de ligações 1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4 e 1 \rightarrow 6 de galactose, ligações 1 \rightarrow 3 e 1 \rightarrow 6 de manose e ligações 1 \rightarrow 3 e 1 \rightarrow 4 de arabinose. Relativamente à sua fração peptídica, esta é constituída por 18 aminoácidos diferentes, cujos resíduos de ácido aspártico e glutâmico são os mais abundantes.^[9] O PSK, por sua vez, é um 1,3 e 1,6-monoglicosil, com ramificações 1,4- β -D-glicano, ligado a diferentes aminoácidos, inclusive ao ácido aspártico e glutâmico.^[11]

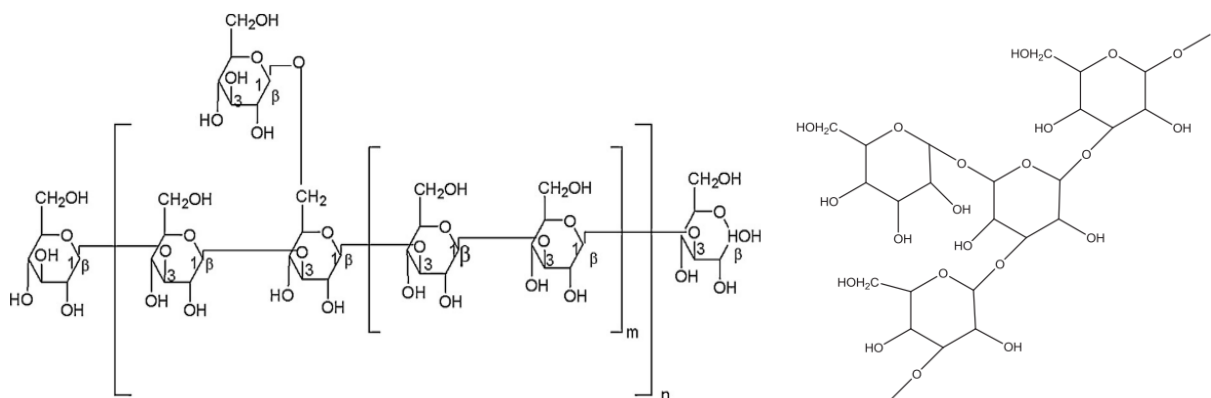


Figura 2 - Estrutura parcial do PSP e do PSK, respetivamente. ^{[25], [59]}

Através da técnica de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa, foi possível isolar diferentes metabolitos secundários a partir de extratos aquosos e metanólicos.^[4] Alguns desses metabolitos, como polifenóis, esteróis e terpenóides, são responsáveis pela atividade antioxidante e antimicrobiana do *C. versicolor*.^{[2], [6]}

Este cogumelo medicinal pode ser utilizado como extrato ou biomassa. O extrato é obtido sobretudo a partir do corpo de frutificação do *C. versicolor*, já a biomassa é composta pelos seus micélios. Ambos contêm β -glucanos, no entanto a biomassa também possui enzimas como a peroxidase, lacase, protease, superóxido dismutase (SOD) e citocromo redutase, conferindo-lhe uma maior resistência à degradação proteolítica comparativamente aos seus extratos. Além disso, alguns metabolitos secundários, como terpenóides, quinolonas, esteróis e derivados do ácido benzóico não estão presentes em grandes quantidades nos extratos, pelo que a forma de biomassa é tida como mais benéfica no reforço imunológico e na prevenção de diferentes afeções.^[12]

4. Propriedades medicinais do *Coriolus versicolor*

Atualmente, muitos dos compostos bioativos isolados do *C. versicolor* estão a ser estudados, quer através de estudos experimentais quer em ensaios clínicos. Os resultados obtidos até à data são bastante promissores, estando descritas as seguintes propriedades medicinais:

4.1. Atividade imunoestimulante

A atividade imunoestimulante tem sido a mais estudada e reportada. Como referido anteriormente, os β -glucanos são os principais constituintes do *C. versicolor*. Estes compostos, como não são sintetizados em animais, são reconhecidos pelo organismo como moléculas “non-self”, estimulando uma resposta imunológica.^[6] Ou seja, a atividade imunoestimulante deste cogumelo medicinal deve-se essencialmente à interação dos β -glucanos com os vários recetores celulares existentes nas diferentes células imunes, induzindo a síntese de citocinas como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucinas (IL), histamina e prostaglandinas (PG). A maioria destas citocinas possui uma ação pleiotrópica (exercem múltiplas ações em várias células-alvo) e, por vezes, promovem ações sinérgicas ou antagónicas. Deste modo, os β -glucanos estimulam uma variedade de respostas imunes (inatas e adaptativas) (Fig. 3). Além desta ação direta sobre as citocinas, os extratos de *C. versicolor* melhoram a sensibilidade das células do sistema imunitário a outros estímulos, aumentando, por exemplo, a capacidade de reconhecimento de células cancerígenas como sendo células anormais.^{[2], [13], [14]}

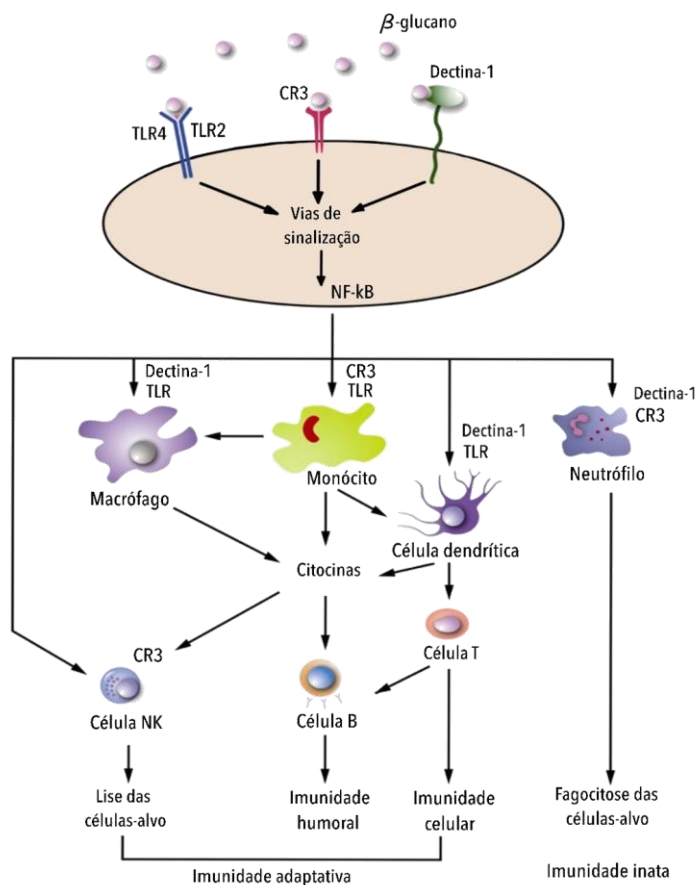


Figura 3 - Esquema representativo da ação imunoestimulante induzida pelos β -glucanos obtidos a partir do *C. versicolor*. Adaptado de [14]

Alguns estudos sugerem que o PSP ativa vários receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) que incluem a dectina-I, receptores do tipo Toll (TLR) e receptores do complemento tipo 3 (CR3), essenciais para iniciar uma resposta imune inata. A dectina-I é expressa principalmente em macrófagos, neutrófilos e em algumas células T e células dendríticas (CD). Quando ocorre a sua ligação com os β -glucanos, várias vias de sinalização são ativadas, induzindo a atividade fagocítica e aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio (ROS). O CR3 é vulgarmente expresso em monócitos, neutrófilos e células *natural killer* (NK), estando associado à migração destas células até aos agentes patogénicos, para que sejam eliminados. Este processo apenas é induzido quando ocorre a ligação simultânea do CR3 com o β -glucano e uma opsonina (proteína extracelular frequentemente presente em células cancerígenas), uma vez que este recetor apresenta dois locais de ligação.^{[2], [13], [14]} O PSP também exerce uma ação positiva sobre os TLRs e inicia, conseqüentemente, uma série de cascatas de sinalização, como o aumento da atividade da cinase da proteína I κ B (IKK), do fator de transcrição nuclear (NF- κ B) e aumento da fosforilação da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK), que irão promover a libertação de várias citocinas. Os resultados de um estudo realizado com macrófagos de

murganhos portadores de um gene TLR4 defeituoso (TLR4 -/-) ou normal (TLR4 +/-) confirmam o envolvimento deste RRP na atividade imunoestimulante. Após a incubação com 25 µg/mL de PSP durante 24h, verificou-se uma expressão aumentada dos TLR4 e, conseqüentemente, registou-se uma maior translocação do NF-κB até ao núcleo no grupo TLR4 +/+, não se observando o mesmo no grupo portador do gene TLR4 defeituoso. Estes resultados foram concordantes com o aumento da síntese de TNF-α e de IL-6 no grupo TLR4+/+ tratado com PSP.^[15] Outras pesquisas reportaram resultados semelhantes relativamente à ativação dos TLR2 pelo PSK. A estimulação desta via de sinalização foi acompanhada pela indução da maturação das CD e pela proliferação das células T helper (CD4) e T citotóxicas (CD8) (importantes mediadores da imunidade celular).^[2] Lu et al. demonstraram, através de um estudo com células mononucleares do sangue periférico (PBMC) humano, que o reconhecimento do PSK pelos TLR2 também está envolvido na ativação das células NK. Estas células são as principais produtoras de interferão-γ (IFN-γ) cujo papel na imunidade contra agentes patogénicos intracelulares e células tumorais é crucial. Além do mais, a função citolítica das células NK foi significativamente maior em PBMC estimuladas com PSK em comparação com PBMC não estimuladas (a percentagem de lise celular específica foi cerca de duas vezes maior), comprovando o efeito citotóxico do *C. versicolor* sobre células anormais.^{[13], [16]}

Os extratos de *C. versicolor* também desempenham um efeito marcante na imunidade adaptativa, envolvendo tanto as células B como as T e ainda as CD, que atuam como células apresentadoras de antígeno. Um estudo realizado com esplenócitos de ratos tratados com extrato de *C. versicolor* (30mg/mL) durante 6 dias demonstrou a sua forte capacidade em induzir a produção de imunoglobulinas M (IgM) e, na presença de IL-4, de imunoglobulinas G (IgG). Portanto, as citocinas produzidas durante a resposta imune inata estimulam, juntamente com o extrato do cogumelo, a produção de anticorpos pelas células B. Além disso, verificou-se uma forte resposta proliferativa destas mesmas células, que foi significativamente inibida por anticorpos bloqueadores dos recetores das células B e em células de ratos portadores do gene TLR4 defeituoso, evidenciando o envolvimento destes recetores na ativação das células B mediada pelo *C. versicolor*.^{[13], [17]} O efeito imunoestimulante deste cogumelo medicinal na resposta imune adaptativa deve-se também à expressão aumentada do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), presente nas células apresentadoras de antígeno. O MHC tem a função de apresentar antígenos endógenos ou exógenos às células T de modo a promover a sua eliminação. Desta forma, o PSK ao aumentar a expressão do MHC classe I promove a ativação das células T CD8 que se diferenciam posteriormente em células T efetoras e células de memória, fortalecendo assim as defesas naturais do organismo.^{[2], [14]}

4.2. Atividade antioxidante

Muitas doenças estão associadas à produção excessiva de ROS e ao *stress* oxidativo consequente. Estas espécies resultam do metabolismo celular e incluem uma série de radicais livres, como o anião superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o radical hidroxilo (HO). Em determinadas situações, os mecanismos de defesa antioxidantes do organismo não são suficientes para eliminar todas as ROS produzidas, provocando danos graves em diversos componentes celulares, desde as membranas biológicas até aos ácidos desoxirribonucleicos (ADN). Consequentemente, desenvolvem-se doenças como cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares.^[18] ^[19] Por este motivo, têm-se realizado diversos estudos com o intuito de descobrir novas fontes de antioxidantes naturais.

