



Inês Guimarães de Sousa Andrade

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Benefícios e Riscos das Plantas Medicinais na Doença de Parkinson” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Teresa Antunes, da Dra. Marília Rocha e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Guimarães de Sousa Andrade

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária, relatório de estágio em Farmácia Hospitalar e monografia intitulada “Benefícios e riscos das plantas medicinais na Doença de Parkinson”

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Benefícios e Riscos das Plantas Medicinais na Doença de Parkinson” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Teresa Antunes, da Dra. Marília Rocha e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês Guimarães de Sousa Andrade, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012137885, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Benefícios e riscos das Plantas medicinais na Doença de Parkinson” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de estágio curricular.

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

Coimbra, 9 de junho de 2018

Inês Guimarães de Sousa Andrade

Inês Guimarães de Sousa Andrade

Resumo

O farmacêutico pode desempenhar diversas funções em diversas áreas, como em farmácia comunitária e farmácia hospitalar. No âmbito da unidade curricular “Estágio”, tive a oportunidade de realizar um estágio nas duas áreas acima mencionadas. A farmácia comunitária desempenha um papel fundamental nos cuidados primários de saúde para a população. O farmacêutico, não só dispensa medicamentos, como também promove o seu uso racional e ainda aconselha os utentes, contribuindo para o seu bem-estar. Na farmácia hospitalar, o farmacêutico realiza o seu trabalho em conjunto com uma equipa multidisciplinar constituída por médicos, enfermeiros, técnicos de diagnóstico e terapêutica e assistentes operacionais, para atingir o objetivo de melhorar a qualidade de vida, tanto durante o internamento hospitalar como no domicílio, do doente. Os relatórios de estágio apresentados neste documento abordam, não só a descrição da atividade realizada nesses contextos mas também as tarefas realizadas pelo farmacêutico nas respetivas áreas.

Na monografia abordarei o uso das plantas medicinais na Doença de Parkinson. A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa e crónica caracterizada pela perda progressiva de neurónios dopaminérgicos na substância *nigra pars compacta* do cérebro, causando diversos sintomas motores. É considerada a segunda patologia neurodegenerativa mais prevalente a nível global, sendo que, atualmente, estima-se que sete milhões de pessoas sofram desta doença à escala mundial. Os mecanismos bioquímicos que causam esta patologia, embora ainda levantem algumas questões à comunidade científica, podem ser identificados como a agregação proteica, disfunções mitocondriais, stress oxidativo, excitotoxicidade e neuroinflamação. O tratamento farmacológico passa, apenas, por controlar os sintomas com vista a melhorar a qualidade de vida dos doentes, sendo o fármaco mais utilizado, a Levodopa em conjunto com outras moléculas que vão ajudar a que a ação desta seja mais prolongada e potenciada ao mesmo tempo que reduzem os efeitos adversos causados pela levodopa. No entanto, estes fármacos, com o seu uso crónico, deixam de responder de uma forma eficaz, tornando-se necessária a investigação de outras alternativas que possam atenuar os sintomas da doença, como é o caso da fitoterapia. As plantas medicinais, como *Bacopa monnieri*, *Mucuna pruriens*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Cannabis* e *Achillea millefolium*, são exemplos de plantas que trazem benefícios à progressão da DP, atuando como neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias e melhorando as funções motoras e cognitivas, sendo, então, estratégias promissoras para o tratamento da doença.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Doença de Parkinson, Neurodegenerativa, Tratamento, Plantas medicinais, Neuroproteção

Abstract

The pharmacist can perform various functions in several areas such as community pharmacy and hospital pharmacy. Within the scope of the "Internship" course, I had the opportunity to undertake an internship in the two areas mentioned above. Community pharmacy plays a key role in primary health care for the population. The pharmacist not only dispenses medicines, but also promotes their rational use and also advises the users, contributing to their well-being. In the hospital pharmacy, the pharmacist works with a multidisciplinary team of doctors, nurses, diagnostic and therapeutic technicians and operational assistants to achieve the goal of improving the quality of life of the patient, during hospitalization and at home. The internship reports presented in this document address not only the description of the activity carried out in these contexts but also the tasks performed by the pharmacist in their respective areas.

