



Eva de Almeida Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Poder de *Pistacia lentiscus*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Emília da Rocha Simões e da Professora Doutora Maria José Pinho Ferreira Miguel Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eva de Almeida Martins

Relatório de Estágio e Monografia Intitulada “O Poder de *Pistacia lentiscus*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Doutora Maria Emília Rocha Simões e da Professora Doutora Maria José Pinho Ferreira Miguel Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eva de Almeida Martins

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação de Dra. Maria Emília Rocha Simões
apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas
de Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

O meu mais sincero obrigada à Doutora Maria Emília Rocha Simões por me ter acolhido a meio do estágio. Fez-me sentir bem-vinda, parte da equipa, transmitiu-me a importância do papel do Farmacêutico, ensinou-me a ser profissional, exigente, a questionar tudo. Também me ensinou a não me levar muito a sério, e, por isso, estar-lhe-ei eternamente grata.

Muito obrigada Doutora Esperança Silva por me ter introduzido ao maravilhoso Mundo da Farmácia. Pela sua capacidade de liderança, a sua motivação, a sua postura, a sua vontade de fazer sempre melhor, a sua paciência; é um modelo para mim.

Agradeço à Doutora Susana Lindeza a sua enorme paciência, profissionalismo, sentido de humor, carinho, confiança em mim e vontade de transmitir conhecimento.

Agradeço à Doutora Liliana Caldeira a sua extraordinária motivação para ensinar, esclarecer, a sua energia, paciência, organização, por confiar em mim.

É com muito carinho que agradeço aos meus colegas de estágio. Obrigada Afonso Monteiro, por tudo – passou a correr. Obrigada João Rodrigues – a voz da razão entre nós.

Aos utentes da Farmácia Rocha, quero agradecer a compreensão, a paciência. Quero agradecer as histórias que partilharam comigo, fizeram-me crescer enquanto pessoa.

Aos distribuidores da Plural, obrigada pela simpatia, pela boa disposição.

Mãe, Pai e Sis, faltam as palavras para agradecer o vosso apoio incondicional. Obrigada Mãe por me teres ouvido, aconselhado, por teres estado sempre do outro lado da linha. São a minha âncora.

Que sejam muito felizes!

Índice

Lista de Abreviaturas	1
I. Introdução	2
A Farmácia Rocha	3
II. Localização	3
<u>A – Pontos Fortes (Strengths)</u>	3
III. Utentes	3
IV. (Zona de) Atendimento	4
V. “Backstage”	4
VI. Receção, Gestão e Armazenamento de Medicamentos e Produtos de Saúde	5
VI.I Aprovisionamento	5
VI.II Sala de armazenamento	5
VI.III Reservas pagas e Reservas não pagas	6
VII. Sistema Informático	7
VIII. Fornecedores	7
IX. Realização de Encomendas	8
X. Receção de Encomendas	8
XI. Controlo dos Prazos de Validade	10
XII. Valormed	10
<u>B – Pontos Fracos (Weaknesses)</u>	11
XIII. Medo de Errar	11
<u>C – Oportunidades (Opportunities)</u>	11
XIV. Formação Contínua	11
XV. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas	11
XVI. Relação Inter-Farmácias	12
XVII. Dispensa de Medicamentos	12
XVII.I. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	12
XVII.I.I Receitas Manuais	13
XVII.I.II Receitas Eletrónicas	13
<u>D – Ameaças (Threats)</u>	14
XVII.II. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	14
A Farmácia Sitália	15
XVIII. Localização	15

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<u>A – Pontos Fortes (Strengths)</u>	15
XIX. Utentes	15
XX. Sistema Informático	16
XXI. Atendimento	16
XXII. Conferência de receitas	17
<u>B – Pontos Fracos (Weaknesses)</u>	17
XXIII. Zona de Atendimento	17
XXIV. “Backstage”	18
<u>C – Oportunidades (Opportunities)</u>	18
XXV. Aconselhamento Farmacêutico	18
<u>D – Ameaças (Threats)</u>	19
XXVI. Fitoterapia e Homeopatia	19
XXVII. Conclusão	20
XXVIII. Bibliografia	21

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

APA – Associação Portuguesa do Ambiente

ARS – Associação Regional de Saúde

CE – Contraceção de Emergência

CNP – Código Nacional Português

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

DCI – Denominação Comum Internacional

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FIFO – “*First In, First Out*”

INFARMED, IP – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC – “*Over The Counter*”

PVA – Preço de Venda ao Armazenista

PIC – Preço Inscrito na Cartonagem

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos

I. Introdução

Ao longo do meu percurso académico mas especialmente no último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a etapa mais esperada foi o estágio em farmácia comunitária. Por ser onde iria finalmente colocar em prática tudo o que aprendi na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e onde aprenderia a ser Farmacêutica. O meu estágio decorreu em duas farmácias. Começou na Farmácia Sitália, em Coimbra, a 9 de janeiro, terminando a 27 de fevereiro. Retomou na Farmácia Rocha, em Coimbra, a 6 de março, chegando a termo a 18 de maio. Neste relatório, vou abordar a Farmácia Rocha em primeiro lugar e exaustivamente – por ter sido onde mais aprendi, por ter sido aqui que passei mais tempo, por ser esta a farmácia que merece destaque no meu estágio. Por fim, farei uma breve menção à minha passagem pela Farmácia Sitália.

O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo a pessoa do doente. Enquanto agente de saúde pública, e dada a responsabilidade que a sua profissão encerra, o farmacêutico encontra-se sujeito a um código deontológico: normas e valores pelos quais este se rege para um correto exercício da profissão. Jamais deve descurar o dever ético de exercer a profissão com a maior competência, devoção e diligência e deve contribuir para a concretização dos objetivos da política de saúde. O foco do farmacêutico é a saúde e o bem estar do cidadão em geral, garantindo o direito de acesso ao melhor tratamento possível – com segurança, qualidade e eficácia (1). Dada a sua acessibilidade à população, a farmácia comunitária é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde, na procura de atendimento e aconselhamento. Trata-se de um estabelecimento de saúde que visa servir o interesse público, prestando cuidados de saúde para a melhoria e manutenção da qualidade de vida do cidadão. Aqui, realizam-se atividades direcionadas para o utente e atividades dirigidas para o medicamento. Para tal, a farmácia está sujeita a um conjunto de disposições regulamentares que legislam as suas instalações, equipamentos e fontes de informação para estar apta ao cumprimento das suas funções de elevada diversidade técnico-científica (2) (3).

O presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* – relativamente ao meu estágio, ao papel do Farmacêutico na Farmácia Comunitária e à integração dos conhecimentos na prática profissional atual.

A Farmácia Rocha

II. Localização

A Farmácia Rocha situa-se na Rua do Brasil, nº 70, em Coimbra, sob a propriedade e direção técnica de Dra. Maria Emília Rocha Simões, responsável pela orientação do meu estágio. Fazem ainda parte da equipa a Dra. Esperança Silva, Farmacêutica-substituta, a Dra. Susana Lindeza, e a Dra. Liliana Caldeira. O horário de funcionamento é das 9h00min às 20h00min de segunda a sexta-feira, e das 9h00min às 13h00min aos sábados. A Farmácia Rocha faz parte da escala de turnos realizada pela Administração Regional de Saúde (ARS).

Localizada em frente ao Colégio de São Teotónio, tão perto do Colégio Rainha Santa Isabel, com a Associação Integrar a poucas portas de distância, numa das maiores e mais antigas ruas de Coimbra, das mais movimentadas da cidade, a Farmácia Rocha tem uma localização privilegiada.

A - Pontos Fortes (Strengths)

III. Utentes

Dada a sua localização única, os utentes da Farmácia Rocha são muito diversificados; sendo que, a esmagadora maioria são clientes fidelizados de longa data. Vêm de todos os contextos socioeconómicos e culturais, com uma faixa etária muito variável.

Do que me foi possível observar numa fase inicial, e dos utentes com os quais contactei, estes possuem uma enorme confiança no profissional de saúde que os atende. Em minha opinião, tal deve-se ao elevado nível de qualificação das Farmacêuticas da Farmácia Rocha.

É possível ter acesso ao histórico de medicamentos da maioria dos utentes, o que permitia dispensar sempre o medicamento do mesmo laboratório, agilizando o processo de atendimento. Este acesso teve a grande vantagem de permitir a dispensa de receitas com entrega ao domicílio, um dos serviços farmacêuticos prestados pela Farmácia Rocha. Serviço esse altamente apreciado, reconhecido e valorizado pelos utentes.

IV. (Zona de) Atendimento

Quando se entra na farmácia, conseguem distinguir-se duas áreas: a de atendimento à esquerda e a de dermocosmética, essencialmente, em frente, que se estende pela direita. A zona de atendimento da Farmácia Rocha comporta dois balcões de atendimento individualizados. Por trás de cada um destes, encontram-se lineares de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos que requerem atendimento personalizado. No balcão I encontra-se o “cockpit”, uma gaveta com medicamentos de maior rotatividade (Brufen® e genéricos, Daflon®, Aspirina GR®). O mesmo acontece com as pílulas/contraceção de emergência (CE) e as pastas/fitas dentárias, que se encontram em duas grandes gavetas atrás do mesmo balcão. Entre os balcões há um pequeno lance de escadas que dá acesso aos restantes espaços da farmácia. Esta organização é lógica, intuitiva e permite ao utente um rápido reconhecimento do espaço.

O atendimento é sempre feito por uma Farmacêutica, o Profissional de Saúde dotado dos conhecimentos para satisfazer as necessidades do utente, tendo sempre em vista o cumprimento do código deontológico e o melhor atendimento possível. A Farmacêutica esclarece todas as questões do utente, com tempo, certificando-se de que o utente ficou esclarecido.

O atendimento não se reduz a uma transação comercial. A farmácia é um espaço de comunicação e muitas vezes, não só, mas, principalmente, para os mais velhos, o local onde podem falar, ser ouvidos, desabafar. Tal mostra a importância que a formação e exercício da profissão farmacêutica encerra.

V. “Backstage”

A zona de atendimento encontra-se segregada do resto da farmácia por duas portas. A da esquerda leva à sala de armazenamento dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), maioritariamente, enquanto a da direita conduz ao resto da farmácia. No seu todo, a farmácia é composta pela zona de atendimento, uma sala de armazenamento de MSRM, maioritariamente, uma sala de reuniões, um escritório, um gabinete do utente, um laboratório, espaço exclusivo para preparação de medicamentos manipulados, um armazém e uma casa de banho. Considerei a disposição da farmácia excelente, permitindo uma organização planeada e cuidada dos produtos, com espaço, fluida, permitindo a presença da equipa sem necessidade de se encontrarem todos os elementos numa mesma divisão.

VI. Receção, Gestão e Armazenamento de Medicamentos e Produtos de Saúde

No meu primeiro dia de estágio na Farmácia Rocha, fui muito bem acolhida por todos. Foi-me explicado que, para poder atender, em primeiro lugar, tinha de saber como funcionava todo o processo até o medicamento chegar à mão do utente. Assim sendo, primeiro teria de aprender a dar entrada de encomendas diariamente, a proceder ao armazenamento dos MSRM, MNSRM e outros produtos, a repor *stocks*, e só depois poderia passar ao atendimento. Como se verá quando abordar o meu estágio na Farmácia Sitália, toda esta etapa antes do atendimento não teve praticamente lugar. Tal fez com que encarasse este estágio como um começo do zero.

VI.I Aprovisionamento

Uma das funções mais significativas em farmácia comunitária é o aprovisionamento de medicamentos e produtos de saúde por forma a satisfazer as necessidades dos utentes.

O aprovisionamento consiste na aquisição de todos os produtos de saúde, para posteriormente poderem ser disponibilizados em boas condições e nas quantidades necessárias.

Tem como objetivo otimizar a rotatividade e minimizar a acumulação de produtos e a rutura de *stocks*.

Há uma opção no Sifarma 2000® – “Ficha do Produto” – com informações sobre o histórico de compras e vendas, o que permite saber a data da última venda.

VI.II Sala de armazenamento

A área de receção de encomendas e armazenamento é feita na sala de armazenamento dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), maioritariamente. Aqui, encontram-se vários armários com gavetas deslizantes, numa das paredes, organizados por ordem alfabética, e por forma farmacêutica. Dentro de um mesmo grupo homogêneo, os medicamentos encontram-se organizados por rentabilidade, da esquerda para a direita.

Na farmácia segue-se a regra “*First In, First Out*” (FIFO), isto é, os medicamentos com prazo de validade mais próximo são os primeiros a ser dispensados.

Nesta sala há ainda dois grandes armários de prateleiras, devidamente identificadas e indexadas no Sifarma 2000®, onde se encontram produtos de higiene íntima, desinfetantes,

colutórios, fraldas, compressas, luvas, alguns cosméticos e ainda suplementos alimentares com menor saída.

Aqui encontra-se o frigorífico, restrito a medicamentos que requerem temperaturas específicas de conservação (2°C e 8°C), como vacinas, colírios, insulinas. A ordem é a mesma: alfabética. As duas últimas prateleiras encontram-se alocadas às reservas pagas e às reservas não pagas, devidamente identificadas.

VI.III Reservas pagas e Reservas não pagas

A Farmácia Rocha possui uma metodologia excelente de reservas: há um armário de prateleiras dedicado exclusivamente às reservas pagas, sendo que cada prateleira engloba X letras do alfabeto, correspondendo ao primeiro nome da pessoa.

O móvel onde se encontra o computador “cérebro” da farmácia tem três prateleiras abaixo, estando a segunda dividida em “Reservas não pagas”, uma caixa para colocação dos papéis com nome do utente/medicamento(s)/reserva paga ou não paga e um amplo espaço para colocação das reservas no momento da receção das encomendas contendo medicamentos consagrados a um dado utente.

Após segregação dos medicamentos reservados, consultam-se os papéis da segunda prateleira, entra-se na ficha do utente e insere-se nas “Observações” o medicamento/produto; por exemplo “reserva paga I emb diazepam labesfal 5mg”. De seguida enrola-se o papel envolto no medicamento e coloca-se no armário das “reservas pagas” na prateleira correspondente à primeira letra do seu nome. Este processo ocorre da direita para a esquerda. Reservas recentes são sempre colocadas o mais à direita. Caso seja uma reserva não paga, procede-se do mesmo modo e coloca-se na caixa das “reservas não pagas”. O mesmo para as reservas do frio. No momento em que o utente vem levantar a reserva, apaga-se a observação das “Observações” na ficha do utente.

Quando se têm grandes quantidades dos mesmos medicamentos, principalmente MNSRM do “cockpit” ou dos lineares atrás dos balcões de atendimento, estes são guardados nos armários do corredor interno da farmácia, sendo a sua localização indexada no Sifarma 2000®.

Todos os MSRM e MNSRM se encontram indexados no Sifarma 2000® da Farmácia Rocha. Assim, o acesso ao medicamento é fácil, eficaz e eficiente.

Tratando-se do local de receção de encomendas, como já referido, é onde se encontra o computador “cérebro” da farmácia, com sistema de leitura ótica, onde se procede à receção da esmagadora maioria das encomendas.

VII. Sistema Informático

A informatização do atendimento e das atividades administrativas facilitam imenso a sua execução, sendo indispensáveis para o bom funcionamento de uma farmácia.