A ação antioxidante do *C. versicolor* foi observada por Sun *et al.*, após isolarem e purificarem seis frações de polissacarídeos (CVPS-1 ao CVPS-6) a partir do corpo de frutificação, com o rendimento respetivo de 7,8%, 7,8%, 30,6%, 13,6%, 10,7% e 7,7%. O estudo demonstrou que a capacidade de sequestro do radical HO varia de forma dose-dependente, atingindo um máximo de 71,2% para uma concentração de 2mg/mL de CVPS-3. Os resultados foram ainda mais promissores quando se avaliou o efeito antioxidante sobre o radical O_2^- , apresentando uma taxa de eliminação de 78,4% na concentração de 12mg/mL de CVPS-3. No que diz respeito ao sequestro do radical DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil, é um composto constituído por vários radicais livres), a fração CVPS-3 apresentou igualmente os melhores resultados (64,9% para uma concentração de 0,8mg/mL). No entanto, os valores obtidos com os polissacarídeos em bruto foram superiores (94%). Este forte poder antioxidante deve-se à capacidade da CVPS-3 em interagir com os radicais e de os estabilizar através da transferência de um átomo de hidrogénio ou de um eletrão.^[19]

Janjusevic *et al.* identificaram os componentes antioxidantes presentes tanto no extrato aquoso como nos extratos metanólico e etanólico, concluindo que este efeito deve-se essencialmente aos polissacarídeos e aos compostos fenólicos, como a quercetina, ácido galático, ácido *p*-cumárico e ácido cafeico. Além disso, os investigadores compararam a capacidade antioxidante de cada um dos extratos através do IC_{50} (concentração de extrato de *C. versicolor* na qual 50% dos radicais são eliminados), sendo que o extrato aquoso foi o que demonstrou maior poder antioxidante contra os radicais OH e DPPH ($IC_{50} = 3,21\mu g/mL$ e $14,89\mu g/mL$, respetivamente), com resultados semelhantes ao antioxidante comercial BHA (2,3-terc-butil-4-hidroxianisol) ($IC_{50} = 8,62\mu g/mL$).^[18]

Os autores também denotaram uma forte relação entre o efeito antioxidante e o peso molecular, a estrutura e a composição dos polissacarídeos. Ambos os estudos concluíram que

o efeito é tanto maior quanto menor o peso molecular, uma vez que a viscosidade dos polissacarídeos está intimamente relacionada com este critério. Ou seja, os polissacarídeos de elevado peso molecular apresentam alta viscosidade, o que condiciona fortemente a sua bioatividade e, conseqüentemente, o seu poder antioxidante.^{[18], [19]} Também se verificou que o tipo de ligação glicosídica desempenha um papel importante, pois os polissacarídeos com ligações β -glicosídicas na forma de piranose exibiram uma atividade antioxidante superior à dos α -glucanos. No que diz respeito à composição, os polissacarídeos com maior teor de proteínas e de ácido galático demonstraram uma maior capacidade de sequestro de radicais do que os restantes polissacarídeos na mesma concentração.^[19]

Outros estudos revelaram que o *C. versicolor* também exerce um efeito positivo sobre a SOD. Esta enzima catalisa a formação de oxigênio ou H_2O_2 a partir do O_2^- , pelo que o seu papel é fundamental na defesa antioxidante do organismo. Pensa-se que o aumento da atividade da SOD esteja relacionado com a ação de muitas das citocinas (IL-6, TNF- α e IFN- γ) induzidas pelos polissacarídeos presentes no cogumelo. Além do mais, as evidências indicam que a diminuição do número de ROS correlaciona-se com a ação imunoestimulante do *C. versicolor* sobre algumas das células imunes. Numa situação de stress oxidativo, ocorre uma redução gradual da atividade citolítica das células NK, comprometendo a resposta imune estabelecida. As evidências demonstram que a regulação do stress oxidativo através do aumento dos níveis de SOD induzido pelo tratamento com PSK, promove o aumento da capacidade de ligação das células NK às células-alvo e, portanto, restabelece a sua atividade citolítica e respetiva resposta imunológica.^[13]

Assim, o *C. versicolor* poderá constituir uma fonte natural de compostos antioxidantes bastante promissora. O consumo diário deste cogumelo na forma de alimento funcional ou de suplemento alimentar poderá ser útil na prevenção de muitas das doenças associadas ao stress oxidativo, além de exercer uma ação protetora no desenvolvimento de carcinomas, visto que as ROS estão diretamente relacionadas com este processo.^{[4], [18]}

4.3. Atividade anti-inflamatória

Assim como o stress oxidativo, o processo inflamatório também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de muitas das doenças que caracterizam a sociedade moderna, incluindo doenças autoimunes, diabetes, cancro e asma. Este processo consiste num mecanismo de defesa natural do organismo, que envolve a interação de diferentes células do sistema imunológico, resultando na produção e libertação de diferentes mediadores químicos, tais como histamina, óxido nítrico, PG e IL. Geralmente, trata-se de um processo autolimitado, no entanto a resposta inflamatória pode tornar-se crónica caso os mecanismos de controlo

sejam insuficientes ou inadequados ou se a causa da inflamação persistir.^{[4], [20], [21]} Atualmente existem diversas terapêuticas disponíveis (anti-inflamatórios não esteróides e corticosteroides), contudo o seu uso prolongado pode resultar em efeitos secundários, incluindo insuficiência renal, eritema facial, hipertensão arterial, ulceração e intolerância gástrica. Assim sendo, têm-se realizado diversos estudos a fim de desenvolver novas opções terapêuticas com menor número de efeitos secundários.^[20]

Para demonstrar o efeito anti-inflamatório do extrato de *C. versicolor*, usaram-se células endoteliais do cordão umbilical humano (HUVEC) e células epiteliais da linhagem celular de cancro da mama humano (MCF-7), estimuladas com lipopolissacarídeo (LPS) de forma a mimetizar um microambiente pró-inflamatório. O LPS é um dos constituintes principais da membrana externa das bactérias gram-negativas que, mesmo em concentrações reduzidas, induz uma forte resposta inflamatória no organismo através da ativação da via de sinalização mediada pelo TLR4. Por sua vez, esta via promove a fosforilação do complexo proteico I κ B através da ativação da enzima IKK, permitindo a translocação do NF- κ B até ao núcleo de modo a induzir a expressão de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF- α).^[20] Com este estudo^[20], verificou-se que o extrato de *C. versicolor*, em concentrações compreendidas entre 100 e 300 μ g/mL, reduz a inflamação induzida pelo LPS ao inibir a produção das citocinas de forma dose-dependente. Pensa-se que este efeito se deve à diminuição da expressão dos TLR4 e consequente redução dos níveis de I κ B fosforilado, bloqueando a translocação do NF- κ B para o núcleo (Fig. 4).

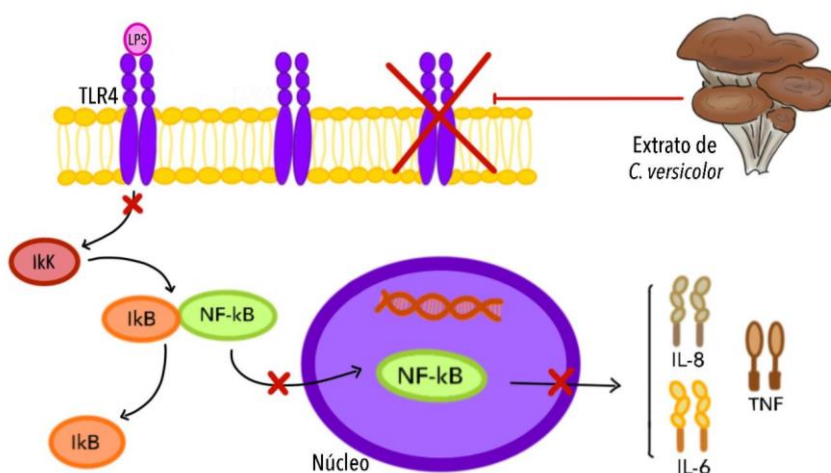


Figura 4 - Possível mecanismo de ação do extrato de *C. versicolor* como agente anti-inflamatório. Adaptado de^[20]

Além disso, esta atividade foi acompanhada por um efeito citotóxico tanto nas células HUVEC como nas células MCF-7, conforme evidenciado pelo decréscimo da viabilidade celular (o número de células viáveis decresceu para 75% e 78%, respetivamente). Os autores concluíram que este efeito está associado ao aumento da produção de ROS, que foi

marcadamente maior em células co-estimuladas com LPS e extrato de *C. versicolor*. Todavia, os resultados obtidos na determinação do IC₅₀ foram semelhantes em ambas as linhas celulares, o que sugere um possível efeito tóxico sobre as células endoteliais saudáveis, sendo impreterível realizar mais estudos para identificar células tumorais mais sensíveis ao extrato. Sabe-se também que a ativação contínua da via de sinalização TLR4 devido à inflamação crónica pode promover o desenvolvimento de cancro, visto que o NF-κB para além de estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, também suprime a apoptose e promove a angiogénese e a proliferação de células tumorais. Assim, apesar da necessidade de investigações futuras, acredita-se que o *C. versicolor* exerça um efeito benéfico na redução da inflamação e, conseqüentemente, na prevenção de várias doenças.^[20]

Não obstante, um estudo realizado com PMBC de ratos Wistar, demonstrou que o tratamento com polissacarídeos ligados a proteínas (PBP) extraídos do *C. versicolor*, como o PSP e o PSK, pode exercer efeitos antagónicos dependendo da estimulação ou não estimulação prévia das células-alvo. Ou seja, os PBP podem exercer uma ação anti-inflamatória através da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) por células previamente estimuladas por LPS, mas também exibem propriedades imunoestimulantes, incluindo o aumento da síntese de citocinas, ROS e IFN-γ, quando as células PBMC são tratadas exclusivamente com PBP. Os dados (Gráfico 1) indicam que, ao fim de 18h de incubação com PBP (100µg/mL) e posterior estimulação com LPS, os níveis de IL-6 e IL-1β (324,4 pg/mL e 168,3 pg/mL, respetivamente) foram consideravelmente inferiores aos do grupo controlo (520,2pg/mL e 278,4pg/mL, respetivamente). O mesmo se verificou após o período de incubação de 24h. Em contraste, as PBMCs tratadas com solução salina após incubação com PBP (não ocorreu co-estimulação das células-alvo), mostraram um aumento significativo das IL em relação às células do grupo controlo.^[21]

Os investigadores concluíram que estas ações antagónicas podem estar relacionadas com a estimulação ou não estimulação prévia das PBMCs, através da via de sinalização TLR4, anteriormente descrita. Ou seja, assim como o LPS, os PBP por si só induzem esta via promovendo a libertação de várias citocinas, fundamentais para a imunoestimulação. Porém, uma das citocinas resultantes desta via de sinalização é a IL-6 que, apesar de estar envolvida na estimulação do sistema imune, demonstrou propriedades anti-inflamatórias ao inibir a secreção de outras citocinas por células estimuladas com LPS.^[21]