In the monograph I will discuss the use of medicinal plants in Parkinson's disease. Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia *nigra pars compacta* of the brain, causing various motor symptoms. It is considered the second most prevalent neurodegenerative disease globally, and it is currently estimated that seven million people suffer from this disease worldwide. The biochemical mechanisms that cause this pathology, although they still raise some questions to the scientific community, can be identified as protein aggregation, mitochondrial dysfunctions, oxidative stress, excitotoxicity and neuroinflammation. Pharmacological treatment only involves controlling the symptoms in order to improve the patients' quality of life, being Levodopa the most used drug in combination with other molecules that will help the action of this drug to be more prolonged and potentiated reduce the adverse effects caused by levodopa. But these drugs, with their chronic use, fail to respond in an effective way, making it necessary to investigate other alternatives that may mitigate the symptoms of the disease, such as phytotherapy. Medicinal plants such as *Bacopa monnieri*, *Mucuna pruriens*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Cannabis* and *Achillea millefolium*, are all examples of plants that bring benefits to the progression of PD, acting as neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory and improving the motor and cognitive functions, being, then, promising approaches for the treatment of the disease.

Keywords: Community Pharmacy, Hospital Pharmacy, Parkinson's disease, Neurodegenerative, Treatment, Medicinal plants, Neuroprotection

Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

COMT – catecol-O-metil-transferase

DP – Doença de Parkinson

EGCG – 3-galhato de epigalhocatequina

HUC – Hospital da Universidade de Coimbra

iMAO – Inibidor da monoamina oxidase

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

PINK-1 – “PTEN-induced putative kinase”

THC – Δ -9-tetra-hidrocanabinol

6-OHDA – 6-hidroxidopamina

Índice

Capítulo I – Relatório em Farmácia Comunitária

Introdução	10
Pontos Fortes	11
Localização	11
Integração	11
Desenvolvimento da componente social da profissão	11
Passagem por todas as tarefas da Farmácia Comunitária	12
Serviços Farmacêuticos	12
Preparação de manipulados	13
Domicílios	13
Pontos Fracos	14
Poucos conhecimentos académicos em áreas essenciais para o aconselhamento em farmácia comunitária	14
Associação dos princípios ativos (DCI) aos nomes de marca dos medicamentos	14
Oportunidades	14
Formações externas e internas	14
Estratégias de Marketing	15
Ameaças	15
Resistência da parte dos utentes ao aconselhamento farmacêutico	15
Medicamentos esgotados e rateados	15
Casos Clínicos	17
Considerações finais	18

Capítulo II – Relatório em Farmácia Hospitalar

Introdução	20
Pontos Fortes	22
Hospital Central e Universitário	22
Apresentação dos setores	22
Consolidação de conhecimentos teóricos e aquisição de novos	23
Pontos Fracos	24
Estágio observacional e farmacêuticos pouco disponíveis	24
Falta de conhecimentos de medicamentos hospitalares	24
Competências do farmacêutico hospitalar mal aproveitadas	24

Oportunidades	24
Experiência profissional.....	24
Ameaças.....	25
Distanciamento ao doente internado	25
Pouco tempo para o farmacêutico realizar as suas tarefas profissionais	25
Considerações finais.....	26
Capítulo III – Monografia intitulada "Benefícios e riscos das plantas medicinais na Doença de Parkinson"	
Introdução.....	28
Fisiopatologia da DP.....	30
Processos Bioquímicos responsáveis pela DP.....	32
Agregação proteica	32
Disfunções Mitocondriais	32
Stress Oxidativo.....	34
Excitotoxicidade.....	35
Neuroinflamação.....	35
Tratamento Farmacológico da DP.....	36
Plantas medicinais com benefícios para a DP	39
<i>Bacopa monnieri</i>	39
<i>Mucuna pruriens</i>	41
<i>Curcuma longa</i>	42
<i>Camellia sinensis</i>	44
<i>Cannabis sativa</i>	46
<i>Achillea millefolium</i>	47
Plantas medicinais com riscos para a DP.....	49
Considerações finais.....	50
Bibliografia	51
Anexos	55

Capítulo I

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Introdução

O estágio curricular no final do 5º Ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa o elo de ligação entre os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e a sua aplicação prática no mercado de trabalho.