O programa implementado nos computadores da Farmácia Rocha é o Sifarma 2000[®], adquirido à Glintt, pertencente à ANF (Associação Nacional de Farmácias). O Sifarma 2000[®] possui imensas opções tais como a realização de vendas, a execução, a transmissão e a verificação de encomendas, a gestão de *stocks*, o controlo de prazos de validade, a consulta do histórico de compras e vendas de dado produto, ou do histórico de vendas a determinado utente, a listagem de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes, assim como a emissão de verbetes de identificação de lotes de receitas.

O Sifarma 2000[®] permite a criação de fichas individualizadas dos utentes, incluindo dados biográficos, planos de comparticipação associados, valores obtidos na determinação de diversos parâmetros biológicos e fisiológicos, estados fisiopatológicos e informação que diz respeito à medicação sob a qual se encontra o utente.

O Sifarma 2000[®] tem ainda uma base de dados em constante atualização, que permite ver todos os medicamentos aprovados pelo INFARMED, onde é possível consultar informação científica sobre o medicamento – composição, posologia, mecanismo de ação, interações, contra-indicações, precauções, reações adversas, informação para o farmacêutico e classificação farmacoterapêutica (Class. A.T.C.).

VIII. Fornecedores

A maioria das encomendas realizadas aos distribuidores grossistas (armazenistas/cooperativas de distribuição) faz-se através do Sifarma 2000[®], o programa de gestão da farmácia, ou através do contacto direto com os laboratórios.

Os fornecedores foram escolhidos tendo em vista a qualidade e as vantagens do serviço que prestam. Para tal, usaram-se critérios como as bonificações que apresentam, as campanhas, a rapidez de entrega, as boas margens de comercialização, a qualidade de transporte, a possibilidade de devolução, a vasta gama de produtos disponíveis, flexibilidade

e capacidade para uma rápida resolução de problemas e uma boa relação comercial com estes.

A opção de encomenda mais utilizada é a compra a armazenistas, por permitir realizar facilmente encomendas diárias e várias vezes por dia, seja por telefone ou via *Gadget*, rapidamente entregues, adquirindo menores quantidades por encomenda.

O *Gadget* trata-se de uma aplicação fornecida pelo armazenista, a qual permite saber se um dado produto se encontra disponível, para poder adquiri-lo automaticamente.

Relativamente às compras diretas aos laboratórios, têm a enorme vantagem de permitir a compra de grandes quantidades de produtos, por um valor menor. Apresentam campanhas e bonificações vantajosas para a farmácia, oferecem a elaboração de montras e ainda material publicitário. Produtos de cosmética, protetores solares, também produtos dentários, mas principalmente produtos sazonais são exemplo disso.

IX. Realização de Encomendas

Estas passam pela elaboração de uma proposta de encomenda, gerada automaticamente com base nos *stocks* mínimos e máximos definidos para cada produto, na ficha do produto. Essa proposta de encomenda tem de ser aprovada pela Farmacêutica responsável, seguindo-se o envio do pedido de encomenda para o respetivo fornecedor. Em caso de indisponibilidade de um produto junto do fornecedor principal, recorre-se a outras armazenistas, realizando-se a encomenda através do *Gadget* ou por telefone.

Cada fornecedor tem horários limite para a realização de encomendas ao longo do dia, que corresponderão a uma determinada hora prevista para entrega. Estas variam de dias úteis para domingos, feriados ou dias de serviço.

X. Receção de Encomendas

Um dos aspetos do meu estágio de que gostei particularmente, a seguir ao atendimento ao público, foi a receção de encomendas. Foi também aquele que mais executei durante o meu estágio na Farmácia Rocha.

Os medicamentos encomendados chegam à farmácia em baques, que são contentores de plástico, ou em caixas de cartão, consoante os fornecedores. Os baques contendo medicamentos que precisam de ser guardados no frigorífico trazem os mesmos dentro de uma caixa de esferovite compacto com sistema de frio.

Acompanhados dos medicamentos vêm as faturas originais - que são separadas e organizadas numa prateleira por fornecedor, para mais tarde serem remetidas para a Contabilidade e que servem para conferência da encomenda. Nestas constam: todos os produtos encomendados sob a forma de lista, descrição da dosagem respetiva, código CNP, forma farmacêutica, dimensão, quantidade encomendada e quantidade enviada, preços – PVF, PVA, e PVP, quando aplicável, – bonificações (quando existem), IVA, preço total da encomenda sem IVA, preço total da encomenda com IVA e número do contentor em que vem o produto.

Quando um medicamento psicotrópico ou estupefaciente é rececionado, o sistema exige a inserção do número da guia de remessa da fatura, atribuindo-lhe um número de registo de entrada.

A receção é feita no separador “Receção de Encomendas” no Sifarma 2000®, seleccionando o fornecedor; depois insere-se o número da fatura e o valor total.

A seguir à inserção do fornecedor e do preço total, procede-se à leitura ótica dos códigos de barras dos produtos. Faz-se uma avaliação do estado físico do produto, confere-se o prazo de validade e anota-se o PIC. Só se altera o prazo de validade quando o produto encomendado tem um prazo de validade inferior ao que se encontra em stock. O prazo de validade é sempre 1 mês a menos do que o indicado na embalagem e, nos medicamentos pertencentes ao protocolo da diabetes, assim como nos de uso veterinário, este é 3 meses a menos do que o indicado na embalagem. O PVP dos OTCs e outros produtos de venda livre só é alterado quando ocorre variação no preço de custo, dependendo da margem de comercialização da farmácia.

Terminada a leitura de todos os produtos, ordenam-se os mesmo por ordem alfabética para facilitar a comparação com a fatura.

Caso se trate de uma encomenda manual, isto é, uma encomenda que não está criada no sistema, primeiro é necessário criá-la: vai-se a “Gestão de Encomendas”, criar “Manual”, insere-se o fornecedor, os produtos constantes da encomenda e as quantidades. Aprova-se a encomenda. Depois selecciona-se essa “Manual” e pede-se para “Enviar para papel”. De seguida, vai-se a “Receção de Encomendas” e procede-se normalmente.

XI. Controlo dos Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade na Farmácia Rocha é cumprido de forma bastante rigorosa, já que o principal objetivo deste processo é salvaguardar a segurança do utente.

Todos os meses é emitida uma listagem dos produtos cujo prazo de validade expira nos próximos 3 meses. Se o prazo de validade conferir ou for inferior ao listado, o produto é retirado e é colocado numa caixa devidamente identificada para o efeito. Segue-se a devolução, para que os produtos sejam aceites pelos fornecedores.

Este controlo é feito pelas Farmacêuticas. No entanto, foi-me dada a oportunidade de participar neste processo em dado momento, o que foi bastante enriquecedor.

XII. Valormed

A Valormed é um sistema autónomo de gestão de resíduos de medicamentos, procedendo à sua recolha e tratamento seguros. Assim, por razões de saúde pública, impede-se que estejam “alcançáveis” como qualquer outro resíduo urbano. A Valormed é tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA), que é licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia para a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos (SIGREM) (4).

Ao longo do meu estágio, pude ver que a Farmácia Rocha colabora e encoraja os utentes na recolha dos medicamentos. Muito utentes trazem sacos com medicamentos para a Valormed. A Farmácia Rocha recebeu caixas miniatura da Valormed para entregar aos utentes de forma a terem um ponto Valormed em casa, para estimular e sensibilizar ainda mais os utentes para a prevenção de danos ambientais.

Eu tenho a minha caixa miniatura da Valormed em casa e vou lá colocando as embalagens dos medicamentos à medida que estes terminam. Quando estiver cheia, recolho o saco que lá coloquei dentro e levo à farmácia para ser colocado no Valormed “grande”.

Este programa incentiva não só o utente a ver o medicamento como um resíduo que requer tratamento especial, mas também a um uso racional do medicamento.

B – Pontos Fracos (Weaknesses)

XIII. Medo de Errar

Uma das maiores dificuldades que enfrentei foi ter de lidar com o receio de errar. O estágio é uma etapa de aprendizagem, sem errar não se aprende e o erro é inerente ao ser humano. A dificuldade não foi admitir o erro, mas sim o facto de o cometer em primeiro lugar. No entanto, com o apoio da equipa da Farmácia Rocha, que se mostrou sempre compreensiva, esse receio foi cada vez menor.

C – Oportunidades (Opportunities)

XIV. Formação Contínua

Os meus parabéns à Farmácia Rocha pela forte aposta na formação contínua. Durante o meu estágio assisti a inúmeras formações, algumas na Farmácia Rocha, mas a maioria fora, todas elas muito enriquecedoras. Tanto que, temas que menos me interessavam, passaram a cativar-me imenso. O melhor exemplo disso são a Asma e a DPOC. Na verdade, mesmo terminado o meu estágio, continuei a ir a formações. Demonstra interesse em formar, em partilhar, em fazer com que o estagiário tenha a experiência e se sinta parte da equipa enquanto futuro farmacêutico.

Não surpreende, portanto, que as Farmacêuticas da Farmácia Rocha tenham um grau de conhecimentos tão elevado, procedendo sempre ao melhor aconselhamento farmacêutico possível.

XV. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas

Como referido em **V.**, a Farmácia Rocha tem um laboratório, espaço exclusivo para preparação de medicamentos manipulados e reconstrução de preparações extemporâneas.

Considera-se medicamento manipulado qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico (5).

Atualmente, a preparação de manipulados é muito mais escassa do que outrora, em grande parte devida ao crescimento da Indústria Farmacêutica. No entanto, a sua preparação ainda se torna necessária em determinadas situações terapêuticas: a necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações

específicas, como sucede em pediatria ou em geriatria, a inexistência no mercado de uma especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa na forma farmacêutica que se pretende ou a existência de uma lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados em Indústria Farmacêutica (6).

Assisti à preparação de um manipulado durante o meu estágio na Farmácia Rocha, e observei a realização de um outro. Assim como ao cálculo do PVP dos medicamentos manipulados. No entanto, houve ainda vários medicamentos manipulados preparados durante o meu estágio na Farmácia Rocha.

XVI. Relação Inter-Farmácias

Algo que me surpreendeu foi a excelente relação da Farmácia Rocha com outras farmácias.

No caso de uma falha pontual de stock de um dado medicamento ou outro produto de saúde, a Farmácia Rocha telefonava a outra farmácia no sentido de tentar obter esse medicamento, e vice-versa. É uma troca recíproca. Foi muito bom ver um espírito de entreatajuda tão forte entre farmácias.

Isto permite às farmácias, sempre que possível, obter um medicamento, caso esteja disponível numa outra farmácia, numa questão de minutos.

XVII. Dispensa de Medicamentos

Os medicamentos podem ser classificados, dependendo da sua cedência, em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), dispensados somente mediante apresentação de receita médica, e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), que são de venda livre, pois podem ser dispensados sem indicação médica. Na farmácia são ainda dispensados outros produtos, também eles de venda livre.

XVII.I. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

A implementação de receitas eletrónicas tem a enorme vantagem de reduzir os erros associados a uma interpretação incorreta das receitas manuais, já que nas receitas manuais a caligrafia do prescriptor pode induzir a erros desnecessários e potencialmente nefastos. No entanto, as receitas manuais, embora escassas, continuam a existir,

maioritariamente para prescrições ao domicílio ou para médico que prescrevam até 40 receitas por mês.

XVII.I.I. Receitas Manuais

No momento em que o utente entrega uma receita médica, o farmacêutico tem em primeiro lugar de validar a receita. No caso das receitas manuais deve verificar se os seguintes dados se encontram presentes: identificação do prescriptor, com nome, especialidade médica, contacto telefónico, assinatura e vinheta; local de prescrição; identificação do utente com nome completo e número de beneficiário; identificação do sistema de saúde e do regime especial de comparticipação, representado pela letra “R”, ou menção de portarias ou despachos, se aplicável; não pode haver rasuras; a designação dos medicamento tem de ser feita por DCI, sendo mencionado o nome da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem; quantidade prescrita, sendo que só podem ser prescritas duas embalagens do mesmo medicamento (exceto nos medicamentos unitários), quatro medicamentos por receita. Há ainda a menção do artigo 8º da portaria 137-A/2012, de 11 de Maio, com a palavra “Exceção” onde é assinalada a alínea adequada. (7).

A receita pode ser renovável ou não renovável, sendo a primeira constituída por 3 vias com a validade de 6 meses e a segunda com a validade de 30 dias.

Não sendo discriminada na receita a dimensão da embalagem ou a dosagem, deve ceder-se sempre a mais pequena.

Nas receitas manuais é fundamental verificar sempre a validade da receita antes do proceder ao seu aviamento.

XVII.I.II. Receitas Eletrónicas

Relativamente às receitas eletrónicas, estas podem ser receitas eletrónicas desmaterializadas (ou receitas sem papel) ou receitas eletrónicas materializadas (8). Relativamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, atualmente, pode usar-se o cartão de cidadão e não é necessário o número da receita. No entanto, pode apresentar-se sob a forma de uma folha com número da receita e código de acesso, que são lidos para aceder à receita no sistema, e código de opção que poderá ser necessário. Nessa mesma folha, apresenta-se uma tabela com os medicamentos prescritos por DCI, dosagem, dimensão, quantidade e posologia. A grande vantagem destas receitas, chamadas “Guia de Tratamento” é o facto de se poder ir aviando os medicamentos, sem necessidade de os

dispensar todos de uma vez. Estas receitas são também chamadas receitas sem papel, pois o utente recebe uma mensagem no telemóvel com o nº da receita, o código de acesso e o código de opção sem necessidade de trazer consigo a receita em papel: o farmacêutico insere estes dados no sistema e tem acesso à receita. As receitas eletrónicas materializadas são uma prescrição impressa, um intermédio entre os dois tipos de receitas já mencionados, em que os medicamentos apresentam um código de barras à frente, tornando muito fácil a sua leitura.

D – Ameaças (Threats)

XVII.II. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) são de venda livre, pois podem ser dispensados sem indicação médica. Com o advento das parafarmácias, grande número dos MNSRM pode ser vendido fora das farmácias.

A existência de MNSRM pressupõe a necessidade de um aconselhamento farmacêutico personalizado, no sentido de esclarecer o utente, apelar ao uso racional do medicamento, aos perigos da automedicação. Ora, nas parafarmácias esse aconselhamento não existe. É apenas uma troca comercial.

A cedência de um MNSRM pode surgir de uma solicitação direta de um medicamento específico ou em resposta a um pedido de aconselhamento para solucionar um caso ou aliviar certos sintomas. O Farmacêutico deve adotar uma postura responsável, colocando uma série de questões no sentido de obter o máximo de informação possível por parte do utente, para o poder aconselhar. Após recolha dessa informação, o Farmacêutico analisa e avalia quais os MNSRM mais apropriados tendo em conta o quadro clínico do utente e o seu estado fisiológico. Antes da cedência, deve ser fornecida toda a informação acerca do MNSRM ao utente, assim como medidas não farmacológicas, se aplicável.

