



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Teresa Pereira de Jesus da Silva Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso da Fitoterapia na prevenção e controlo dos sintomas associados à Doença de Parkinson” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Isabel Félix, da Doutora Raquel Sobral e do Professor Doutor António Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Teresa Pereira de Jesus da Silva Gomes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Uso da Fitoterapia na prevenção e controlo dos sintomas associados à Doença de Parkinson” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Isabel Félix, da Doutora Raquel Sobral e do Professor Doutor António Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Ana Teresa Pereira de Jesus da Silva Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2018282891, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Uso da Fitoterapia na prevenção e controlo dos sintomas associados à Doença de Parkinson” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2023.

Ana Teresa Gomes

(Ana Teresa Pereira de Jesus da Silva Gomes)

Agradecimentos

E assim se passaram cinco anos de desafios, descobertas e, sobretudo, de aprendizagem.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Professor Doutor António Paranhos por todo o seu cuidado e tempo disponibilizados na orientação da minha monografia. Foi um gosto trabalhar sob a sua orientação.

Agradecer a toda a equipa da farmácia Belo por me terem recebido tão bem desde o primeiro dia e por me terem proporcionado uma experiência tão agradável em farmácia comunitária. Foi um privilégio ter trabalho com uma equipa tão brilhante.

Quero agradecer também à equipa do laboratório de microbiologia da Atlantic Pharma por todo o carinho, paciência e cuidado e, principalmente, por me terem ensinado tanto em tão pouco tempo.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer a toda a minha família, ao meu namorado e aos meus amigos por todo o apoio que me deram durante estes anos.

Maria, Quito, Bia, Mafalda, Jé, Serpa, Daniela, Eva, Gonçalos, Edu e PP, vocês tornaram estes anos mais especiais. Trouxeram a alegria, o brilho e a força necessária para tornar este caminho inesquecível. Guardo carinhosamente no meu coração cada riso, cada abraço e cada memória partilhada com vocês.

Alex, chegaste apenas a meio deste meu percurso académico, no entanto, foste o meu maior apoio durante a reta final. Sem ti, não teria tido metade das forças e motivação que tive para chegar até aqui. Agradeço-te do fundo do coração por teres sempre acreditado em mim e nas minhas capacidades.

Finalmente, quero agradecer aos meus pais pela oportunidade que me concederam ao ingressar nesta casa que é a FFUC, especialmente à minha mãe que nunca se cansou de me dizer que “Querer é poder!”. Obrigada por todo o apoio, amor e paciência, principalmente, nos dias mais difíceis.

Avô, quero deixar o presente trabalho em tua memória. Gostava muito que estivesses aqui para poder partilhar esta conquista contigo, mas sei que estás aí em cima orgulhoso da tua “pitinha”.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de siglas e acrónimos	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1. Pontos fortes	9
2.1.1. Localização e heterogeneidade de utentes.....	9
2.1.2. Relação com os utentes.....	9
2.1.3. Proatividade e procura de conhecimentos.....	10
2.1.4. Espírito de equipa e integração	10
2.2. Pontos fracos	10
2.2.1. Associação ao nome comercial do medicamento.....	10
2.2.2. Sensibilidade, nervosismo e insegurança	11
2.2.3. Produtos veterinários.....	11
2.3. Oportunidades	12
2.3.1. Aconselhamento dermocosmético	12
2.3.2. Medicamentos esgotados.....	12
2.3.3. Serviços Farmacêuticos.....	13
2.3.4. Formações.....	13
2.4. Ameaças	15
2.4.1. Preparação de medicamentos manipulados.....	15
2.4.2. Preferência do utente.....	15
2.4.3. Contacto com o Winphar®	15
2.4.4. Crise económica e financeira.....	16
3. Casos clínicos.....	16
3.1. Caso clínico 1	16
3.2. Caso clínico 2	17
3.3. Caso clínico 3	18
3.4. Caso clínico 4	18
3.5. Caso clínico 5	19
4. Conclusões	20
5. Bibliografia.....	21

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de siglas e acrónimos	24
1. Introdução.....	25
1.1. Grupo Tecnimede	25
1.2. Laboratório de Microbiologia - Atlantic Pharma	26
2. Análise SWOT	27
2.1. Pontos fortes	27
2.1.1. Organização e gestão das tarefas.....	27
2.1.2. Proatividade	27
2.1.3. Integração e espírito de equipa	27
2.2. Pontos fracos	28
2.2.1. Prática laboratorial.....	28

2.2.2. Aplicação de conhecimentos teóricos em prática	28
2.3. Oportunidades	28
2.3.1. Formações.....	28
2.3.2. Manuseamento de microrganismos.....	30
2.3.3. Validação de um novo equipamento	30
2.3.4. Conhecimento de todos os pontos da fábrica	31
2.4. Ameaças.....	31
2.4.1. Dependência de fornecedores externos.....	31
2.4.2. Divisão de tarefas.....	32
3. Conclusões	32
4. Bibliografia.....	33

Parte III - Monografia "Uso da Fitoterapia na prevenção e controlo dos sintomas associados à Doença de Parkinson

Resumo	35
Lista de siglas e acrónimos	37
1. Introdução.....	38
2. Fisiopatologia e sintomatologia da Doença de Parkinson.....	39
3. Processos bioquímicos responsáveis pela Doença de Parkinson.....	40
3.1. Agregação proteica.....	40
3.2. Stress Oxidativo.....	40
3.3. Disfunção mitocondrial	41
3.4. Neuroinflamação.....	42
4. Terapêuticas Farmacológicas na Doença de Parkinson.....	42
4.1. Fármacos Anticolinérgicos.....	42
4.2. Fármacos Dopaminomiméticos	43
4.2.1. Levodopa + Inibidores da Descarboxilase dos aminoácidos.....	43
4.2.2. Levodopa + Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase	43
4.2.3. Levodopa + Inibidores da Monoamina oxidase tipo B.....	43
4.2.4 Levodopa + Amantadina	43
4.2.5. Agonistas dos recetores da Dopamina.....	44
5. Plantas medicinais com potenciais benefícios na Doença de Parkinson	45
5.1. <i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC.....	45
5.2. <i>Ginkgo biloba</i> L.....	48
5.3. <i>Curcuma longa</i> L.....	51
5.4. <i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst.....	54
5.5. <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal.....	58
6. Possíveis interações Planta-Fármaco.....	60
6.1. <i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC.....	60
6.2. <i>Ginkgo biloba</i> L.....	61
6.3. <i>Curcuma longa</i> L.....	62
6.4. <i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst.....	63
6.5. <i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal.....	63
7. Conclusões e perspectivas futuras	65
8. Bibliografia.....	66

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Belo



Orientação: Doutora Isabel Félix

Lista de siglas e acrónimos

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT- *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

INR- International Normalized Ratio

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade de Coimbra contempla 5 anos de formação, sendo o último semestre do curso destinado à realização obrigatória de um estágio curricular em Farmácia Comunitária. Este representa a ligação entre os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do percurso académico e a sua aplicação em prática nas diversas atividades de farmácia de oficina.

Neste sentido, o presente relatório tem como objetivo descrever o estágio curricular em Farmácia Comunitária que realizei precisamente na Farmácia Belo, localizada na Avenida de Roma em Lisboa. A escolha pela Farmácia Belo foi realizada devido ao anseio em sair da minha zona de conforto e querer conhecer novas realidades fora da cidade de Coimbra. Para além disso, tive a oportunidade de visitar a Farmácia Belo antes de ter feito a escolha final do local para realizar o estágio e agradou-me bastante a ligação que os profissionais da farmácia estabeleciam com os utentes.

O período de estágio decorreu entre o dia 9 de janeiro e o dia 28 de abril sob a orientação da Doutora Isabel Félix e tutoria da Doutora Nádía Cirilo e o horário foi distribuído entre as 8:30h e as 19h de segunda a sexta, excluindo feriados. Desta forma, no decurso do estágio realizei um conjunto de atividades e responsabilidades características da função do farmacêutico comunitário e adequadas ao quotidiano de um estagiário na área.

Assim sendo, a elaboração do presente relatório de estágio é apresentada sob a forma de uma análise SWOT, sendo este um método estratégico de avaliação, identificando os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) relativos ao meu desempenho durante o período de estágio.

Ao longo da análise crítica, serão também relatados alguns casos práticos, que tive oportunidade de experienciar e que considero que contribuíram de forma vantajosa para o início da minha atividade profissional.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos fortes

2.1.1. Localização e heterogeneidade de utentes

A Farmácia Belo encontra-se situada numa zona bastante movimentada no centro de Lisboa e, por essa razão, consegui estabelecer um contacto com utentes de todas as faixas etárias, o que foi bastante positivo para a minha aprendizagem.

Desta forma, ao atender necessidades de bebés, crianças, adolescentes, adultos e idosos consegui expandir e consolidar conhecimentos de uma heterogeneidade de produtos e medicamentos e desenvolver competências de aconselhamento aos utentes.

2.1.2. Relação com os utentes

Um dos pontos fortes mais importantes no decorrer do meu estágio foi a capacidade em me relacionar com os utentes e tentar sempre atender às suas necessidades, principalmente económicas e emocionais.

Muitas vezes, atendia utentes que me apresentavam uma prescrição médica com mais de dois medicamentos, no entanto, não tinham possibilidades financeiras para os obter. A minha abordagem nestes casos era explicar a indicação terapêutica de cada medicamento e certificar-me que o utente fazia uma escolha acertada e adquirisse, pelo menos, os medicamentos que sem os quais poderia colocar a sua vida em risco.

Por outro lado, a farmácia comunitária acaba por ser o refúgio emocional de algumas pessoas, principalmente dos idosos, uma vez que muitos deles se sentem sozinhos e, por essa razão, acabam por desabafar com os profissionais da farmácia sobre as suas preocupações. Neste sentido, no decorrer do estágio defrontei-me com várias situações destas e acabei por optar em demonstrar compreensão, sensibilidade e amabilidade perante o utente. Assim, consegui desenvolver as minhas capacidades de comunicação e ganhar a confiança dos utentes ao longo do tempo.

2.1.3. Proatividade e procura de conhecimentos

Ao longo dos cinco anos de MICF, foram lecionados bastantes conteúdos teóricos relativos a fármacos e produtos farmacêuticos, no entanto, na minha opinião, é difícil finalizar o percurso académico com todos esses conhecimentos fortalecidos. Por isso mesmo, no decorrer do estágio em farmácia comunitária, sempre que me ocorria qualquer dúvida em relação a indicações terapêuticas, posologias, formas galénicas, etc., apresentava iniciativa de ir em busca de respostas de forma a consolidar conhecimentos relativos às diferentes questões.

2.1.4. Espírito de equipa e integração

Outro aspeto que considerei bastante positivo no meu desempenho no estágio foi o meu espírito de equipa e a facilidade em integrar-me na equipa da Farmácia Belo. Devido à excelente acessibilidade e cuidado dos profissionais da farmácia, consegui desenvolver uma boa relação com todos estes, o que me permitiu procurar auxílio e esclarecer dúvidas sempre que necessário, sem qualquer receio ou hesitação.

Por outro lado, quando surgia oportunidade punha ao dispor qualquer ajuda que fosse precisa e dava apoio na realização de tarefas mais simples, como arrumação de medicamentos nos respetivos lugares, receção de encomendas, entre outras. Para além disso, tentava sempre contribuir de forma positiva para o ambiente da farmácia com a minha energia positiva e com boa disposição.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Associação ao nome comercial do medicamento

Uma das grandes dificuldades que apresentei no decorrer do estágio foi a associação dos nomes comerciais dos medicamentos à forma galénica e/ou às substâncias ativas dos mesmos. Assim, quando os utentes mencionavam o interesse por qualquer tipo de medicamento ou produto farmacêutico, em primeiro lugar, escrevia o nome do medicamento requerido no sistema informático, posteriormente, verificava se o mesmo existia em stock e, por fim, recolhia-os nos locais onde se encontravam para entregar ao doente.

Contudo, muitos utentes mencionavam o nome comercial dos medicamentos, pelo que no início do atendimento ao público, era difícil perceber de que formas galénicas se tratavam, demorando um pouco mais na recolha dos medicamentos, uma vez que estes se encontravam dispostos por forma galénica. Isto acabava por atrasar o atendimento, transmitindo alguma insegurança ao utente.

Por outro lado, quando os doentes me interrogavam acerca da indicação terapêutica ou posologia de certo medicamento de marca, mostrava dificuldade em perceber a que substância ativa estava relacionado e, por consequência, acabava também por demonstrar alguma insegurança na resposta às questões colocadas.

2.2.2. Sensibilidade, nervosismo e insegurança

Inicialmente, os aspetos que mais impactaram negativamente o meu atendimento ao público foram o nervosismo, a insegurança e a sensibilidade perante o utente.

Ao longo dos cinco anos de percurso académico não são abordados temas importantes como o modo correto de comunicar e lidar com o utente em certas situações. Assim, no começo do atendimento ao público encontrava-me um pouco nervosa e insegura, pois seriam as minhas primeiras interações com utentes e, muitas vezes, deixava-me levar pelo nervosismo, diminuindo a qualidade da minha *performance* perante os mesmos. Por outro lado, nem todos os utentes são acessíveis e pacientes, pelo que algumas vezes era sujeita a posturas mais ríspidas, cedendo ao desconsolo influenciando de forma negativa o meu desempenho no atendimento.

2.2.3. Produtos veterinários

Atualmente, a farmácia comunitária não se restringe à dispensa de medicamentos para uso humano, oferecendo também uma panóplia de produtos ligados à saúde animal, principalmente dos animais de companhia. Desta forma, a Farmácia Belo não é exceção desta aquisição, tendo um local próprio de produtos para uso veterinário à vista de todos os utentes que entram na farmácia.

Assim, ao longo do período de estágio deparei-me com algumas questões dos utentes relativas, principalmente, a desparasitantes internos e externos e suplementos alimentares para animais, às quais senti algumas dificuldades em esclarecer e aconselhar.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Aconselhamento dermocosmético

O farmacêutico comunitário tem um papel de grande importância não só no aconselhamento e educação relativamente a medicamentos, mas também a produtos cosméticos. Deste modo, a farmácia comunitária é o local de eleição de muitas pessoas para adquirirem o produto adequado à sua pele e cabelo, uma vez que confiam nos conhecimentos do farmacêutico para tal.

A Farmácia Belo tem ao dispor dos utentes diversas marcas de produtos dermocosméticos e, por essa razão, ao longo do meu estágio tive a oportunidade de realizar aconselhamentos relativos aos mesmos. Assim, consegui colocar em prática conhecimentos teóricos que adquiri no percurso académico e ainda consolidar os mesmos.

2.3.2. Medicamentos esgotados

O flagelo dos medicamentos esgotados foi uma realidade muito marcada no decorrer do meu estágio, no sentido em que era frequente algum medicamento desejado pelo utente não existir em *stock* da farmácia e até ser impossibilitado de encomendar aos fornecedores, uma vez que os medicamentos se apresentavam como indisponíveis nos seus armazéns.

Apesar de considerar este cenário uma ameaça à progressão das minhas competências no estágio, já que me impossibilitou de me envolver no historial clínico de muitos doentes, foi também uma excelente oportunidade, na medida em que me concedeu a possibilidade de encontrar alternativas terapêuticas a alguns medicamentos esgotados que pudessem ser ajustadas a opções que se encontravam em *stock* na farmácia.

Neste sentido, por vezes deparava-me com a indisponibilidade da embalagem de um medicamento com o número de unidades menor, enquanto a embalagem com o número maior de unidades se encontrava em *stock*. O meu papel nestas situações era explicar ao utente a existência do mesmo medicamento, mas em embalagem com mais unidades e incentivar o mesmo a adquirir o medicamento em venda suspensa e, posteriormente, comunicar ao médico para alterar a prescrição médica de forma a não interromper a terapêutica.

Por outro lado, muitas vezes os utentes tinham preferência pelos medicamentos de marca ao invés dos medicamentos genéricos, no entanto, alguns medicamentos de marca encontravam-se esgotados. Por essa razão, aconselhava o utente a optar pelos genéricos uma vez que não existia outra alternativa se não a administração dos mesmos, a fim de não piorar a sua condição médica.

2.3.3. Serviços Farmacêuticos

Na Farmácia Belo tive a oportunidade de realizar alguns serviços farmacêuticos, tais como a medição de parâmetros fisiológicos como a tensão arterial e a medição de parâmetros bioquímicos, incluindo a medição da glicémia, do colesterol total e dos triglicéridos e ainda do *international normalized ratio* (INR).

A prestação destes serviços no decorrer do estágio foi uma mais-valia, uma vez que consegui usufruir de um contacto mais próximo com o utente. Assim, tive a oportunidade de avaliar o estado de saúde dos doentes, ajudando a compreender os valores que cada parâmetro representava e de promover hábitos de vida mais saudáveis, de forma a prevenir doenças crónicas como diabetes, colesterol ou hipertensão.

2.3.4. Formações

A atividade farmacêutica está constantemente a evoluir e, por essa razão, é importante apostar na formação dos farmacêuticos nas diferentes áreas da farmácia comunitária. Assim, na Farmácia Belo tive a oportunidade de assistir a várias formações, quer de suplementação alimentar, quer de dermocosmética.

2.3.4.1. Suplemento com Selénio + Zinco

A primeira formação que pude assistir foi relativa ao suplemento alimentar BioActivo® Selénio + Zinco da empresa Pharma Nord®.