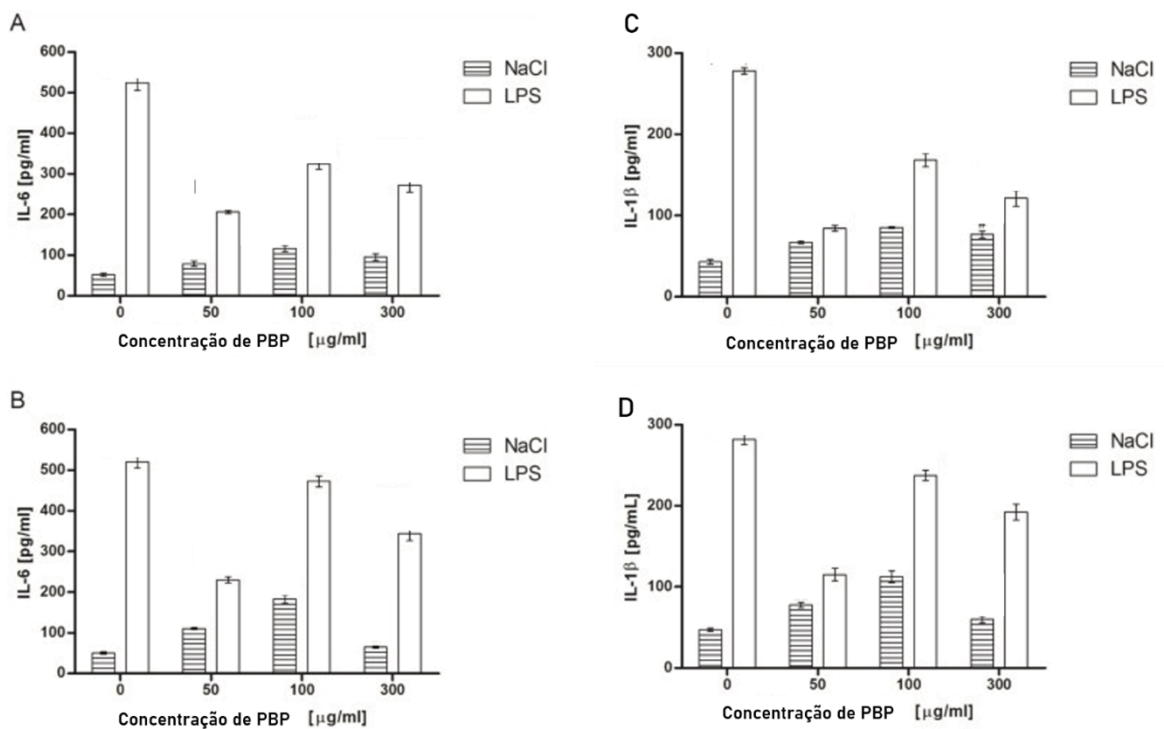


Gráfico 1 - Efeito inibidor dos PBP na produção induzida por LPS de IL-6 (A e B) e IL-1β (C e D) em PBMC. As PBMC foram pré-incubadas com PBP nas concentrações de 50, 100 e 300 µg/mL durante 18h (A e C) e 24h (B e D). De seguida foram estimuladas com LPS (100ng/mL) ou incubadas com uma solução salina (NaCl) durante 18h. As células do grupo controlo (0 µg/mL de PBP) foram inicialmente incubadas em meio de cultura por 18h ou 24h e, de seguida, receberam o mesmo tratamento que os grupos experimentais. Adaptado de [21]

Além de tudo isto, os investigadores relataram também uma forte capacidade mitogénica induzida pelos PBP, observada pela proliferação aumentada das células B e T, suportando as evidências referentes à atividade imunoestimulante do *C. versicolor* (a resposta proliferativa das PBMCs tratadas com PBP aumentou 138% em comparação com o grupo não tratado).^[21]

Os principais compostos responsáveis por estas propriedades estão essencialmente presentes no corpo de frutificação do *C. versicolor*, entre os quais se destacam os terpenóides e os esteróis, como por exemplo o glutinol e o ácido ursólico.^{[4]. [22]}

4.4. Efeito antitumoral

O cancro é a segunda maior causa de mortalidade a nível mundial e, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi responsável por cerca de 9.6 milhões de mortes em 2018. Este termo engloba um grande grupo de doenças que se podem desenvolver em praticamente todos os órgãos e tecidos do organismo em consequência da proliferação descontrolada de células anormais. Entre os vários cancros, os mais frequentes são o cancro do pulmão, colorretal, estômago, fígado, colo do útero e mama. Atualmente, a principal medida terapêutica é a quimioterapia, no entanto, existem outras opções que incluem a cirurgia e a radioterapia, frequentemente combinadas com medicamentos antitumorais.^{[9]. [23]}

O recurso aos cogumelos medicinais como adjuvantes da terapêutica convencional é cada vez mais comum por todo o mundo, cujo objetivo é melhorar a eficácia terapêutica e a tolerância ao tratamento através da redução dos efeitos adversos. As propriedades imunestimulantes, antioxidantes e anti-inflamatórias do *C. versicolor* despertaram um grande interesse na sua utilização para estes fins. Inclusivamente, a sua utilização foi integrada na prática clínica no Japão em 1977 e na China em 1987.^{[9], [24]}

Grande parte dos estudos realizados até ao momento incidem sobre os principais polissacarídeos do *C. versicolor*, sugerindo que o efeito antitumoral se deve não só à sua ação citotóxica direta (através da estimulação da apoptose e inibição da proliferação das células tumorais), como também à sua atividade imunestimulante, que permite reforçar a resposta imune.^{[14], [25]} O modelo mais utilizado para estudar os efeitos antitumorais do PSP *in vitro* é a cultura de células humanas de leucemia promielocítica (HL-60). O tratamento com este polissacarídeo inibiu a proliferação das células HL-60 através da interrupção do ciclo celular e melhorou a sensibilidade das células aos fármacos antitumorais, como doxorubicina e etoposido. Os resultados sugerem que os efeitos antiproliferativos são mediados pela indução da apoptose, a qual está por sua vez, associada à supressão dos genes e proteínas relacionadas com a sobrevivência das células tumorais (survivina e Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) anti-apoptótica) e ao aumento dos marcadores indutores da apoptose (Bax (*Bcl-2 associated X protein*) pró-apoptótica). A utilização do *C. versicolor* noutras linhagens celulares demonstrou um aumento da fosforilação de outra proteína reguladora da morte celular, MAPK p38, e uma diminuição da expressão de fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento do cancro, como o NF-kB. Portanto, o mecanismo envolvido na citotoxicidade direta pode estar relacionado com diferentes vias de sinalização.^{[14], [25], [26]}

A angiogénese corresponde à formação de novos vasos sanguíneos, sendo um processo fulcral no desenvolvimento de um tumor e respetivas metástases. A sua interrupção pode ser uma estratégia terapêutica pertinente. Para avaliar o possível efeito do *C. versicolor* na angiogénese, fez-se a comparação de um grupo de animais tratados com PSP e um grupo controlo, determinando-se o estado de expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma vez que este fator desempenha um papel fundamental neste processo. O nível de expressão do VEGF no grupo controlo foi significativamente maior do que no grupo de tratamento, confirmando os efeitos anti-angiogénicos do PSP. Deste modo, conclui-se que esta poderá ser uma outra via pela qual o *C. versicolor* medeia os seus efeitos antitumorais.^[27]

O sucesso do *C. versicolor* observado nos modelos pré-clínicos não passou despercebido pelos cientistas e, assim, iniciou-se uma ampla investigação clínica com os extratos deste cogumelo medicinal. Um ensaio piloto de fase II, duplamente cego e controlado

por placebo, foi realizado com 68 doentes com cancro no pulmão para avaliar os efeitos benéficos do PSP. O grupo experimental recebeu uma terapêutica com 3 cápsulas de PSP por dia (340mg) e o grupo controlo fez 3 cápsulas de sacarose por dia (350mg), durante 28 dias. Após este período, verificou-se uma melhoria significativa do índice hematológico, das IgG e IgM séricas e um aumento da percentagem de gordura corporal, que não se observou no grupo placebo. Além do mais, não se verificou nenhum tipo de reação adversa. Assim, apesar de nenhum dos participantes ter demonstrado uma resposta clínica completa, o tratamento com PSP promoveu uma menor progressão da doença.^[28]

Muitas das reações adversas decorrentes da quimioterapia, como vômitos, perda de apetite, fadiga e dor, devem-se à supressão das funções imunológicas resultantes do próprio processo tumoral e da terapêutica. Um dos efeitos mais comum e bastante angustiante é a fadiga sendo, por vezes, incapacitante. As evidências reportam que cerca de 99% das mulheres com cancro da mama sofrem de fadiga durante o ciclo de tratamento, das quais mais de 60% sofrem de uma fadiga moderada a grave. Vários autores defendem que esta sintomatologia pode ser atenuada através da melhoria do declínio do sistema imunológico. Os resultados obtidos através de um ensaio clínico multicêntrico, envolvendo 82 mulheres em período pós-tratamento de cancro da mama, comprovaram que o efeito antitumoral e o efeito imunoestimulante do *C. versicolor* estão marcadamente correlacionados. No presente ensaio, as participantes tomaram uma cápsula contendo extratos de *C. versicolor* (50mg/kg) uma vez por dia durante 6 meses. O controlo por placebo não foi aplicado neste estudo, uma vez que envolve uma doença com risco de vida. Ao fim do tratamento, observou-se um aumento significativo na contagem das células T CD4 e células T CD8 e na percentagem de células B. No entanto, não se verificaram efeitos significativos sobre as células NK. Consoante os dados obtidos, os investigadores concluíram que o consumo regular destas cápsulas poderá ter benefícios na melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos doentes através do restabelecimento da função imunológica.^{[4], [9], [29]}

Outro grupo de investigadores estudou os benefícios do PSK na sobrevida dos doentes com cancro. A imunoquimioterapia adjuvante com PSK e tegafur/uracil (UFT) em doentes com cancro colorretal estadio II e III melhora a sobrevida global (81,8%) comparativamente com o tratamento adjuvante com UFT isoladamente (72,1%).^[30] Presume-se que este efeito é mediado por mecanismos imunológicos. Mais tarde, Akagi e Baba confirmaram este pressuposto, investigando o efeito do consumo de PSK por doentes com cancro gástrico avançado. O estudo incluiu 22 participantes que foram aleatoriamente distribuídos pelo grupo experimental (recebeu 300mg de UFT + 3g de PSK) e pelo grupo controlo (recebeu exclusivamente 300mg de UFT). Os doentes foram acompanhados durante 1 ano ou até ao

diagnóstico de recidiva, avaliando-se parâmetros imunológicos, como células T CD4, células NK e células T CD57. Estas últimas medeiam funções imunossupressoras pelo que os seus níveis aumentados estão associados a um mau prognóstico. A sobrevida global de 3 anos dos doentes tratados com UFT + PSK foi significativamente maior (62,2%) em comparação com o grupo controlo (12,5%). Além do mais, os níveis de células T CD57 foram significativamente menores no grupo experimental, levantando a hipótese de que as melhorias observadas se devem à inibição destas células.^[31]