A Farmácia Sitália

XVIII. Localização

A Farmácia Sitália localiza-se na Rua General Humberto Delgado, nº 400, em Coimbra, sob a propriedade e direção técnica do Dr. João Edgar Rosa dos Reis. A responsável pela orientação do meu estágio era a sua esposa, Farmacêutica-substituta, Dra. Susana Sousa. No entanto, quem esteve sempre na farmácia para me orientar foi o Dr. João. Na farmácia existe ainda outra farmacêutica, a Dra. Carla Branco, e uma colaboradora, D. Célia Simões. O horário de funcionamento é das 9h00min às 19h30min de segunda a sexta-feira, e das 9h00min às 13h00min aos sábados. A farmácia tem um dia de serviço de 20 em 20 dias. Não pertence à ANF.

Durante o meu estágio, fiz o horário da semana e o do sábado. Nunca me foi proposto estar presente num dia de serviço.

A – Pontos Fortes (Strengths)

XIX. Utentes

Os utentes da farmácia são praticamente todos utentes habituais, que moram na vizinhança da mesma. Vêm de todos os contextos socioeconómicos e culturais, com uma faixa etária relativamente variável. A grande vantagem desta farmácia para os utentes é a possibilidade de não deixarem de tomar os medicamentos por falta de recursos financeiros no momento em que precisam dos medicamentos.

Do que eu mais gostei durante o meu estágio nesta farmácia foi o atendimento ao público, o contacto com os utentes. Comecei a estagiar a 09-01-2017, às 9h00min, segunda-feira, e fui colocada ao atendimento ao público a 12-01-2017, pelas 17h00min, numa quinta-feira, seja 3 dias depois do início do meu estágio. Das 330h de estágio que realizei nesta farmácia, a esmagadora maioria delas foi no contacto com o utente.

Tocou-me a confiança que os utentes depositaram em mim. Sabendo que estava ali na condição de estagiária, nunca mostraram desconforto quando os atendi, pelo contrário. O atendimento aos utentes nesta farmácia foi muito especial, nunca se limitou a uma troca comercial. Todos os dias havia uma novidade para contar, novas experiências para ouvir. Passado uma semana do início do atendimento ao balcão, já sabia o nome da maioria dos utentes, as suas histórias de vida. Foi muito tocante.

XX. Sistema Informático

Conforme já referido acima, o sistema informático utilizado não é o Sifarma 2000[®] mas sim o 4DigitalCare[®], bastante diferente do primeiro. Trata-se de um programa com o qual é bastante fácil trabalhar, mas ao qual faltam muitas das opções do Sifarma 2000[®]. Quando iniciei o meu estágio nunca tinha trabalhado com nenhum dos programas, pelo que não tinha termo de comparação. No entanto, na Farmácia Rocha tive oportunidade de explorar o Sifarma 2000[®].

O programa permite facilmente consultar as fichas dos utentes para saber quais os medicamentos que costumam levar, aceder às informações do produto e consultar stocks de todos os produtos.

XXI. Atendimento

Ao atender um cliente habitual com uma receita: primeiro insere-se o nome do utente para poder ter acesso aos medicamentos que costuma levar, depois consultamos o histórico de vendas e escrevemos na receita (caso se tenha em suporte de papel) o(s) medicamento(s) que o utente tem por hábito levar. Tratando-se de uma receita eletrónica desmaterializada ou materializada, seleciona-se a opção “D.E.M.”, onde de seguida se pede o número da receita e o código de acesso; aparece a lista de medicamentos por DCI, sendo que clicamos no primeiro botão à direita de cada linha para escolher o medicamento. No canto inferior direito pode logo colocar-se o código de opção de 4 dígitos (para as receitas desmaterializadas), não sendo assim necessário inseri-lo no fim. Depois de selecionados os medicamentos confirma-se a dispensa, imprimem-se os papéis necessários à dispensa e procede-se ao pagamento, ou débito em conta. Se se tratar de uma receita desmaterializada em papel atualiza-se o número de caixas de cada medicamento ainda disponíveis para dispensa e informa-se o utente da data até quando estes poderão ser dispensados. Com este sistema, o *picking*, isto é, conferência por leitura ótica do código CNPEM ou código produto não é obrigatório. No entanto, se não se proceder ao *picking*, deve imperativamente confirmar-se o código CNPEM ou código produto de cada medicamento ou produto, respetivamente, manualmente, para garantir que não se dispensa o medicamento ou produto errado. No caso de uma receita manual, o processo é diferente e apenas difere da dispensa de um medicamento sem comparticipação no seguinte: escolhe-se o sistema de comparticipação numa seta no cimo do ecrã, insere-se o nome do medicamento por DCI e escolhe-se o pretendido. Procede-se à dispensa da mesma forma já referida acima para as receitas eletrónicas. No entanto, no caso de uma receita manual é

necessário verificar se esta se encontra em condições de ser aviada, condições essas referidas em *XVI.II. Receitas Manuais*, p. 13, do Relatório de Estágio na Farmácia Rocha. No verso, tal como sucede com as receitas eletrónicas materializadas, são discriminados os medicamentos comparticipados, pedindo-se a assinatura do utente na linha abaixo. Depois carimbo a receita, coloco a data e assino por baixo. A receita será guardada numa caixa que se encontra por baixo do balcão para conferência. Ao mesmo tempo que “leio” o medicamento para dispensa faço uma segunda “leitura” na aplicação *Easy*, da Empifarma, o distribuidor grossista mais usado, para juntar esse medicamento ao carrinho da encomenda, de forma a manter o stock desse medicamento na farmácia.

XXII. Conferência de receitas

Todas as manhãs, a primeira tarefa era verificar as receitas manuais e as receitas eletrónicas materializadas, isto é, verificar se todos os requisitos da receita se encontram preenchidos para se proceder ao seu envio para os organismos de participação no final do mês. Verifica-se se os medicamentos dispensados conferem com os prescritos através do código do produto ou do código CNPEM, quando estes são prescritos por DCI. É igualmente necessário verificar se a receita está dentro da validade, devidamente assinada pelo médico, pelo utente; e pelo farmacêutico e se tem o carimbo da farmácia.

B – Pontos Fracos (Weaknesses)

XXIII. Zona de Atendimento

A área de atendimento ao público é composta por um único balcão em forma de “J” invertido, que abarca a parede do fundo e a da direita. Aproximadamente a meio desse balcão encontram-se dois computadores. A restante área do balcão encontra-se coberta com folhetos, produtos de cosmética e acessórios. Atrás do balcão as paredes encontram-se cobertas com produtos distribuídos em prateleiras de vidro, organizados por indicação terapêutica e por ordem alfabética. A farmácia não trabalha com o Sifarma 2000[®], mas sim com o 4DigitalCare[®], não se encontrando os produtos indexados no sistema nem a área onde se encontram identificada. A área é muito extensa e os produtos são muito variados.

O facto de não haver uma identificação da localização dos produtos e OTCs na área de atendimento revelou-se uma dificuldade nas primeiras semanas, rapidamente ultrapassada pela arrumação diária destes e pela memorização da sua localização ao longo do tempo.

Na parede da direita, entre prateleiras, há uma abertura em arco que dá acesso aos restantes espaços da farmácia.

XXIV. “Backstage”

Pela abertura em arco na parede da direita entra-se num espaço amplo que onde se localizam os MSRM e outros produtos, organizados em prateleiras de vidro, em armários e em gavetas, consoante se tratem de comprimidos/cápsulas, xaropes/colírios/supositórios/pomadas oftálmicas/cremes/geles/pomadas/formulações para uso auricular e nasal/saquetas/granulados/ampolas bebíveis/injetáveis e suspensões orais e CE/outros produtos, respetivamente. Há ainda um frigorífico para medicamentos que requeiram ser conservados no frigorífico. Aqui, na sua maioria, as prateleiras dos armários encontram-se etiquetadas, assim como as gavetas. A organização dos medicamentos nas prateleiras, armários e gavetas é feita por ordem alfabética, e de acordo com a regra FIFO. É neste espaço que se encontra a área de receção de encomendas, ao lado de uma porta que dá acesso ao exterior, e pela qual entram os estafetas com as encomendas. A preparação de manipulados é igualmente feita neste espaço. Ao fundo do mesmo há estantes com medicamentos e outros produtos que não têm espaço nas prateleiras, há uma sala de homeopatia e acompanhamento farmacoterapêutico, ambos realizados exclusivamente pela Dra. Susana e ainda uma casa de banho.

Durante o meu estágio nesta farmácia, não procedi à receção de encomendas, sendo estas realizadas pelo Dr. João e pela D. Célia, assim como a etiquetagem dos produtos de venda livre e OTCs. Cabia-me arrumar os medicamentos nos devidos lugares diariamente, após a chegada de cada encomenda. Esta tarefa permitia-me apreender a localização dos medicamentos e outros produtos na farmácia.

As reservas são colocadas em dois caixotes de plástico localizados no balcão de atendimento, sendo um alocado às “Reservas Pagas” e o outro às “Reservas Não Pagas”.

C – Oportunidades (Opportunities)

XXV. Aconselhamento Farmacêutico

Durante o meu estágio nesta farmácia tive a oportunidade de realizar aconselhamento farmacêutico. Abaixo seguem-se dois dos muitos casos.

I - Uma senhora pede a pílula do dia seguinte. Pergunto quantas horas passaram desde a relação sexual de risco. A senhora refere não mais do que 24 horas. Dispenso Postinor[®],

cujo princípio ativo é levonorgestrel, 1500 mcg, e se apresenta sob a forma de um comprimido. É indicada se a relação sexual de risco ocorreu há menos de 72h (3 dias). Aconselho a toma o mais rápido possível.

II – Uma senhora vai realizar uma colonoscopia e não sabe como fazer a preparação. Aconselho Klean-Prep[®]. Explico, à medida que escrevo num papel, que no seu interior se encontram 4 saquetas, que devem ser dissolvidas, cada uma, em 1 litro de água morna (para não se sentir tanto o sabor, pode colocar-se no frigorífico, para se beber frio). O ideal é usar 4 garrafas ou 4 jarros de litro. Deve beber 1 litro por hora, ou seja, um copo de 250 mL a cada 15 minutos. Aconselho a realização da preparação de uma só vez, e não repartida pela noite e manhã do procedimento, pois, neste último caso, a utente passará a noite na casa de banho. Nos dois dias antecedentes à colonoscopia não deve ingerir frutas ou legumes, mas sim alimentos brancos (sopas, peixes, carnes e pão brancos), cozidos ou grelhados. A preparação das garrafas pode ficar já feita na noite anterior ao exame. No dia do exame não comer nas quatro horas antes da preparação. Em caso de dificuldade em permanecer em jejum até ao exame, pode beber sumos de fruta sem polpa ou chá açucarado. Em caso de não evacuação até 2 horas depois do início da preparação e dores intensas, suspender a toma e contactar o médico. Explico que a dificuldade reside no sabor da solução, mas saliento que este é o medicamento mais aconselhado e preferido na medida em que limpa muito bem o intestino, fundamental para a realização de um exame sem complicações. Tratando-se de um exame sob sedação, explico ainda que não sentirá o que seja, para estar tranquila, uma vez que se encontrará a dormir o tempo todo em que decorre o procedimento. Houve mais três casos em que repeti este procedimento, duas utentes e um utente. Procedi exatamente da mesma forma e escrevi sempre tudo num papel que entreguei ao utente no momento da dispensa do Klean-Prep[®].

O meu estágio nesta farmácia permitiu-me o contacto com o utente, o treino, a liberdade no aconselhamento farmacêutico, sob a supervisão do Dr. João.

D – Ameaças (Threats)

XXVI. Fitoterapia e Homeopatia

Tendo em consideração que se trata de uma farmácia vocacionada para a fitoterapia e a homeopatia, a existência de parafarmácias revela-se uma ameaça para esta farmácia, com apenas uma farmacêutica a atender nesta área.

XXVII. Conclusão

Quando me foi dito na Farmácia Rocha, pela equipa, que iria ter saudades uma vez findo o estágio, sabia que era verdade. O que não sabia era que seriam tamanhas. Não sabia também que iria aprender tanto, que os conhecimentos adquiridos nos anos de formação académica na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra se iriam unir e complementar, não fazia ideia de que encaixaria tudo tão bem.

O estágio em Farmácia Comunitária foi, para mim, um misto de emoções. Em Janeiro deparei-me com uma realidade que não correspondia às minhas expectativas. Não obstante, *Deus escreve direito por linhas tortas*, como tantas vezes me diz a minha Mãe. Tanto que, em março deparei-me com uma nova realidade, realidade essa, sim, que correspondia às minhas expectativas. Foram dois meses, e uns dias, de estágio na Farmácia Rocha, que, agora, em retrospectiva, passaram a correr. Bem-dita a hora em que a Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo e a Farmácia Rocha se uniram e me “empurraram” e “deixaram aterrar”, respetivamente (para) lá.

Na Farmácia Rocha fui aceite como um membro da equipa, puxaram por mim, fizeram com que não houvesse tempos mortos, com que houvesse sempre algo para fazer. Havia sempre tanto que fazer, na verdade!

Terminado o estágio, considero que a profissão farmacêutica encerra uma enorme responsabilidade, que não passa só pela dispensa de medicamentos; pelo contrário, há todo um Mundo por trás, Mundo esse que me foi dado conhecer e explorar: aprovisionamento, armazenamento, gestão de *stocks*, pesquisas para aconselhamento farmacêutico, cedência de medicamentos, o contacto com o utente, a organização da Farmácia, os momentos partilhados com a equipa, com os meus colegas de estágio, tudo.

O futuro avizinha-se plúmbeo para a Farmácia Comunitária; não obstante esta evidência, cabe a todos os Farmacêuticos e futuros farmacêuticos lutar, adotando novas estratégias que nos permitam combater e sair vitoriosos, mostrar o valor da profissão farmacêutica. Neste campo, a Farmácia Rocha encontra-se já em marcha, com todas as ferramentas que a tornam uma farmácia de excelência.

Poderia continuar este relatório, tanto que há para dizer; não houvesse limite...

XXVIII. Bibliografia

1. LEI nº 131/2015. **Diário da República, 1ª Série.** Nº173 (4 de setembro de 2015) p. 7010-7048
2. DECRETO-LEI nº 171/2012. **Diário da República, 1ª Série.** Nº 148 (1 de agosto de 2012) p. 4030-4045
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, Departamento da qualidade. **Boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF).** Conselho Nacional da Qualidade, 3 (2009) 1-53. [Acedido a 16/06/2017]. Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf
4. Agência Portuguesa do Ambiente – Valormed. **Quem Somos** [Acedido a 21/06/2017]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>
5. INFARMED - **Medicamentos Manipulados.** Lisboa. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2005
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Despacho nº 18694/2010, de 16 de Dezembro.** Diário da República, 2.ª série. 242 (2010-12-16) 61028-61029 [Acedido a 21/06/2017]. Disponível na Internet: <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B9EBB192-952E-4C97-94FD-6B54A9F75A58/25217/6102861029.pdf>
7. Portaria 137-A/2012. **Diário da República, 1ª Série.** Nº 92 (11 de maio de 2012) p. 2478-(2)-2478-(7)
8. INFARMED, **Normas Relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** (2015) 1-37 [Acedido a 26/06/2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfef790

Eva de Almeida Martins

O Poder de *Pistacia lentiscus*

Monografia referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação de Professora Doutora Maria José Pinho Ferreira Miguel Gonçalves apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Quero agradecer à Professora Doutora Maria José Gonçalves por todas as orientações, pela disponibilidade, pela paciência.