A formação foi de extrema importância, pois deu-me a conhecer qual o nicho que doentes que mais iriam beneficiar deste suplemento e, conseqüentemente, poder aconselhar os mesmos de forma correta e com confiança. Assim, estes podem incluir indivíduos com problemas de tiroide, fumadores (para evitar o stress oxidativo das células) e cidadãos que precisem de reforçar o seu sistema imunológico.

2.3.4.2. Suplemento com Enzima Q10

A segunda formação que tive oportunidade de presenciar foi referente ao suplemento alimentar BioActivo® Q10 Forte também pertencente à Pharma Nord®. O suplemento em questão contribui para uma produção normal do metabolismo energético, ajudando a reduzir o cansaço e a fadiga, protegendo as células do stress oxidativo.

Assim, a formação foi uma mais-valia no meu percurso de estágio, no sentido em que me deu a conhecer a população alvo deste medicamento, criando a oportunidade de aconselhar o suplemento a utentes que pudessem vir a beneficiar do mesmo.

2.3.4.3. Suplemento com Crómio

Outra formação que tive possibilidade de assistir foi relativa ao suplemento alimentar BioActivo® Crómio da Pharma Nord®.

Poder assistir a esta formação foi uma mais-valia, uma vez que me ajudou a compreender que indivíduos iriam tirar maior proveito deste suplemento. Assim, ao longo da realização do estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de aconselhar o suplemento em questão, principalmente a utentes diabéticos com níveis irregulares de açúcar no sangue, transmitindo confiança e credibilidade aos utentes.

2.3.4.4. Lierac®

Relativamente à vertente da dermocosmética, tive também a oportunidade de assistir a uma pequena formação exposta por uma conselheira da Lierac®.

Com esta formação, fiquei a conhecer as diversas gamas da marca, nomeadamente a gama *Hydragenist*, a gama *Supra Radiance*, a gama *Lift Integral* e a gama *Premium*. Assim, com esta experiência consegui aprofundar conhecimentos acerca dos cuidados dermocosméticos de alta qualidade da marca, com o objetivo de melhorar as minhas capacidades de aconselhamento no mundo da dermocosmética.

2.4. Ameaças

2.4.1. Preparação de medicamentos manipulados

A impossibilidade de preparar medicamentos manipulados constituiu uma ameaça à minha aprendizagem durante o período de estágio em farmácia comunitária. Devido à redução da prescrição dos mesmos e à larga oferta da indústria farmacêutica, deixou de ser vantajoso para a Farmácia Belo prestar esse serviço aos utentes.

Assim, teria sido uma mais valia ter contactado com esta vertente da farmácia comunitária, uma vez que ainda são prescritos medicamentos manipulados, de forma que o doente usufrua de uma terapêutica mais personalizada. Contudo, não me foi concedida a oportunidade de adquirir conhecimentos e competências vantajosas relacionadas com a preparação de medicamentos manipulados, podendo restringir as minhas habilidades em possíveis futuras experiências profissionais.

2.4.2. Preferência do utente

Outro aspeto que considero ter sido uma ameaça à minha aprendizagem no estágio, foi a preferência dos utentes em serem atendidos por algum profissional da farmácia que já confiavam e conheciam há mais tempo.

Muitos utentes, ao encontrar caras novas e jovens atrás do balcão da farmácia, acabavam por se retrair e não depositar confiança no atendimento e aconselhamento dos estagiários. Por esta razão, acabei por não me envolver na história clínica de muitos utentes, o que limitou a minha aprendizagem e o desenvolvimento das minhas aptidões.

2.4.3. Contacto com o Winphar®

Ao contrário de mais de metade das farmácias portuguesas que utilizam o Sifarma® como plataforma informática de gestão e atendimento, a Farmácia Belo trabalha diariamente com o Winphar®^{1, 2}. Apesar do Winphar® ser uma ferramenta informática bastante intuitiva, onde todos os dados são mantidos, desde as informações sobre os produtos ou vendas suspensas, aos dados dos clientes e dos fornecedores, não é uma plataforma usual nas farmácias portuguesas, pelo que pode acabar por limitar o meu conhecimento em possíveis experiências de trabalho em farmácia comunitária³.

2.4.4. Crise económica e financeira

Apesar da excelente localização da Farmácia Belo, no decorrer do meu estágio presenciei alguns dias em que atendíamos menos utentes do que os que esperávamos. Isto pode ser explicado por vários fatores, sendo o fator mais impactante para que tenha acontecido, na minha opinião, a crise económica pela qual Portugal está a passar.

Estes momentos foram uma ameaça à minha aprendizagem, na medida em que poderia ter atendido necessidades de muitos mais utentes e, assim, ter aprofundado os meus conhecimentos e capacidades de aconselhamento. Contudo, estes momentos também acabaram por ser uma oportunidade para fazer trabalho autoproposto e tentar explorar mais conhecimentos teóricos de forma individual.

3. Casos clínicos

3.1. Caso clínico I

Utente do sexo feminino com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia e pediu que lhe dispensasse Broncoliber[®] xarope (contém ambroxol que atua como um adjuvante mucolítico) e um Panadol gripus[®] (contém Paracetamol que atua como antipirético e analgésico, contém cloridrato de fenilefrina que atua como anti-histamínico e contém gualfenesina que atua como expetorante)^{4,5}.

Com isto, perguntei à senhora se os medicamentos eram destinados à mesma, ao que ela me responde que sim. Assim, questionei também os sintomas que a utente apresentava, ao que respondeu que sentia que estava com uma constipação (corrimento nasal) associada a dor de garganta que despoletava tosse. Contudo, enquanto estava a falar com a senhora, esta acaba por tossir e percebi que não se tratava de uma tosse produtiva, mas sim de uma tosse seca. Por essa razão, expliquei que o xarope e o Panadol gripus[®], já que tinham substâncias expetorantes, não eram adequados para os sintomas que apresentava e que podiam acabar por fazer o efeito inverso ao que a utente pretendia, ou seja, podiam piorar os ataques de tosse. Assim, em alternativa ao Broncoliber[®], aconselhei à utente a toma de um xarope adequado tanto para tosse seca como para tosse produtiva (Bisolnatural[®]) à base de componentes naturais para hidratar a garganta e aliviar a tosse.

Posteriormente, em alternativa ao Panadol gripus[®], aconselhei a toma de Griponal[®] para ajudar a aliviar os sintomas associados a constipações. Neste sentido, indiquei à utente para tomar duas colheres de xarope, 2 a 3 vezes por dia e um comprimido de Griponal[®] de 8 em 8 ou de 6 em 6 horas (máximo 4 vezes por dia). Reforcei ainda que era bastante importante beber muita água, descansar o melhor possível e manter uma alimentação rica em vitaminas, para uma melhoria mais rápida da sua condição^{4, 5}.

3.2. Caso clínico 2

Idosa com cerca de 80 anos dirige-se à Farmácia, uma vez que sentia uns “picos” e ardores na zona íntima. Alegou poder tratar-se de uma infeção fúngica vaginal e que andava a colocar Canesten[®] creme na respetiva região há alguns dias, no entanto queixava-se que não passava e ainda se sentia desconfortável.

Primeiramente, questionei à utente como realizava a limpeza íntima, ao que ela me respondeu que se lavava com um sabonete com aroma de limão. Expliquei-lhe, então, que o sabonete não era o produto adequado para fazer a higiene íntima, uma vez que este não tem o pH adequado e que só ia irritar mais a mucosa. Assim, aconselhei a utente a adquirir uma emulsão íntima calmante da marca D´Aveia, pois é indicado para situações de prurido, irritação e vermelhidão, indicando realizar a higiene de manhã e à noite. Posteriormente, a utente referiu que já lhe tinha acontecido algo muito semelhante ao sucedido e que os sintomas teriam passado com a aplicação do Canesten[®] creme. Por essa razão, aconselhei a utente a levar Gyno Pevaryl[®] creme, uma vez que este apresenta como substância ativa um antifúngico diferente do Canesten[®] (nitrato de econazol em vez de clotrimazol) e é mais indicado para o tratamento de micoses vulvovaginais. Desta forma, indiquei que a utente introduzisse o creme à noite o mais profundamente possível na região íntima durante 14 dias consecutivos nunca interrompendo o tratamento mesmo que os sintomas desaparecessem. Ainda assim, como os sintomas que a utente descreveu eram um pouco ambíguos, aconselhei também a levar um copo esterilizado para recolha de urina com o objetivo de ir fazer análises à mesma, explicando que os ardores e os “picos” podiam estar a ser provocados por uma infeção urinária bacteriana e não por uma infeção fúngica vaginal^{6, 7}.

3.3. Caso clínico 3

Utente do sexo masculino com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia a pedir ajuda uma vez que se apresentava com diarreia intensa há um dia, defecando 5 vezes no próprio dia. Alegou que a causa do sucedido foi um *kebab* que comeu no dia anterior e mencionou não apresentar febre.

Neste sentido, aconselhei a toma do suplemento alimentar *Atyflor*[®] uma vez por dia durante ou depois das refeições, dissolvendo o conteúdo de uma saqueta em água. Este medicamento é constituído por sete estirpes bacterianas, contribuindo para o reequilíbrio da flora intestinal que é indispensável neste tipo de casos. Para além disso, uma vez que é importante fazer a reposição de líquidos e eletrólitos em casos como este, aconselhei ainda a toma de *Bi-Oral Suero*[®], sendo uma terapêutica líquida de reidratação oral constituída por líquidos, sais minerais (sódio, cloro, potássio) e *Lactobacillus reuteri proctetis*, indicada em distúrbios gastrointestinais, em crianças e adultos, que causam diarreia e/ou vômitos e, consequente, perda de água, eletrólitos e desequilíbrio da flora intestinal. Indiquei, então, ao utente que fosse bebendo o conteúdo da embalagem ao longo do dia e que depois de aberto era necessário conservar no frigorífico. Por último, chamei a atenção do utente para o caso de os sintomas persistirem o melhor seria consultar um médico, uma vez que poderia estar com uma infeção gastrointestinal^{8, 9}.

3.4. Caso clínico 4

Senhora com cerca de 35 anos dirige-se à farmácia com o objetivo de adquirir um bom creme hidratante de rosto para a sua pele. Esta apresentava-se com rugas marcadas e com flacidez visível.

Em primeiro lugar, questionei acerca do tipo de pele da utente ao que me respondeu que tinha uma pele mista. Assim, aconselhei o gel-creme da gama *Supra Radiance* da *Lierac*[®] uma vez que este apresenta uma formulação mais fluida e menos gordurosa em relação ao creme. Para além disso, aconselhei a utente a utilizar o sérum da mesma gama, explicando que a utilização do sérum antes da colocação do creme oferece bastantes benefícios à pele.

Explanei que os séruns ao terem um conteúdo mais elevado de ingredientes ativos potencializam os efeitos que o gel-creme produz e como têm uma textura mais leve e aquosa, são absorvidos rapidamente, ajudando a entregar os ingredientes ativos na pele de forma mais profunda¹⁰.

Assim, indiquei a colocação do sêrum e do gel-creme de manhã e à noite ao deitar, por essa ordem. Por último, chamei a atenção da utente que para além dos cuidados dermocosméticos que lhe apresentei, era indispensável fazer uma limpeza adequada da pele de manhã e à noite e ainda utilizar protetor solar no rosto de manhã, depois da utilização do gel-creme. A senhora afirmou que realizava a limpeza de forma correta, contudo, tinha um protetor solar em casa, mas não o usava. Neste sentido, voltei a reforçar que era extremamente importante utilizar protetor solar para não agravar os sinais de envelhecimento da pele.

3.5. Caso clínico 5

Senhor com cerca de 70 anos dirige-se à farmácia com o objetivo de comprar um suplemento que o ajudasse a reduzir a fadiga física e psíquica. Alega que a esposa, em tempos, já tinha tomado Sargenor[®] e que se adaptou muito bem ao produto.

Primeiramente, informei o senhor que o Sargenor[®] era um dos medicamentos que se encontrava temporariamente indisponível para compra. No entanto, expliquei ao utente que existia um medicamento com indicação terapêutica (estados de astenia/fadiga de causa física, psíquica ou sexual) e composição (5 g de aspartato de arginina) muito semelhantes e ainda com igual forma farmacêutica (ampolas bebíveis), sendo este medicamento o Asparten[®]. Ainda assim, mostrei ao utente outra opção de um suplemento alimentar na forma de cápsulas de gelatina compostas por ácidos gordos ómega-3, vitamina E, magnésio e ácido fólico, contribuindo para uma normal função do coração e do cérebro, redução do cansaço e da fadiga e para o normal funcionamento psicológico, designado Primus[®]. Com isto, o utente demonstrou maior interesse em experimentar o Asparten[®], uma vez que era o mais idêntico com o Sargenor[®]. Assim, indiquei que a toma recomendada seria de 1 ampola 2 a 3 vezes por dia e que devia ser tomado, de preferência, no início das principais refeições, devendo o conteúdo das ampolas ser diluído num pouco de água, sendo que a duração de um ciclo de tratamento não deveria ser inferior a três semanas^{11, 12, 13}.

4. Conclusões

Concluindo, com a realização do estágio curricular em farmácia comunitária, pude comprovar que o farmacêutico comunitário exerce um papel de grande importância na comunidade, uma vez que é responsável por aconselhar e educar os utentes em relação ao uso racional dos medicamentos. Desta forma, o farmacêutico é capaz de avaliar a medicação prescrita, identificar possíveis reações adversas e interações medicamentosas e ainda tem competências para realizar ações relacionadas com a prevenção e tratamento de patologias importantes como a diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e outras condições crónicas.

Por outro lado, consegui confirmar que a farmácia comunitária é, realmente, um local de grande proximidade e confiança para a sociedade, sendo o primeiro local onde grande parte da população recorre em busca de respostas relativas às suas necessidades de saúde, especialmente em casos de pequenos problemas ou emergências que ocorrem fora do horário de funcionamento das clínicas e hospitais.

Em resumo, o farmacêutico comunitário é preponderante na melhoria da qualidade de vida da comunidade, uma vez que garante a promoção da saúde pública e o bem-estar dos utentes.

5. Bibliografia

1. GLINTT - Sifarma [Consultado a 15 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
2. Fundação Francisco Manuel dos Santos - Número de Farmácias em Portugal [Consultado a 15 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://www.pordata.pt/portugal/farmacias+numero-153>
3. WINPHAR - Sobre o Winphar [Consultado a 15 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://www.winphar.pt/sobre-winphar>
4. INFARMED - Resumo das características do medicamento Broncoliber Xarope. 2016. [Consultado a 10 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Panadol Gripus, atual. 2023. [Consultado a 10 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Canesten creme. 2022. [Consultado a 30 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Gyno-Pevaryl. 2022. [Consultado a 30 de abril de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. Grupo Italfarmaco - Atyflor. [Consultado a 21 de maio de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.atyflor.pt>
9. Jaba Recordati - Bi-Oral Suero. [Consultado a 21 de maio de 2023] Disponível em na Internet: <https://www.jaba-recordati.pt/pt/produtos-farmaceuticos/suplementos-alimentares/bi-oral-suero-morango>
10. LIERAC - Gel-creme Supra Radiance. [Consultado a 21 de maio de 2023] Disponível na Internet: <https://pt.lierac.com/p/II10036a25010-supra-radiance-gel-creme-renovador-anti-ox-supra-radiance-50ml>

11. INFARMED - Resumo das características do medicamento Sargenor. 2022. [Consultado a 30 de maio de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

12. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Asparten. 2005. [Consultado a 30 de maio de 2023] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

13. Angelini Pharma - Primus. [Consultado a 30 de maio de 2023] Disponível na Internet: <https://www.angelinipharma.pt/pipeline/todos-os-produtos/primus>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Grupo Tecnimede - Atlantic Pharma



Orientação: Doutora Raquel Sobral Sequeira

Lista de siglas e acrónimos

GTM – Grupo Tecnimede

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Universidade de Coimbra para além de incluir o estágio obrigatório em Farmácia Comunitária, permite a realização de um estágio adicional em diferentes áreas farmacêuticas. Assim, os alunos contam com a possibilidade de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica, Farmácia Hospitalar, Análises Clínicas ou outras áreas.

Neste sentido, o presente relatório tem como objetivo descrever e analisar o estágio curricular que realizei em Indústria Farmacêutica, especificamente na Atlantic Pharma. A Atlantic Pharma é uma das fábricas pertencentes ao Grupo Tecnimede (GTM) e está localizada na Abrunheira, no concelho de Sintra. Desta forma, tive a oportunidade de integrar na equipa do Controlo de Qualidade da fábrica, mais concretamente, no laboratório de Microbiologia. O período de estágio decorreu entre os dias 2 de maio e 28 de julho sob a orientação da Doutora Raquel Sobral e tutoria da Doutora Marina Fonseca.

A escolha pelo GTM foi devido ao facto de esta ser uma das mais reconhecidas indústrias farmacêuticas em Portugal, com uma vasta experiência no mercado e um extenso portefólio de medicamentos inovadores e medicamentos genéricos.

I.1. Grupo Tecnimede

O GTM surgiu em 1980 e apresenta-se como um conjunto de empresas farmacêuticas, cuja atividade abrange todo o ciclo do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento até à produção e comercialização¹. Desta forma, o GTM tem presença direta em Portugal, Marrocos, Espanha, Itália, Colômbia e Brasil e parcerias em mais de 100 países, possuindo fábricas em Portugal (Atlantic Pharma) e Marrocos (Atlas Pharma)².