Nos últimos anos, o papel do Farmacêutico na comunidade tem vindo a ocupar um lugar de extrema importância. É o farmacêutico que ajuda na promoção da melhoria da saúde pública, no uso racional do medicamento, na adesão à terapêutica maximizando os resultados terapêuticos desejados, levando, conseqüentemente, ao aumento da qualidade de vida da sociedade (Bastonário *et al.*, 2001). Sendo a profissão farmacêutica sujeita a um conjunto de normas deontológicas, estas afirmam que “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente.” (Ordem dos Farmacêuticos, 1998)

Assim a farmácia assume um papel preponderante na comunidade, assistindo atualmente a uma tendência de aproximação da farmácia ao cidadão, reforçando a importância histórica que tal atividade sempre desempenhou ao longo dos tempos, tendo, sem qualquer tipo de dúvida, sofrido uma marcada evolução.

A farmácia comunitária torna-se, assim, um local na linha da frente em aconselhamento nos cuidados primários da saúde e não só um local com o único objetivo de dispensar medicamentos. A farmácia é muitas vezes o primeiro e até o único contacto que algumas pessoas têm com os cuidados de saúde. É na farmácia que procuram aconselhamento sobre algumas questões, confiando que os profissionais que aqui encontram são dotados de capacidades profissionais excelentes e capazes de responder às necessidades da comunidade que os procura.

O meu estágio em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Teresa Bernardes Antunes, em Santa Apolónia (Coimbra), sob orientação da Doutora Teresa Bernardes Antunes. A equipa é constituída pela Diretora Técnica, por três farmacêuticos, sendo dois deles substitutos, e dois técnicos de farmácia.

No presente relatório, irei apresentar o meu estágio em forma de Análise SWOT, salientando os pontos fortes (strengths) e os pontos fracos (weakness), as oportunidades (opportunities) e as ameaças (Threats) sentidos ao longo do estágio.

Pontos Fortes

- **Localização**

Localizada numa zona com elevada densidade populacional, torna-se uma farmácia com bastante afluência, tanto de utentes fidelizados como de utentes pontuais.

Deste modo pude contactar com utentes de todos os grupos etários, passando por atender e aconselhar em várias vertentes, desde o utente que padece de doença crónica e que já conhece os seus medicamentos e que por isso se torna pouco permeável a alterações quanto à medicação que faz até ao utente que apenas tem contacto com a farmácia pontualmente e que desconhece por completo, ou deficientemente, a diversidade de medicamentos que existem, como devem ser administrados e todas as questões adjacentes à toma dos mesmos.

Assim, foi-me possível adquirir novos conhecimentos nas várias áreas da farmácia, conhecendo pormenorizadamente as terapêuticas que apenas me foram transmitidas em teoria durante a minha formação académica.

- **Integração**

A farmácia Teresa Antunes apresenta uma equipa de trabalho jovem e dinâmica, tornando fácil a integração, uma vez que os colaboradores estão recetivos a integrar e receber os futuros farmacêuticos, que apenas dispõem dos conhecimentos adquiridos em contexto académico.

A equipa, sempre pronta a transmitir os seus conhecimentos, fornece um apoio constante e competente, estando sempre disponíveis para responder a qualquer dúvida e a ajudar quando necessário.

Deste modo, a equipa contribuiu para a minha evolução ao longo do estágio, permitindo-me crescer enquanto futura profissional, sabendo que se fosse necessário poderia contar com a ajuda de todos os membros da equipa.

- **Desenvolvimento da componente social da profissão**

Ao longo das semanas de estágio, constatei que o exercício da atividade de farmacêutico em contexto de farmácia comunitária, requer uma boa e forte componente social, sendo

fundamental apresentar características como a empatia, compaixão e aceitação dos vários contextos sociais que existem e que contactam com a farmácia na sua vertente comunitária.