Mãe, Pai e Sis, obrigada por apoiarem a minha decisão. Tudo dito.

Ao Avô.

Ao Avô.

“It is crazy to want what is impossible. And impossible for the wicked not to do so.

(...)

Remember:

Matter. How tiny your share of it.

Time. How brief and fleeting your allotment of it.

Fate. How small a role you play in it.”

– Marcus Aurelius, Meditations

Lista de Abreviaturas

- AGPs** – Arabinogalactan Proteins
AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteróides
ALP – Fosfatase Alcalina
ALT – Alanina Transaminase
AST – Aspartato Transaminase
BHA – Butylated Hydroxyanisole
BHT – Butylated Hydroxytoluene
BRN – Bilirrubina
CD – Crohn's Disease
CGMGA – Chios Gum Mastic Growers' Association
CMG – Chios Mastic Gum
CMO – Chios Mastic Gum Essential Oil
CT – Colesterol Total
DSC – Differential Scanning Colorimetry
GC/MS – Gas Chromatography/Mass Spectrometry
GI – Gastrointestinal
HDL – High Density Lipoprotein
HPNAP – Helicobacter pylori Neutrophil Activating Protein
IBD – Inflammatory Bowel Disease
LCAT – Lecitina-colesterol Aciltransferase
LDL – Low Density Lipoprotein
LOX – Lipoxigenase
NEJM – New England Journal of Medicine
NF-κB – Nuclear Factor κB
p-AKT (PKB) – Protein Kinase B
PC-3 Cells – Prostate Cancer 3 Cells
PGEA – Pustulose Generalizada Exantemática Aguda
POH – Perillyl Alcohol
SEM – Scanning Electrons Microscopic
STZ – Streptozotocin
TG – Triglicéridos

TIM – Traditional Iranian Medicine

VLDL – Very Low Density Lipoprotein

WJG – World Journal of Gastroenterology

Resumo

Pistacia lentiscus (var. *chia*), também conhecida como *mastic tree*, uma pequena árvore pertencente à família *Anacardiaceae*, é produzida exclusivamente no Sul da ilha de Chios, na Grécia. É usada há mais de 2500 anos em medicina tradicional Grega, mas as suas propriedades vêm descritas nas obras de Heródoto, Dioscórides e Galeno. Vários autores romanos, árabes, do período bizantino e europeus fazem extensas referências às propriedades de *mastic*, nome dado à resina produzida por *P. lentiscus*, conhecida por *mastic tree*. As suas propriedades antibacterianas, especialmente contra *Helicobacter pylori*, antifúngicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antineoplásicas e citoprotetoras, hepatoprotetoras e antidiabéticas, hipocolesterolémicas, a sua aplicação em Tecnologia Farmacêutica são abordadas nesta monografia no sentido de avaliar o potencial de *Pistacia lentiscus* como novo agente terapêutico de origem natural.

Palavras-chave: *Pistacia lentiscus*, *Helicobacter pylori*, Doença Inflamatória Intestinal, atividade antibacteriana, atividade anti-inflamatória, atividade antifúngica, atividade antioxidante, atividade antineoplásica, atividade hepatoprotetora e antidiabética, ação hipocolesterolémica, flanoivóides, partes aéreas, esferoides

Abstract

Pistacia lentiscus (var. *chia*), also known as mastic tree, an evergreen shrub belonging to the Anacardiaceae family, is exclusively cultivated in the southern part of Chios Island, in Greece. It has been used for over 2500 years in traditional Greek medicine, although its properties are mentioned in the works of Herodotus, Dioscorides and Galen. Several Roman, Arab, Byzantine and European authors make extensive references to mastic's properties, the resin produced by *Pistacia lentiscus*, known as mastic tree. Its antibacterial properties, especially against *Helicobacter pylori*, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and cytoprotective, hepatoprotective and antidiabetic, hypocholesterolemic properties, its use in Pharmaceutical Technology are analysed in this monograph with the intent of evaluating the potential of *Pistacia lentiscus* as a new therapeutic agent of natural origin.

Keywords: *Pistacia lentiscus*, *Helicobacter pylori*, Inflammatory Bowel Disease, antibacterial activity, anti-inflammatory activity, antifungal activity, antioxidant activity, anticancer activity, hepatoprotective and antidiabetic activity, hypocholesterolemic activity, flavonoids, aerial parts, spheroids.

Índice

I. Introdução	1
II. <i>Pistacia lentiscus</i> , uma super-árvore	2
II.I. <i>Pistacia lentiscus</i> – sua caracterização	2
II.II. Breve Resenha histórica	3
II.III. Os Poderes de <i>Pistacia lentiscus</i> ao detalhe	5
II.III.I. <u>Atividade antibacteriana</u>	5
II.III.I.I. Atividade contra <i>Helicobacter pylori</i>	6
II.III.I.II. Atividade contra outras bactérias	7
II.III.II. <u>Atividade antifúngica</u>	8
II.III.III. <u>Atividade anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica e citoprotetora</u>	9
1 – Atividade Anti-inflamatória	9
Doença Inflamatória Intestinal (IBD)	9
2 – Atividade Antioxidante	10
3 – Atividade Antineoplásica e Citoprotetora	11
Cancro da Próstata	12
Carcinoma Pulmonar de Lewis	12
Cancro do Cólon	13
Leucemia	13
II.III.IV. <u>Ação hipocolesterolémica</u>	14
II.III.V. <u>Atividade hepatoprotetora e antidiabética</u>	15
II.III.VI. <u>Aplicações em Tecnologia Farmacêutica</u>	18
II.III.VII. <u>Outras Aplicações</u>	19
Atividade inseticida	19
Atividades controversas e outras	20
II.IV. Efeitos Adversos	20
Pustulose Generalizada Exantemática Aguda (PGEA)	20
Hepatotoxicidade	21
III. Conclusão	22
IV. Bibliografia	24

I. Introdução

A maioria das publicações existentes sobre *Pistacia lentiscus* L. refere-se à variedade *Pistacia lentiscus* var. *chia*. Num estudo recente realizado pelo Professor Kazim Browicz (Browicz, Plant Systematics and Evolution, 1987), este propõe a substituição de “var.” por “cv.”, uma vez que se trata de um clone cultivado, “cultivated clone”. Ainda assim, numa tentativa de harmonização, na proposta de revisão apresentada pela EMA à Grécia, sugere-se a aceitação de *Pistacia lentiscus* L., conforme a monografia constante na Farmacopeia Europeia, sem qualquer especificação de variedade ou cultivo (EMA, 2015).

Pistacia lentiscus var. *chia* é produzida exclusivamente no Sul da ilha de Chios, Grécia, e constitui a maior fonte de resina, *Chios Mastic Gum* (CMG), do Mundo. A partir de CMG extrai-se o óleo essencial, *Chios Mastic Gum Essential Oil* (CMO). Desde 1997, esta resina é um produto com Denominação de Origem Protegida (DOP) (Dimas *et al*, 2012). Não há conhecimento de outra produção comercial da resina de *Pistacia lentiscus* por outros países, usados com fins medicinais. Assim, ao longo desta monografia, usar-se-á a denominação *Pistacia lentiscus*, sem especificação da variedade (*Pistacia lentiscus* var. *chia*). Não só por a maioria dos artigos optar por esta simplificação, mas também por uma questão de lógica.

A CMG e o CMO contêm cerca de 70 constituintes, tendo demonstrado inúmeras e diversas propriedades farmacológicas e biomédicas, entre elas: propriedades antibacterianas, principalmente na erradicação de *Helicobacter pylori*, mas também na prevenção da formação de placa dentária e mau-hálito; atividade antifúngica; redução dos sintomas em doenças autoimunes através da inibição da produção de substâncias pró-inflamatórias pelos macrófagos ativados, produção de citocinas pelas células mononucleares do sangue periférico em pacientes com doença de Crohn; proteção do sistema cardiovascular através da diminuição dos níveis totais de colesterol sérico, LDL e triglicérides em ratos e proteção das LDL contra a oxidação; indução da apoptose em células cancerígenas *in vitro* e inibição do crescimento de tumores em ratinhos imunodeprimidos; melhoria dos sintomas em doentes com dispepsia funcional (Dimas *et al*, 2012).

Dado o seu elevado potencial e as capacidades que encerra, os “poderes” de *Pistacia lentiscus* serão analisados e discutidos ao detalhe nesta monografia.

II. *Pistacia lentiscus*

II.1. *Pistacia lentiscus* – sua caracterização

Pistacia lentiscus L. é uma árvore pertencente à família Anacardiaceae, que pode ter entre 1 a 8 metros de altura, naturalmente distribuída por regiões costeiras do Mediterrâneo, Portugal e África tropical (EMA, 2015).

Pistacia lentiscus var. *chia*, também conhecida como *mastic tree*, é produzida exclusivamente no Sul da ilha de Chios, Grécia (Rauf et al, 2017), e constitui a maior fonte de resina, *Chios Mastic Gum* (CMG), do Mundo. A partir de CMG extrai-se o óleo essencial, *Chios Mastic Gum Essential Oil* (CMO).

As suas propriedades medicinais encontram-se na resina e nas partes aéreas. A resina, a famosa *mastic gum*, é extraída após serem feitas incisões no tronco e ramos da pequena árvore. Este processo é repetido três vezes por ano, de julho a setembro (Sawidis et al, 2000). Uma árvore adulta de *Pistacia lentiscus* (*Pistacia lentiscus* var. *chia*) produz 1 kg de resina por ano. Após corte, esta seiva escorre sob a forma de um líquido translúcido que, 15 a 20 anos depois, solidifica sob formas irregulares, semelhantes a um cristal. A ilha de Chios exporta aproximadamente 250 000 kg por ano. Desde 1997, esta resina é um produto com Denominação de Origem Protegida (DOP) (Dimas et al, 2012).

Os ductos de resina têm origem esquizógena – resultam da separação das células – e mais tarde tornam-se lisógenos – formam-se por lise de certas células – devido ao aumento de tamanho das células epiteliais que os revestem, à sua desintegração e ao facto de estas servirem de alimento às células vizinhas (Sawidis et al, 2000).

A *Pistacia lentiscus* var. *chia* partilha a estrutura anatómica geral das Anacardiaceae, nomeadamente a existência de ductos ou canais de resina, canais laticíferos (que segregam e contêm látex) e ductos secretores no floema (Sawidis et al, 2000).

Na raiz, tronco e folhas estão presentes ductos de resina localizados apenas no floema. São estruturas tubulares revestidas por algumas camadas de células epiteliais. O exterior dos ductos de resina é suportado por fibras de esclerênquima. No pecíolo há 5 ductos de resina, enquanto na veia média do limbo se encontram 3 ductos de resina adjacentes a feixes vasculares. No primórdio da folha, os ductos localizam-se no mesófilo, abaixo do denso parênquima em paliçada. Na raiz e no caule, todos os ductos de resina, embora separados uns dos outros, formam um sistema contínuo com os da folha. As

camadas internas das células epiteliais parecem decompor-se, libertando o seu conteúdo no lúmen do ducto (Sawidis *et al*, 2000).

II.II. Breve Resenha histórica

A resina de *Pistacia lentiscus*, a *mastic gum*, vem sendo usada há já mais de 2500 anos na medicina tradicional grega, essencialmente no tratamento de doenças do foro gastrointestinal, como a úlcera péptica e a gastralgia. Mas o seu uso estende-se aos Romanos e aos Egípcios (Paraschos *et al*, 2012).

A mais antiga referência sobre o uso de *mastic gum* parece ser a de Heródoto (nascido no século V a.C.) que sugere mastigar a resina secretada por *Pistacia lentiscus*, também conhecida por *mastic tree*. Descobertas arqueológicas recentes confirmam o uso da resina para embalsamar múmias egípcias no século VII a.C. (Colombini *et al*, 2009; Perla Colombini *et al*, 2000).

Dioscórides (século I d.C.), autor da famosa obra “De Materia Medica”, revisitada no Renascimento, fez inúmeras referências a *mastic gum*, à qual chamou *schinin*, atribuindo-lhe diversas propriedades: benéfica para dores de estômago, para tratar a tosse crónica, para a coagulação sanguínea e ainda para conferir brilho à pele quando usada como unguento, limpar os dentes e manter o hálito fresco quando mastigada. Na sua obra “De Materia Medica”, este autor, médico, excepcional da antiguidade clássica, menciona “*mastichinon elaion (oleum)*”, possivelmente uma preparação obtida através da mistura de *mastic* com azeite, pelas suas propriedades emolientes, adstringentes, “*warming*”, pelo seu efeito em inflamações do estômago e em distúrbios abdominais e intestinais. Foi dos primeiros a fazer referência à adulteração de um produto natural, reportando a falsificação de *mastic gum* com resina de pinheiro ou de incenso. Problemática que tem vindo a preocupar os meios académicos e comerciais há séculos (Paraschos *et al*, 2012).

Galeno, pai da Farmácia, faz referência a “*mastic branca*”, produzida em Chios, atribuindo-lhe propriedades hemostáticas e emolientes, benéficas para inflamações do estômago, fígado e abdómen (Paraschos *et al*, 2012).

Plínio, o Velho, um naturalista romano, enfatizou o uso de *mastic gum* e a sua superioridade relativamente a outras resinas. Foi, provavelmente, o primeiro autor a reportar a cultura exclusiva de *Pistacia lentiscus* na ilha de Chios (Paraschos *et al*, 2012).

Durante o império bizantino, o uso e o comércio de *mastic gum* aumentaram, tornando-se um negócio bastante rentável para a tesouraria imperial (Paraschos et al, 2012). Com efeito, no *Chilandar Medical Codex*, precursor da botânica sérvia, *Pistacia lentiscus* tem destaque. O seu uso no tratamento de dores de estômago, na produção de pasta de dentes, sabão, cremes faciais e mesmo como panaceia foram referenciados por autores contemporâneos (Jarić et al, 2011).

Durante a “idade genovesa”, a ilha de Chios foi ocupada pelos Genoveses e a exploração de *Pistacia lentiscus* passou para as mãos de Martino Zaccaria, da casa Zaccaria. Mais tarde seria em Giuseppe Giustiniani, da casa Giustiniani, que residiria o futuro da *mastic tree*. A prosperidade que adveio da sua produção permitiu a expansão das trocas comerciais de *mastic* para o mundo islâmico, onde esta já era usada para refrescar a boca e mascar, e ainda utilizada como aditivo no pão, devido a uma recomendação de Mohammed, no Corão. Giuseppe Giustiniani assegurou ainda a exportação para a Europa. Em contraste com esta prosperidade, o povo de Chios vivia em condições deploráveis, sob um regime colonialista que usava do seu poder para impor um ambiente de medo e terror. Tal fez com que a mudança de poder para os turcos otomanos fosse bem-vinda (Paraschos et al, 2012).

O período otomano, ao contrário do que se verificou inicialmente, viria a ficar marcado pela violência, com a destruição de Chios pelos próprios Otomanos, em 1822, e, conseqüentemente, a aniquilação da produção de *Pistacia lentiscus*, que levou décadas para recuperar. Ainda assim, este período conheceu várias preparações e aplicações da *mastic* e das partes aéreas de *P. lentiscus*, tais como o seu uso como estimulante cardíaco por Johann Wansleben em 1673, o efeito em vômitos e dores de estômago por Olfert Dapper em 1688, e mascar a resina para ajudar na digestão, manter o hálito fresco e branquear os dentes por Vincenzo Coronelli em 1696, entre outras (Paraschos et al, 2012).