Assim, o GTM é constituído por:

- **Tecnimede®**, sendo a primeira empresa que surgiu e que deu o nome de GTM em 1980, responsável pela comercialização dos medicamentos inovadores³.
- **Tender & Hospital Business**, sendo a unidade do GTM responsável pela comercialização de todos os produtos a nível hospitalar com foco nas áreas terapêuticas de oncologia e antirretrovirais⁴.

➤ **Tecnigen®**, sendo uma empresa de genéricos 100% portuguesa que resulta da união da Farmoz® e Pentafarma®. O portefólio da Tecnigen® inclui medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares e dermocosméticos⁵.

➤ **Tecnimede Consumer Healthcare**, sendo a unidade do GTM que se dedica à comercialização de produtos não sujeitos a receita médica, incluindo medicamentos de venda livre, dispositivos médicos, suplementos alimentares e cosméticos⁶.

I.2. Laboratório de Microbiologia - Atlantic Pharma

O laboratório de Microbiologia localiza-se na área do Controlo de Qualidade da Atlantic Pharma, sendo esta a fábrica que se situa ao lado do edifício principal do GTM.

No laboratório de Microbiologia foram-me atribuídas diversas tarefas enquanto estagiária, nomeadamente a recolha de água purificada em vários pontos da fábrica e sua respetiva análise físico-química e microbiológica; lavagem do material e preparação do mesmo para posterior esterilização e a validação de um novo equipamento de filtração utilizando microrganismos vivos, nomeadamente *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella* e *Candida albicans*., sendo obrigatório registar diariamente em cadernos de laboratório tudo o que fora realizado ao longo do dia.

O aparelho que tive oportunidade de validar é utilizado para a filtração de produtos (fármacos) e é designado Milliflex Oasis® *filtration pump*. Este equipamento veio substituir um outro com a mesma função, contudo, o Milliflex Oasis® apresenta a vantagem de ter duas cabeças de filtração enquanto o Milliflex® *plus pump* contém apenas uma, tendo o primeiro uma rentabilidade muito maior.

Assim sendo, a elaboração do presente relatório de estágio é apresentada sob a forma de uma análise SWOT, sendo este um método estratégico de avaliação, identificando os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) relativos ao meu desempenho durante o período de estágio.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos fortes

2.1.1. Organização e gestão das tarefas

Um dos pontos fortes que atribuo ao meu desempenho durante o período de estágio, foi a minha capacidade de organização e gestão das várias tarefas que me foram concedidas. Neste sentido, geria o meu tempo de forma a conseguir concretizar todas as responsabilidades relativas à recolha e análise de água purificada na parte da manhã e da parte da tarde executava o necessário para a validação do novo aparelho e procedia à escrita de tudo o que fizera durante o dia. Desta forma, conferia prioridade aos deveres que requeriam mais tempo a serem finalizados de modo a concluir todas as tarefas dentro do prazo desejado.

2.1.2. Proatividade

Outro ponto forte que consigo destacar no meu desempenho durante o estágio foi a minha proatividade perante a realização de certas tarefas. Neste sentido, após o término de todas as responsabilidades que me competiam, mostrava iniciativa em ajudar a concluir outros trabalhos para os quais estava qualificada e que exigiam mais tempo a serem finalizados, de forma a ajudar as analistas do laboratório a concluir os objetivos do dia. Alguns destes trabalhos incluíam a lavagem de material de laboratório e sua preparação para esterilização, medição de pH de meios de cultura preparados em laboratório, a escrita em grandes quantidades de placas de Petri, entre outros.

2.1.3. Integração e espírito de equipa

Um outro aspeto que considerei bastante positivo no decorrer do estágio foi a rápida capacidade em integrar-me na equipa do Controlo de Qualidade da Atlantic Pharma. Com o passar do tempo consegui relacionar-me bastante bem com os profissionais que trabalhavam na área, o que me permitiu melhorar as minhas competências laboratoriais, uma vez que confiava nos analistas e solicitava ajuda no esclarecimento de dúvidas sempre que sentia necessidade. Para além disso, procurava sempre colaborar de forma positiva para o bom funcionamento do laboratório, prestando auxílio no que fosse necessário.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Prática laboratorial

A capacidade limitada em realizar alguns procedimentos laboratoriais apresentou-se como um ponto fraco no meu desempenho no estágio. Neste sentido, no início do estágio demonstrei pouca segurança na prática de certas atividades laboratoriais, resultando em pequenos erros nos processos e em alguns resultados inconsistentes. Contudo, no decorrer do estágio fui desenvolvendo cada vez mais competências laboratoriais e adquirindo mais confiança na execução das tarefas, de modo a conquistar resultados corretos e congruentes.

2.2.2. Aplicação de conhecimentos teóricos em prática

A dificuldade em aplicar conhecimentos teóricos prévios na prática laboratorial também constitui um ponto fraco ao longo do estágio. Assim, no início do estágio enfrentei algumas adversidades a compreender o significado de certos termos técnicos e procedimentos a que estes estavam associados, o que me levou a ter dificuldades em acompanhar o ritmo de trabalho que o laboratório exigia. Deste modo, algumas destas dificuldades incluíram a associação de certas siglas e designações aos respetivos procedimentos, equipamentos, meios de cultura e outros materiais que eram utilizados diariamente no laboratório.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações

O GTM oferece aos seus novos colaboradores a oportunidade de participar em formações relativas a diferentes temas dentro da indústria farmacêutica, consoante a área em que exercem profissão. A realização destas formações são de extrema importância, pois garantem que os colaboradores iniciem a sua atividade profissional com capacidade de desempenhar as suas funções de maneira segura e eficiente.

Neste sentido, durante o período de estágio na Atlantic Pharma tive a oportunidade de assistir a algumas formações, nomeadamente sobre Boas Práticas de Fabrico, Higiene e segurança no trabalho e sobre *Kaizen*.

2.3.1.1. Ambiente, Segurança e Higiene no Trabalho

A primeira formação que tive oportunidade de assistir foi acerca de ambiente, segurança e higiene no trabalho. Desta forma, poder assistir a esta formação foi uma mais-valia, pois através do conhecimento teórico adquirido na mesma, consegui colocar em prática ações para garantir a saúde individual e coletiva, prevenir acidentes, minimizar riscos de contaminação e garantir a qualidade dos produtos fabricados na fábrica.

Assim, os conhecimentos adquiridos nesta formação podem ser bastante proveitosos, uma vez que a certificação nesta área se apresenta como uma vantagem competitiva, abrindo portas para futuras oportunidades de emprego, pois demonstra o cumprimento de normas e regulamentos nacionais e internacionais.

2.3.1.2. Boas Práticas de Fabrico

A segunda formação que pude assistir durante o período de estágio foi relativa às Boas Práticas de Fabrico, que se assumem como uma componente da garantia da qualidade, assegurando que os medicamentos são produzidos, importados e controlados de forma consistente, de acordo com normas de qualidade⁷.

Assim, através da formação, adquiri conhecimentos necessários para cumprir com os requisitos regulamentares e com os padrões de qualidade exigidos pela indústria, colocando-os em prática. Desta forma, a formação permitiu a atualização face aos avanços regulamentares, preparando-me para um bom desempenho profissional, conduzindo, por um lado, ao sucesso consistente dos resultados de trabalho e, por outro, à proteção da saúde dos trabalhadores.

2.3.1.3. KAIZEN™

A terceira formação que tive oportunidade de assistir foi apresentada por profissionais da Kaizen™ Institute. Kaizen™ está relacionada com a melhoria contínua e é reconhecida mundialmente como um pilar de estratégia competitiva nas organizações⁸, sendo que a Atlantic Pharma não é exceção. Desta forma, a formação focou-se na implementação de uma das metodologias da KAIZEN™, com o objetivo de melhorar a organização e gestão de um armazém da fábrica pertencente à equipa do controlo de qualidade.

Neste sentido, o sistema colocado em prática baseou-se na metodologia dos 5S que consiste em: triar (Seiri), organizar (Seiton), limpar (Seiso), normalizar (Seiketsu) e sustentar (Shitsuke)⁹. Deste modo, poder assistir à formação foi uma mais-valia na medida em que me possibilitou colocar em prática todos os conhecimentos teóricos conquistados na mesma, desde a identificação e gestão de desperdícios até à promoção do espírito de equipa. Com isto, adquiri maiores conhecimentos sobre gestão organizacional e desenvolvi uma mentalidade de constante melhoria, que poderá ser crucial para me destacar em ambientes profissionais competitivos e dinâmicos.

2.3.2. Manuseamento de microrganismos

Outro aspeto que considerei ser uma grande oportunidade no estágio foi a possibilidade de realizar ensaios laboratoriais com microrganismos vivos. Devido à virulência das espécies e ao risco de contaminação individual e do meio ambiente, muitos locais de emprego só permitem que pessoas especializadas trabalhem manualmente com microrganismos. No entanto, a equipa do laboratório de microbiologia da Atlantic Pharma depositou confiança no meu trabalho, na medida em que me permitiram trabalhar com microrganismos vivos, o que tornou o estágio bastante mais interessante e enriquecedor, aumentando o meu leque de competências laboratoriais. Para além disso, esta experiência pode vir a ser útil em diferentes contextos profissionais, permitindo uma maior versatilidade e adaptabilidade no mercado de trabalho.

2.3.3. Validação de um novo equipamento

A validação de um novo equipamento constituiu a atividade mais desafiante e que requereu mais tempo e cuidado durante o período de estágio. Assim, este desafio foi uma excelente oportunidade de crescimento, aprendizagem e desenvolvimento de competências técnicas, uma vez que envolveu um processo rigoroso de verificação da capacidade do aparelho em realizar as suas funções de maneira precisa e confiável. Desta forma, fui capaz de executar e analisar testes, garantindo que o Milliflex Oasis[®] funcionasse corretamente e em condições específicas. Para além disto, com o processo de validação do aparelho desenvolvi capacidades de organização, atenção ao detalhe e de solução de problemas, que são altamente valorizadas em qualquer carreira profissional e que podem abrir portas para oportunidades futuras de emprego.

2.3.4. Conhecimento de todos os pontos da fábrica

Durante os três meses de estágio na Atlantic Pharma tive a oportunidade de conhecer integralmente todas as instalações da mesma, devido à colheita diária de água purificada em diferentes pontos da fábrica, incluindo salas de produção, salas de lavagem, salas de amostragem e laboratórios de química e microbiologia.

Assim, o conhecimento de todas as instalações da fábrica permitiu-me observar todo o ciclo de produção dos medicamentos e compreender como todas as etapas envolvidas estão interligadas, desde o armazém onde são armazenadas as matérias-primas, passando pela área de produção e controlo de qualidade, até ao local onde são embalados os produtos finais. Para além disso, ao percorrer a fábrica diariamente adquiri conhecimentos sobre alguns instrumentos utilizados na produção, incluindo máquinas de mistura, encapsulamento e revestimento.

Em conclusão, a visita diária às instalações da Atlantic Pharma criou uma base sólida para futuras oportunidades de carreira na indústria farmacêutica, uma vez que adquiri conhecimentos que se destacam e que me podem tornar numa candidata mais qualificada para futuras oportunidades de emprego.

2.4. Ameaças

2.4.1. Dependência de fornecedores externos

Uma das ameaças que identifiquei ao longo do período de estágio foi a dependência que a equipa do laboratório de microbiologia tinha de fornecedores externos de materiais que são cruciais para a manter a dinâmica de trabalho.

Por esta razão, certas tarefas ficavam pendentes durante algum tempo devido à demora da entrega de materiais essenciais. Assim, algumas funções pelas quais era responsável eram adiadas, atrasando o desenvolvimento de competências relacionadas com esses trabalhos. Por outro lado, a falta de certos materiais criava a necessidade de utilizar outros que desempenhassem a mesma finalidade, no entanto, estes acabavam por não ser tão rentáveis, o que podia comprometer a qualidade dos resultados dos ensaios.

2.4.2. Divisão de tarefas

A necessidade de dividir tarefas com outra estudante estagiária durante dois meses, também constituiu uma ameaça à progressão das minhas capacidades. Neste sentido, este cenário acabou por limitar o ritmo de progresso das minhas aptidões laboratoriais, uma vez que apenas metade das tarefas, para as quais ambas as estagiárias estavam aptas, eram da minha responsabilidade.

Por outro lado, como as tarefas eram distribuídas quantitativamente de igual forma pelas duas estagiárias, o trabalho ficava concluído muito mais rapidamente, criando uma escassez de novas atividades para executar, acompanhada pela diminuição de produtividade, prejudicando a imagem e o progresso no estágio.

3. Conclusões

A realização de um estágio curricular adicional pode abrir horizontes, uma vez que proporciona uma formação mais completa ao estudante e prepara-o para desafios na prática farmacêutica. Para além disso, pode ajudar o estudante a identificar as suas capacidades e preferências dentro da profissão farmacêutica, facilitando a escolha de futuras especializações ou áreas de emprego.

Neste sentido, a realização do estágio curricular em Indústria Farmacêutica é uma excelente oportunidade, pois permite aos estudantes compreender todo o ciclo de desenvolvimento e produção dos medicamentos, bem como as boas práticas de fabrico e controlo de qualidade que regulam esses processos. Para além disso, é a oportunidade ideal para adquirir conhecimentos sobre toda a regulamentação do setor.

4. Bibliografia

1. Grupo Tecnimede - Sobre nós [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/sobre-nos>
2. Grupo Tecnimede - Tecnimede no mundo [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/tecnimede-no-mundo>
3. Grupo Tecnimede - Tecnimede [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/tecnimede>
4. Grupo Tecnimede - Tender Hospital Business [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/tender-hospital-business>
5. Grupo Tecnimede - Tecnigen [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt-pt/tecnigen>
6. Grupo Tecnimede - Consumer Healthcare [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/en/tecnimede-consumer-healthcare>
7. Grupo Tecnimede - Boas Práticas de Fabrico. 2023 [Consultado a 15 de julho de 2023]. Material concedido pela empresa, Sintra, Portugal
8. KAIZEN™ Institute - Definição [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível na Internet: https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#definition_kaizen
9. KAIZEN™ Institute - Glossário [Consultado a 15 de julho de 2023]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#glossary>

Parte III

Monografia

Uso da Fitoterapia na prevenção e controlo dos
sintomas associados à Doença de Parkinson



Orientação: Professor Doutor António Paranhos

Resumo

A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa caracterizada por sintomas motores e não motores que impactam significativamente a qualidade de vida dos doentes. As terapêuticas convencionais direcionadas à doença apresentam, muitas vezes, limitações no controlo dos sintomas e podem estar associadas a efeitos adversos. Por esta razão, tem sido verificado um interesse crescente em explorar alternativas complementares, especialmente o uso da fitoterapia no controlo da progressão da doença.

A presente monografia tem como objetivo descrever os possíveis benefícios da utilização de plantas medicinais na prevenção e controlo dos sintomas da doença de Parkinson, bem como as interações medicamentosas que possam ocorrer entre as plantas e fármacos usuais. A pesquisa envolveu uma revisão da literatura, incluindo estudos clínicos e pré-clínicos que evidenciam potenciais propriedades neuroprotetoras e antioxidantes de cinco plantas medicinais: *Mucuna pruriens*, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri* e *Withania somnifera*.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Fitoterapia, Plantas medicinais, Neuroproteção, Antioxidantes, Revisão da literatura, *Mucuna pruriens*, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri*, *Withania somnifera*

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease characterized by motor and non-motor symptoms that significantly impact patients' quality of life. Conventional therapies for the disease often have limitations in controlling symptoms and can be associated with adverse effects. For this reason, there has been growing interest in exploring complementary alternatives, especially the use of phytotherapy to control the progression of the disease.

This monograph aims to describe the possible benefits of using medicinal plants to prevent and control the symptoms of Parkinson's disease, as well as the possible drug interactions that may occur between plants and usual drugs. The research involved a literature review, including clinical and pre-clinical studies showing the potential neuroprotective and antioxidant properties of five medicinal plants: *Mucuna pruriens*, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri* and *Withania somnifera*.

Keywords: Parkinson's disease, Phytotherapy, Medicinal plants, Neuroprotection, Antioxidant, Literature review, *Mucuna pruriens*, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri*, *Withania somnifera*

Lista de siglas e acrónimos

- ATP-** Adenosina trifosfato
- BHE-** Barreira hematoencefálica
- BM-** *Bacopa monnieri*
- CL-** *Curcuma longa*
- COMT-** Catecol-O-Metiltransferase
- DA-** Dopamina
- DDCI-** Inibidores da descarboxilase de aminoácidos
- DP-** Doença de Parkinson
- EMA-** Agência Europeia do Medicamento
- ERO-** Espécies reativas de oxigénio
- EGB-** Extrato de *Ginkgo biloba*
- EWS-** Extrato da raiz de *Withania somnifera*
- GABA-** Ácido gama-aminobutírico
- GB-** *Ginkgo biloba*
- GSH-PX-** Glutathiona peroxidase
- ICOMT-** Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase
- IMAO-** Inibidores da monoamina oxidase
- LD-** Levodopa
- LPS-** Lipopolissacarídeo
- MAO-** Monoamina oxidase
- MDA-** Malondealdeído
- MDMA-** 3,4-metilenodioximetanfetamina
- MP-** *Mucuna pruriens*
- MPTP-** 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- SN-** Substância *nigra*
- SNC-** Sistema nervoso central
- SOD-** Superóxido dismutase
- TDA-** Transportadores da dopamina
- TH-** Tirosina hidroxilase
- TNF-a-** Fator de necrose tumoral alfa
- WS-** *Withania somnifera*

I. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, afetando milhões de pessoas mundialmente¹. A sua prevalência aumenta com a idade, é mais comum nos homens do que nas mulheres e é raro ser diagnosticada antes dos 50 anos de idade^{2, 3}.