Um ensaio clínico de fase I permitiu avaliar a segurança e a tolerabilidade do *C. versicolor*, quando utilizado por mulheres com cancro da mama, após completarem um regime de quimioterapia e radioterapia. Durante 6 semanas procedeu-se à administração de 3, 6 ou 9g/dia de uma preparação de *C. versicolor*, sendo que das onze participantes, apenas nove concluíram o estudo. Todas as doses demonstraram ser bem toleradas, registando-se nove reações adversas, das quais apenas uma foi considerada grave (ataque de ansiedade, provavelmente não relacionado com o tratamento). Relativamente aos parâmetros imunológicos analisados, verificou-se um aumento do número de linfócitos nos grupos tratados com 6 e 9g/dia, um aumento da atividade das células NK com 6g/dia e um aumento dose-dependente das células T CD8 e células B CD19. Assim, verificou-se que o *C. versicolor* não só foi seguro e tolerável, como também pode melhorar o sistema imunológico.^[32]

Apesar da necessidade urgente de melhor compreender as ações específicas de cada um dos seus constituintes ativos, pode concluir-se que o efeito imunoestimulante aliado à toxicidade direta sobre as células tumorais fazem do *C. versicolor* um cogumelo com grande interesse como adjuvante no tratamento do cancro (Fig. 5).^[2]

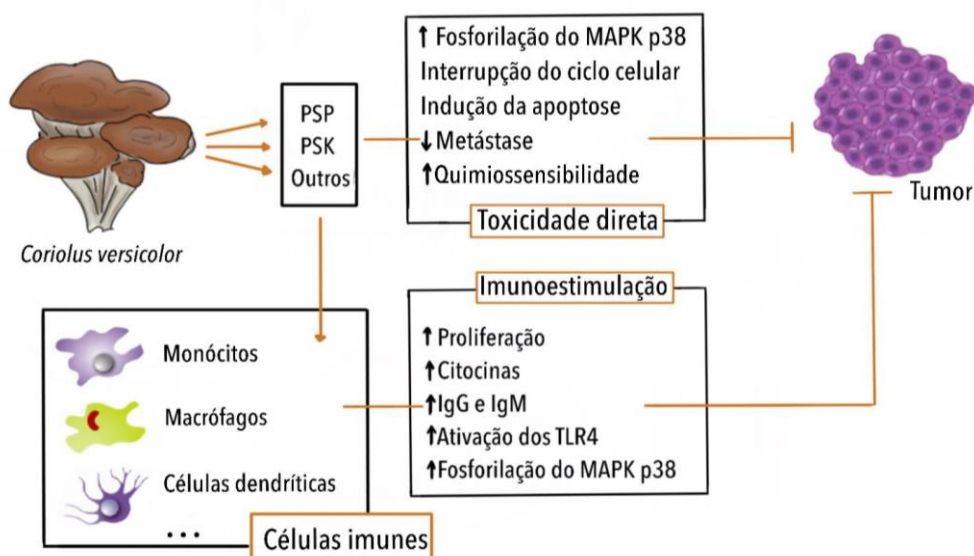


Figura 5 - Potencial efeito antitumoral dos polissacarídeos do *C. versicolor*. Adaptado de ^[9]

4.5. Atividade antiviral

O tratamento e a prevenção de doenças virais ainda é um desafio para a medicina moderna. Muitas destas doenças são responsáveis por um elevado número de mortes a nível global e, portanto, a necessidade de descobrir novos medicamentos antivirais eficazes, inclusive de origem natural, é evidente.^[33] A atividade antiviral dos cogumelos foi relatada pela primeira vez num extrato do cogumelo *Lentinus edodes* e, desde então, tem vindo a ser investigada intensivamente noutros cogumelos.^[4]

O efeito antiviral do extrato do micélio de *C. versicolor* foi observado no estudo realizado por Krupodorova *et al.* em linhas celulares MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*), ao inibir a replicação do vírus *Influenza A* (H1N1). Para além do mais, esse extrato demonstrou elevado índice terapêutico contra o vírus *Herpes simplex 2* em células RK-13 (*Rabbit Kidney*).^[33] Pensa-se que esta atividade está relacionada com o seu elevado conteúdo em polissacarídeos. Para avaliar o papel do PSK na inibição da transformação e proliferação de linfócitos B infetados pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV), utilizaram-se células mononucleares do sangue do cordão umbilical infetadas *ex vivo*. Os resultados sugerem que o efeito antiviral do PSK é mediado através do aumento dos recetores CD40 à superfície dos monócitos, envolvendo a via PI-3-K (*phosphatidylinositol-3-kinase*), acompanhada pela indução de ROS. Deste modo, os monócitos são capazes de estabelecer um maior número de ligações com os recetores CD40L presentes à superfície dos linfócitos T previamente ativados pela deteção de linfócitos B infetados e libertar IL-15 em concentrações elevadas. Por sua vez, a IL-15 reforça a ativação de novos linfócitos T e aumenta o seu efeito citotóxico sobre os linfócitos B transformados, impedindo simultaneamente a proliferação do EBV (Fig. 6).^[34]

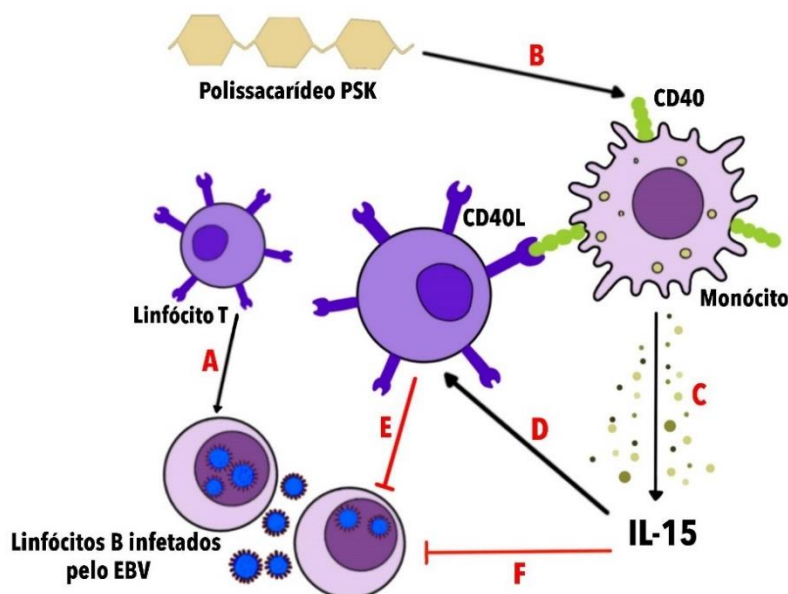


Figura 6 - Esquema representativo do mecanismo de ação do PSK sobre o EBV. Após a infeção por EBV, os linfócitos T ao reconhecerem os linfócitos B infetados expressam os recetores CD40L à sua superfície, permitindo a ligação com os monócitos (A). O tratamento com PSK estimula a expressão dos recetores CD40 nos monócitos, potenciando a ligação CD40-CD40L (B). Após esta ligação, os monócitos libertam IL-15 (C) que, por sua vez, reforça a ativação de novos linfócitos T e promove a sua atividade citotóxica (D, E). Simultaneamente, as IL-15 inibem a transformação e proliferação dos linfócitos B infetados pelo EBV (F). Adaptado de ^[34]

Nos últimos anos foram realizadas investigações para estabelecer os efeitos do *C. versicolor* na prevenção e tratamento da infeção por Papiloma Vírus Humano (HPV), sendo esta uma das principais causas do cancro do colo do útero. Um ensaio clínico comprovou a eficácia deste cogumelo como coadjuvante do tratamento de lesões provocadas pelo HPV.^[35] No presente estudo, as participantes foram divididas em dois grandes grupos, de forma aleatória. O primeiro incluiu 39 mulheres com lesões cervicais de baixo grau (LSIL), 22 das quais com HPV de alto risco. Metade do grupo recebeu diariamente 3g de um suplemento à base da biomassa de *C. versicolor* e a outra metade não foi submetido a qualquer tratamento (grupo controlo). O segundo grupo, composto por 35 mulheres com lesões cervicais de alto grau (HSIL) previamente submetidas a conização, foi igualmente dividido. Todas as participantes foram sujeitas a uma avaliação através de citologia, colposcopia e biópsia. Após 1 ano, verificou-se uma citologia normal em 72,5% dos casos com LSIL que efetuaram terapêutica, enquanto no grupo controlo apenas 47,5% dos casos apresentaram regressão das lesões. Por outro lado, das 10 doentes de alto risco que receberam tratamento, 9 tornaram-se HPV-negativas no final do estudo. Enquanto no grupo controlo, apenas 1 das 12 mulheres se tornou negativa. Além do mais, verificou-se um efeito positivo em mulheres com HSIL que ainda eram HPV-positivas após conização.^[35]

Recentemente, realizou-se um ensaio clínico de fase II com o objetivo de avaliar a eficácia do Papilocare™ no tratamento das lesões causadas pelo HPV. O Papilocare™ é um gel vaginal comercializado em vários países, inclusive Portugal, que combina ingredientes com diferentes propriedades, como hidratantes, cicatrizantes, e também com efeitos positivos tanto no tratamento de LSIL como na eliminação do vírus. Um dos seus constituintes é o *C. versicolor*.^{[36]. [37]} Este estudo envolveu 91 mulheres HPV-positivas, que foram divididas entre três grupos, de forma aleatória. O primeiro grupo foi submetido a uma terapêutica com Papilocare™ uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias de descanso. Depois, o tratamento foi realizado em dias alternados até completar 6 meses. O segundo grupo foi submetido a um esquema terapêutico semelhante, diferindo apenas no período de 21 dias de tratamento/7 dias de descanso, que durou 3 meses, e a terapia alternada decorreu nos 3 meses seguintes. O terceiro grupo constituiu o grupo controlo, que foi sujeito à abordagem convencional de espera vigilante, não efetuando nenhum tratamento. Ao fim de 3 e 6 meses, todos os grupos foram submetidos ao teste de ADN do HPV e ao exame de Papanicolau e colposcopia, a fim de se avaliar a eliminação total do vírus e a regressão das LSIL, respetivamente. Os resultados demonstraram que, ao fim de 6 meses, as LSIL melhoraram em 84,9% dos casos que receberam tratamento com Papilocare™, não se verificando diferenças significativas entre os grupos 1 e 2. Por sua vez, o grupo controlo

apresentou uma regressão em apenas 64,5% dos casos. Além do mais, o grupo que efetuou terapêutica tornou-se negativo ao fim de 6 meses em 59,6% dos casos. Já o grupo controlo, tornou-se negativo em 41,9% dos casos. Os autores concluíram que este efeito advém não só da capacidade do gel em restabelecer o equilíbrio da microbiota vaginal como também da sua capacidade em melhorar a reepitelização das lesões e microlesões cervicovaginais e, deste forma, minimizar a integração do HPV através do epitélio. Pensa-se que esta última ação deve-se essencialmente ao *C. versicolor*.^[37]