No século XIX, *mastic* encontrava-se presente em inúmeras farmacopeias europeias. Em “Manuelle de Matière Médicale” (1839), vem referido o uso de *mastic* em diversas preparações para tratar o catarro e a diarreia (Paraschos et al, 2012).

Finda a ocupação da ilha de Chios, em 1912, o estado implementou uma lei que obriga à associação de todos os produtores de *mastic* e a criação da mesma, “Chios Gum Mastic Growers’ Association” (CGMGA). A CGMGA é a única agência competente para o comércio. Esta estrutura contribuiu para o incremento da produção de *Pistacia lentiscus*, o lucro dos produtores e permitiu uma promoção da *mastic* a nível internacional, cooperando com investigadores para desvendar as propriedades terapêuticas de *mastic* (Paraschos et al, 2012).

O famoso *Bálsamo de Jerusalém* formulado por Antonio Menzani di Cuna (1650-1729), monge médico e farmacêutico no Monastério Saint Savior em Jerusalém, contém *Pistacia lentiscus*. Nos arquivos do convento, foi encontrado um manuscrito com a fórmula do bálsamo, uma mistura de quatro ingredientes: “Olíbano”, “Mirra”, “Mastic” e “Aloé”. Este bálsamo era usado no tratamento de queimaduras, feridas, e todo o tipo de problemas de pele, quando aplicado topicamente. Como profilaxia em épocas de peste, doença cardíaca, problemas sanguíneos, dores de estômago e cabeça, hemorroidas, lombrigas, tonturas e problemas auriculares e de dentes, quando usado sistemicamente (Moussaieff et al, 2005).

II.III. Os Poderes de *Pistacia lentiscus* ao detalhe

II.III.I. Atividade antibacteriana

As propriedades terapêuticas de *mastic* conduziram aos primeiros estudos sobre a sua atividade no tratamento de úlcera péptica e gastrite nos anos oitenta (1980) (Paraschos et al, 2012; Dimas et al, 2012). O primeiro estudo a fornecer resultados foi o de Al Habal et al, em 1984, um estudo duplo-cego, realizado em 38 pacientes com úlcera duodenal, sintomática, e diagnosticada por endoscopia alta, cujo objectivo foi comparar as respostas terapêuticas de CMG – 1 g por dia, em 20 pacientes, – contra um placebo – 1 g de lactose por dia, em 18 pacientes, - por via oral, durante 2 semanas. Observou-se um alívio dos sintomas em 16 (80%) dos pacientes a tomar CMG e em 9 (50%) dos pacientes a tomar um placebo. Endoscopias altas revelaram melhorias em 14 (70%) dos pacientes que tomaram CMG e em 4 (22%) dos pacientes a quem foi administrado placebo. A diferença entre os tratamentos foi significativa e CMG foi bem tolerada, sem menção de efeitos secundários. Concluiu-se que CMG tem efeito terapêutico em úlceras, sendo que mais estudos seriam necessários para estabelecer o seu papel no tratamento de úlcera péptica (Al-Habbal et al, 1984). Um outro estudo foi realizado em ratos com úlcera péptica ou duodenal induzida e mostrou que CMG administrada por via oral (dose de 500 mg/kg) reduziu significativamente os danos da mucosa (Al-Said et al, 1986). Ambos os estudos constituíram a primeira “prova” mensurável do efeito de CMG em úlceras duodenais em humanos e em ratos.

II.III.I.I. Atividade contra *Helicobacter pylori*

Após a descoberta de *Helicobacter pylori* em 1983 por Warren e Marshall e a sua correlação com patologias do foro gástrico (Warren e Marshall, 1983), o interesse em compreender o mecanismo de ação de CMG e CMO sobre estas doenças incidiu na investigação das suas propriedades anti-*H.pylori*. Foram realizados vários estudos, tanto experiências *in vitro* como ensaios clínicos, no sentido de determinar o efeito de *mastic* sobre *H. Pylori* e as doenças por esta causadas. A necessidade de uma investigação aprofundada adveio da necessidade de encontrar terapias alternativas, que não o uso de antibióticos, para doenças infecciosas como a úlcera, dado o aparecimento de múltiplos microrganismos patogénicos resistentes a antibióticos e a sua ameaça para a saúde pública (Carson e Riley, 2003).

O primeiro estudo referente à ação de *mastic* sobre a atividade de *H. Pylori* foi publicado no New England Journal of Medicine (NEJM), em 1998 (Huwez *et al*, 1998). Este estudo revelou a atividade bactericida de *mastic* sobre *H. Pylori* a concentrações tão baixas quanto 60 µg de CMG/mL. A concentração mais baixa revelou-se eficaz na inibição do crescimento da bactéria e, por microscopia electrónica observaram-se alterações na morfologia de *H. Pylori*, como anomalias morfológicas, protrusões e fragmentação celular (Marone *et al*, 2001). Estes resultados mostram claramente a atividade anti-*H. Pylori* de *mastic* e oferecem uma explicação para a sua ação em úlceras, reforçando as referências ao seu poder terapêutico nestas patologias e explicando o seu efeito terapêutico em pacientes que sofram de doenças gastrointestinais (Marone *et al*, 2001).

Um estudo publicado em 2011 no World Journal of Gastroenterology (WJG) sugere que CMG inibe a inflamação causada por *H. Pylori* ao inibir a ativação de neutrófilos *in vivo* (Choli-Papadopoulou *et al*, 2011). A região C-terminal da proteína ativadora de neutrófilos da *Helicobacter pylori* (HPNAP) é responsável pela ativação de neutrófilos e indispensável na adesão dos neutrófilos às células endoteliais, passo necessário para gerar inflamação por *H. Pylori*. As proteínas arabino-galactanas (AGPs) presentes em CMG inibem a adesão dos neutrófilos às células endoteliais causada pela HPNAP e a sua região terminal. Estas observações tinham sido confirmadas num estudo, publicado um ano antes, sobre o efeito de CMG na erradicação de *H. Pylori* em pacientes com infecção diagnosticada por esta bactéria, confirmada por um teste do hálito à ureia (UBT) (Dabos *et al*, 2010). Foram criados 4 grupos – A, B, C e D – pelos quais foram divididos ao acaso os 52 pacientes. O grupo A recebeu tratamento com uma baixa dose de CMG, o grupo B uma dose elevada de

CMG e ao grupo C foi administrado pantoprazol e uma baixa dose de CMG, durante 14 dias. O grupo D foi tratado com pantoprazol e amoxicilina, durante 10 dias. A erradicação da *H. Pylori* verificou-se em 4 dos 13 pacientes do grupo A e em 5 dos 13 pacientes do grupo B. Já no grupo C, a erradicação não foi observada em todos os pacientes e, no grupo D, 10 dos 13 pacientes tiveram um UBT negativo. Todos os pacientes toleraram bem a *mastic gum*, sem terem sido reportados efeitos adversos graves. Este estudo permitiu confirmar que CMG tem atividade bactericida contra *H. Pylori in vivo*.

As folhas de *Pistacia lentiscus* são ricas em compostos bioativos, como flavonóides, taninos e triterpenos. Os flavonóides e os taninos são compostos com uma importante ação anti-ulcerosa e na proteção gástrica. São ainda conhecidos pela sua atividade anti-secretora e citoprotetora. Extratos de folhas de *P. lentiscus* inibem a formação de lesões gástricas e não produzem danos na mucosa, ao contrário do que sucede com AINEs e corticosteróides, pelo que *P. lentiscus* é eficaz no tratamento de úlceras gástricas (Dellai et al, 2013).

II.III.I.II. Atividade contra outras bactérias

As propriedades antibacterianas de *Pistacia lentiscus* não se limitam a *H. Pylori*. Realizou-se um estudo para determinar a atividade antimicrobiana *in vitro* de três óleos essenciais obtidos por destilação por arrastamento de vapor da resina, folhas e galhos de *Pistacia lentiscus*, estudados por GC/MS, contra 6 bactérias – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* – e 3 fungos – *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Torulopsis glabrata*. – Foram identificados 69 compostos. O *trans*-cariofileno, o α -pineno, o β -mirceno e o germacreno D constituem os componentes major encontrados. Entre os compostos vestigiais encontrados destacam-se a verbenona, α -terpineol e linalol (Magiatis et al, 1999).

O óleo essencial da resina (CMO) mostrou-se o mais ativo contra todos os microrganismos testados, enquanto os óleos essenciais das folhas e galhos indicou atividade moderada contra as bactérias. Esta atividade parece estar associada com a elevada concentração de α -pineno na resina, conhecido pela sua atividade antimicrobiana. A elevada concentração de α -pineno e a potente atividade antimicrobiana da CMG pode ser explicada pelo facto de a resina ser excretada em resposta ao dano infligido em *P. Lentiscus* ao fazer incisões na pequena árvore para coletar a resina (Magiatis et al, 1999).

As bactérias mais sensíveis ao CMO foram *Enterobacter cloacae* (MIC de 1,75 mg/mL) e *Staphylococcus aureus* (MIC de 2,25 mg/mL), seguindo-se *Klebsiella pneumoniae* (MIC de 4,00 mg/mL), *Streptococcus epidermidis* (MIC de 4,50 mg/mL) e *Pseudomonas aeruginosa* (MIC de 4,50 mg/mL), e, por último, *Enterobacter cloacae* (MIC de 9,00 mg/mL) (Magiatis et al, 1999).

Foi realizado um estudo que confirma a ação antibacteriana seletiva de *mastic* sólida e líquida contra *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella melaninogenica*, bactérias orais. CMG exibiu atividade *scavenger* de radicais hidroxilo. A atividade antibacteriana seletiva de CMG sugere que esta pode ser benéfica na saúde oral (Sakagami et al, 2009). O mesmo estudo reporta o efeito anti-placa de pastilhas contendo CMG na cavidade oral.

O controlo da placa bacteriana faz parte da higiene oral. Vários agentes químicos têm sido avaliados pela sua atividade anti-placa. Um estudo avaliou o efeito de mascar CMG. Participaram no estudo 20 alunos de medicina dentária, sem doença periodontal e saudáveis. Os efeitos de CMG foram obtidos a partir de dois estudos duplo-cegos randomizados. O número total de colónias de bactérias reduziu significativamente durante as 4 horas em que os estudantes mascaram CMG, comparado com a pastilha placebo. O grupo que mascarou *mastic* tinha um índice de placa e um índice gengival significativamente reduzido, quando comparado com o grupo placebo. Os resultados sugerem que CMG é um agente anti-placa útil e que mascar *mastic* reduz o crescimento de bactérias na saliva e a formação de placa nos dentes (Takahashi et al, 2003).

Um estudo determinou que CMG exibe atividade antibacteriana contra *Streptococcus mutans* e mutans streptococci tanto in vitro como in vivo. Foram recolhidas amostras de saliva imediatamente antes e depois de mascar quer CMG como placebo (parafina) durante 15 minutos. Muito menos bactérias foram encontradas nas amostras de saliva após mascar CMG do que nas de controlo. Este estudo mostra que CMG tem actividade antibacteriana significativa contra *S. mutans* e pode ser um complemento na prevenção de cáries (Aksoy et al, 2006).

CMG é usada desde os tempos antigos contra o mau hálito. Esta aplicação tem sido estudada recentemente. Um estudo refere que CMG erradicou *Porphyromonas gingivalis*, agente patogénico de doença periodontal e causadora de mau hálito, o que sugere o uso de CMG como potencial agente local no tratamento de mau hálito e doença gengival (Sterer, 2006).

II.III.II. Atividade antifúngica

As propriedades antimicrobianas de fármacos provenientes de plantas medicinais e outras plantas comestíveis são reconhecidas desde a antiguidade (Cowan, 1999). Apesar da vasta literatura no que concerne aos efeitos benéficos dos polifenóis na saúde humana, há pouca informação disponível acerca das suas propriedades antimicóticas sobre leveduras e outros fungos, implicados em patologias humanas. Devido ao aumento do número de infeções fúngicas, especialmente em indivíduos imunodeprimidos, e ao desenvolvimento de resistências contra agentes antifúngicos, surgiu um interesse comercial em desenvolver novas classes de compostos antimicóticos (Hazen, 1995; Cowan, 1999).

No mesmo estudo referido em II.III.I.II. (Atividade contra outras bactérias) (Magiatis *et al*, 1999), foi avaliada a atividade antifúngica de 3 fungos – *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Torulopsis glabrata*. O óleo essencial da resina (CMO) mostrou-se ativo contra todos os fungos testados, enquanto os óleos essenciais das folhas e galhos não mostraram atividade. A atividade parece estar associada com a elevada concentração de α -pineno na resina, conhecido pela sua atividade antimicrobiana. A elevada concentração de α -pineno e a potente atividade antimicrobiana da CMG pode ser explicada pelo facto de a resina ser excretada em resposta ao dano infligido em *P. Lentiscus* ao fazer incisões na pequena árvore para coletar a resina, conforme já referido em II.III.I.II. (Atividade contra outras bactérias). O fungo mais sensível ao CMO foi *Torulopsis glabrata* (MIC de 1,25 mg/mL), seguindo-se *Candida tropicalis* (MIC de 2,50 mg/mL), e, por último, *Candida albicans* (MIC de 2,75 mg/mL) (Magiatis *et al*, 1999).

Conclui-se que a resina possui propriedades antifúngicas, mas não as folhas e galhos.

II.III.III. Atividade anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica e citoprotetora

I – Atividade Anti-inflamatória

Doença Inflamatória Intestinal (IBD)

A Doença Inflamatória Intestinal (IBD) engloba duas doenças crónicas que causam inflamação do intestino: colite ulcerosa (UC) e doença de Crohn (CD). A etiologia de IBD

ainda é pouco clara. A hipótese mais aceita atualmente defende que se trata de uma combinação de um ou mais dos seguintes fatores: deficiências no sistema imunitário, causadas por fatores genéticos ou ambientais; anomalias no trato gastrointestinal (GI), como um desequilíbrio nos microrganismos que constituem a flora intestinal; stress oxidativo, pelo efeito nefasto das moléculas reativas de oxigênio no processo inflamatório; o fator nuclear κB (NF-κB), um fator de transcrição que promove a expressão de genes, muitos dos quais com papéis importantes na regulação da inflamação, crescimento e diferenciação celular, e da apoptose; o óxido nítrico (NO), que em excesso contribui para a inflamação; a cicloxigenase-2 (COX-2), por atuar na síntese de prostaglandinas; a presença do leucotrieno B4 (LB4), um mediador pró-inflamatório; defeitos na mucosa da barreira GI que permitem a penetração de fatores luminiais na mucosa (Rahimi *et al*, 2010).

Apesar dos avanços contínuos da medicina, a IBD permanece incurável. Acresce ainda o problema de que vários grupos de medicamentos usados no tratamento de IBD não são completamente eficazes para impedir o agravamento ou manter uma remissão a longo prazo (Naouar *et al*, 2016). Tal faz com que se procurem alternativas em plantas medicinais usadas desde a antiguidade, como é o caso de *P. lentiscus*.