A DP foi descrita pela primeira vez em 1817 pelo neurologista James Parkinson e caracteriza-se como uma doença neurodegenerativa crônica irreversível que afeta o sistema nervoso central (SNC), resultante da diminuição de uma substância química denominada dopamina (DA), devido à morte das células cerebrais que a produzem, mais conhecidos como neurónios dopaminérgicos^{3, 4}. A sintomatologia mais comum da DP inclui tremores, rigidez muscular e bradicinesia, que se agravam ao longo do tempo. No entanto, também podem estar associados à doença problemas na fala e na deglutição, alterações do sono, depressão e problemas intestinais e/ou urinários⁵.

Atualmente, não existe cura para a DP, no entanto, os sintomas podem ser controlados ao retardar a neurodegeneração e evolução da doença, fornecendo ao doente uma melhor qualidade de vida durante mais tempo⁶.

Contudo, os fármacos utilizados na terapêutica convencional da DP nem sempre são eficazes no controlo de todos os sintomas e, ademais, estão associados a efeitos adversos indesejados⁷. Por esta razão, existe uma necessidade de averiguar abordagens complementares que possam ajudar na prevenção e controlo dos sintomas da doença⁸.

Neste sentido, a fitoterapia tem sido um objeto de interesse crescente, devido às potenciais propriedades terapêuticas das plantas medicinais. A fitoterapia é utilizada há milhares de anos em diferentes culturas do mundo e baseia-se na utilização de plantas medicinais e os seus respetivos extratos com o objetivo de controlar ou prevenir problemas de saúde de forma natural. Assim, o uso de compostos naturais apresenta-se muitas vezes como uma opção promissora em algumas patologias, quer como complementar à terapêutica farmacológica, quer como alternativa à mesma^{9, 10, 11}.

Deste modo, ***Mucuna pruriens*** (MP), ***Ginkgo biloba*** (GB), ***Curcuma longa*** (CL), ***Bacopa monnieri*** (BM) e ***Withania somnifera*** (WS) já revelaram apresentar propriedades neuroprotetoras e antioxidantes com possíveis benefícios em controlar a progressão da DP e os sintomas a esta associados¹².

2. Fisiopatologia e sintomatologia da Doença de Parkinson

A substância *nigra* (SN) é uma região do cérebro que pode ser dividida em 2 porções: *pars compacta* e *pars reticular*. A SN *pars compacta* é constituída por neurónios que utilizam como neurotransmissor a DA, projetando as suas fibras nervosas no corpo estriado, formando o mesmo. Já a SN *pars reticular* tem uma conexão preferencial ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA)¹³.

Assim, a perda lenta e progressiva de neurónios dopaminérgicos representa a base da fisiopatologia da DP. Existe um défice no transporte de DA até ao corpo estriado, uma vez que não ocorre a projeção das fibras nervosas dos neurónios dopaminérgicos no mesmo. Sendo a DA o neurotransmissor que regula os movimentos, assiste-se, por consequência, a uma progressiva desregulação motora nos doentes^{14, 15, 16}.

Para além disso, existem ainda referências que sugerem que os neurónios colinérgicos também podem estar associados à DP, uma vez que a DA inibe a libertação da acetilcolina no estriado. Portanto, existindo um défice de DA, observa-se uma hiperatividade dos neurónios colinérgicos^{14, 15}.

Em relação à sintomatologia da DP, esta pode ser dividida em sintomatologia motora e não motora. A sintomatologia motora apresenta-se com bradicinesia, hipocinesia, tremores em repouso e rigidez muscular, enquanto a sintomatologia não motora pode incluir alterações comportamentais do sono, distúrbios cognitivos e psiquiátricos, hiposmia e anosmia e transtornos gastrointestinais como a obstipação constante^{14, 15}.

Neste sentido, a bradicinesia caracteriza-se pela velocidade reduzida dos movimentos, enquanto a hipocinesia se caracteriza pela curta amplitude dos mesmos, pelo que indivíduos com DP apresentam movimentos lentos e de pequena amplitude. Por outro lado, a hiposmia define-se pela perda parcial do olfato, enquanto a anosmia refere-se à perda completa do olfato^{14, 17, 18}.

3. Processos bioquímicos responsáveis pela Doença de Parkinson

A principal causa da perda de neurónios dopaminérgicos na DP ainda é desconhecida, no entanto, investigações científicas sugerem que a combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, podem estar associados a essa perda¹⁹.

Ainda assim, após a realização de vários estudos, identificaram-se algumas alterações bioquímicas relacionadas com a evolução da doença, tais como: agregação proteica, disfunções mitocondriais, neuroinflamação, stress oxidativo e alterações genéticas¹⁴.

3.1. Agregação proteica

Em 1912 os corpos de inclusão como sinal de DP foram descritos pela primeira vez por Fritz Heinrich Jacob Lewy, designando-os, por essa razão, Corpos de Lewy. Atualmente, sabe-se que a deposição anormal dos mesmos na SN *pars compacta* contribui significativamente para a progressão da doença²⁰.

Os corpos de Lewy são constituídos por agregados filamentosos de alfa-sinucleína, sendo esta uma proteína com grande expressão no SNC. Estes agregados podem ser consequência da mutação do gene que codifica a proteína em questão, causando alterações conformacionais e consequente agregação da mesma²¹.

Embora a função fisiológica de alfa-sinucleína ainda não seja completamente compreendida, sabe-se que esta pode ser importante na regulação e libertação de neurotransmissores nas sinapses entre os neurónios²². No entanto, sugere-se que os níveis suprafisiológicos da proteína e consequente processo de agregação, promovem um aumento da disfunção mitocondrial e do stress oxidativo nas células neuronais dopaminérgicas²³.

3.2. Stress Oxidativo

O processo de oxidação e redução ocorre em cada tipo de célula do organismo, conduzindo à formação de espécies reativas de oxigénio (ERO) que são subprodutos naturais provenientes do metabolismo celular que ocorre nas mitocôndrias. Assim, o stress oxidativo caracteriza-se como um desequilíbrio entre a produção das ERO e a capacidade do organismo em eliminá-las, conduzindo ao excesso das mesmas²⁴.

Deste modo, a acumulação de ERO pode resultar numa menor densidade mitocondrial, menor produção de energia, destruição de macromoléculas e eventual morte celular, nomeadamente das células neuronais dopaminérgicas²⁴.

O stress oxidativo pode ser provocado por diversos fatores, no entanto, no caso de doentes com DP acredita-se que este processo se deva, principalmente, à disfunção mitocondrial e ao défice de níveis de moléculas antioxidantes, como a glutatona e a superóxido dismutase (SOD), que controlam os níveis de ERO nas células²⁵.

3.3. Disfunção mitocondrial

A mitocôndria é um organelo celular bastante importante na produção de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), na eliminação de ERO e no controlo da morte celular programada. Por esta razão, quando ocorre qualquer alteração nas mitocôndrias, os mecanismos pelos quais são responsáveis ficam comprometidos, conduzindo a alterações no metabolismo das células e à apoptose das mesmas²⁶.

Neste sentido, as primeiras evidências de disfunção mitocondrial foram observadas num grupo de toxicodependentes expostos acidentalmente a uma toxina ambiental designada 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). A MPTP atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) e é convertida no seu metabolito ativo. Este é internalizado pelos neurónios dopaminérgicos através dos transportadores de dopamina (TDA) e acumula-se na mitocôndria, interrompendo o transporte de eletrões. Desta forma, o metabolito ativo tóxico conduziu ao aumento de produção de ERO, à diminuição da produção de ATP e a danos celulares associados ao desencadeamento das vias de sinalização que promovem a morte celular por apoptose²⁷.

Para além disso, mutações nos genes mitocondriais PARK2 e PINK-1 também podem estar associados à disfunção mitocondrial observada na DP, criando deficiências nas mitocôndrias e nos processos de destruição das mesmas. Assim, o gene PARK2 codifica a proteína *Parkin* que, por sua vez, tem um papel fulcral na degradação e reparação de mitocôndrias danificadas, enquanto o gene PINK-1 codifica a proteína PINK-1 que se acumula na membrana externa mitocondrial. Deste modo, PINK-1 atua em conjunto com a *Parkin*, permitindo a translocação da mesma para dentro da mitocôndria e, conseqüente, destruição ou reparação de mitocôndrias disfuncionais²⁸.

3.4. Neuroinflamação

A neuroinflamação é mediada pela microglia e pode estar relacionada com a perda de neurónios dopaminérgicos na DP. Assim, a microglia encontra-se em estado de repouso em condições fisiológicas, no entanto, é ativada em certas condições patológicas, tal como a agregação de alfa-sinucleína²⁹.

Perante este cenário, a microglia ativa produz e liberta substâncias pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ERO. Assim, este processo inflamatório contribui para exacerbação da DP provocando dano e conseqüente apoptose celular, acelerando o processo de degeneração dopaminérgica da doença²⁹.

4. Terapêuticas Farmacológicas na Doença de Parkinson

A DP é uma das várias doenças crónicas que ainda não tem cura, no entanto, existem terapêuticas que atuam no sentido de restabelecer os níveis de DA no cérebro dos doentes e, dessa forma, aliviar a sintomatologia motora⁶.

Por outro lado, os sintomas não motores são resistentes a esta terapêutica e podem até ser intensificados. Por essa razão, muitas vezes é associada uma terapêutica com antidepressivos, antipsicóticos e fármacos para o declínio cognitivo¹⁵.

4.1. Fármacos Anticolinérgicos

Nesta classe de fármacos podemos incluir o **biperideno**, o **tri-hexifenidilo**, **benzotropina**, **cicrimina** e **prociclidina**. Estes são antagonistas não seletivos dos recetores colinérgicos muscarínicos e têm como mecanismo de ação o bloqueio da hiperatividade dos neurónios colinérgicos¹⁵.

A terapêutica com fármacos anticolinérgicos é utilizada em formas precoces da DP ou em associação com a levodopa (LD), melhorando o tremor e a rigidez muscular dos doentes, no entanto não apresenta efeitos sobre a bradicinesia¹⁵.

Apesar dos efeitos positivos destes fármacos, alguns deles, nomeadamente o biperideno, o tri-hexifenidilo e a benzotropina, podem provocar reações adversas como confusão mental, taquicardia, hipertensão, vômitos, obstipação, retenção urinária, fraqueza muscular, impotência sexual, entre outros¹⁵.

4.2. Fármacos Dopaminomiméticos

Os fármacos **dopaminomiméticos** são comumente utilizados na terapêutica da DP, incluindo: **antiglutamatergicos**; **agonistas da DA**; e **precursores da DA** (LD, por exemplo) em associação com **inibidores da descarboxilase dos aminoácidos (DDCI)**, **inibidores seletivos da monoamina oxidase (IMAO) tipo B** ou até **inibidores da catecol-O-metiltransferase (ICOMT)**¹⁵.

4.2.1. Levodopa + Inibidores da Descarboxilase dos aminoácidos

A L-tirosina é convertida em LD na periferia pela enzima tirosina hidroxilase (TH). Em situações normais, a LD atravessa a BHE e quando atinge o estriado é descarboxilada em DA nos neurónios. No entanto, parte da LD que chega à BHE pode ser descarboxilada em DA na periferia, sendo que esta última não é capaz de atravessar a BHE. Com isto, a **benserazida** e a **carbiodopa** são fármacos inibidores da enzima descarboxilase que transforma a LD em DA na periferia. Assim, estes evitam a degradação precoce da LD, aumentando os níveis da mesma que atravessam a BHE e, conseqüentemente, aumentando os níveis de DA a nível central (Figura 1)¹⁵.

4.2.2. Levodopa + Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase

Os fármacos ICOMT, nomeadamente a **entacapona** e a **tolcapona**, inibem a degradação da LD à periferia, aumentando igualmente os níveis de LD que atravessam a BHE e os níveis de DA que chegam a nível central. (Figura 1)¹⁵.

4.2.3. Levodopa + Inibidores da Monoamina oxidase tipo B

Os fármacos IMAO tipo B, incluindo a **selegilina** e a **rasagilina**, inibem a degradação da DA no estriado pela enzima monoamina oxidase (MAO) tipo B, potenciando a ação do neurotransmissor a nível central. (Figura 1)¹⁵.

4.2.4 Levodopa + Amantadina

Os fármacos **antiglutamatergicos**, nomeadamente a **amantadina**, aumentam a síntese e a libertação de DA nos terminais dos neurónios e inibem a sua recaptação neuronal¹⁵.

4.2.5. Agonistas dos recetores da Dopamina

Nesta classe de fármacos podemos incluir a **bromocriptina**, a **pergolida** (pouco usada, pois é dos fármacos mais antigos), o **pramimexol**, a **apomorfina** (usada em doentes com flutuações na resposta à LD) e o **rotigotina** (usado em fases iniciais da doença) que atuam diretamente nos recetores pós-sinápticos da DA, aumentando a sua libertação no estriado (Figura 1). Estes fármacos apresentam a vantagem de não originarem discinesias, que se caracterizam por movimentos involuntários de contorção, e flutuações no estado clínico de hipocinesia e rigidez provocados pela LD, para além de terem maior duração de ação que a mesma. No entanto, têm pior tolerabilidade, provocando efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e distúrbios mentais¹⁵.

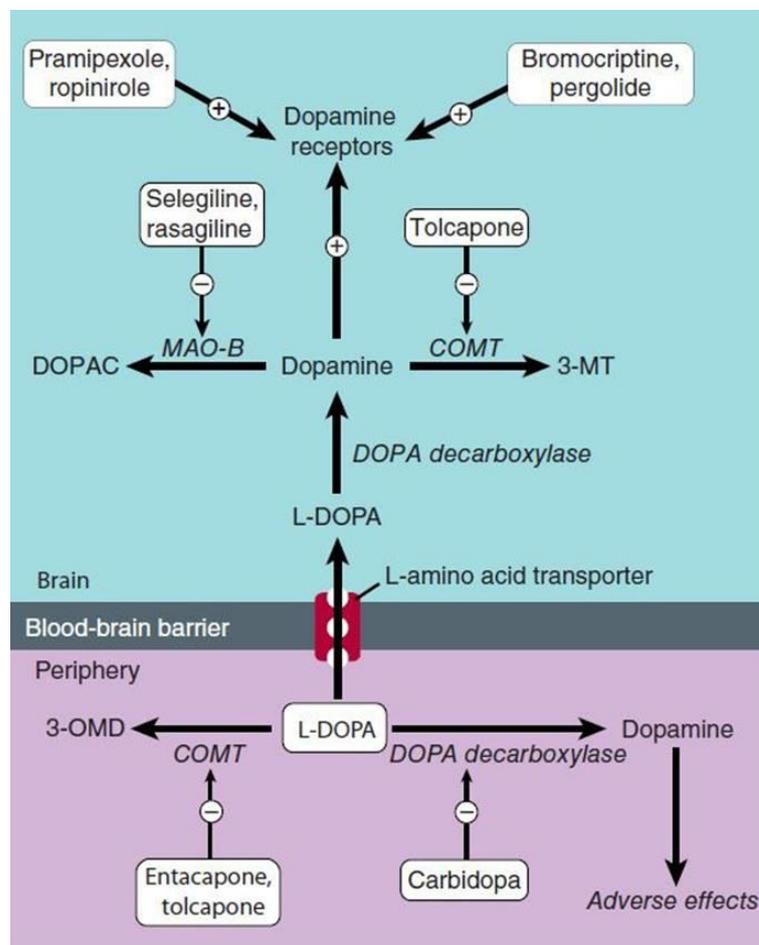


Figura 1 – Alvos e locais de ação dos diferentes fármacos utilizados na terapêutica farmacológica da DP
(Retirado de¹⁵)

5. Plantas medicinais com potenciais benefícios na Doença de Parkinson

5.1. *Mucuna pruriens* (L.) DC.

Mucuna pruriens (Figura 2), mais conhecida como Feijão da Flórida ou Feijão de Veludo, pertence à família Fabaceae e é uma leguminosa nativa da Índia e China, atualmente espalhada por várias regiões tropicais e subtropicais do mundo³⁰.