Atualmente, cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas são infetadas pelo menos uma vez na vida por um dos vários tipos de HPV, das quais 50% são infetadas por um tipo de HPV de alto risco. Considerando estes dados, é fundamental erradicar ou controlar a infeção por este vírus. Os resultados dos estudos acima detalhados sugerem que o Papilocare™ apresenta um benefício clínico superior ao da abordagem convencional pelo que poderá ser incluído, futuramente, nas orientações do tratamento do HPV. Os autores verificaram ainda a segurança e tolerabilidade do gel e, também, uma elevada adesão à terapêutica, que ultrapassou os 90%.^[37]

4.6. Efeito hepatoprotetor

As doenças hepáticas são um dos problemas de saúde pública mais preocupantes, sendo responsáveis por aproximadamente 2 milhões de mortes anuais em todo o mundo. Atualmente, a hepatite viral é a principal causa deste tipo de doenças, no entanto, o consumo excessivo de álcool tem um papel preponderante na doença hepática crónica. Além disso, cerca de 2 mil milhões de pessoas sofrem de obesidade e 400 milhões são diabéticas, sendo estes os principais fatores de risco de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).^[38] Considerando a morbimortalidade deste tipo de patologias, é urgente desenvolver novos métodos de prevenção. Neste sentido, os cogumelos medicinais poderão ser uma alternativa promissora devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.^[39]

O extrato de *C. versicolor* parece ter um efeito preventivo não só contra a doença hepática alcoólica (DHA) como também contra a DHGNA. A DHA resulta do consumo crónico de álcool e está associada ao aumento dos níveis do citocromo P450-2E1 (CYP2E1) e à diminuição da atividade das enzimas antioxidantes catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GSH) e SOD. Uma vez que o CYP2E1 está envolvido na produção de ROS e na oxidação de ácidos gordos, os seus níveis aumentados geram um ambiente altamente oxidante que exerce um efeito tóxico sobre os hepatócitos, ocorrendo lesão hepática caracterizada por níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) (biomarcadores da lesão hepatocelular)^[40] e alterações histológicas. Além disso, os produtos

resultantes da oxidação lipídica, como peróxidos e adutos proteicos, atuam como antígenos que são reconhecidos pelo sistema imune desencadeando uma resposta inflamatória contra a lesão.^[41] Atualmente existem evidências de que o uso do extrato de *C. versicolor* exerce um efeito protetor contra este tipo de lesões, além de desempenhar um efeito imunoestimulante. Num estudo, realizado com murganhos com DHA, verificou-se que o consumo de PSP reduziu consideravelmente os níveis de ALT e AST e teve um efeito estimulante sobre as enzimas CAT, SOD e GSH. Para além do mais, a acumulação de gotículas lipídicas nos hepatócitos e a necrose dos lóbulos hepáticos foram atenuadas.^[42]

Um outro estudo demonstrou, inclusivamente, a diminuição das citocinas pró-inflamatórias ao nível do fígado, em murganhos com DHA tratados com *C. versicolor*. Li *et al.* também investigaram os efeitos deste cogumelo na DHGNA. Neste tipo de patologia, a capacidade metabólica do fígado está fortemente alterada, havendo acumulação de ROS que, por sua vez, aumentam o *stress* hepatocelular e, posteriormente, causam a lesão e morte dos hepatócitos.^[43] Os dados obtidos revelaram uma diminuição dos níveis de ALT e de AST, assim como uma melhoria significativa da esteatose hepática. Outra descoberta notável é que o extrato de *C. versicolor* parece inibir a superexpressão do CYP2E1 pelo que este poderá ser o seu potencial alvo terapêutico.^[39]

Apesar dos resultados positivos, os investigadores denotaram que a suplementação com *C. versicolor* a curto prazo não é suficiente para exercer um efeito terapêutico, uma vez que os efeitos hepatoprotetores não foram significativos após o início das lesões hepáticas. Assim, o consumo deste cogumelo deverá constituir uma medida preventiva contra a DHA e a DHGNA, recomendando-se o seu consumo diário.^[39]

Evidências recentes comprovaram o efeito benéfico do PSP como terapêutica complementar da Hepatite B crónica, cujo objetivo principal é suprimir a replicação do vírus. Atualmente existem várias opções terapêuticas aprovadas, entre as quais o interferon. Embora este tratamento alcance resultados significativos, o aparecimento de reações adversas é bastante comum, tais como supressão da medula óssea e síndrome pseudogripal. Devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, o PSP é capaz de exercer uma ação hepatoprotetora, corroborada pela redução dos níveis das ALT e AST.^[40] Além do mais, este polissacarídeo também aumenta a taxa de permanência negativa dos níveis séricos de ADN viral e de AgHBs (antígeno de superfície do vírus da Hepatite B) e AgHBe (antígeno “e” do vírus da Hepatite B), essencial para evitar o surgimento de danos hepáticos posteriores. Deste modo, o tratamento combinado de interferon com o PSP é uma mais-valia para os doentes, uma vez que reduz a ocorrência de reações adversas e, além disso, permite obter resultados terapêuticos melhores.^{[24], [40]}

4.7. Efeito prebiótico

Os prebióticos são componentes não digeríveis dos alimentos, como oligossacarídeos e polissacarídeos, fermentados pela microbiota intestinal e que promovem o crescimento seletivo e estimulam a atividade de bactérias intestinais associadas ao bem-estar.^{[44], [45]} Nos últimos tempos, têm suscitado um grande interesse devido aos seus efeitos benéficos para a saúde, incluindo a redução do risco de obesidade e de doenças oncológicas, bem como a melhoria do sistema imunológico e a diminuição da incidência e duração de infecções intestinais.^{[44], [46]}

Como referido anteriormente, os polissacarídeos do *C. versicolor* são compostos bastante complexos constituídos sobretudo por β -glucanos, cuja ligação β -glicosídica não é facilmente hidrolisada pelas enzimas do trato gastrointestinal, exercendo desta forma um efeito prebiótico.^[46] Yu et al., através do cultivo de comunidades microbianas da flora intestinal humana em meio provido de PSP, comprovaram o efeito positivo do *C. versicolor* sobre o crescimento de *Bifidobacterias* e *Lactobacillis* (principais probióticos) (Tabela I). Além do mais, os autores avaliaram a atividade das enzimas β -galactosidase e β -glicosidase, responsáveis pela hidrólise dos glucanos, observando-se um aumento significativo da atividade enzimática na presença de PSP, o que sugere a adaptação da flora intestinal à presença deste polissacarídeo (Gráfico 2).^[47]

Tabela I - Alterações na composição da microbiota fecal após 24h de incubação em meio enriquecido com PSP, FOS e Celulose. Adaptado de ^[47]

Grupos de bactérias	Controlo	Celulose	PSP	FOS
<i>Bifidobacteria</i> spp.	5,80 ± 0,65	5,75 ± 0,97	7,15 ± 0,38	7,52 ± 0,12
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,18 ± 0,16	4,94 ± 0,58	7,35 ± 0,30	6,09 ± 0,17
<i>Clostridium</i> spp.	7,75 ± 0,39	5,80 ± 0,37	4,97 ± 0,05	5,09 ± 0,08
<i>Staphylococcus</i> spp.	4,48 ± 0,07	4,38 ± 0,12	4,09 ± 0,17	4,36 ± 0,03
<i>Enterococcus</i> spp.	6,54 ± 0,72	3,80 ± 0,35	5,33 ± 0,47	5,86 ± 0,15
<i>Escherichia</i> spp.	4,31 ± 0,45	4,10 ± 1,23	3,98 ± 0,52	3,19 ± 0,32

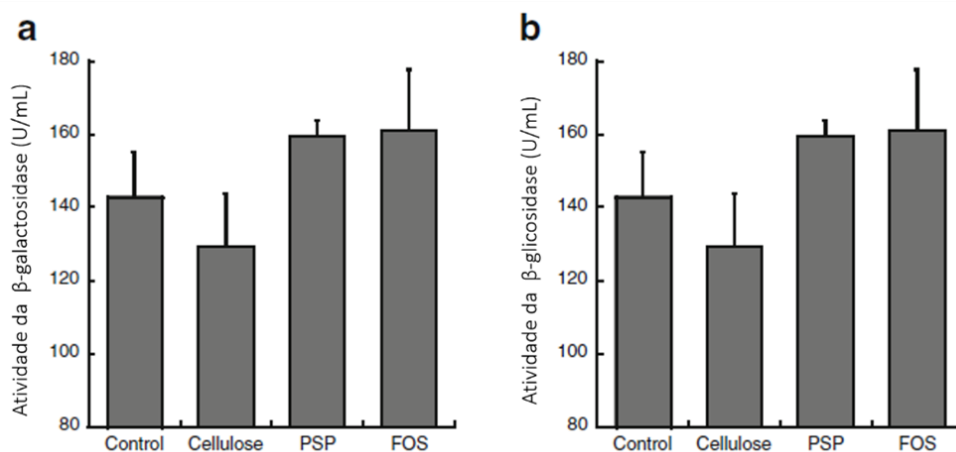


Gráfico 2 - Atividade das enzimas β -galactosidase (a) e β -glicosidase (b) presentes na microbiota fecal, ao fim de 24h de incubação em meio suplementado com PSP (5 g/L), FOS (frutooligossacarídeo) (5 g/L) e celulose (5 g/L). Adaptado de [47]

Acredita-se também que o consumo de prebióticos contribui para a redução do pH intestinal, uma vez que os principais produtos da fermentação bacteriana são o ácido lático e os ácidos gordos de cadeia curta.^[45] De acordo com Yu *et al.*, as culturas suplementadas com PSP apresentaram um pH de 5.5, inferior ao das culturas não suplementadas (pH=6.1). Esta variação de pH contribuiu para a inibição do crescimento de diferentes espécies patogênicas, incluindo *Clostridium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* e *Escherichia spp.* (Tabela 1), fornecendo evidências que apoiam o potencial efeito prebiótico do *C. versicolor*.^[47]

4.8. Efeito antidiabético

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica que se caracteriza por níveis elevados de glicose no sangue devido à resistência das células à insulina ou à incapacidade do pâncreas em produzir esta hormona.^[48] Segundo os dados da Federação Internacional de Diabetes, em 2021 cerca de 537 milhões de pessoas tinham DM e, devido às alterações constantes nos hábitos alimentares da sociedade atual, estima-se que este número aumente para 783 milhões até 2045.^{[4], [49]} A longo prazo, os níveis elevados de glicose estão associados a várias complicações, incluindo nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética, estando a DM entre as principais causas de morte a nível mundial.^{[4], [50]} Atualmente existem várias opções terapêuticas, no entanto, a maior parte apresenta uma série de complicações relacionadas como náuseas, vômitos, diarreia, hipoglicemia, acidose láctica ou retenção hídrica. Por este motivo, é fundamental desenvolver uma terapêutica capaz de prevenir ou tratar a DM e as suas complicações, reduzindo o custo da doença e melhorando a qualidade de vida dos doentes.^{[50], [51]} Neste sentido, os cogumelos medicinais representam uma alternativa promissora, uma vez que são essencialmente constituídos por fibras e proteínas e apresentam

um baixo teor de gordura, exercendo efeitos positivos na redução da glicémia através de diferentes mecanismos de ação.^[51]