Na Medicina Tradicional Iraniana (TIM), há menção de uma doença GI conhecida como “Zahir”, que parece ser idêntica a IBD no que diz respeito aos sintomas descritos. A doença define-se como tenesmo do reto durante a defecação, seguido de secreção da mucosa e diarreia com sangue. Várias plantas medicinais têm sido usadas na TIM para IBD, já desde Rhazes e Avicena, pelas suas propriedades anti-inflamatórias, anti-ulcerosas, curativas e antidiarreicas (Rahimi *et al*, 2010).

O CMO é eficaz no tratamento de IBD em TIM. Tem efeito maioritariamente imunomodulador. A suplementação com *Pistacia lentiscus* atrasa o aparecimento e a progressão da doença, e ainda previne a perda de peso. O CMG inibe a produção de substâncias pró-inflamatórias, como as prostaglandinas e o óxido nítrico, inibe a expressão de isoformas do óxido nítrico relacionadas com inflamação prolongada (iNOS) e a COX-2, tanto ao nível do mRNA como das proteínas (Rahimi *et al*, 2010).

As folhas de *Pistacia lentiscus* também possuem compostos com propriedades anti-inflamatórias. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) clássicos inibem maioritariamente as cicloxigenases (COX), resultando na inibição das prostaglandinas e da síntese de tromboxanos, o que reduz a inflamação. No entanto, os AINEs têm vários efeitos secundários, como a irritação da mucosa gástrica, causada pela inibição da síntese de

prostaglandinas, que têm um papel protetor no trato GI. *P. lentiscus* é eficaz no tratamento de úlceras intestinais (Dellai *et al*, 2013).

2 – Atividade Antioxidante

Pistacia lentiscus é usada há séculos como aditivo alimentar em gorduras e óleos. Este uso pelos Egípcios motivou o primeiro estudo sobre a atividade antioxidante de *mastic* nos anos 70, que mostrou que esta tinha uma atividade antioxidante semelhante à do hidroxianisol butilado (Abdel-Rahman *et al*, 1975). Mais tarde, verificou-se que a sua atividade antioxidante é similar à de outros aditivos alimentares usados como antioxidantes (Paraschos *et al*, 2012).

Atualmente, *P. lentiscus* é usada na indústria alimentar devido às atividades dos seus metabolitos secundários, como flavonóides, polifenóis e ácidos fenólicos. Os compostos fenólicos são um grupo de metabolitos secundários aromáticos de plantas com vários efeitos biológicos, tais como a capacidade antioxidante e antimicrobiana (como já foi referido). Além disso, são antioxidantes altamente eficazes e menos tóxicos do que antioxidantes sintéticos como BHA e BHT (Bampouli *et al*, 2015).

A presença de compostos fenólicos – polifenóis, flavonóides, ácidos fenólicos – nas folhas de *P. lentiscus* (Rodríguez-Pérez *et al*, 2013) está diretamente relacionada com a sua atividade antioxidante. O óleo essencial extraído das folhas de *P. lentiscus* é rico em hidrocarbonetos monoterpénicos, monoterpénos oxigenados e hidrocarbonetos sesquiterpénicos. Os componentes major presentes são o α -pineno e o limoneno, embora o germacreno D, o terpinen-4-ol, o p-cimeno, o β -pineno, o sabineno, o γ -terpineno e o α -terpineol também estejam presentes em quantidades elevadas. As catequinas estão presentes em quantidades inferiores (Gardeli *et al*, 2008).

P. lentiscus apresenta uma forte atividade scavenger de radicais livres, atribuída à participação conjunta dos constituintes ativos presentes nas folhas, como os ácidos fenólicos (ácido gálico) e os flavonóides (derivados da miricetina). Outros componentes estão presentes nas folhas de *P. lentiscus*, mas não apresentam atividade antioxidante (Romani *et al*, 2002).

P. lentiscus contém maioritariamente monoterpénos (81,6%), que atingem a sua percentagem máxima quando a árvore se encontra com folhas. É nesta época, também, que

a atividade antioxidante é maior, assim como o conteúdo em compostos fenólicos (Gardeli *et al*, 2008).

3 – Atividade Antineoplásica e Citoprotetora

Na última década, vários estudos têm avaliado as potenciais propriedades antiproliferativas de CMG contra vários tipos de neoplasias. Os compostos pertencentes à classe dos triterpenos são aqueles aos quais se atribui o seu poder antineoplásico (Giaginis e Theocharis, 2011).

A composição de CMG e CMO consiste essencialmente em: α -pineno, β -pineno, β -mirceno, limoneno e β -cariofileno. No entanto, substâncias vestigiais como a verbenona, o α -terpineol e o linalol, com propriedades antibacterianas, também parecem contribuir para a atividade antineoplásica (Giaginis e Theocharis, 2011).

Os tripterpenos presentes em *P. lentiscus* impedem o crescimento tumoral, através da inibição da proliferação celular de células cancerígenas, da sua sobrevivência, angiogénese e resposta inflamatória (Moulos *et al*, 2009).

Cancro da Próstata

O cancro da próstata é um cancro comum nos homens. O tratamento depende da idade do doente e da extensão do tumor. Pode passar por hormonoterapia, isto é, terapêutica de supressão hormonal, por uma prostatectomia radical, ou seja, a remoção cirúrgica da próstata e vesículas seminais, ou por radioterapia externa. No entanto, aproximadamente 35% dos pacientes sofre recorrência num período de 10 anos. Assim sendo, alternativas terapêuticas têm sido estudadas (Morad *et al*, 2011).

CMG inibe a proliferação e a progressão do ciclo celular nas células PC-3 do cancro da próstata, ao suprimir a atividade do fator nuclear κ B (NF- κ B) e a sua via de sinalização. O fator nuclear κ B é um fator de transcrição que promove a expressão de genes, muitos dos quais com papéis importantes na regulação da inflamação, crescimento e diferenciação celular, e da apoptose. Este fator é constitutivamente ativado no cancro da próstata.

CMG suprime a atividade de NF- κ B nas células PC-3, reduz a expressão de ciclina D1, um regulador fundamental do ciclo celular e gene alvo do NF- κ B, e reduz a p-AKT (ou

PKB, proteína cinase B) e aumenta os níveis de proteínas I κ B α , cuja função é inibir o NF- κ B (He *et al*, 2007).

Carcinoma Pulmonar de Lewis

O cancro do pulmão é uma das maiores causas de morte no Estados Unidos, tanto em mulheres como em homens. Atualmente, a pesquisa para novos agentes quimiopreventivos e quimioterápicos, especialmente no cancro que desenvolve metástases rapidamente e frequentemente resistente aos regimes de quimioterapia e radioterapia atuais, incide sobre compostos naturais com baixa toxicidade (Moulos *et al*, 2009).

A exposição de carcinomas pulmonares de Lewis a CMO causou uma alteração na expressão de 925 genes. Verificaram-se modificações na proliferação e no ciclo celular, na sua sobrevivência, na indução da apoptose e na regulação positiva da cascata I- κ B/ NF- κ B, o que estabelece correlações importantes no que diz respeito às propriedades anti-proliferativas, pró-apoptóticas e anti-inflamatórias de CMO (Moulos *et al*, 2009).

Cancro do Cólon

Um extrato de hexano de CMG (He-CMG) induziu a morte células HTC116 (linhagem celular do carcinoma colorretal humano) do cancro do cólon *in vitro* pelo processo anoikis. A perda ou deficiente adesão de células à matriz extracelular tem o nome de “anoikis”. A sequência de eventos inclui a paragem do ciclo celular na fase G1 pelo He-CMG, a separação das células do substrato e conseqüente apoptose. Anoikis depende da concentração e da duração do tratamento com He-CMG. A presença do inibidor da pan-caspase, Z-VAD-fmk, não evita a separação das células, mas previne a sua apoptose, o que indica que o processo de separação, mas não a apoptose, é independente da ativação das caspases. A apoptose induzida por He-CMG encontra-se associada com a ativação dos iniciadores caspase-8 e caspase-9 e com o efector caspase-3. As caspases são ativadas algum tempo depois da separação do substrato, e a ativação da caspase-3 pode requerer a ativação da caspase-8 ou da caspase-9. Por microscopia electrónica foi possível confirmar o aparecimento, dependente do tempo, de características morfológicas típicas e atípicas de apoptose em células tratadas com He-CMG, por vários períodos de tempo.

He-CMG induz a apoptose em células HTC116. A ativação das caspases tem sido associada com o processo de apoptose, mas não com a separação das células do substrato.

No entanto, parece que He-CMG induz a apoptose não só pela ativação das caspases-8 e -9, mas também por outro mecanismo que ainda não foi identificado. Os constituintes de CMG responsáveis pela atividade antineoplásica que induz anoikis neste cancro ainda não estão identificados (Balan *et al*, 2005). No entanto, a extensão da supressão por He-CMG parece depender do esquema/horário de administração (Dimas *et al*, 2009).

Leucemia

A leucemia tem origem nas células imaturas da medula óssea. Trata-se de uma doença maligna, onde a produção de glóbulos brancos é descontrolada, dificultando o funcionamento da medula. Há uma diminuição da produção de células normais, aparecimento de anemias, infeções e hemorragias (APCL).

O álcool perílico (POH), um dos compostos bioativos de CMO, exhibe propriedades quimiopreventivas, quimioterapêuticas e antiangiogénicas (Loutrari *et al*, 2006).

CMO, dependendo da concentração e do tempo, exerce efeito antiproliferativo e pró-apoptótico nas células de leucemia K562 (linhagem celular de leucemia) e inibe a libertação do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) de células K562 e de células B16 de melanomas de ratos. CMO causa a inibição da proliferação das células endoteliais, dependendo da concentração, sem afetar a sobrevivência das células e uma diminuição significativa da formação de microvasos tanto *in vitro* como *in vivo* (Loutrari *et al*, 2006).

A investigação dos mecanismos subjacentes demonstrou que o CMO reduziu a ativação de cinases reguladas por sinal extracelular 1/2 (Erk1/2) nas células K562, conhecidas por controlar a proliferação de células na leucemia, garantir a sua sobrevivência, a secreção de VEGF, e que o CMO reduziu nas células endoteliais a ativação de *RhoA*, um regulador essencial da organização de neovasos (Loutrari *et al*, 2006).

O uso de CMO, pelos seus múltiplos efeitos sobre células cancerígenas e nas células endoteliais, é sugerido como suplemento alimentar na prevenção de cancro (Loutrari *et al*, 2006).

II.III.IV. Ação hipocolesterolémica

O colesterol, componente presente em todas as membranas plasmáticas nas células eucarióticas, é necessário ao crescimento e viabilidade dos organismos superiores, um “*building block*”. O colesterol também é usado na síntese de hormonas esteróides. No entanto, níveis elevados de colesterol constituem um fator de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, enfarte do miocárdio e paralisia cerebral (Cheurfa e Allem, 2015). A hipercolesterolemia aumenta a quantidade de radicais livres de várias formas, cuja presença em excesso contribui para a patogénese de outras doenças que não a cardiovascular, como doenças inflamatórias, conforme já foi referido (Avci et al, 2006).

A hipercolesterolemia tornou-se um problema de saúde pública nos últimos anos e o recurso a suplementos alimentares no sentido de diminuir o colesterol tem aumentado. Os efeitos secundários que advêm dos medicamentos usados em medicina convencional permanecem um dos problemas que a medicina moderna enfrenta (Cheurfa e Allem, 2015). Por esse motivo, a análise de compostos bioativos presentes em plantas medicinais usadas em medicina tradicional com ação hipocolesterolémica pode estar na origem de novos medicamentos. É o caso de *P. lentiscus* (Avci et al, 2006).

Extratos de folhas de *P. lentiscus*, ricas em compostos fenólicos, mostraram ação hipocolesterolémica num ensaio realizado em ratinhos (Cheurfa e Allem, 2015). O colesterol total (CT), os triglicéridos (TG) e o colesterol-LDL diminuiu significativamente no grupo de ratinhos alimentado com uma dieta rica em colesterol e a receber 200mg/kg de peso corporal de extrato etanólico de *P. lentiscus* durante 30 dias, administrado oralmente, quando comparado com o grupo de ratinhos alimentado com uma dieta rica em colesterol e a receber 10mg/kg de peso corporal de atorvastatina durante 30 dias, administrado oralmente. O aumento de colesterol-HDL não foi significativo (Cheurfa e Allem, 2015).

Os flavonóides parecem aumentar a lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), ao aumentar a sua atividade, que regula os lípidos no sangue. A LCAT tem um papel-chave na incorporação do colesterol livre nas HDL, o que pode aumentar os níveis de HDL, e a sua transferência de volta para as VLDL e as LDL, que retornam mais tarde às células do fígado (Dobiášová et al, 1999).

Os flavonóides representam mais um grupo benéfico de compostos hipolipidémicos naturais, que parece ter propriedades biológicas intensivas que promovem a saúde e

ajudam a diminuir o risco de doenças. Já foi referido em 2 – Atividade Antioxidante que os flavonóides atuam como antioxidantes, logo, protegem o colesterol-LDL da oxidação, inibem a agregação plaquetar e têm ação anti-inflamatória e anti-tumoral (Cook *et al*, 1996).

Para além da sua atividade scavenger oxidante direta, os flavonóides inibem enzimas que geram moléculas pró-oxidantes. Por exemplo, os flavonóides inibem a produção e a libertação de radicais livre provenientes da lipoxigenase (LOX). A LOX parece estar envolvida no desenvolvimento de aterosclerose, por induzir a oxidação de LDL do plasma no espaço subendotelial da parede arterial (Huang *et al*, 1997).

II.III.V. Atividade hepatoprotetora e antidiabética

O fígado é um órgão-chave no metabolismo e excreção, continuamente exposto a xenobióticos e agentes terapêuticos. Por ano ocorrem cerca de 20 000 mortes por doenças do fígado, causadas em alguns casos pelo paracetamol, um analgésico e antipirético amplamente usado. Em doses elevadas, o paracetamol é hepatotóxico. Este origina um metabolito altamente reativo, N-acetil-p-benzoquinonaimina, que induz a depleção de glutatona e stress oxidativo, conduzindo à necrose do fígado (Hurkadale *et al*, 2012).

Compostos antioxidantes de origem natural, especialmente polifenóis encontrados em certas plantas medicinais, conseguem combater os efeitos secundários de certos medicamentos devido às suas propriedades hepatoprotetoras.

As partes aéreas de *P. lentiscus* são usadas em medicina popular para tratar icterícia (Janakat e Al-Merie, 2002).

Um estudo foi realizado para avaliar a atividade hepatoprotetora de *P. lentiscus* e duas outras plantas medicinais em ratos intoxicados com tetracloreto de carbono (CCL₄). O CCL₄ é um hepatotoxina potente, cuja exposição pontual à mesma pode causar esteatose e necrose hepática. Danos na estrutura do fígado refletem-se num aumento das enzimas hepato-específicas – ALP, ALT e AST – a nível sérico, uma vez que estas estão localizadas no citoplasma e são libertadas para a circulação após dano celular. A atividade anti-hepatotóxica máxima foi observada no extrato aquoso de folhas de *P. lentiscus*, reduzindo significativamente a bilirrubina (BRN), a ALP, a ALT e a AST. Os resultados deste estudo mostram a efetividade de *P. lentiscus* no tratamento de icterícia hepática no rato, o que sugere que pode ser usada no tratamento de icterícia em humanos (Janakat e Al-Merie, 2002).