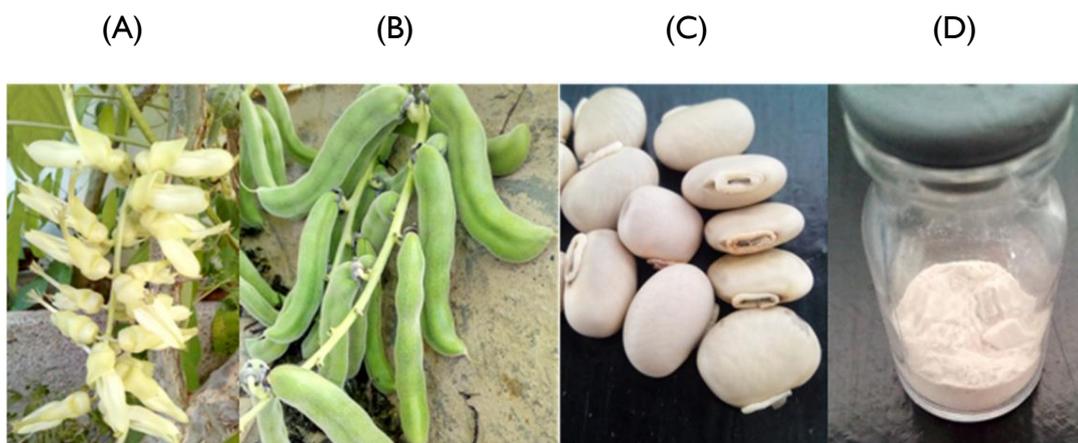


Figura 2 – Diferentes órgãos e estados fisiológicos de MP: (A) flores, (B) vagem, (C) sementes maduras e (D) extrato de pó das sementes. (Retirado de³¹)

Apesar da enorme variedade de compostos bioativos de MP, a LD, em conjunto com o ácido gálico e a glutatona presentes nas sementes da planta, são os principais responsáveis pelos potenciais efeitos positivos em doentes com DP³².

Assim, por meio de vários estudos, MP já demonstrou apresentar propriedades que podem vir a ser benéficas no controlo dos processos associados à fisiopatologia da DP. A planta revelou aumentar significativamente níveis endógenos de LD e DA na SN, para além de reduzir o risco de aparecimento de discinesias provocadas por fármacos como a LD. Por outro lado, MP mostrou conferir proteção aos neurónios dopaminérgicos ao diminuir a expressão de substâncias inflamatórias e ao atenuar o stress oxidativo, promovendo efeitos positivos sobre a disfunção mitocondrial. Por último, observou-se um aumento da expressão de TH e ainda a melhoria da função locomotora em modelos animais administrados com extrato de MP^{33, 34, 35}.

Neste sentido, Cilia e colaboradores³⁶ investigaram a eficácia e a segurança da administração de um extrato de pó proveniente das sementes de MP, com o objetivo de perceber se a planta podia, eventualmente, ser utilizada como uma alternativa a LD para indivíduos sem recursos financeiros para suportar uma terapia a longo prazo com esse fármaco. Desta forma, 18 doentes foram sujeitos a 6 terapêuticas diferentes durante 6 dias consecutivos: (Dia 1) comprimidos de levodopa e benserazida (100mg/25mg) (Dia 2) alta dose de extrato (LD a 17,5 mg/Kg); (Dia 3) baixa dose de extrato (LD a 12,5 mg/Kg); (Dia 4) levodopa produzida industrialmente (LD a 17,5 mg/Kg), (Dia 5) extrato em conjunto com benserazida (LD a 3,5 mg/Kg) e (Dia 6) placebo.

Os resultados deste estudo mostraram que, quando comparadas com a terapêutica convencional levodopa+benserazida, a baixa dose do extrato de MP desencadeou uma avaliação motora semelhante, com algumas discinesias e efeitos adversos, enquanto a alta dose do extrato induziu uma melhor resposta motora com menos perturbações no movimento muscular e com maior duração de ação desses efeitos positivos (Figura 3). Para além disso, a alta dose de extrato da planta provocou menos efeitos adversos do que as terapêuticas levodopa+benserazida e levodopa individualmente (Tabela I)³⁶.

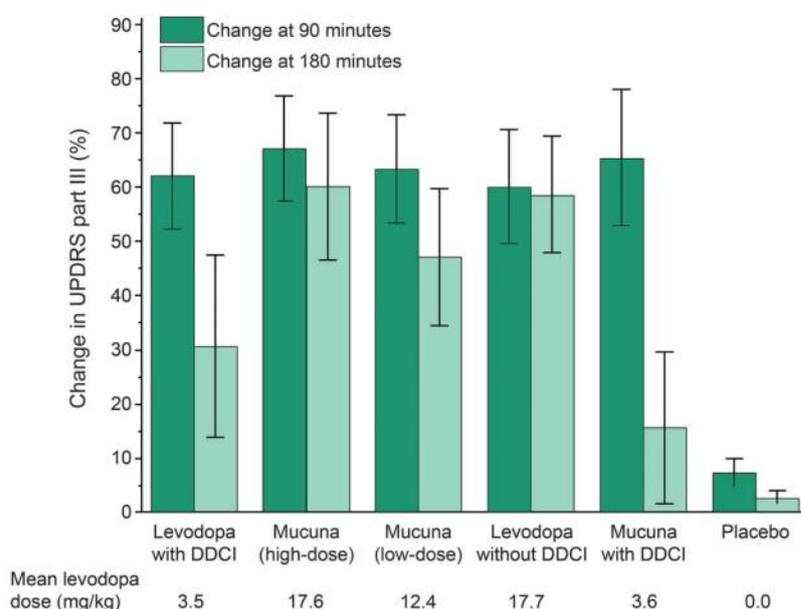


Figura 3 – Resultados da avaliação motora nos 6 dias de tratamento. *DDCI = Benserazida (Adaptado de³⁶)

Tabela I – Frequência e tipos de efeitos adversos observados nos 6 dias de tratamento.

Treatment arm	Adverse event, n					
	Any ^a	Nausea	Somnolence	Dizziness	Psychiatric	Prolonged ^{a,b}
MP high-dose	2	2	1	0	0	0
MP low-dose	1	1	1	0	0	0
MP + DDCI	1	0	1	0	0	0
Levodopa + DDCI	7	0	6	1	0	0
Levodopa without DDCI	12	6	9	3	1	4
Placebo	1	0	1	0	0	0
Total number of events	24	9	19	4	1	4

*DDCI = Benserazida ^a Número de doentes com um ou mais efeitos adversos ^b Efeitos adversos que duraram mais que 90 minutos. (Adaptado de³⁶)

Para além disto, compostos fenólicos como o ácido gálgico (AG), podem desempenhar um papel determinante na fisiopatologia da DP, devido à sua ação neuroprotetora³⁷.

Neste sentido, Liu e colaboradores³⁷ relataram que a administração oral de AG (50-100 mg/Kg) foi capaz de diminuir a neuroinflamação induzida por um lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli* em animais. Assim, o AG demonstrou ter ação inibitória sobre a ativação da microglia, citocinas pró-inflamatórias, agregação de alfa-sinucleína e ainda sobre a morte celular programada no sistema dopaminérgico da SN dos animais.

Adicionalmente, a glutatona é um composto antioxidante fundamental no cérebro, uma vez que já demonstrou garantir proteção contra ERO, equilibrando a homeostase redox. Deste modo, a glutatona pode desempenhar um papel importante na evolução da DP, uma vez que alguns estudos *post mortem* já evidenciaram que a doença está associada a baixos níveis da substância no cérebro^{38, 39}.

Em conclusão, MP poderá constituir uma alternativa sustentável e benéfica para doentes com DP, desde que seja bem tolerada a longo prazo³⁶.

5.2. *Ginkgo biloba* L.

Ginkgo biloba (Figura 4) é uma árvore de origem chinesa pertencente à família das Ginkgoaceas. É considerada um “fóssil vivo”, uma vez que existe há mais de 200 milhões de anos e simboliza a esperança e a paz, pois sobreviveu às explosões atômicas no Japão⁴⁰.

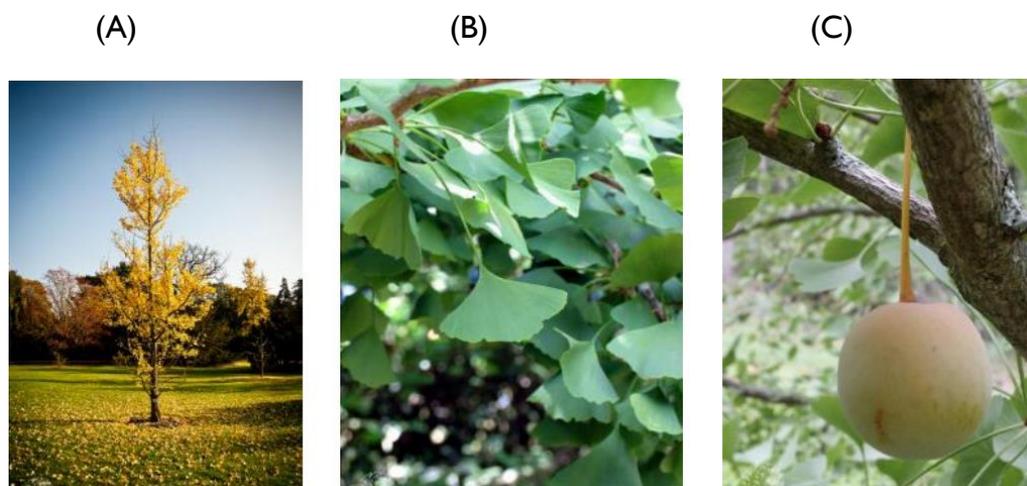


Figura 4 – Diferentes órgãos e estados fisiológicos de GB: (A) árvore, (B) folhas e (C) fruto (Adaptado de⁴¹).

As folhas de GB representam um dos suplementos alimentares mais conhecidos nos Estados Unidos da América e na Europa, apresentando um potencial terapêutico devido aos seus compostos bioativos majoritariamente representados por terpenóides, flavonóides, polifenóis e ácidos orgânicos (Figura 5). Desta forma, o extrato de *Ginkgo Biloba* (EGB) já é bem estabelecido contendo 6% de terpenóides (2,6- 3,2 % de bilobalida; 2,8- 3,4 % de ginkgolidos A, B e C) e 24% de flavonóides^{42, 43}.

Assim, os terpenóides (ginkgolidos A, B e C) e os flavonóides existentes na planta já demonstraram, através de diversos estudos, ter características que podem influenciar benéficamente a progressão da DP, nomeadamente a diminuição do stress oxidativo promovida pelo aumento dos níveis de substâncias antioxidantes como a SOD e a melhoria das funções mitocondriais através do aumento da produção de ATP em modelos animais. Para além disso, GB mostrou ter capacidades em aumentar a expressão de DA, TH e TDA e produzir efeitos benéficos sobre a atividade locomotora e coordenação muscular *in vivo*^{9, 34, 44}.

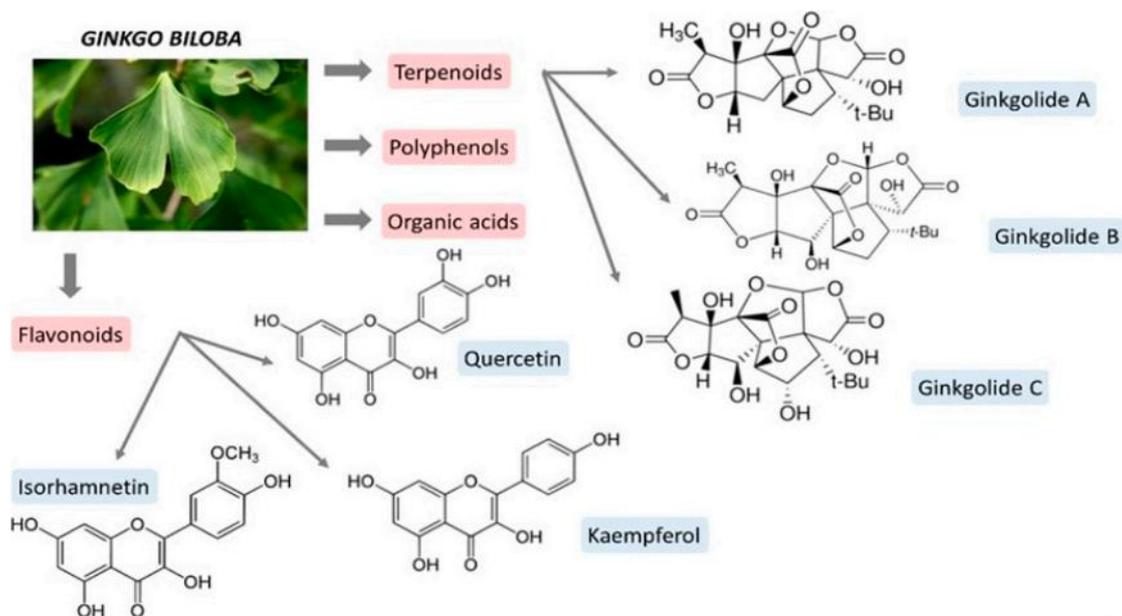


Figura 5 – Compostos bioativos de GB. (Retirado de⁴³)

Neste sentido, Kuang e colaboradores⁴⁵ elaboraram um estudo utilizando modelos animais com mutação A53T, sendo esta uma mutação de alfa-sinucleína. Assim, dividiram-nos em cinco grupos e administraram-lhes: (Grupo controlo) solução salina, (Grupo 2) dose alta de EGB, (Grupo 3) dose intermédia de EGB, (Grupo 4) dose baixa EGB, (Grupo 5) Madopa (75 mg/Kg) fabricada pela Farmacêutica Roche.

Com isto, os resultados do estudo foram avaliados por meio de 3 variáveis: atividade locomotora, através da realização de 3 testes físicos (deslocamento, pendura no fio e natação); atividade de enzimas antioxidantes; e expressão de TH e TDA. Desta forma, os resultados demonstraram que a administração do EGB melhorou, significativamente, a atividade locomotora em relação ao grupo controlo (Figura 6) e provocou um aumento da atividade das enzimas antioxidantes, especialmente de SOD e glutatona peroxidase (GSH-PX) que converte a glutatona reduzida em oxidada. O extrato suscitou ainda uma diminuição de malondealdeído (MDA), sendo este um marcador de stress oxidativo (Figura 7). Para além disso, o EGB promoveu também um aumento da expressão de TH e dos TDA (Figura 8)⁴⁵.

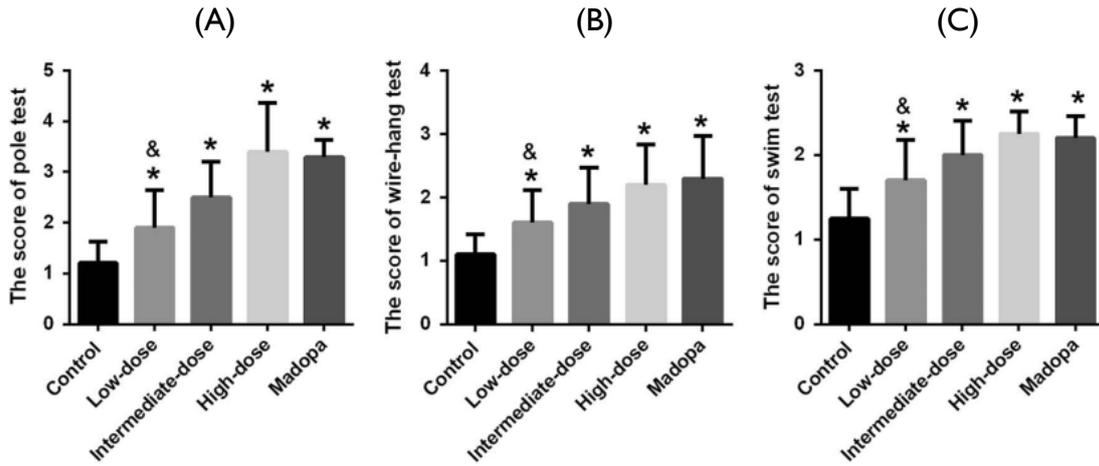


Figura 6- Resultados dos testes de atividade locomotora em modelos animais com mutação em alfa-sinucleína: (A) teste de deslocamento, (B) teste de pendura no fio e (C) teste de natação. (Retirado de⁴⁵)

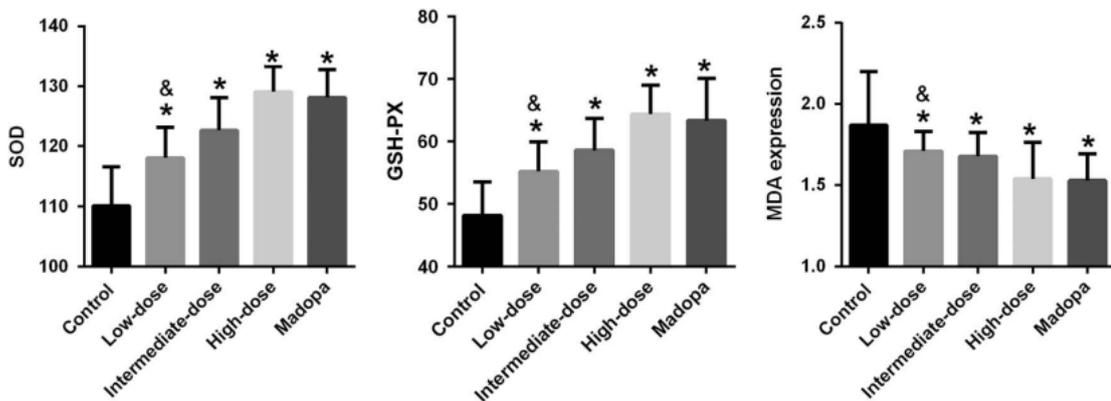


Figura 7- Atividade de SOD e GSH-PX e expressão de MDA em modelos animais com mutação em alfa-sinucleína (Retirado de⁴⁵)

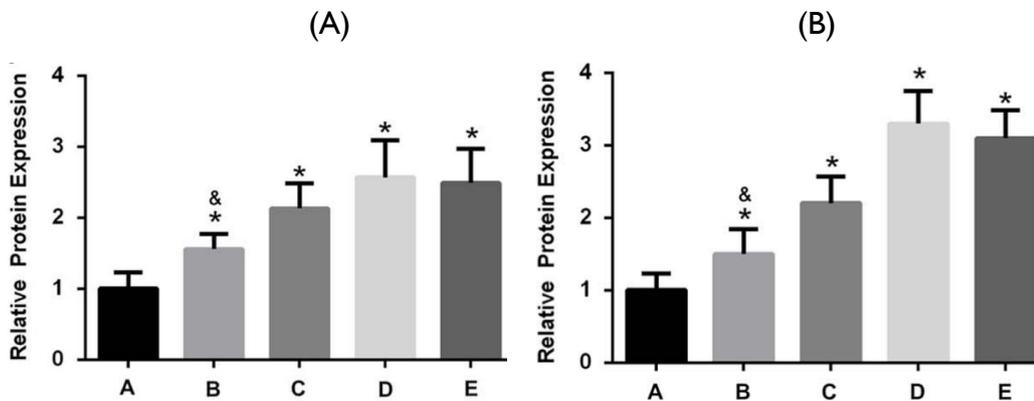


Figura 8 – Níveis de expressão de TH (A) e de ERO (B) em modelos animais transgênicos com mutação em alfa-sinucleína (Adaptado de⁴⁵).