A acarbose é uma das classes terapêuticas da DM cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da atividade das enzimas α -glicosidases, responsáveis pela degradação dos hidratos de carbono. Assim, a digestão retardada destes macronutrientes contribui para a redução da taxa de absorção de glucose. Hsu *et al.* demonstraram que os polissacarídeos presentes no micélio de *C. versicolor* possuem um efeito semelhante, visto que apresentam ligações α -1,4-glicosídicas que lhes permitem competir pelo local de ligação com os substratos das enzimas α -glicosidases. Desta forma, os polissacarídeos exercem uma ação inibidora competitiva, contribuindo para a redução significativa dos níveis de glicémia. A análise das frações de polissacarídeos isoladas revelou a presença de outros constituintes, tais como proteínas, polifenóis e triterpenos, verificando-se que o efeito inibidor é tanto maior quanto maior a percentagem relativa de proteínas.^[52]

Xian *et al.* descreveram o mecanismo de ação envolvido na melhoria da resistência à insulina no músculo-esquelético, utilizando ratos Wistar com DM tipo 2 induzida por meio de uma dieta rica em gorduras e injeção peritoneal de estreptozotocina (STZ). Neste estudo, os animais tratados com extrato de *C. versicolor* foram comparados com um grupo controlo e um grupo tratado com metformina (terapêutica convencional de 1ª linha)^[53], avaliando-se a glicémia e os índices fisiológicos (peso corporal e ingestão média de água e alimentos). No grupo de tratamento confirmou-se o efeito antidiabético do *C. versicolor*, visto que os níveis de glucose no sangue foram inferiores aos do grupo controlo e, em alguns casos, registaram-se níveis de glicémia inferiores aos do grupo tratado com metformina. Os índices fisiológicos também melhoraram consideravelmente. Os autores concluíram que este efeito resulta do aumento do consumo de glucose pelos mioblastos, em consequência da maior expressão e translocação dos transportadores GLUT4 (*Solute Carrier Family 2, Member 4*) no músculo-esquelético, através da estimulação das vias de sinalização PI3K/Akt (*Phosphatidylinositol-3-kinase/Murine Thymoma Viral Oncogene*) e MAPK pelo *C. versicolor* (Fig. 7).^[50]

Um outro estudo que avaliou o efeito hipoglicémico de um exo-biopolímero (EBP) obtido a partir do micélio de *C. versicolor* em ratos com diabetes induzida pela STZ, demonstrou que o mesmo reduziu os níveis de glucose no sangue através de um mecanismo distinto. Neste caso, a natureza fibrosa do EBP promoveu o aumento da viscosidade do conteúdo intestinal, o que reduziu a absorção dos hidratos de carbono, evitando o rápido aumento da glicémia. Todavia, Yang *et al.* sugeriram que o efeito antidiabético deve-se em parte ao papel protetor do EBP sobre as células β -pancreáticas contra o efeito citotóxico da STZ, impedindo a destruição seletiva das mesmas, como evidenciado pela diminuição

retardada dos níveis de insulina nos ratos tratados concomitantemente com STZ e *C. versicolor*. Nesta investigação, os resultados foram além da atividade hipoglicêmica, uma vez que também se verificou uma diminuição dos níveis de triglicerídeos e de colesterol total, que se pode justificar pela indução da atividade da lipoproteína lipase (enzima responsável pela degradação dos triglicerídeos).^[51]

Considerando que os indivíduos diabéticos apresentam geralmente um sistema imunológico mais debilitado, o *C. versicolor* poderá ser uma opção terapêutica promissora e bastante abrangente no controlo da DM, especialmente quando associada a outras complicações, uma vez que este cogumelo apresenta múltiplos benefícios.^{[2], [50]}

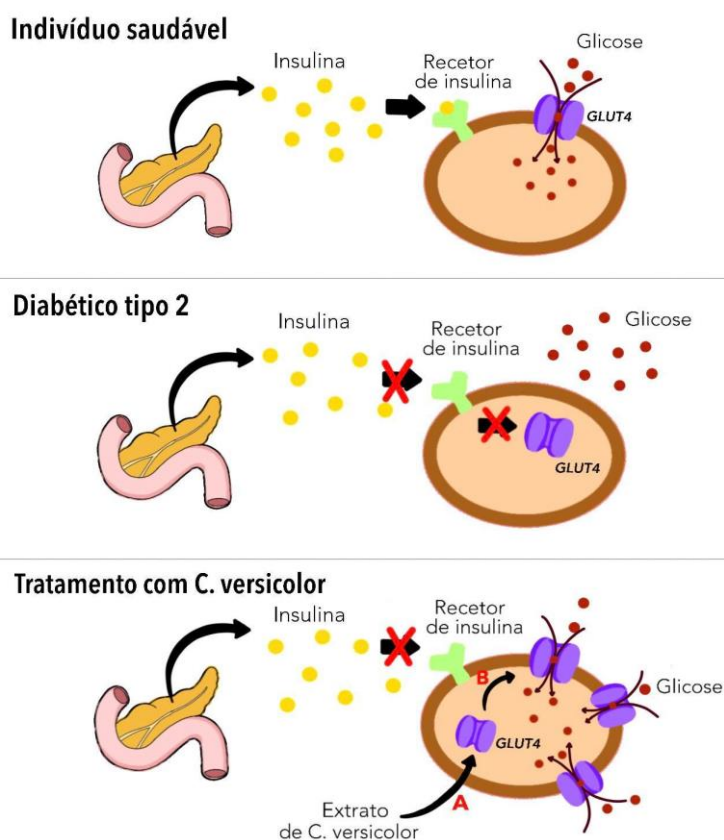


Figura 7 - Esquema representativo do mecanismo de ação envolvido na melhoria da resistência à insulina no músculo-esquelético. Numa situação pós-prandial, num indivíduo saudável, a insulina libertada pelo pâncreas é captada pelos órgãos e tecidos e, deste modo, há um aumento do consumo de glucose devido à translocação dos GLUT4 para a superfície das células. Na diabetes tipo 2, apesar do pâncreas produzir e libertar insulina, existe uma resistência à ação desta hormona nas células-alvo, impedindo a translocação dos transportadores de glucose e limitando o seu consumo. O tratamento com extrato de *C. versicolor* estimula a expressão e translocação dos GLUT4 até à superfície dos mioblastos (B), através das vias de sinalização PI3K/Akt e MAPK (A), aumentando o consumo de glucose apesar da resistência insulínica. Adaptado de ^[50]

4.9. Outras propriedades medicinais

O *C. versicolor* também mostrou outros efeitos relevantes, tais como anti-neurodegenerativos, reguladores da apoptose neuronal e analgésicos. As doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), são um conjunto de doenças crónicas irreversíveis altamente incapacitantes decorrentes do processo de degeneração ou morte dos neurónios. As causas desta patologia ainda permanecem desconhecidas, no entanto, acredita-se que estejam relacionadas com a diminuição da síntese de neurotransmissores no cérebro, como a acetilcolina. O défice deste neurotransmissor está associado com a atividade enzimática da acetilcolinesterase (AChE), pelo que muitos dos fármacos utilizados no

tratamento da DA são inibidores da AChE, como por exemplo, a galantamina e donepezilo. Apesar de atenuarem a sintomatologia, estes fármacos apresentam uma eficácia limitada e vários efeitos adversos, portanto, o desenvolvimento de novas terapêuticas é uma necessidade urgente. Um estudo comprovou a capacidade do *C. versicolor* em prevenir e retardar a progressão da neurodegeneração através da inibição da atividade da AChE. Os dados obtidos demonstraram uma capacidade inibitória de 28,90%, mais de metade da capacidade da galantamina (57,10%). Um outro estudo demonstrou resultados similares, cuja taxa de inibição do *C. versicolor* foi de 60,53%, em comparação com o donepezilo (89,05%). Esta atividade foi atribuída aos flavonóides presentes no corpo de frutificação do cogumelo, como a baicaleína e a quercetina. Além do mais, outros estudos relataram efeitos positivos na melhoria da memória e das funções cognitivas.^{[18], [54], [55]}

Li et al. concluíram que o PSP pode melhorar a função neurológica em modelos de ratos com lesão isquemia-reperfusão cerebral induzida pela oclusão da artéria cerebral média. Este tipo de lesão pode causar danos cerebrais permanentes uma vez que situações de isquemia e hipoxia prolongadas induzem a libertação de radicais livres que, por sua vez, promovem a síntese de diversos fatores inflamatórios, ativando genes apoptóticos. Uma das vias de sinalização envolvidas neste processo é a via MAPK p38 que, como mencionado anteriormente, desempenha um papel importante na resposta inflamatória e no stress oxidativo. No presente estudo observou-se uma diminuição da expressão da MAPK após a administração do *C. versicolor*. Assim, acredita-se que através desta via, o PSP tenha a capacidade de regular a apoptose neuronal, o que poderá ser interessante na sua aplicação em situações de acidente vascular cerebral isquêmico.^[56]

Num estudo realizado em animais, verificou-se que o *C. versicolor* também apresenta uma ação analgésica mediada pela inibição da cicloxigenase 2 (COX2, enzima responsável pela síntese de PG) e consequente redução dos níveis plasmáticos de PGE2. Os animais foram submetidos a dois testes: num deles avaliou-se a frequência e o número de lambidas após a injeção de formalina na pata traseira dos ratos (teste da formalina) e no outro avaliou-se o tempo de tolerância à dor através do teste da placa quente. A frequência e o tempo de lambidas foram significativamente menores nos grupos tratados com *C. versicolor* (500mg/kg) e ácido acetilsalicílico (inibidor da COX2), concluindo-se que este cogumelo é eficaz na redução da dor química. No teste da placa quente, tanto o tratamento com *C. versicolor* como o tratamento com ácido acetilsalicílico prolongaram o tempo que o animal levou a encolher as patas, indicando uma maior tolerância à dor física. Pensa-se que o efeito analgésico do cogumelo está associado ao ácido oleanólico devido à sua ação sobre a COX2, TNF- α e IFN-

γ. Todavia, outros compostos com atividade anti-inflamatória também podem exercer efeitos positivos na redução da dor inflamatória.^[57]

Em alguns estudos *in vivo*, foram observadas outras propriedades antimicrobianas para além da atividade antiviral já detalhada. Os microrganismos contra os quais o *C. versicolor* demonstrou eficácia incluem bactérias como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pneumoniae*, e fungos como *Candida albicans* e *Aspergillus flavus*. Apesar dos resultados obtidos, os mecanismos de ação envolvidos na atividade antimicrobiana ainda não são bem conhecidos. Assim, devem ser realizados outros estudos mais detalhados.^{[1], [10], [55]}

5. Segurança e interações com o *Coriolus versicolor*

O recurso aos cogumelos medicinais é cada vez mais frequente devido aos inúmeros benefícios a eles associados. Contudo, apesar da popularidade do *C. versicolor* nos países orientais e da sua utilização frequente na MTC, os dados toxicológicos disponíveis ainda são escassos. Assim, a caracterização do seu perfil toxicológico é essencial para salvaguardar a segurança do consumidor.^{[4], [58]}

Para avaliar a toxicidade aguda deste cogumelo medicinal, três grupos de ratos Sprague-Dawley foram administrados oralmente com extrato aquoso dissolvido em água destilada, em doses únicas diárias (12500, 2500 e 5000mg/kg) durante 14 dias. O grupo controlo recebeu apenas água destilada (5mL/kg). Durante o tratamento, fez-se uma avaliação do comportamento geral dos animais e do seu peso corporal e, ao fim deste período, procedeu-se à avaliação histopatológica dos órgãos vitais e fizeram-se análises hematológicas e bioquímicas. A toxicidade subcrónica também foi avaliada através da administração do extrato aquoso durante 28 dias, nas mesmas condições experimentais. Os resultados confirmam a segurança do *C. versicolor*, uma vez que não se verificaram diferenças significativas em todos os parâmetros avaliados entre os diferentes grupos. Além do mais, não se observaram quaisquer efeitos adversos ou letais durante todo o período de tratamento.^[59]