De facto, ao longo do meu percurso enquanto estagiária, neste contexto, entendi a importância do desenvolvimento da componente social da profissão, compreendendo que cada vez mais o sucesso e preservação da farmácia comunitária encontra fortes bases na ligação do profissional ao utente.

- **Passagem por todas as tarefas da Farmácia Comunitária**

No início do estágio, o primeiro contacto que tive com os medicamentos foi através da receção de encomendas com o programa Sifarma. A farmácia tem dois distribuidores diários com duas encomendas diárias cada e outros dois distribuidores pontuais. Durante a receção das encomendas, fui adquirindo conhecimentos dos medicamentos e das formas farmacêuticas mais utilizadas, assim como da gestão de stock. Após ter ganho os conhecimentos base da receção dos medicamentos e do seu aprovisionamento, com ajuda dos colegas da equipa, passei ao atendimento ao balcão onde aprendi como abordar os diversos utentes, como dispensar os medicamentos tanto de receitas eletrónicas como manuais e como aconselhar e responder às diversas perguntas e situações colocadas pelos utentes, tendo sido esta última, a tarefa mais desafiante do estágio.

Também tomei conhecimento do receituário, tendo organizado as receitas pelos códigos dos diferentes regimes de comparticipação e por lotes, revendo os prazos de validade, os medicamentos prescritos e os cedidos e a rubrica do farmacêutico, sendo depois revisto por um farmacêutico. Por fim, no final de cada mês, são impressos os verbetes de identificação dos lotes e é fechada a faturação.

- **Serviços Farmacêuticos**

As farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes, serviços esses que estão descritos na portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro e Portaria n.º 97/2018 de 9 de Abril (INFARMED, 2007)

A farmácia TBA realiza consultas de nutrição com acompanhamento, consultas de podologia, administração de injetáveis e a medição de diversos parâmetros como altura, peso e pressão arterial e ainda a avaliação de parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico. Estes serviços são prestados no gabinete de atendimento privado, atendendo o utente de forma calma e individualmente.

A realização deste tipo de medições na farmácia é um ponto forte para o utente pois este não necessita de se dirigir a um centro de saúde ou um laboratório de análises clínicas para vigiar e controlar as suas patologias.

Tive oportunidade de realizar as medições dos parâmetros bioquímicos, tendo o cuidado de questionar o utente sobre o tratamento que poderia estar a fazer para a sua patologia e interpretar o resultado obtido.

- **Preparação de manipulados**

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Ministério da Saúde, 2004)

Durante o estágio, tive oportunidade de preparar alguns manipulados, sendo os mais frequentes a vaselina salicilada, com acção queratolítica para situações de hiperqueratose e descamação da pele e a solução alcoólica de ácido bórico à saturação, recomendado para otites devido à sua acção antisséptica.

Também preparei soluções extemporâneas, sendo estas preparadas no ato da dispensa do medicamento devido à sua instabilidade após a reconstituição do pó com água. Estas preparações são muito utilizadas para medicamentos pediátricos.

- **Domicílios**

A Farmácia Teresa Bernardes Antunes oferece aos seus utentes, o serviço de entrega de medicamentos ao domicílio que se realiza duas vezes por semana. Este serviço abrange medicamentos sujeitos a receita médica (mediante a entrega prévia da receita) e medicamentos não sujeitos a receita médica. Este serviço é muito importante para a farmácia e para os utentes, pois responde às suas necessidades, transmitindo-lhes confiança e fidelizando-os. Este tipo de serviço reveste-se de uma importância ainda maior quando se atenta ao público de uma faixa etária mais elevada, que muitas vezes tem dificuldades de deslocação até à farmácia e assim vê as suas necessidades asseguradas.

Pontos Fracos

- **Poucos conhecimentos académicos em áreas essenciais para o aconselhamento em farmácia comunitária**

Ao longo do estágio deparei-me com vários pedidos de aconselhamento em áreas que não são suficientemente exploradas nas unidades curriculares do curso, como por exemplo a área da dermocosmética, das afecções oculares e dos produtos veterinários. Estas áreas, que representam uma importante e elevada percentagem dos produtos existentes na farmácia, deveriam assim ser objecto de estudo em unidades curriculares direccionadas para o dia-a-dia da farmácia comunitária.