O efeito hepatoprotetor de *P. lentiscus* parece atribuir-se à presença de flavonóides, antocianinas, taninos hidrolisáveis e glicosídeos de flavonóides (Mehenni *et al*, 2016), presentes nas suas partes aéreas, como já foi referido.

Em 2016, foi conduzido um estudo no sentido de avaliar o potencial hepatoprotetor de extratos etanólicos de folhas e frutos *P. lentiscus* em danos hepáticos induzidos por paracetamol em ratinhos e o seu efeito antidiabético em ratos. A diabetes foi induzida nesses ratos com estreptozotocina (STZ) (Mehenni *et al*, 2016).

No que diz respeito à atividade hepatoprotetora: a intoxicação por paracetamol aumentou a BRN, ALP, ALT e AST. A administração dos extratos de *P. lentiscus* diminuiu os níveis destas enzimas séricas, mas o extrato de folhas mostrou maior potencial do que o extrato de frutos (Mehenni *et al*, 2016).

A proteção do fígado em doentes com diabetes é igualmente importante, uma vez que esta doença causa stress oxidativo resultante da oxidação da glucose (Niedowicz e Daleke, 2005). Atualmente encontram-se diagnosticados cerca de 117 milhões de diabéticos em todo o Mundo, mas prevê-se que ronde os 336 milhões no fim de 2030. O número de estudos *in vitro* e *in vivo* mostra que polifenóis provenientes das plantas podem ser usados como agentes preventivos contra doenças metabólicas, como é o caso da diabetes. O protocolo de tratamento da diabetes atual, que inclui a administração de insulina e antidiabéticos orais de origem sintética, tem limitações, resultados muitas vezes insatisfatórios e múltiplos efeitos secundários (Brahmachari, 2001). O desafio para os investigadores é encontrar alternativas, desprovidas de toxicidade e eficazes. Mais de 1200 plantas foram identificadas para uso experimental no tratamento da diabetes, devido às propriedades benéficas dos polifenóis presentes nas mesmas. Na medicina tradicional na Argélia, rica pela sua herança cultural agrícola, plantas medicinais são usadas no tratamento da diabetes (Kambouche *et al*, 2009).

No que concerne à atividade antidiabética: a redução dos níveis de glucose no sangue tanto no extrato de plantas como no extrato de frutos foi observada 1 hora após o início do tratamento. Passadas 2 horas de tratamento com o extrato de plantas, os níveis de glucose no sangue voltaram aos valores normais, tão bem quanto o medicamento de referencia glibenclamida. Já com o extrato de frutos, os valores de glucose no sangue não retornaram aos valores normais. Tal parece dever-se à presença de ácido gálico, catequinas e de ácido elágico no extrato de plantas (Mehenni *et al*, 2016). Estes compostos estão igualmente presentes na casca de *Terminalia paniculata*, onde se mostrou atuarem na “gestão” da glucose em ratos (Ramachandran *et al*, 2013).

P. lentiscus tem um efeito hepatoprotetor moderado contra o paracetamol, evidente pela diminuição da necrose de tecidos e diminuição das transaminases. Tem ainda atividade hipoglicêmica, assim como efeito protetor, o que fornece evidência científica para o uso de *P. lentiscus* em terapia antidiabética. A utilização do extrato desta planta é altamente benéfica para reduzir a velocidade de digestão e absorção dos hidratos de carbono, contribuindo assim para uma gestão efetiva da diabetes e diminuindo a hiperglicemia pós-prandial. Os mecanismos moleculares através dos quais *P. lentiscus* e os seus constituintes ativos regulam a homeostase da glucose ainda não estão esclarecidos. A atividade pode dever-se aos inúmeros polifenóis presentes (Mehenni *et al*, 2016).

II.III.VI. Aplicações em Tecnologia Farmacêutica

O processo de extrusão/esferonização é um método estabelecido e aceite de produção de esferoides. O processo consiste nas seguintes etapas: malaxagem, isto é mistura dos pós secos e humificação da massa, extrusão, esferonização e secagem. Obtêm-se esferoides com superfície homogénea. Esferoides são pequenas unidades sólidas semiesféricas, com cerca de 0,1 a 1,5 mm, para administração oral. Formas de dosagem multipartícula são formulações farmacêuticas em que a substância ativa está presente sob a forma de pequenas subunidades (Deshpande *et al*, 2013). Os esferoides apresentam grandes vantagens sobre as formas farmacêuticas orais sólidas convencionais, como a incorporação de grande quantidade de substância ativa e de substâncias ativas na mesma forma farmacêutica, escoamento fácil, devido à sua forma, superfície ideal para revestimento por película, para proteção entérica ou para libertação controlada, estreita distribuição do tamanho das partículas, diminuição dos efeitos adversos por sobredosagem, grande dispersão ao longo do trato GI e redução da irritação GI por fármacos gastro-irritantes, entre outras (Santos *et al*, 2006).

A CMG mostra estabilidade como modificador de libertação na preparação de esferoides de libertação prolongada de diclofenac de sódio, através do processo acima descrito (Deshpande *et al*, 2013). CMG é insolúvel em água, o que pode ser atribuído à sua natureza hidrofóbica. Por esse motivo, não mostra alterações na presença de água. A elevada viscosidade de CMG permite a libertação controlada do fármaco da formulação. O pH da solução de CMG foi de $4,8 \pm 0,29$, o que é vantajoso para formulações farmacêuticas, uma vez que não causa irritação da mucosa do trato GI. Este estudo mostra o potencial de

mastic gum como adjuvante na formação de esferóides de libertação controlada, pelo processo de extrusão/esferonização. O método é simples, rápido e económico. Por fotografias de SEM (Scanning Electrons Microscopic), que permitem observar as características morfológicas e a natureza esférica dos esferóides, é possível verificar a forma dos esferóides. Pelos estudos de DSC (Differential Scanning Calorimetry), uma técnica que permite ver a diferença na condução de calor na amostra e na referência em função da temperatura, é evidente que não há interação entre o fármaco e CMG, o que indica que há estabilidade da formulação. A formulação desenvolvida usando 10% (m/m) de CMG susteve a libertação do fármaco durante 12 horas. Pode concluir-se que a velocidade de libertação do fármaco pode ser modulada se se variar a concentração de CMG usada. Este estudo mostra o potencial de CMG no desenvolvimento de sistemas de libertação controlados para vários fármacos insolúveis em água (Deshpande *et al*, 2013).

Os mesmos resultados foram obtidos num estudo publicado em 2017 com cloridrato de diltiazem e diclofenac de sódio, o que vem confirmar o estudo de 2013 sobre o potencial de CMG em Tecnologia Farmacêutica (Dinesh, 2017).

II.III.VII. Outras Aplicações

Atividade inseticida

O óleo essencial de *Pistacia lentiscus* apresenta atividade inseticida contra a traça da alfarrobeira *Ectomyelois ceratoniae* e a traça da farinha *Ephestia kuehniella*, que atacam as tâmaras em armazém na Tunísia, impedindo o seu consumo e comercialização. A Tunísia é o décimo maior produtor e o maior exportador de tâmaras. O comércio de tâmaras e dos seus produtos secundários tem um papel fundamental na economia local, com uma produção anual de 145 000 toneladas, das quais 7000 são para exportar (Bachrouch *et al*, 2010).

O uso de fumigantes, mais conhecidos por pesticidas, constitui a ferramenta mais económica para lidar com estas pragas. O brometo de metilo continua a ser o inseticida primário no controlo de pragas na Tunísia e outros países. No entanto, o seu uso terá de ser descontinuado, uma vez que este contribui para a destruição da camada de ozono. Por esse motivo, a pesquisa de alternativas é urgente. A investigação de óleos essenciais de

plantas e dos seus constituintes ativos como possíveis alternativas ao brometo de metilo é já uma realidade (Bachrouch *et al*, 2010).

Vários estudos destacam a atividade inseticida e repelente do óleo essencial de *Pistacia lentiscus*. O CMO é rico em terpineno-4-ol, β -cariofileno e α -terpineol, entre outros compostos. O facto de o CMO ser rico em terpenos, compostos com atividade inseticida documentada contra várias espécies de insectos, torna-o um óleo essencial de interesse nesta matéria (Bachrouch *et al*, 2010).

O CMO diminui significativamente a velocidade de reprodução, a fecundação e a incubação de *E. kuehniella* e de *E. ceratoniae*. A redução da fecundação parece estar relacionada com a presença de monoterpenos como o terpineno-4-ol e o 1,8-cineol (Bachrouch *et al*, 2010).

CMO tem ação inseticida contra *E. kuehniella* e *E. ceratoniae*, constituindo uma alternativa ao fumigante brometo de metilo na preservação das tâmaras em armazém. Não obstante, é necessário investigar o efeito do óleo essencial de *Pistacia lentiscus*, em doses elevadas, na qualidade das tâmaras, assim como investigar a bioatividade dos compostos individuais de CMO (Bachrouch *et al*, 2010).

Atividades controversas e outras

Há alguns usos pouco ou nada estudados de *Pistacia lentiscus*, que permanecem com os povos que recorrem exclusivamente à medicina tradicional por força das circunstâncias, na maioria dos casos, ou que simplesmente carecem de fundamento científico. Um deles é a sua utilização no tratamento da epilepsia em Medicina Tradicional Iraniana (TIM) (Fard e Shojaii, 2013). Outro é o uso de CMG como suplemento de zinco, com efeito afrodisíaco e benéfico à função normal da próstata (Sawidis *et al*, 2010).

II.IV. Efeitos Adversos

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA)

Encontram-se documentados dois casos de Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) associada à ingestão de óleo essencial de *Pistacia lentiscus*, CMO (Zaraa *et al*, 2012).

A PEGA é uma erupção pustulosa generalizada pouco comum, caracterizada pelo aparecimento agudo de lesões máculo-papulares eritematosas e edemaciadas, nas quais aparecem múltiplas pústulas estéreis, não foliculares. Normalmente encontra-se associada a febre e a leucocitose. Cerca de 90% dos casos são induzidos por fármacos, principalmente antibióticos (penicilinas e macrólidos) (Serrão *et al*, 2008).

O primeiro caso documentado é o de uma senhora de 21 anos, com história de *rash* cutâneo na cara, palmas das mãos e plantas dos pés, há 2 dias. O *rash* apareceu uma semana depois de ter começado a tomar CMO por via oral, como antioxidante. Não estava a tomar medicamentos, não tinha historial de reações adversas a medicamentos ou psoríase. A paciente apresentava as lesões características de PEGA, edema marcado da face, adenopatia cervical dolorosa e 39°C de febre. Biopsia da pele revelou neutrofilia e eosinofilia. A morfologia das lesões, a evolução clínica e a avaliação histológica são consistentes com um diagnóstico de PGEA. A mãe da paciente, igualmente examinada, tinha desenvolvido o mesmo quadro clínico, também após ingestão do mesmo CMO. Não havendo historial de toma de medicamentos ou outra infeção relevante, a PEGA foi atribuída à ingestão de *Pistacia lentiscus*.

Ambas as pacientes foram tratadas com anti-histamínicos e corticoides tópicos e o *rash* resolvido por descamação da pele, desaparecendo 6 dias após o tratamento e remoção da ingestão de *P. lentiscus*.

Estes casos sublinham a necessidade de considerar extratos preparados a partir de plantas medicinais como potenciais causas muito raras de PEGA, e a importância de assegurar a segurança dos produtos à base de plantas.

Hepatotoxicidade

Os extratos aquosos preparados a partir das folhas de *P. lentiscus*, são comumente usados para tratar icterícia na medicina tradicional árabe em Israel, na Jordânia e na Palestina (Ljubuncic *et al*, 2005) e ainda na Argélia (Kambouche *et al*, 2009).

A ingestão de extratos aquosos de *Pistacia lentiscus* durante um período superior a 5 semanas mostrou ter efeito hepatotóxico em ratos (Ljubuncic *et al*, 2005). Este estudo chama a atenção para a necessidade de realizar estudos *in vitro* e *in vivo* em plantas medicinais usadas em medicina tradicional, mas cuja segurança ainda não esteja completamente estabelecida para distinguir os efeitos benéficos dos efeitos adversos.

III. Conclusão

Desde cedo que soube que a minha monografia tinha de ser sobre plantas medicinais. Mas foi na cadeira de Fitoterapia que tive a certeza. A minha relação com a Fitoterapia começou cedo pelas mãos da minha Mãe, que me mostrou como as plantas medicinais são muitas vezes a primeira linha, sem haver necessidade de recorrer a medicamentos na medicina convencional. Infelizmente, surgiu a necessidade de recorrer à medicina convencional nos últimos anos. No entanto, tal só fez com que o meu interesse pelas plantas medicinais aumentasse, na esperança de encontrar alternativas para patologias até agora tratadas exclusivamente na medicina convencional com relativa eficácia, mas efeitos secundários marcados e com efeitos a longo prazo.

O tema revelou-se bastante mais difícil de escolher do que pensei. Ainda assim, uma vez escolhido, vi-me a braços com outro problema: *Pistacia lentiscus* exhibe muito mais propriedades terapêuticas do que aquela, sim, aquela, que pensara abordar; sem falar na carga histórica que encerra. Por isso lhe chamo “super-árvore”, embora se trate de uma pequena árvore (ou arbusto, dependendo dos autores). Optei por abordar a sua ação antibacteriana sobre a *Helicobacter pylori* em primeiro lugar por ser a mais investigada, mas também a mais controversa. Há rumores de que a ação de *Pistacia lentiscus* sobre a *Helicobacter pylori* permanece mais “problemática” do que realmente é devido ao interesse da Indústria Farmacêutica em manter os inibidores da bomba de prótons a “circular” no mercado. O problema dos inibidores da bomba de prótons é que ao diminuir a acidez gástrica, estão a aumentar o pH do estômago para níveis próximos da neutralidade. Com efeito, não há uma forma eficaz de controlar o pH gástrico aquando do tratamento com inibidores da bomba de prótons. As consequências desta alteração podem conduzir a infeções GI, deficiência de vitamina B12, risco de hipomagnesémia, de fratura ósseas em idosos, entre outras. É possível ver aqui um padrão, ao tratar um problema gera-se outro que requer tratamento e, conseqüentemente, esse tratamento irá gerar um novo problema e assim sucessivamente. O chamado raciocínio cartesiano de Descartes.

Pistacia lentiscus tem sido alvo de vários estudos nos últimos anos, na tentativa de estabelecer uma base científica para as suas aplicações desde a antiguidade. Da série de estudos analisados, conclui-se que há uma atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica e citoprotetora comprovada, sem referir a sua aplicação em tecnologia farmacêutica e o seu uso como insecticida. Há ainda outras aplicações pouco estudadas. São necessários mais estudos, conhecer o mecanismo de ação, pela análise

individual dos compostos, o que constitui um enorme desafio para a ciência, dada a complexidade e o número de compostos presentes, assim como a sua dificuldade em associar uma atividade a um composto individual. É fundamental ter em consideração a toxicidade que o seu uso a longo prazo pode ter, ou a sua toxicidade, simplesmente; o mesmo para potenciais reações adversas graves, que merecem ser exploradas e poderão abrir caminho para a descoberta de reações adversas graves associadas a outras plantas medicinais.