Um outro estudo realizado com a biomassa do *C. versicolor* permitiu avaliar a sua toxicidade crónica. Neste caso, os ratos foram administrados diariamente com a biomassa dissolvida em água, na concentração de 2500, 5000 e 7500mg/kg, durante 90 dias. Os parâmetros avaliados foram os mesmos do estudo anterior, obtendo-se resultados similares. Ou seja, em comparação com o grupo controlo, não se observaram alterações comportamentais e de peso corporal, nem se desenvolveram quaisquer anormalidades patológicas.^[12]

De acordo com a classificação de Loomis e Hayes, as substâncias são consideradas “praticamente não tóxicas” quando apresentam uma DL₅₀ (quantidade de extrato necessária

para causar a morte de 50% dos animais em estudo) compreendida entre 5000-15000mg/kg. Desta forma, os autores concluíram que o *C. versicolor* é praticamente não tóxico, mesmo quando administrado por longos períodos e em doses terapêuticas eficazes, dado que o valor da DL₅₀ é superior a 5000mg/kg. O valor da ingestão diária aceitável (IDA) calculado foi de 4,5g para um indivíduo de peso médio de 60Kg.^{[12], [59]}

É importante referir ainda que os cogumelos medicinais são constituídos por vários compostos ativos o que, por vezes, torna difícil definir o contributo de cada um dos seus constituintes no efeito terapêutico demonstrado e, por conseguinte, prever os possíveis efeitos adversos e interações resultantes da sua coadministração com medicamentos. Apesar da escassez de dados neste âmbito, alguns ensaios clínicos reportaram efeitos adversos que incluem cefaleias, tonturas, intolerância gástrica (azia, vômitos e diarreia), hirsutismo, dor no peito e palpitação cardíaca. Embora não tenham sido considerados eventos graves, os sintomas remitiram com a interrupção do tratamento com *C. versicolor*.^{[32], [35]} Além do mais, pressupõe-se que o consumo concomitante de cogumelos pode alterar a biodisponibilidade da medicação e, por vezes, comprometer os resultados terapêuticos. Um estudo realizado com microsomas hepáticos humanos, demonstrou que o PSP exerce uma ação inibidora competitiva sobre o metabolismo de vários fármacos (fenacetina, dextrometorfano, clorzoxazona e testosterona) mediado por algumas isoformas do CYP450. Este efeito foi avaliado através da determinação da concentração de PSP na qual 20% do metabolismo é inibido (IC₂₀), utilizando-se os substratos de cada isoforma (grupos teste) e respetivos inibidores específicos (grupos controlo). Os resultados (Tabela 2) sugerem que o PSP, apesar de interagir com todas as isoformas estudadas, tem um efeito mais significativo sobre o metabolismo mediado pelas CYP1A2 e CYP3A4, com valores de IC₂₀ de 5,4µM e 7,06µM, respetivamente. Todavia, os valores relativamente altos da constante de inibição (Ki) permitem concluir que o *C. versicolor* apresenta uma capacidade baixa para causar interações relacionadas com estas isoformas.^[58]

Tabela 2 - Inibição do metabolismo dos substratos dos CYPs pelo PSP, isolado do micélio de *C. versicolor*. Adaptado de ^[58]

Substrato da CYP	IC ₂₀ (µM)	Ki (µM)
Fenacetina (CYP1A2)	5,40	18,40
Dextrometorfano (CYP2D6)	15,60	-
Clorzoxazona (CYP2E1)	11,90	-
Testosterona (CYP3A4)	7,06	31,80

Dadas as evidências, o *C. versicolor* é considerado seguro para o consumo humano, no entanto, o seu uso na terapêutica de doenças autoimunes ou em indivíduos que receberam transplantes de medula óssea pode ser contraindicado em virtude das suas propriedades imunoestimulantes, sob risco de neutralizar o efeito dos medicamentos imunossupressores utilizados neste tipo de situações.^[10]

6. Conclusão e Perspetivas Futuras

O cogumelo *C. versicolor* compreende uma série de compostos bioativos benéficos para a saúde, tendo-lhe sido reconhecidas várias propriedades medicinais, como a atividade imunoestimulante, antitumoral, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, hepatoprotetora e antidiabética. Assim, poderá ser utilizado como adjuvante no tratamento e prevenção de muitas das doenças que afetam a sociedade atual.

Apesar dos resultados dos vários estudos experimentais serem extremamente promissores, os dados relativos aos mecanismos de ação, relação estrutura-atividade, doses eficazes e toxicidade ainda são limitados e muitas vezes pouco claros. Além do mais, o número de ensaios clínicos realizados até à data é bastante reduzido e o número de participantes é pouco significativo. Neste sentido, é essencial apostar nesta área de investigação, de modo a obter dados mais rigorosos e concretos que permitam o desenvolvimento de novos medicamentos à base de *C. versicolor*.^[2]

Outro aspeto a ter em consideração é, sem dúvida, a dificuldade em padronizar os extratos, podendo resultar em diferenças significativas entre lotes diferentes do mesmo produtor. Atualmente, o *C. versicolor* é consumido sobretudo na forma de suplemento alimentar. Uma vez que estes produtos não são sujeitos a regulamentação e monitorização restrita por parte dos governos, a sua qualidade nem sempre está devidamente assegurada, podendo por vezes apresentar quantidades de princípio ativo diferentes das declaradas ou, inclusive, componentes não listados, que podem ser inertes ou prejudiciais para o consumidor. Por este motivo, seria importante implementar uma legislação específica para o consumo de produtos à base de cogumelos, garantindo a eficácia e a segurança dos mesmos.^[2]

Além do mais, os suplementos alimentares são produtos de venda livre, portanto, a sua utilização depende essencialmente da escolha do consumidor. Assim, compete ao Farmacêutico, como profissional de saúde, fazer um aconselhamento apropriado aos utentes no momento da aquisição de produtos à base de cogumelos medicinais, determinando os riscos e os benefícios para o utente, tendo por base a história clínica do mesmo, assim como a medicação que possa estar a fazer.

Referências Bibliográficas

- [1] REIS, Filipa S.; MARTINS, Anabela; VASCONCELOS, M. Helena; MORALES, Patricia; FERREIRA, Isabel C.F.R. - **Functional foods based on extracts or compounds derived from mushrooms**. Trends Food Science and Technology, vol. 66 (2017) 48–62.
- [2] VENTURELLA, Giuseppe; FERRARO, Valeria; CIRLINCIONE, Fortunato; GARGANO, M. Letizia - **Medicinal mushrooms: Bioactive compounds, use, and clinical trials**. International Journal of Molecular Sciences, vol. 22, no. 2 (2021) 1–31.
- [3] WOEHREL, Mary L.; LIGHT, William H. - **Mushrooms of the Georgia Piedmont and Southern Appalachians: A Reference**. University of Georgia Press: 2017. ISBN 9-780-8203-5003-5.
- [4] BAINS, Aarti; CHAWLA, Prince; KAUR, Sawinder; NADJA, Agnieszka; FOGARASI, Melinda; FOGARASI, Szabolcv - **Bioactives from mushroom: Health attributes and food industry applications**. Materials, vol. 14, no. 24 (2021).
- [5] PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board - **Medicinal Mushrooms (PDQ®): Health Professional Version**. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda: National Cancer Institute (US), 2002.
- [6] VALVERDE, María Elena; HERNÁNDEZ-PÉREZ, Talía; PAREDES-LÓPEZ, Octavio - **Edible Mushrooms: Improving Human Health and Promoting Quality Life**. International Journal of Microbiology, vol. 20 (2017).
- [7] HOROWITZ, B. Zane; MOSS, Michael J. - **Amotoxin Mushroom Toxicity**. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- [8] ARONSON, Jeffrey K - **Defining "nutraceuticals": neither nutritious nor pharmaceutical**. British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 83 (2017) 8-19.
- [9] HABTEMARIAM, Solomon - **Trametes versicolor (Synn. Coriolus versicolor) Polysaccharides in Cancer Therapy: Targets and Efficacy**. Biomedicines, 8:135 (2020).
- [10] CHU, Kevin K. W.; HO, Susan S. S.; CHOW, Albert H. L. - **Coriolus versicolor: A Medicinal Mushroom with Promising Immunotherapeutic Values**. Journal of Clinical Pharmacology, vol.42 (2002) 976-984.
- [11] MORADALI, Mohammad-Fata; MASTAFAVI, Hossein; SHODS, Shirin; HEDJAROUDE, Ghorban-Ali - **Immunomodulating and anticancer agents in the realm of**

- macromycetes fungi (macrofungi)**. International Immunopharmacology, vol.7 (2007) 701-724.
- [12] BARROS, Ana B.; FERRÃO, Jorge; FERNANDES, Tito - **A safety assessment of *Coriolus versicolor* biomass as a food supplement**. Food and Nutrition Research, vol. 60 (2016).
- [13] SALEH, Mohammad H.; RASHEDI, Iran; KEATING, Armand - **Immunomodulatory properties of *Coriolus versicolor*: The role of polysaccharopeptide**. Frontiers in Immunology, 8:1087 (2017).
- [14] CHAN, Godfrey Chi-Fung; CHAN, Wing Keung; SZE, Daniel Man-Yuen - **The effects of β -glucan on human immune and cancer cells**. Journal of Hematology and Oncology, 2:25 (2009).
- [15] WANG, Zhixue; DONG, Bing; FENG, Zifang; YU, Shuang; BAO, Yixi - **A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway**. BMC Immunology, 16:34 (2015).
- [16] LU, Hailing; YANG, Yi; GAD, Ekram; INATSUKA, Carol; WENNER, Cynthia A.; DISIS, Mary L.; STANDISH, Leanna J. - **TLR2 agonist PSK activates human NK cells and enhances the anti-tumor effect of HER2-targeted monoclonal antibody therapy**. Clinical Cancer Research, vol. 17 (2011) 6742-6753.
- [17] YANG, Shu-fa; ZHUANG, Tai-feng; SI, Yan-mei; QI, Ke-yan; ZHAO, Juan - ***Coriolus versicolor* mushroom polysaccharides exert immunoregulatory effects on mouse B cells via membrane Ig and TLR-4 to activate the MAPK and NF- κ B signaling pathways**. Molecular Immunology, vol. 64 (2015) 144–151.
- [18] JANJUŠEVIĆ, Ljiljana; KARAMAN, Maja; SIBUL, Filip; TOMMONARO, Giuseppina; LODICE, Carmine; JAKOVLJEVIĆ, Dragica, PEJIN, Boris - **The lignicolous fungus *Trametes versicolor* (L.) Lloyd (1920): a promising natural source of antiradical and AChE inhibitory agents**. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, vol. 32 (2017) 355–362.
- [19] SUN, Xiaowen; SUN, Yanping; ZHANG, Qingbo; ZHANG, Hongwei; YANG, Bingyou; WANG, Zhibin; ZHU, Weiguo; LI, Bin; WANG, Qihong; KUANG, Haixue - **Screening and comparison of antioxidant activities of polysaccharides from *Coriolus versicolor***. International Journal of Biological Macromolecules, vol. 69 (2014) 12–19.