Em suma, o EGB teve a capacidade de melhorar a atividade locomotora e de impedir a progressão da DP *in vivo*, sugerindo que a planta pode constituir uma alternativa para o controlo dos processos que desencadeiam a doença. Os efeitos neuroprotetores são promovidos, por um lado, pela redução do stress oxidativo e, por outro, pela reposição dos níveis de TH e dos TDA, mantendo normal a homeostase da DA⁴⁵.

5.3. *Curcuma longa* L.

Curcuma longa (Figura 9), conhecida também por Açafrão da Terra, Açafrão da Índia ou Gengibre Amarelo, é uma planta que pertence à família das Zingiberáceas nativa do subcontinente indiano e sudeste da Ásia e cresce em climas tropicais e subtropicais⁴⁶.



Figura 9 – Diferentes órgãos e estados fisiológicos de CL: planta, rizoma e extrato de pó proveniente do rizoma. (Adaptado de⁴⁷).

A sua cor alaranjada advém da presença de compostos fenólicos denominados curcuminoides, sendo a curcumina considerada o principal curcuminóide e composto ativo de CL, podendo desempenhar um papel de extrema importância na prevenção e controlo dos sintomas da DP⁴⁸.

Sendo um flavonoide, a curcumina tem uma ação antioxidante potencialmente mais forte em comparação com outros antioxidantes como as vitaminas C ou E, tendo a capacidade de doar um ião hidrogénio pertencente a cada um dos seus grupos ativos (fração β -dicetona e grupos fenólicos) (Figura 10), transformando-os em radicais fenoxi estáveis. Para além disso, devido à sua natureza lipofílica, a curcumina consegue atravessar a BHE, conferindo neuroproteção contra metais pesados e ERO. Desta forma, a curcumina tem capacidade de conferir proteção às mitocôndrias e aos neurónios dopaminérgicos dos efeitos negativos das ERO^{49, 50}.

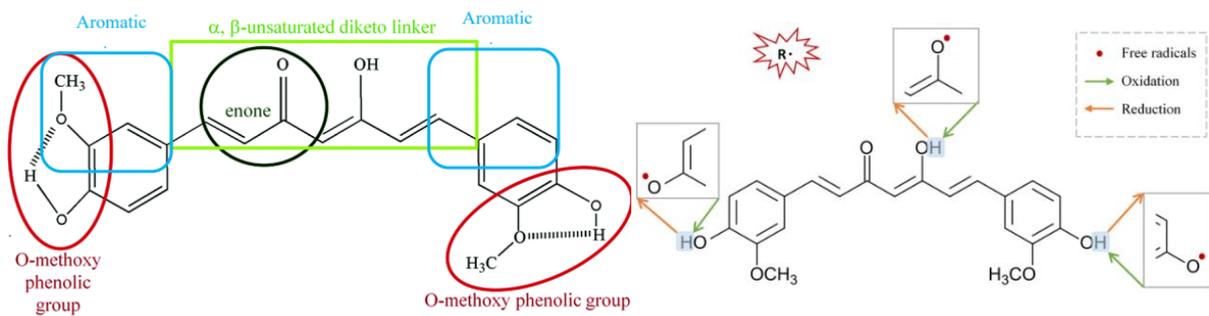


Figura 10 – Mecanismo de ação da curcumina na neutralização de radicais livre. (Adaptado de⁵⁰)

Para além disto, são vários os estudos que têm vindo a constatar que a curcumina pode apresentar outros benefícios no controlo das alterações observadas na DP, tal como o aumento da expressão de TH e DA no corpo estriado, redução do stress oxidativo provocado pelo aumento de substâncias antioxidantes como glutatona e SOD e o alívio dos sintomas motores em modelos animais com DP induzida⁴⁴. Adicionalmente, a curcumina já demonstrou reduzir os níveis de acetilcolina e reduzir a agregação de alfa-sinucleína também *in vivo*³⁴.

Neste sentido, com o objetivo de comprovar que a suplementação com curcumina podia ter efeitos benéficos na neurodegeneração, Sharma e colaboradores⁵¹ elaboraram um estudo com modelos animais, injetando-lhes um LPS de *Escherichia coli* com a intenção de provocar lesão neuronal na SN dos mesmos. Posteriormente, estes foram divididos em quatro grupos sujeitos à administração de: (1) placebo, (2) injeção de LPS, (3) injeção de LPS e extrato de curcumina (40 mg/Kg) por 21 dias e (4) extrato de curcumina (40 mg/Kg) durante 21 dias.

Com isto, o estudo comprovou que os grupos submetidos à injeção de LPS (grupo 2 e 3) apresentaram uma expressão génica de alfa-sinucleína aumentada em comparação com os grupos controlo (grupo 1 e 4) e que a suplementação com curcumina preveniu esse aumento de alfa-sinucleína no grupo 3 (Figura 11). Ademais, observou-se no grupo sujeito à administração do extrato de curcumina e do LPS que a mesma teve a capacidade de diminuir citocinas inflamatórias como o TNF- α e de aumentar os níveis totais de glutatona. (Figura 12)⁵¹.

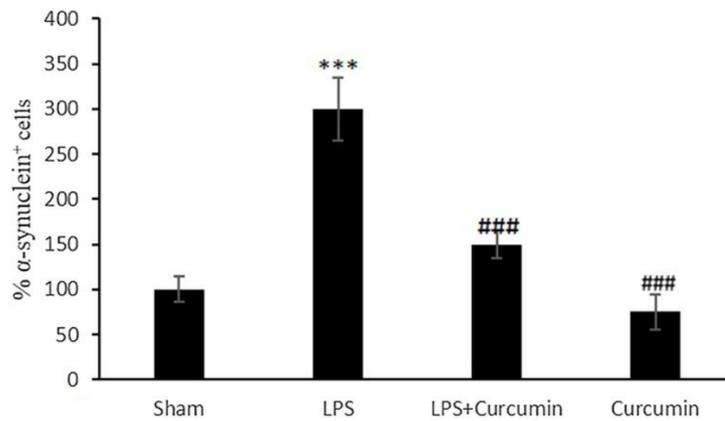


Figura 11 – Percentagem de células com expressão de alfa-sinucleína nos animais. (Retirado de⁵¹)

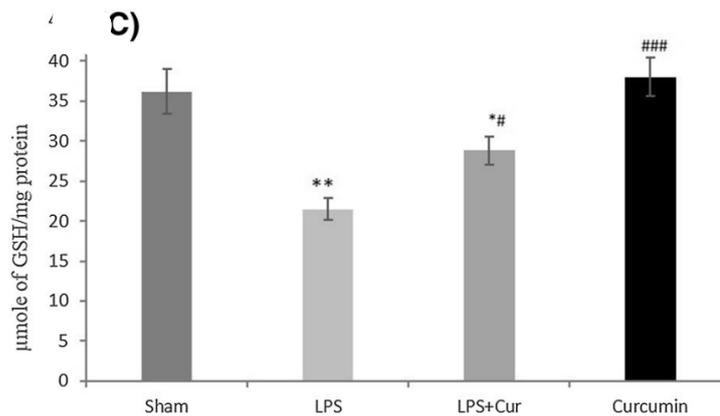


Figura 12 - Efeito da suplementação com curcumina nos níveis totais de glutatona. (Retirado de⁵¹)

Em resumo, a curcumina apresentou efeito inibitório sobre a sobre-expressão de alfa-sinucleína através da inibição do stress oxidativo, repondo os níveis de glutatona e prevenindo a resposta inflamatória da microglia. Por esta razão, a curcumina, pode ser um excelente candidato enquanto composto utilizado no alívio dos sintomas da DP⁵¹.

5.4. *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.

Bacopa monnieri (Figura 13), designada também por Brahmi, é uma planta pertencente à família Scrophulariaceae, nativa da Austrália e da Índia. Apresenta pequenas folhas alongadas e flores brancas a lilases podendo ser encontrada em regiões pantanosas e quentes^{52, 53}.



Figura 13 – Flor e planta de BM. (Retirado de⁵⁴)

Bacopa é uma planta medicinal utilizada tradicionalmente na medicina Ayurveda (sistema tradicional de medicina da Índia), sendo considerada uma “Medhya Rasayana”, ou seja, uma planta que apresenta benefícios à mente e ao intelecto^{52, 53}.

Com isto, Brahmi é rica em vários componentes como saponinas, álcoois, alcaloides, glicosídeos, açúcares, flavonoides, aminoácidos, entre outros. Contudo, os compostos que se apresentam em maior quantidade são as saponinas, especialmente os bacosídeos concentrados principalmente nos caules e nas folhas da planta^{55, 56}.

Os bacosídeos presentes em BM são compostos lipofílicos e têm capacidade de atravessar a BHE⁸². Deste modo, são componentes que desempenham um papel fundamental no bom funcionamento neuronal, podendo oferecer benefícios no controlo dos sintomas associados à DP. Assim, algumas destas atividades incluem: diminuição da neuroinflamação; diminuição do stress oxidativo devido à melhoria da função mitocondrial e à estabilização do sistema redox; e redução da expressão de alfa-sinucleína^{9, 34}.

Neste sentido, Singh e colaboradores⁵⁷ elaboraram um estudo com modelos animais e dividiram-nos em seis grupos, administrando-os com: óleo de girassol (grupo controlo), rotenona (grupo 2), extrato de BM durante 4 semanas e rotenona durante as 4 semanas seguintes (grupo 3), rotenona durante 4 semanas e extrato de BM durante as 4 semanas seguintes (grupo 4), extrato de BM e rotenona em conjunto durante as últimas 4 semanas (grupo 5) e LD e rotenona apenas durante as últimas 4 semanas (grupo 6). Desta forma, a administração subcutânea de rotenona mimetiza as características associadas à neurodegeneração, incluindo o comprometimento da função motora, o stress oxidativo, neuroinflamação e o aumento dos níveis de alfa-sinucleína.

Os resultados deste estudo demonstraram que a administração do extrato de BM (40 mg/Kg) tanto antes como depois da administração de rotenona, foi capaz de diminuir significativamente os níveis de algumas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , na SN e no corpo estriado dos animais em comparação com o grupo 2 (Figura 14). Para além disso, BM também mostrou ter capacidades em diminuir os níveis de alfa-sinucleína no grupo tratado com o extrato da planta antes da administração de rotenona. Contudo, nos restantes grupos BM não diminuiu de forma significativa os níveis da proteína (Figura 15). Isto pode significar que BM pode apresentar mais benefícios na DP se for utilizada desde cedo, como prevenção à doença⁵⁷.

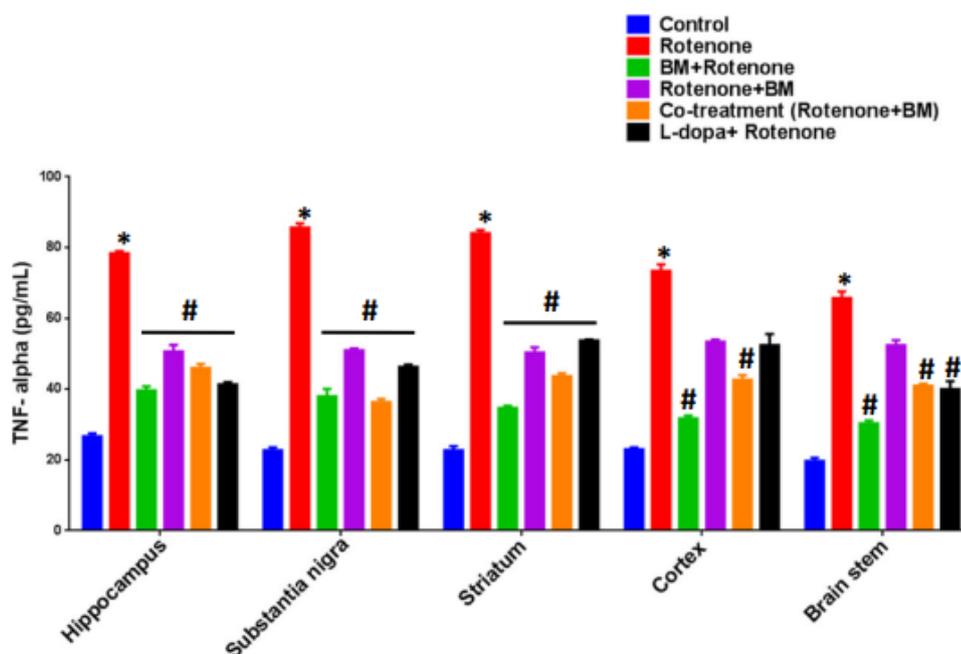


Figura 14 – Níveis de TNF- α em diferentes regiões do cérebro de animais sujeitos à administração de rotenona, extrato de BM e LD. (Retirado de⁵⁷)

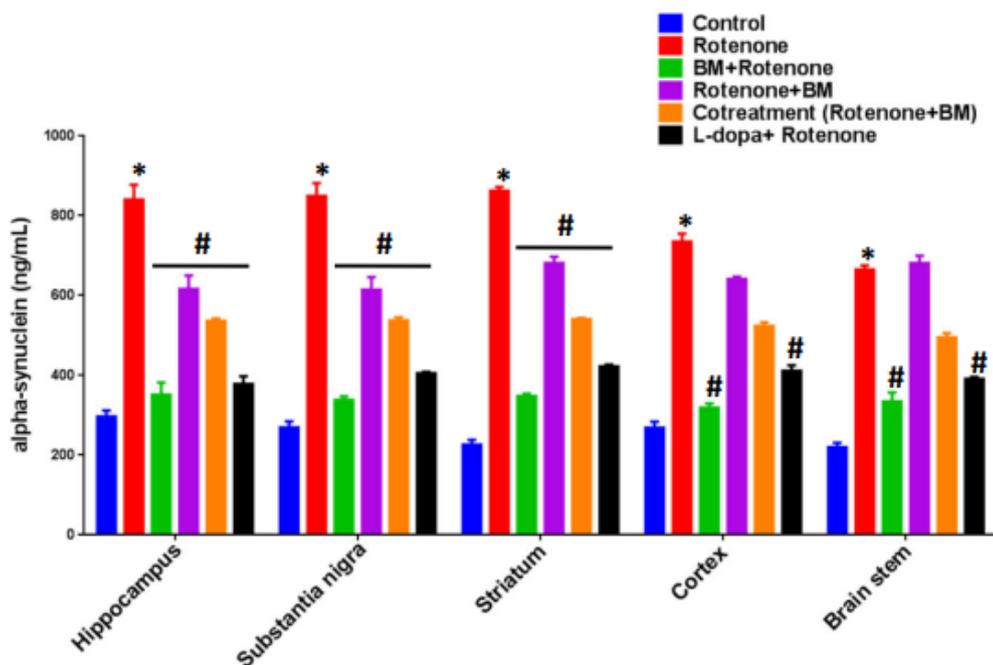


Figura 15 – Efeitos produzidos pelo extrato de BM nos níveis de alfa-sinucleína contra a toxicidade de rotenona em diferentes regiões do cérebro dos animais. (Retirado de⁵⁷)

Adicionalmente, um outro estudo *in vivo* também elaborado por Singh e colaboradores⁵⁸, constatou que as saponinas presentes em BM têm a capacidade de impedir a formação de ERO através do bloqueio da proteína KEAPI, sendo esta uma proteína envolvida na reação de formação das mesmas. Para além disso, o mesmo estudo evidenciou que os compostos bioativos de BM, especialmente as saponinas, têm a capacidade de inibir uma panóplia de enzimas envolvidas na degradação da DA, como por exemplo, a MAO tipo A e MAO tipo B (Figura 16).