○ Homem afastou-se da terra, mas a realidade é que está a regressar à terra. Os medicamentos usados em medicina convencional apresentam efeitos secundários e reações adversas e o pensamento de que “o que é natural é que é bom e não faz mal” parece ter-se instalado. O problema é que o que é natural pode fazer mal e é necessário usar as plantas medicinais corretamente e não indiscriminadamente, sem controlo. Neste sentido, torna-se necessário investigar as aplicações de plantas medicinais como *Pistacia lentiscus*, estabelecer bases científicas sólidas, no sentido de permitir ao Homem regressar à terra em segurança.

IV. Bibliografia

1. Browicz, K. (1987). - ***Pistacia lentiscus* cv. Chia (Anacardiaceae) on Chios island.** *Plant Systematics and Evolution*, 155(1413), 189–195.
2. Medicines Agency, E. (2015). - **Assessment report on *Pistacia lentiscus* L., resin (mastix).** [Acedido a 24/-62017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2015/07/WC500190097.pdf
3. Dimas, K. S., Pantazis, P., & Ramanujam, R. (2012). - **Chios mastic gum: A plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties.** *In Vivo*, 26(5), 777–785.
4. Rauf, A., Patel, S., Uddin, G., Siddiqui, B. S., Ahmad, B., Muhammad, N., ... Hadda, T. Ben. (2017). - **Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus *Pistacia*.** *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 86, 393–404.
5. Sawidis, T., Dafnis, S., & Weryzko-Chmielewska, E. (2000). - **Distribution, development and structure of resin ducts in *Pistacia lentiscus* var. chia DUHAMEL.** *Flora*, 195(1), 83–94.
6. Paraschos, S., Mitakou, S., & Skaltsounis, A. L. (2012). - **Chios Gum Mastic: A Review of its Biological Activities.** *Current Medicinal Chemistry*, 19, 2292–2302.
7. Colombini, M. P., Giachi, G., Iozzo, M., & Ribechini, E. (2009). - **An Etruscan ointment from Chiusi (Tuscany, Italy): its chemical characterization.** *Journal of Archaeological Science*, 36(7), 1488–1495.
8. Perla Colombini, M., Modugno, F., Silvano, F., & Onor, M. (2000). - **Characterization of the balm of an Egyptian mummy from the seventh century B.C.** *Studies in Conservation*, 45(1), 19–29.
9. Jarić, S., Mitrović, M., Djurdjević, L., Kostić, O., Gajić, G., Pavlović, D., & Pavlović, P. (2011). - **Phytotherapy in medieval Serbian medicine according to the pharmacological manuscripts of the Chilandar Medical Codex (15-16th centuries).** *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 601–619.
10. Moussaieff, A., Fride, E., Amar, Z., Lev, E., Steinberg, D., Gallily, R., & Mechoulam, R. (2005). - **The Jerusalem Balsam: From the Franciscan Monastery in the old city of Jerusalem to Martindale 33.** *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1–3), 16–26.

11. Al-Habbal, M., Al-Habbal, Z., & Huwez, F. (1984). - **A double-blind controlled clinical trial of mastic and placebo in the treatment of duodenal ulcer.** *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 11(Claus 1970), 541–544.
12. Al-Said MS, Ageel AM, Parmar NS and Tariq M. (1986). - **Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacia lentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity.** *Journal of Ethnopharmacology*, 15, 271–278.
13. Robin Warren, J., & Marshall, B. (1983). - **Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis.** *The Lancet*, 321(8336), 1273–1275.
14. Carson, F.C.; Riley, V.T. (2003). - **Non-antibiotic therapies for infectious diseases.** *Communicable diseases intelligence*, 27, S143–6.
15. Huwez, F.U.; Thirlwell, D.; Cockayne, A.; Ala'Aldeen, D.A. (1998) - **Mastic gum kills *Helicobacter pylori*.** *New England Journal of Medicine*, 339, 1946.
16. Marone, P., Bono, L., Leone, E., Bona, S., Carretto, E., Perversi LJ. (2001). - **Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*.** *Chemotherapy*, 13, 611–614.
17. Choli-Papadopoulou, T., Kottakis, F., Papadopoulos, G., & Pendas, S. (2011). - ***Helicobacter pylori* neutrophil activating protein as target for new drugs against *H. pylori* inflammation.** *World Journal of Gastroenterology*, 17(21), 2585–2591.
18. Dabos, K. J., Sfika, E., Vlatta, L. J., & Giannikopoulos, G. (2010). - **The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: A randomized pilot study.** *Phytomedicine*, 17(3–4), 296–299.
19. Magiatis, P., Melliou, E., Skaltsounis, AL., Chinou, IB., Mitaku, S. (1999). - **Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. *chia*.** *Planta Medica*, 65, 749–752.
20. Sakagami, H., Kishino, K., Kobayashi, M., Hashimoto, K., Iida, S., Shimetani, A., ... Nakamura, W. (2009). - **Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic.** *In Vivo*, 23(2), 215–224.
21. Takahashi, K., Fukazawa, M., Motohira, H., Ochiai, K., Nishikawa, H., & Miyata, T. (2003). - **A Pilot Study on Antiplatelet Effects of Mastic Chewing Gum in the Oral Cavity.** *Journal of Periodontology*, 74(4), 501–505.

22. Aksoy, A., Duran, N., & Koksal, F. (2006). - **In vitro and in vivo antimicrobial effects of mastic chewing gum against *Streptococcus mutans* and mutans streptococci.** Archives of Oral Biology, 51(6), 476–481.
23. Sterer, N. (2006). - **Antimicrobial effect of mastic gum methanolic extract against *Porphyromonas gingivalis*.** J Med Food 9: 290–292.
24. Cowan, MM. (1999). - **Plant products as antimicrobial agents. Clinical Microbiology Reviews.** 12, 564–582.
25. Hazen, K. C. (1995). - **New and emerging yeast pathogens . These include : New and Emerging Yeast Pathogens.** Clinical Microbiology Review, 8(4), 462–478.
26. Rodríguez-Pérez, C., Quirantes-Piné, R., Amessis-Ouchemoukh, N., Khodir, M., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutierrez, A. (2013). - **A metabolite-profiling approach allows the identification of new compounds from *Pistacia lentiscus* leaves.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 77, 167–174.
27. Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H., & Duru, M. E. (2003). - **Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey.** Fitoterapia, 74(1–2), 164–167.
28. Naouar, M. S., Mekki, L. Z., Charfi, L., Boubaker, J., & Filali, A. (2016). - **Preventive and curative effect of *Pistacia lentiscus* oil in experimental colitis.** Biomedicine and Pharmacotherapy, 83, 577–583.
29. Rahimi, R., Shams-Ardekani, M. R., & Abdollahi, M. (2010). - **A review of the efficacy of traditional Iranian medicine for inflammatory bowel disease.** World Journal of Gastroenterology, 16(36), 4504–4514.
30. Dellai, A., Souissi, H., Borgi, W., Bouraoui, A., & Chouchane, N. (2013). - **Antiinflammatory and antiulcerogenic activities of *Pistacia lentiscus* L. leaves extracts.** Industrial Crops and Products, 49, 879–882.
31. Abdel-Rahman, A.-H. Y.; Youssef Soad, A.M. (1975) - **Mastich as an antioxidant.** Journal of the American Oil Chemists' Society, V.52(10), 423.
32. Bampouli, A., Kyriakopoulou, K., Papaefstathiou, G., Louli, V., Aligiannis, N., Magoulas, K., & Krokida, M. (2015). - **Evaluation of total antioxidant potential of *Pistacia lentiscus* var. *chia* leaves extracts using UHPLC-HRMS.** Journal of Food Engineering, 167, 25–31.

33. Gardeli, C., Vassiliki, P., Athanasios, M., Kibouris, T., & Komaitis, M. (2008). - **Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtus communis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts.** Food Chemistry, 107(3), 1120–1130.
34. Romani, A., Pinelli, P., Galardi, C., Mulinacci, N., & Tattini, M. (2002). - **Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia lentiscus* L.** Phytochemical Analysis, 13(2), 79–86.
35. Giaginis, C., & Theocharis, S. (2011). - **Current Evidence on the Anticancer Potential of Chios Mastic Gum.** Nutrition and Cancer, 63(8), 1174–1184.
36. Moulos, P., Papadodima, O., Chatziioannou, A., Loutrari, H., Roussos, C., & Kolisis, F. N. (2009). - **A transcriptomic computational analysis of mastic oil-treated Lewis lung carcinomas reveals molecular mechanisms targeting tumor cell growth and survival.** BMC Medical Genomics, 2(1), 68.
37. Morad, S. A. F., Schmidt, C., Büchele, B., Schneider, B., Wenzler, M., Syrovets, T., & Simmet, T. (2011). - **(8R)-3 β ,8-dihydroxypolypoda-13E,17E,21-triene induces cell cycle arrest and apoptosis in treatment-resistant prostate cancer cells.** Journal of Natural Products, 74(8), 1731–1736.
38. He, M. L., Li, A., Xu, C. S., Wang, S. L., Zhang, M. J., Gu, H., ... Tao, H. H. (2007). - **Mechanisms of antiprostata cancer by gum mastic: NF- κ B signal as target.** Acta Pharmacologica Sinica, 28(3), 446–452.
39. Balan, K. V., Demetzos, C., Prince, J., Dimas, K., Cladaras, M., Han, Z., ... Pantazis, P. (2005). - **Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product, chios mastic gum.** In Vivo, 19(1), 93–102.
40. Dimas, K., Hatziantoniou, S., Wyche, JH., and Pantazis, P. (2009). – **A mastic gum extract induces suppression of growth of human colorectal tumor xenografts in immunodeficient mice.** In Vivo 23, 63–68.
41. APCL - Associação Portuguesa Contra a Leucemia. (n.d.). APCL - **O que é a Leucemia?** [Acedido a 07/072017]. Disponível na Internet: <http://www.apcl.pt/leucemia/o-que-e-a-leucemia>.
42. Loutrari, H., Magkouta, S., Pyriochou, A., Koika, V., Kolisis, F. N., Papapetropoulos, A., Roussos, C. (2006). – **Mastic Oil from *Pistacia lentiscus* var. Chia Inhibits**

- Growth and Survival of Human K562 Leukemia Cells and Attenuates Angiogenesis.** *Nutrition and Cancer*, 55(1), 86–93.
43. Avci, G., Kupeli, E., Eryavuz, A., Yesilada, E., & Kucukkurt, I. (2006). - **Antihypercholesterolaemic and antioxidant activity assessment of some plants used as remedy in Turkish folk medicine.** *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 418–423.
44. Cheurfa, M., & Allem, R. (2015). - **Study of hypocholesterolemic activity of algerian pistacia lentiscus leaves extracts in vivo.** *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 25(2), 142–144.
45. Dobiášová, M., & Frohlich, J. J. (1999). - **Advances in understanding of the role of lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) in cholesterol transport.** *Clinica Chimica Acta*, 286(1–2), 257–271.
46. Cook, N. C., & Samman, S. (1996). - **Flavonoids - Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources.** *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7(2), 66–76.
47. Huang, Z., Fasco, M. J., & Kaminsky, L. S. (1997). - **Inhibition of estrone sulfatase in human liver microsomes by quercetin and other flavonoids.** *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 63(1–3), 9–15.
48. Hurkadale, P. J., Shelar, P. A., Palled, S. G., Mandavkar, Y. D., & Khedkar, A. S. (2012). - **Hepatoprotective activity of Amorphophallus paeoniifolius tubers against paracetamol-induced liver damage in rats.** *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1 SUPPL.), 238–242.
49. Niedowicz, D.M., Daleke, D.L. (2005). - **The role of oxidative stress in diabetic complications.** *Cell Biochemistry and Biophysics*, 43, 289–330.
50. Brahmachari, G. (2011). - **Bio-flavonoids with promising anti- diabetic potentials: A critical survey.** *Opportunity, Challenge and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry - Research Signpost*, 661(2), 187–212.
51. Kambouche, N., Merah, B., Derdour, A., Bellahouel, S., Bouayed, J., Dicko, A., ... Soulimani, R. (2009). - **Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of Anabasis articulata (Forssk) Moq (Chenopodiaceae), an Algerian medicinal plant.** *African Journal of Biotechnology*, 8(20), 5578–5583.

52. Janakat, S., & Al-Merie, H. (2002). - **Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*.** Journal of Ethnopharmacology, 83(1–2), 135–138.
53. Mehenni, C., Atmani-Kilani, D., Dumarçay, S., Perrin, D., Gérardin, P., & Atmani, D. (2016). - **Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacia lentiscus* leaf and fruit extracts.** Journal of Food and Drug Analysis, 24(3), 653–669.
54. Ramachandran, S., Rajasekaran, A., & Adhirajan, N. (2013). - **In Vivo and In Vitro Antidiabetic Activity of Terminalia paniculata Bark: An Evaluation of Possible Phytoconstituents and Mechanisms for Blood Glucose Control in Diabetes.** ISRN Pharmacology, 10.
55. Deshpande, R. D., Gowda, D. V., & Mahammed, N. (2013). - **Design of *Pistacia lentiscus* (mastic gum) controlled release spheroids and investigating the influence of roll compaction.** Industrial Crops and Products, 44, 603–610.
56. Santos, H. M. M., Veiga, F. J. B., Pina, M. E. T. De, & Sousa, J. J. M. S. De. (2006). - **Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte II. Avaliação das características físicas de pellets.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 42(3), 309–318.
57. Dinesh M. Morkhade. (2017). - **Evaluation of gum mastic (*Pistacia Lentiscus*) as a microencapsulating and matrix forming material for sustained drug release.** Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.
58. Zaraa, I., Ben Taazayet, S., Trojjet, S., El Euch, D., Chelly, I., Haouet, S., ... Ben Osman, A. (2012). - **Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the essential oil of *Pistacia lentiscus*.** Clinical and Experimental Dermatology, 37(4), 361–363.
59. Serrão, V., Caldas Lopes, L., Campos Lopes, J. M., Lobo, L., & Ferreira, A. (2008). - **Pustulose generalizada exantemática aguda associada ao diltiazem.** Acta Medica Portuguesa, 21(1–3), 99–102.
60. Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H., & Bomzon, A. (2005). - **The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease.** Journal of Ethnopharmacology, 100(1–2), 198–204.
61. Bachrouch, O., Mediouni-Ben Jem??a, J., Wissem, A. W., Talou, T., Marzouk, B., & Abderraba, M. (2010). - **Composition and insecticidal activity of essential oil from *Pistacia lentiscus* L. against *Ectomyelois ceratoniae* Zeller and**

- Ephestia kuehniella Zeller (Lepidoptera: Pyralidae).** Journal of Stored Products Research, 46(4), 242–247.
62. Fard, M. A., & Shojaii, A. (2013). **Efficacy of Iranian traditional medicine in the treatment of epilepsy.** BioMed Research International, 692751, 1–8.
63. Sawidis, T., Yurukova, L., & Askitis, T. (2010). **Chios mastic, a natural supplement for zinc to enhance male sexuality and prostate function.** Pharmaceutical Biology, 48(1), 48–54.