- [20] JĘDRZEJEWSKI, Tomasz; SOBOCINSKA, Justyna; PAWLIKOWSKA, Malgorzata; DZIALUK, Artur; WROTEK, Sylwia - **Extract from the *Coriolus versicolor* fungus as an anti-inflammatory agent with cytotoxic properties against endothelial cells and breast cancer cells**. International Journal of Molecular Sciences, vol. 21 (2020).
- [21] JĘDRZEJEWSKI, Tomasz; PAWLIKOWSKA, Malgorzata; PIOTROWSKI, Jakub; KOZAK, Wieslaw - **Protein-bound polysaccharides from *Coriolus versicolor* attenuate LPS-induced synthesis of pro-inflammatory cytokines and stimulate PBMCs proliferation**. Immunology Letters, vol. 178 (2016) 140–147.
- [22] JIN, Mei; ZHOU, Wei; JIN, Chunshi; JIANG, Zhe; DIAO, Shengbao; JIN, Zhehu; LI, Gao - **Anti-inflammatory activities of the chemical constituents isolated from *Trametes versicolor***. Natural Product Research, 33:16 (2019) 2422–2425.
- [23] World Health Organization - **Cancer**. [Consultado a 28 de julho de 2022]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- [24] CHANG, Yajing; ZHANG, Meng; JIANG, Yifei; LIU, Yong; LUO, Heng; HAO, Cui; ZENG, Pengjiao; ZHANG, Lijuan - **Preclinical and clinical studies of *Coriolus versicolor* Polysaccharopeptide as an Immunotherapeutic in China**. Discovery Medicine, vol. 23 (2017) 207-219.
- [25] PANDYA, Urja; DHULDHAJ, Umesh; SAHAY, Nirmal S. - **Bioactive mushroom polysaccharides as antitumor: an overview**. Natural Product Research, 33:18 (2019) 2668–2680.
- [26] LAU, C.B.S.; HO, C.Y.; KIM, C.F.; LEUNG, K.N.; FUNG, K.P.; TSE, T.F.; CHAN, H.H.L.; CHOW, M.S.S. - **Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis**. Life Sciences, vol. 75 (2004) 797–808.
- [27] HO, J.C.K.; KONERDING, M.A.; GAUMANN, A.; GROTH, M.; LIU, W.K. - **Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice**. Life Sciences, vol. 75 (2004) 1343–1356.
- [28] TSANG, K.W.; LAM, C. L.; YAN, C.; MAK, J. C.; OOI, G. C.; HO, J. C.C; LAM, B.; MAN, R.; SHAM, J. S.; LAM, W. K. - ***Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer**. Respiratory Medicine, vol. 97 (2003) 618–624.

- [29] WONG, Chun-Kwok; BAO, Yi-Xi; WONG, Eliza Lai-Yi; LEUNG, Ping-Chung; FUNG, Kwok Pui; LAM, Christopher Wai Kei - **Immunomodulatory activities of Yunzhi and Danshen in post-treatment breast cancer patients**. *The American Journal of Chinese Medicine*, 33:3 (2005) 381–395.
- [30] OHWADA, S.; IKEYA, T.; YOKOMORI, T.; KUSABA, T.; ROPPOGI, T.; TAKAHASHI, T.; NAKAMURA, S.; KAKINUMA, S.; IWAZAKI, S.; KAWATE, S.; NAKAJIMA, T.; MORISHITA, Y. - **Adjuvant immunochemotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: A randomised controlled study**. *British Journal of Cancer*, 90:5 (2004) 1003–1010.
- [31] AKAGI, Junji; H. BABA, Hideo - **PSK may suppress CD57+ T cells to improve survival of advanced gastric cancer patients**. *International Journal of Clinical Oncology*, 15:2 (2010) 145–152.
- [32] TORKELESON, Carolyn J.; SWEET, Erin; MARTZEN, Mark R.; SASAGAWA, Masa; WENNER, Cynthia A.; GAY, Juliette; PUTIRI, Amy; STANDISH, Leanna J. - **Phase I Clinical Trial of *Trametes versicolor* in Women with Breast Cancer**. International Scholarly Research Network, 2012.
- [33] KRUPODOROVA, Tetiana; RYBALKO, Svetlana; BARSHTEYN, Victor - **Antiviral activity of Basidiomycete mycelia against influenza type A (serotype H1N1) and herpes simplex virus type 2 in cell culture**. *Virologica Sinica*, 29:5 (2014) 284–290.
- [34] LIU, Anquan; ARBISER, Jack L.; HOLMGREN, Arne; KLEIN, George; KLEIN, Eva - **PSK and Trx80 inhibit B-cell growth in EBV-infected cord blood mononuclear cells through T cells activated by the monocyte products IL-15 and IL-12**. *Blood*, 105:4 (2005) 1606–1613.
- [35] COUTO, J. Silva; SALGUEIRO, Lúcia - **Evaluación de un preparado de *Coriolus versicolor* en pacientes con lesiones cervicales por papilomavirus**. *Revista de Fitoterapia*, vol.8 (2008) 5-10.
- [36] Procure Health Portugal - **Papilocare. Gel Vaginal**. [Consultado em 31 de março de 2022]. Disponível em: <https://procurehealth.com.pt/papilocare-2>
- [37] SERRANO, Luís; LÓPEZ, Andrés Carlos; GONZÁLEZ, Silvia; PALACIOS, Santiago; DEXEUS, Damián; CENTENO-MEDIAVILLA, Cristina; CORONADO, Pluvio; FUENTE, Jesús; LÓPEZ, José Antonio; VANRELL, Cristina; CORTÉS, Javier - **Efficacy**

- of a *Coriolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 25:2 (2021) 130–136.
- [38] ASRANI, Sumeet K.; DEVARBHAVI, Harshad; EATON, John; KAMATH, Patrick - **Burden of liver diseases in the world**. *Journal of Hepatology*, vol. 70 (2019) 151–171.
- [39] LI, Sha; WANG, Ning; HONG, Ming; TAN, Hor-Yue; PAN, Guofeng; FENG, Yibin - **Hepatoprotective effects of a functional formula of three Chinese medicinal herbs: Experimental evidence and network pharmacology-based identification of mechanism of action and potential bioactive components**. *Molecules*, 23:2 (2018).
- [40] LALA, Vasimahmed; GOYAL, Amandeep; MINTER, David - **Liver Function Tests**. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022.
- [41] DUNN, Winston; SHAH, Vijay H. - **Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease**. *Clinics in Liver Disease*, 20:3 (2016) 445–456.
- [42] WANG, Kang-Le; LU, Zhen-Ming; MAO, Xiangjunzhi; CHEN, Lu; GONG, Jin-Song; REN, Yilin; Geng, Yan; Li, Heng; XU, Hong-Yu; XU, Guo-Hua; SHI, Jin-Song; XU, Zheng-Hong - **Structural characterization and anti-alcoholic liver injury activity of a polysaccharide from *Coriolus versicolor* mycelia**. *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 137 (2019).
- [43] FRIEDMAN, Scott L.; NEUSCHWANTER-TETRI, Brent A.; RINELLA, Mary; SANYAL, Arun J. - **Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies**. *Nature Medicine*, 24:7 (2018).
- [44] LUSIADAS - **Probióticos, prebióticos e simbióticos: o que são?**. [Consultado em 01 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/blog/prevencao-estilo-vida/nutricao-dieta/probioticos-prebioticos-simbioticos-que-sao>
- [45] HOLSCHER, Hannah D. - **Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota**. *Gut Microbes*, 8:2 (2017) 172-184.
- [46] SINGDEVSACHAN, Sameer K.; AUROSHREE, Pravamayee; MISHRA, Jigni; BALIYARSINGH, Bighneswar; TAYUNG, Kumanand; THATOI, Hrudaynath - **Mushroom polysaccharides as potential prebiotics with their antitumor and immunomodulating properties: A review**. *Bioactive Carbohydrates and Dietary*

Fibre, vol. 7 (2016) 1–14.

- [47] YU, Zhuo-Teng; LIU, Bo; MUKHERJEE, Purna; NEWBURG, David S. - ***Trametes versicolor* Extract Modifies Human Fecal Microbiota Composition *In vitro***. *Plant Foods for Humans Nutrition*, 68:2 (2013) 107–112.
- [48] International Diabetes Federation - **What is diabetes**. [Consultado em 09 de maio de 2022]. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>
- [49] International Diabetes Federation - **Facts & figures**. [Consultado em 09 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
- [50] XIAN, Hui-min; CHE, Hui; QIN, Ying; YANG, Fan; MENG, Song-yan; LI, Xiao-guang; BAI, Yun-long; WANG, Li-hong - ***Coriolus versicolor* aqueous extract ameliorates insulin resistance with PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways involved in diabetic skeletal muscle**. *Phytotherapy Research*, 32:3 (2018) 551–560.
- [51] YANG, Byung-Keun; KIM, Guk-Nam; JEONG, Yong-Tae; JEONG, Hun; MEHTA, Pradeep; SONG, Chi-Hyun - **Hypoglycemic Effects of Exo-biopolymers Produced by Five Different Medicinal Mushrooms in STZ-induced Diabetic Rats**. *Mycobiology*, vol. 36 (2008) 45-49.
- [52] HSU, Wen-Kuang; HSU, Tai-hao; LIN, Fang-yi; CHENG, Yuan-Kai; YANG, John Po-wen - **Separation, purification, and α -glucosidase inhibition of polysaccharides from *Coriolus versicolor* LHI mycelia**. *Carbohydrate Polymers*, vol. 92 (2013) 297–306.
- [53] Direção-Geral da Saúde - **Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto**. Lisboa: Direção Geral de Saúde, 2015.
- [54] Associação de Alzheimer em Portugal - **A Doença de Alzheimer**. [Consultado em 27 de julho de 2022]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/a-doenca-de-alzheimer/>
- [55] KNEŽEVIĆ, Aleksandar; STAJIĆ, Mirjana; SOFRENIC, Ivana; STANOJKOVIC, Tatjana; MILOVANOVIC, Ivan; TESEVIC, Vele; VUKOJEVIC, Jelena - **Antioxidative, antifungal, cytotoxic and antineurodegenerative activity of selected *Trametes* species from Serbia**. *Plos One*, 13:8 (2018).
- [56] LI, Lei; LI, Yan; MIAO, Cheng; LIU, Yi; LIU, Rui - ***Coriolus versicolor* polysaccharides (CVP) regulates neuronal apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury**

- via the p38MAPK signaling pathway.** *Annals of Translational Medicine*, 8:18 (2020).
- [57] HUNG, Pei-Hsiu; LIN, Chih-Ming; TSAI, Jen-Chieh; HSU, Tai-Hao; CHANG, Shih-Liang; CHEN, Ying-I.; TZENG, Chung-Yuh - **Acetylsalicylic acid-like analgesic effects of *Trametes versicolor* in Wistar rats.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 129 (2020).
- [58] YEUNG, John H. K.; OR, Penelope M. Y. - **Polysaccharide peptides from *Coriolus versicolor* competitively inhibit model cytochrome P450 enzyme probe substrates metabolism in human liver microsomes.** *Phytomedicine*, vol. 19 (2012) 457–463.
- [59] HOR, Sook Yee; AHMAD, Mariam; FARSI, Elham; LIM, Chung Pin; ASMAWI, Mohd. Zaini; YAM, Mun Fei - **Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 137 (2011) 1067–1076.