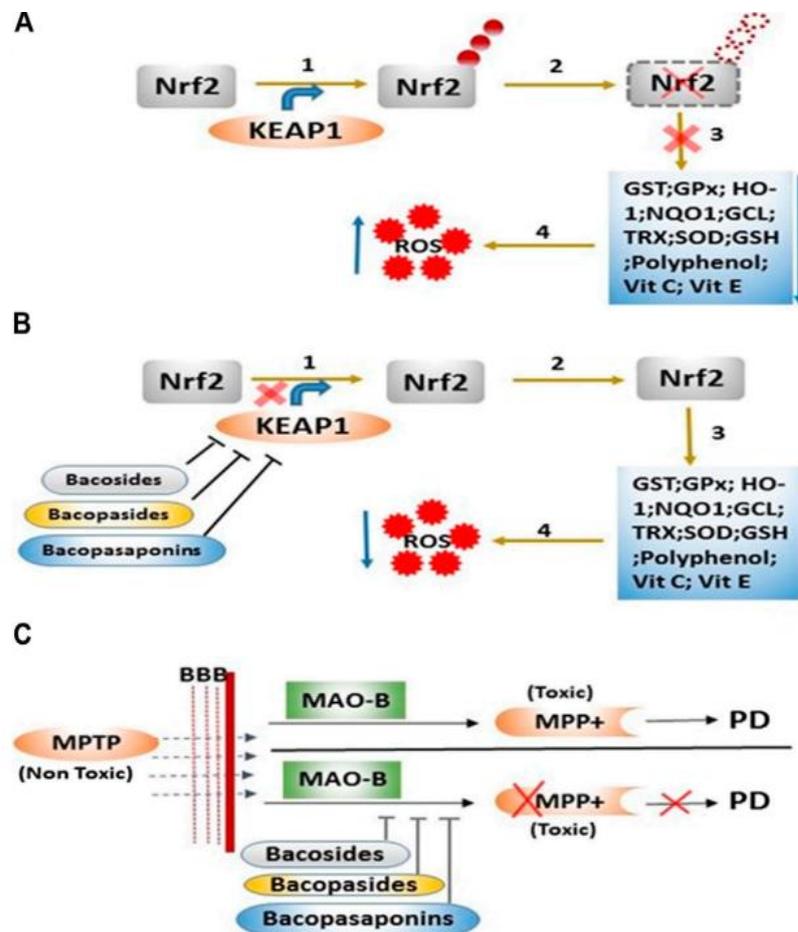


Figura 16 – Mecanismo de ação dos constituintes ativos de BM na regulação do sistema antioxidante e na degradação metabólica de MPTP. (Retirado de⁵⁸)

Em suma, os compostos bioativos de BM podem representar uma potencial alternativa para moderar os sintomas associados à DP, uma vez que demonstraram ter capacidade em reduzir a neuroinflamação, o stress oxidativo e a expressão de alfa-sinucleína^{57, 58}.

5.5. *Withania somnifera* (L.) Dunal

Withania somnifera (Figura 17) é uma planta que pertence à família das Solanáceas, comumente conhecida como Ashwagandha, Ginseng Indiano ou Cereja de Inverno. É uma planta com importância significativa, uma vez que é usada na medicina Ayurveda e em sistemas de medicina indígena há mais de 3000 anos^{59, 60}.



Figura 17 – Diferentes órgãos e estados fisiológicos de WS: (A) planta; (B) raízes e pó de raízes; (C) flores; (D) folhas e (E) frutos. (Retirado de⁶⁰)

Ashwagandha apresenta uma reserva bastante rica de compostos bioativos, nomeadamente flavonoides, alcaloides, esteroides e nitroderivados, no entanto, os responsáveis pela maioria das atividades farmacológicas da planta são as lactonas designadas withanolidos, incluindo withaferina-A⁶¹.

Desta forma, WS já revelou apresentar propriedades *in vitro* e *in vivo* que podem ser benéficas no controlo da progressão da DP, incluindo: a diminuição do stress oxidativo, aumentando os níveis de glutathione e de SOD; aumento dos níveis de DA e da expressão de TH; e a melhoria das funções motoras em modelos animais^{34, 44}.

Neste sentido, Costa e colaboradores⁶² desenvolveram um estudo com modelos animais, submetendo-os a um tratamento com solução salina (grupo 1), extrato da raiz de *Withania somnifera* (EWS) (50 mg/Kg) (grupo 2), 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (grupo 3) e EWS em conjunto com MDMA (grupo 4).

Assim, os resultados indicaram que a administração de EWS teve a capacidade de aumentar a expressão de TH e, simultaneamente, inibir a ativação da microglia na SN e no corpo estriado dos animais (Figura 14). A utilização de MDMA teve como objetivo provocar neurodegeneração e neuroinflamação e a TMEM119 foi utilizada como uma proteína marcadora de ativação da microglia. Assim, o estudo demonstrou que o EWS preveniu o dano dopaminérgico e a ativação da microglia induzidos por MDMA na SN e no estriado dos animais⁶².

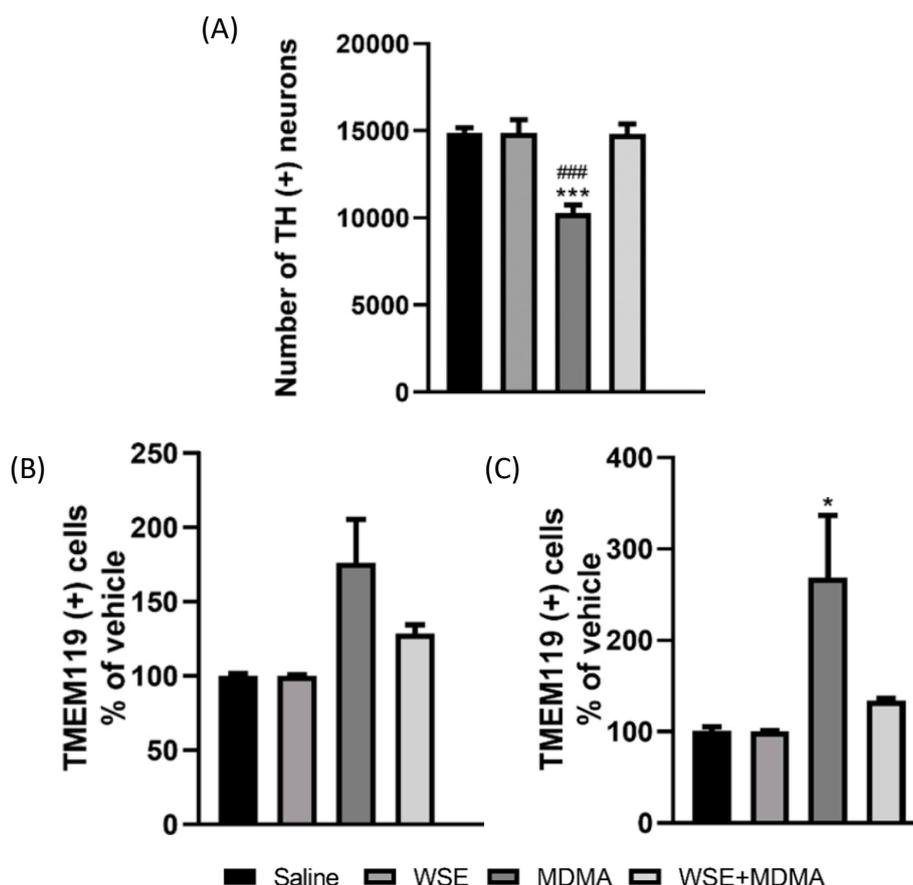


Figura 14 – Níveis de (A) células neuronais com expressão de TH na SN e de células com expressão de TMEM119 no (B) corpo estriado e (C) na SN. (Adaptado de⁶²)

Por outro lado, Banu e colaboradores⁶³ avaliaram os efeitos que withaferina A poderia provocar no sistema dopaminérgico, igualmente *in vivo*. Os resultados da investigação evidenciaram que os níveis de DA no corpo estriado eram bastante reduzidos nos animais idosos quando comparados com os animais mais jovens, no entanto, estes níveis aumentavam, significativamente, quando withaferina A era administrada aos animais mais velhos (Figura 15). Para além disso, os animais mais idosos sujeitos a administração de withaferina A demonstraram uma melhoria visível da função locomotora.

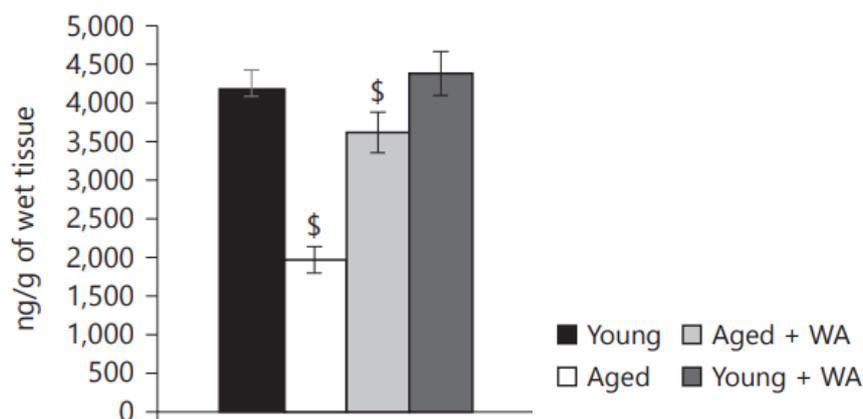


Figura 15 – Efeitos de withaferina A nos níveis de dopamina no corpo estriado dos animais. (Adaptado de⁶³)

Em síntese, devido às suas competências neuroprotetoras, WS pode constituir um potencial candidato para o controlo dos processos fisiopatológicos da DP e, conseqüente, alívio dos sintomas associados à mesma^{62, 63}.

6. Possíveis interações Planta-Fármaco

6.1. *Mucuna pruriens* (L.) DC.

Embora *Mucuna pruriens* já tenha exposto várias propriedades contra a neurodegeneração *in vivo*, alguns estudos já evidenciaram certas interações entre os constituintes da planta e fármacos usuais⁶⁴.

Neste sentido, MP pode interagir com alguns fármacos antidepressivos, tal como os IMAO, uma vez que a planta contém compostos ativos, nomeadamente a quercetina e as beta-carbolinas, que podem inibir, significativamente, a enzima MAO. Desta forma, a administração conjunta de MP e **IMAO** pode conduzir ao aumento dos efeitos induzidos pelos fármacos⁶⁵.

Por outro lado, uma investigação clínica realizada por Katzenschlager e colaboradores⁶⁶ demonstrou que MP pode aumentar as concentrações séricas de LD em doentes com DP. Por esta razão, fármacos **agonistas** ou **antagonistas dopaminérgicos**, que apresentem como mecanismo de ação o aumento das concentrações de LD e DA, podem interagir com a planta⁶⁴. Adicionalmente, segundo Ulbricht e colaboradores⁶⁴, MP pode interagir com **metildopa**, sendo este um fármaco utilizado para o tratamento da hipertensão. Neste sentido, demonstrou-se que a planta pode diminuir a pressão arterial, exacerbando os efeitos do fármaco.

6.2. *Ginkgo biloba* L.

Em relação a *Ginkgo biloba*, o seu extrato pode aumentar o risco de hemorragias quando é administrado em conjunto com fármacos anticoagulantes, como a **varfarina**, e fármacos antiagregantes plaquetários como o **ácido acetilsalicílico** e **clopidogrel**. Neste sentido, o EGB já demonstrou ter atividade antiagregante plaquetária, possivelmente pelos ginkgólidos serem potentes antagonistas do fator de ativação das plaquetas. Assim, evidências científicas demonstraram que GB tem efeito sinérgico com os fármacos, aumentando os efeitos produzidos pelos mesmos^{64, 67}. Além disso, sugere-se que a administração oral de GB em conjunto com **nifedipina** pode aumentar as concentrações séricas do fármaco, aumentando os seus efeitos, provocando tonturas, aumento do ritmo cardíaco e decréscimo da pressão arterial⁶⁴.

Adicionalmente, foram reportados dois casos de doentes epiléticos com ataques convulsivos bem controlados devido à administração de **valproato de sódio**. Contudo, os mesmos doentes perderam o controlo dos ataques convulsivos provocados, possivelmente, pelo começo da administração de GB duas semanas antes de se iniciarem os episódios. Para além disto, a administração de GB em modelos animais resultou no aumento da frequência de ataques epiléticos. Desta forma, GB pode diminuir os efeitos benéficos dos fármacos antiepiléticos/anticonvulsionantes como **valproato de sódio** e **carbamazepina**⁶⁸.

Ainda assim, investigações em doentes com diabetes do tipo 2 demonstraram que o EGB aumenta a clearance hepática de **insulina** e de **glibenclamida** e que a administração conjunta do EGB (120 mg/dia) e **metformina** provocava o aumento do tempo de semivida do fármaco. Por outro lado, num outro estudo clínico foi reportado que GB reduz o efeito hipoglicémico de **tolbutamida**⁶⁹.

Ademais, os fármacos **diuréticos tiazídicos** também podem interagir com GB através da inibição metabólica dos mesmos. Por consequência, não se formam os metabolitos ativos dos fármacos, diminuindo os seus efeitos hipotensivos⁶⁴.

Adicionalmente, Ohnishi e colaboradores⁶⁹ demonstraram que o EGB (20 mg/Kg) aumenta a biodisponibilidade de **diltiazem**, inibindo a sua metabolização hepática e intestinal, em modelos animais. Desta forma, as concentrações séricas do fármaco podem aumentar, requerendo especial atenção para possíveis reações adversas provocadas por esse aumento e para um possível ajuste de dose do fármaco.

Assim, GB pode interagir com **antidepressivos**. Os flavonoides presentes na planta, para além de se comportarem como agonistas parciais dos alvos de ligação das benzodiazepinas, aumentando a atividade GABAérgica, também aumentam a atividade da enzima que converte a **trazodona** num metabolito ativo. Neste sentido, foi documentado um caso de uma idosa de 80 anos com doença de Alzheimer que entrou em coma, devido à prescrição conjunta de EGB e **trazodona**. Desta forma, GB pode aumentar os efeitos produzidos pelos fármacos⁶⁸.

6.3. *Curcuma longa* L.

Curcuma longa demonstrou ter efeito sinérgico com fármacos **anticoagulantes** e **antiagregantes plaquetários**, potencializando os efeitos provocados por ambos. Neste sentido, foi realizado um estudo com 1818 doentes onde foram identificados dois casos com possíveis interações clinicamente significativas entre CL e fármacos anticoagulantes/antiagregantes plaquetários^{64, 70}.

Adicionalmente, a planta pode interagir com fármacos hipoglicémicos utilizados no tratamento da diabetes, potencializando os efeitos dos mesmos.⁷¹ Para além disso, Al-Jenoobi⁷² demonstrou que a planta pode ter um efeito sinérgico com **tolbutamida**. Por outro lado, CL também mostrou ter capacidade de aumentar o efeito anticonvulsivante de doses sub-terapêuticas de fármacos **antiepiléticos**⁷³.

Ademais, um estudo realizado em homens saudáveis, demonstrou que a curcumina induz a enzima CYP1A2, o que pode provocar a diminuição da concentração sérica de vários fármacos **antidepressivos** e **antipsicóticos** que são metabolizados por essa enzima. CL também demonstrou ter capacidades para aumentar a concentração sérica de **sulfasalazina**⁷⁴.

Sugere-se ainda que a planta apresenta efeito sinérgico com **amilorida**; fármacos **inibidores da acetilcolinesterase** utilizados no tratamento da doença de Alzheimer; **anti-inflamatórios**; **antibióticos**; fármacos utilizados no **tratamento do colesterol**; **antineoplásicos** utilizados no tratamento de tumores; e **eritropoietina**, potencializando tanto os efeitos benéficos como os efeitos adversos dos fármacos. Contudo, CL demonstrou ter efeito inibitório nas concentrações de **paracetamol**, fármacos **metabolizados pela enzima CYP450** e **talinolol**⁷¹.

6.4. *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.

Relativamente a *Bacopa monnieri*, esta demonstrou apresentar um ligeiro efeito sedativo. Por essa razão, é preciso ter alguma precaução quando é administrada em conjunto com fármacos com propriedades **sedativas**. Neste sentido, a planta pode aumentar a indução do sono provocada pelo **fenobarbital**⁷⁵.

Para além disso, a planta pode aumentar os efeitos produzidos por alguns antipsicóticos, como a **clorpromazina** (fármaco semelhante a perfenazina, proclorperazina e tioridazina). Assim, é preciso ter em atenção as possíveis reações adversas da coadministração da planta com os mesmos⁷⁵.

Adicionalmente, BM demonstrou estimular a atividade de hormonas T4 da tiróide em modelos animais. Assim, é importante ter cautela na toma de **levotiroxina**, por exemplo, em conjunto com extratos da planta⁷⁵.

Por outro lado, um estudo realizado *in vivo* indicou que BM pode apresentar atividade sinérgica com **rivastigmina**, sendo necessário ter em atenção a possível intensificação tanto dos efeitos benéficos como dos efeitos adversos do fármaco.⁷⁶

6.5. *Withania somnifera* (L.) Dunal

Por último, *Withania somnifera* pode apresentar efeito sinérgico quando administrada em conjunto com fármacos **barbitúricos** e **benzodiazepinas**. Assim, é necessário ter precaução na administração conjunta dos fármacos com a planta, uma vez que esta pode aumentar o efeito sedativo dos mesmos, resultando em coma dos doentes⁷⁷.

Para além disso, WS pode também interagir com fármacos colinérgicos, uma vez que a planta foi associada à inibição da colinesterase em estudos bioquímicos⁶⁴. A **rivastigmina**, **donepezilo** e **galantamina** são exemplos de fármacos que têm como mecanismo de ação a inibição da colinesterase, pelo que é importante monitorizar os efeitos que a coadministração de WS com esta classe de fármacos pode provocar⁶⁵.

Adicionalmente, há evidências de que WS pode interagir com fármacos direcionados para o tratamento da diabetes, nomeadamente a **glimepirida**. Neste sentido, num estudo, com o objetivo de investigar a influência de WS na farmacocinética e farmacodinâmica da glimepirida, observou-se que a biodisponibilidade do fármaco aumentou em modelos animais. Desta forma, a planta demonstrou um efeito sinérgico com **glimepirida**, intensificando os efeitos hipoglicémicos do fármaco. Por esta razão, é necessário ter em atenção quaisquer alterações que a administração conjunta da planta com o fármaco pode provocar e até mesmo ponderar um ajuste de dose deste último⁶⁹.

Finalizando, Ashwagandha pode interagir com **digoxina**, visto que a planta tem constituintes bioativos estruturalmente semelhantes ao fármaco e ainda pode aumentar os efeitos produzidos pelo **paclitaxel**, uma vez que a planta demonstrou essa atividade em modelos animais^{64, 78}.

7. Conclusões e perspectivas futuras

Concluindo, apesar da DP ter sido descoberta há mais de 200 anos, ainda não existe nenhuma terapêutica que consiga inibir totalmente a neurodegeneração associada à doença⁷⁹. Por essa razão, nos últimos anos observou-se um crescente interesse em estudar o uso de plantas medicinais como uma abordagem complementar à regressão da DP⁹. Desta forma, investigadores científicos têm-se concentrado em identificar plantas com propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, sendo que vários estudos *in vitro* e *in vivo* já demonstraram que *Mucuna Pruriens*, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri* e *Withania somnifera* podem oferecer tais propriedades a indivíduos com DP¹².

Assim, *Mucuna pruriens*, por conter quantidades significativas de levodopa naturalmente, pode apresentar-se como uma alternativa à levodopa sintética, provocando menos efeitos adversos que a mesma. Por outro lado, *Ginkgo biloba*, *Curcuma longa*, *Bacopa monnieri* e *Withania somnifera*, evidenciaram apresentar atividades antioxidantes, aumentando a expressão de moléculas antioxidantes, e neuroprotetoras, diminuindo a neuroinflamação. Por esta razão, estas plantas podem desempenhar um papel fundamental na evolução da DP e no alívio dos sintomas que estão associados à mesma^{12, 32, 33, 34, 44}.

Contudo, apenas *Ginkgo biloba* e *Curcuma longa* apresentam monografia declarada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), onde são descritas informações importantes como a composição e as formas farmacêuticas dos produtos à base das plantas, as suas indicações terapêuticas, posologia, contraindicações e interações com outros produtos medicinais relativos ao seu uso bem estabelecido^{67, 80}. Pelo contrário, a segurança e a eficácia em relação ao uso bem estabelecido de *Mucuna pruriens*, *Bacopa monnieri* e *Withania somnifera* ainda não são totalmente conhecidas, ficando as suas monografias da EMA indisponíveis⁸¹.

Em suma, embora haja evidências científicas promissoras em relação ao uso de plantas medicinais no combate à evolução da DP, seria importante realizar mais investigações clínicas, principalmente em indivíduos com a doença diagnosticada, com o objetivo de estabelecer a eficácia, a segurança e a qualidade das plantas e seus respetivos compostos bioativos, assim como explicar concisamente os seus mecanismos de ação responsáveis pelos efeitos benéficos na doença e, dessa forma, contribuir para o registo por parte da EMA das monografias em falta das plantas mencionadas.

8. Bibliografia

1. OU, Z. *et al.* - Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health*. 9 (2021), 1–16.
2. BALESTRINO, R.; SCHAPIRA, A. H. V. - Parkinson disease. *European Journal of Neurology*. 27 (2020), 27–42.
3. RIZEK, P.; KUMAR, N.; JOG, M. S. - An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ*. 188, 16 (2016), 1157–1165.
4. WEN, S. *et al.* - Chemically Induced Models of Parkinson's Disease: History and Perspectives for the Involvement of Ferroptosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 14 (2020), 1–16.
5. ZIEMSEN, T.; REICHMANN, H. - Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 13 (2007), 323–332.
6. CHURCH, F. C. - Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*. 11 (2021), 1–17.
7. GONDENBERG, M. M. - Medical Management of Parkinson's disease. *P&T*. 33, 10 (2008), 590–606.
8. RABIN, M. L. *et al.* - Complementary Therapies for Parkinson's Disease: What's Promoted, Rationale, Potential Risks and Benefits. *Movement Disorders Clinical Practice*. (2015) 205–212.
9. RABIEI, Z.; SOLATI, K.; AMINI-KHOEI, H. - Phytotherapy in treatment of Parkinson's disease: a review. *Pharmaceutical Biology*. 57, 1 (2019), 355–362.
10. SHAW, D. *et al.* - Pharmacovigilance of herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. 140 (2012), 513–518.
11. MARRELLI, M. - Medicinal plants. *Plants*. 10 (2021), 1–5.
12. LUTHRA, R.; ROY, A. - Role of Medicinal Plants against Neurodegenerative Diseases. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 23, 1 (2022), 123–139.

13. ANTAL, M.; BENEDEUCE, B. M.; REGEHR, W. G. - The Substantia Nigra Conveys Target-Dependent Excitatory and Inhibitory Outputs from the Basal Ganglia to the Thalamus. *The Journal of Neuroscience*. 34, 23 (2014), 8032–8042.
14. KOULI, A. *et al.* - Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. [Em linha]. Brisbane (Austrália): Codon Publications, 2018. [Consultado a 16 de agosto de 2023]. Disponível na internet: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536721/pdf/Bookshelf_NBK536721.pdf. ISBN 978-0-9944381-6-4.
15. ROSETE, M. T. - Doenças neurodegenerativas. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2020. [Consultado a 2 de abril de 2023]. Disponível no nonio do Inforestudante.
16. JUÁREZ OLGUÍN, H. *et al.* - The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. (2016), 1–13.
17. CUF - Anosmia. [Consultado a 1 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/anosmia>.
18. GONZALEZ-USIGLI, H. A. - Doença de Parkinson. Manual MSD: MSD. 2022. [Consultado a 1 de abril de 2023]. Disponível na Internet: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-neurológicos/transtornos-de-movimento-e-cerebelares/doença-de-parkinson>
19. ARENA, G. *et al.* - Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 22 (2022), 427-440.
20. ENGELHARDT, E. - Lafora and trétiakoff: The naming of the inclusion bodies discovered by lewy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 75, 10 (2017), 751–753.
21. YANG, Y. *et al.* - Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*. (2022), 1–22.
22. OTTOLINI, D. *et al.* - Alpha-synuclein at the intracellular and the extracellular side: Functional and dysfunctional implications. *Biological Chemistry*. (2016), 1–49.
23. HAQUE, M. E. *et al.* - Targeting α -synuclein aggregation and its role in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*. 179 (2022), 23–45.

24. JUAN, C. A. *et al.* - The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021), 1–21.
25. DORSZEWSKA, J. *et al.* - Oxidative stress factors in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*. 16, 7 (2021), 1383–1391.
26. RODRIGUES DA SILVA, I. *et al.* - Caracterização Bioquímica das Doenças Mitocondriais : uma revisão integrativa em teses e dissertações no período de (2000 a 2020). *Research, Society and Development*. 10, 11 (2021), 1–15.
27. PERFEITO, R.; REGO, A. C. - Papel da alfa-sinucleína e da disfunção mitocondrial associada à doença de Parkinson. *Revista Neurociências*. 20, 2 (2012), 273–284.
28. NARENDRA, D.; WALKER, J. E.; YOULE, R. - Mitochondrial Quality Control Mediated by PINK1 and Parkin: Links to Parkinsonism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 4 (2012), 1–19.
29. ÇINAR, E.; TEL, B. C.; ŞAHIN, G. - Neuroinflammation in Parkinson's Disease and its Treatment Opportunities. *Balkan Medical Journal*. 39, 5 (2022), 318–333.
30. LAMPARIELLO, L. *et al.* - The Magic Velvet Bean of *Mucuna pruriens*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2, 4 (2012), 331–339.
31. HERNÁNDEZ-ORIHUELA, A. L. *et al.* - Compound Characterization of a Mucuna Seed Extract: L-Dopa, Arginine, Stizolamine, and Some Fructooligosaccharides. *Compounds*. 3 (2023), 1–16.
32. VERMA, S.; KAUR, J. - Role of Medicinal plants in Fighting against Neurodegenerative Diseases. *Journal of Positive School Psychology*. 6, 5 (2022), 8111–8118.
33. YIN, R. *et al.* - The Positive Role and Mechanism of Herbal Medicine in Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. (2021), 1–23.
34. KHANAM, S.; SUBITSHA, A. J.; SABU, S. - Plants as a promising source for the treatment of parkinson disease: A systemic review. *IP International Journal of Comprehensive and Advanced Pharmacology*. 5, 4 (2020), 158–166.

35. ZAHRA, W. *et al.* - Neuroprotection by *Mucuna pruriens* in Neurodegenerative Diseases. *Neurochemical Research*. 47 (2022), 1816–1829.
36. CILIA, R. *et al.* - *Mucuna pruriens* in Parkinson disease. *Neurology*. 89 (2017), 432–438.
37. LIU, Y. L. *et al.* - Gallic Acid Attenuated LPS-Induced Neuroinflammation: Protein Aggregation and Necroptosis. *Molecular Neurobiology*. 57 (2020), 96–104.
38. DWIVEDI, D. *et al.* - Glutathione in Brain: Overview of Its Conformations, Functions, Biochemical Characteristics, Quantitation and Potential Therapeutic Role in Brain Disorders. *Neurochemical Research*. 45 (2020), 1461–1480.
39. SMEYNE, M.; SMEYNE, R. J. - Glutathione Metabolism and Parkinson's Disease Michelle. *Free Radical Biology and Medicine*. 62 (2013), 13–25.
40. LIN, H. Y. *et al.* - International Biological Flora: *Ginkgo biloba*. *Journal of Ecology*. 0, 2 (2022), 1–32.
41. SILVA, H.; MARTINS, F. G. - Cardiovascular Activity of *Ginkgo biloba*-An Insight from Healthy Subjects. *Biology*. 12 (2023), 1–22.
42. ISAH, T. - Rethinking *Ginkgo biloba* L.: Medicinal uses and conservation. *Pharmacognosy Reviews*. 9, 18 (2015), 140–148.
43. BARBALHO, S. M. *et al.* - *Ginkgo biloba* in the Aging Process: A Narrative Review. *Antioxidants*. 11 (2022), 1–27.
44. ABDUL-LATIF, R. *et al.* - Natural antioxidants in the management of Parkinson's disease: Review of evidence from cell line and animal models. *Journal of Integrative Medicine*. 19 (2021), 300–310.
45. KUANG, S. *et al.* - Effects of *Ginkgo Biloba* Extract on A53T α -Synuclein Transgenic Mouse Models of Parkinson's Disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences Inc*. 45, 2 (2018), 182–187.
46. FULORIA, S. *et al.* - A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Frontiers in Pharmacology*. 13 (2022), 1–27.

47. ABDEL-HAFEZ, S. M.; HATHOUT, R. M.; SAMMOUR, O. A. - Attempts to enhance the anti-cancer activity of curcumin as a magical oncological agent using transdermal delivery. *Advances in Traditional Medicine*. (2020) 2–16.
48. ZHANG, H. A.; KITTS, D. D. - Turmeric and its bioactive constituents trigger cell signaling mechanisms that protect against diabetes and cardiovascular diseases. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 476 (2021), 3785–3814.
49. PATEL, A. *et al.* - An Overview of Parkinson's Disease: Curcumin as a Possible Alternative Treatment. *Cureus*. 14, 5 (2022), 1–7.
50. NEBRISI, E. EL - Neuroprotective activities of curcumin in parkinson's disease: A review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (2021), 1–16.
51. SHARMA, N.; NEHRU, B. - Curcumin affords neuroprotection and inhibits α -synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model. *Inflammopharmacology*. 26 (2018), 349–360.
52. JEYASRI, R. *et al.* - Assessing the Anti-inflammatory Effects of Bacopa-Derived Bioactive Compounds Using Network Pharmacology and in Vitro Studies. *ACS Omega*. 7 (2022), 40344–40354.
53. AGUIAR, S.; BOROWSKI, T. - Neuropharmacological Review of the Nootropic Herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Research*. 16, 4 (2013), 313–326.
54. JAIN, P. K.; DAS, D. - Pharmacognostic Comparison of *Bacopa Monnieri*, *Cyperus Rotundus*, and *Emblica Officinalis*. *Innovare Journal of Ayurvedic Sciences*. 4, 4 (2016), 16–26.
55. FATIMA, U. *et al.* - Pharmacological attributes of *Bacopa monnieri* extract: Current updates and clinical manifestation. *Frontiers in Nutrition*. 9 (2022), 1–15.
56. SANTOS, A. F. *et al.* - *Bacopa monnieri*: Historical aspects to promising pharmacological actions for the treatment of central nervous system diseases. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 21, 2 (2022), 131–155.
57. SINGH, B. *et al.* - Neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Parkinson's disease model. *Metabolic Brain Disease*. 35 (2020), 517–525.

58. SINGH, B. *et al.* - Neuroprotective and Neurorescue Mode of Action of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst in 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease: An In Silico and In Vivo Study. *Frontiers in Pharmacology*. 12 (2021), 1–13.
59. MUKHERJEE, P. K. *et al.* - *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *Journal of Ethnopharmacology*. 264 (2021), 1–15.
60. SENGUPTA, P. *et al.* - Role of *Withania somnifera* (Ashwagandha) in the management of male infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 36 (2018) 311–326.
61. BASHIR, A. *et al.* - An updated review on phytochemistry and molecular targets of *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha). *Frontiers in Pharmacology*. 14 (2023) 1–15.
62. COSTA, G. *et al.* - *Withania somnifera* influences MDMA-induced hyperthermic, cognitive, neurotoxic and neuroinflammatory effects in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 161 (2023), 1–10.
63. RAZIYA BANU, M. *et al.* - Ameliorative Effect of Withaferin A on Ageing-Mediated Impairment in the Dopamine System and Its Associated Behavior of Wistar Albino Rat. *Pharmacology*. 103 (2019), 114–119.
64. ULBRICHT, C. *et al.* - Clinical Evidence of Herb-Drug Interactions: A Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *Current Drug Metabolism*. 9,10 (2008), 1063–1120.
65. AUXTERO, M. D. *et al.* - Potential herb–drug interactions in the management of age-related cognitive dysfunction. *Pharmaceutics*. 13 (2021), 1–70.
66. KATZENSHLAGER, R. *et al.* - *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: A double blind clinical and pharmacological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 75 (2004), 1672–1677.
67. European Medicines Agency - European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 2015. [Consultado a 15 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
68. COXETER, P. *et al.* - Herb-Drug Interactions: An Evidence Based Approach. *Current Medicinal Chemistry*. 11 (2004), 1513–1525.

69. THIKEKAR, A. K.; THOMAS, A. B.; CHITLANGE, S. S. - Herb-drug interactions in diabetes mellitus: A review based on pre-clinical and clinical data. *Phytotherapy Research*. (2021) 1–19.
70. BISHT, P.; PATHAK, A.; MISHRA, A. - Herb-drug interaction : A review. *e-planet*. 19, 2 (2021), 196–200.
71. POSADZKI, P.; WATSON, L.; ERNST, E. - Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75, 3 (2013), 603–618.
72. SHARMA, A. K.; KAPOOR, V. K.; KAUR, G. - Herb–drug interactions: a mechanistic approach. *Drug and Chemical Toxicology*. 45, 2 (2022), 594–603.
73. PARVEZ, M. K.; RISHI, V. - Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Current Drug Metabolism*. 20, 4 (2019), 275–282.
74. ASHER, G. N.; CORBETT, A. H.; HAWKE, R. L. - Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *American family physician*. 96, 2 (2017), 101–107.
75. GOHIL, K. J.; PATEL, J. J. - A review on *Bacopa monniera*: Current research and future prospects. *International Journal of Green Pharmacy*. (2010), 1–9.
76. K. KAPOOR, V.; SINGLA, S. - Herb-Drug Interactions- An Update on Synergistic Interactions. *Journal of Alternative Medical Research*. 1, 1 (2015), 1–11.
77. KUHN, M. A. - Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. *Critical Care Nurse*. 22, 2 (2002), 22-28.
78. AHMADPOUR, F.; AHMADPOUR, F. - Herbal and Dietary Supplement-Drug Interactions in Patients Taking Digoxin. *Herbal Medicines Journal*. 6, 3 (2021), 120–131.
79. SIMON, D. K.; TANNER, C. M.; BRUNDIN, P. - Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*. 36, 1 (2020), 1–12.
80. European Medicines Agency - European Union herbal monograph on *Curcuma longa* L., rhizoma. 2018 [Consultado a 15 de agosto de 2023]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf

81. European Medicines Agency - European Union herbal monographs. [Consultado a 15 de agosto de 2023] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254
82. MANAP, A. S. A. *et al.* - *Bacopa monnieri*, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. *Drug Target Insights*. 13 (2019), 1-13.