Assim, perante as situações em que me foram colocadas questões dos referidos âmbitos, foram várias as dificuldades que senti, uma vez que durante o meu percurso académico, foram poucas as abordagens a estas temáticas, o que me provocou uma sentia uma grande dificuldade em aconselhar os utentes nestas áreas.

- **Associação dos princípios ativos (DCI) aos nomes de marca dos medicamentos**

Ao longo do curso, apenas são estudados os medicamentos pelo seu princípio ativo, sendo que grande parte dos utentes abordam o farmacêutico com o nome de marca do medicamento, sendo difícil enquanto estagiário associar este ao princípio ativo.

Oportunidades

- **Formações externas e internas**

O farmacêutico comunitário, sendo, muitas vezes, o primeiro profissional de saúde com que os utentes contactam, precisa de obter uma formação contínua, essencial para a sua valorização enquanto especialista do medicamento. Esta formação permite que o farmacêutico se mantenha sempre atualizado e pronto a responder a qualquer questão da comunidade.

Deste modo, ao longo do estágio pude participar em várias ações de formação, com foco na área dermatológica e dermocosmética e na área dos suplementos nutricionais. Estas formações contribuíram para o processo de aprendizagem, aumentando a minha confiança na hora do aconselhamento ao utente.

- **Estratégias de Marketing**

O Marketing é a ciência responsável por explorar, criar e satisfazer as necessidades do mercado-alvo com lucro final. Deste modo, o marketing começou a tomar um papel de extrema importância nas farmácias comunitárias, devido à concorrência de outros estabelecimentos onde também se vendem os medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos que tradicionalmente apenas se poderiam encontrar em farmácias.

Tive, então, oportunidade de conhecer algumas estratégias de marketing realizadas pela farmácia, como a colocação de cartazes publicitários a fazer referência a promoções, passando pela realização de diversos rastreios, por exemplo à pele e promovidos por determinadas marcas, culminando na definição da disposição dos vários produtos existentes na farmácia de acordo com estratégias de mercado que têm como factores o público alvo, sendo por isso variável de acordo com o público a que se destina.

Ameaças

- **Resistência da parte dos utentes ao aconselhamento farmacêutico**

No que ao aconselhamento farmacêutico concerne, muitos são os utentes que não aceitam os nossos aconselhamentos ou sugestões, mesmo quando estes são para melhorar a sua adesão à terapêutica ou uma reconciliação. Para estes utentes, que se mostram pouco receptivos ao aconselhamento, o farmacêutico encontra-se no balcão da farmácia apenas para ceder os medicamentos prescritos pelos médicos, desvalorizando o papel do farmacêutico como promotor da saúde pública.

Assim, o farmacêutico vê o seu papel “ameaçado” sendo necessário que se reconheça em contexto de sociedade a importância do farmacêutico como profissional de saúde de primeira linha, ao ser muitas vezes o primeiro contacto do doente com os cuidados de saúde e reveste-se de extrema importância que ocorra um maior reconhecimento das competências do farmacêutico.

- **Medicamentos esgotados e rateados**

Ao longo do estágio, fui verificando que por diversas vezes, vários medicamentos ficam esgotados durante tempo indefinido no armazém ou mesmo no próprio laboratório, não havendo, grande parte das vezes, uma alternativa viável para o utente que, não percebendo o

circuito do medicamento, não entende o porquê de a farmácia não lhe conseguir responder às suas necessidades, criando uma desconfiança do nosso trabalho enquanto farmacêutico.

Nestas situações é necessário demonstrar ao utente que o motivo de tal atraso não pode ser atribuído à farmácia e que da parte da mesma há uma enorme preocupação em prover o medicamento solicitado pelo utente. Deste modo o utente manterá a confiança na farmácia que escolhe e nos profissionais que esta acolhe.

Casos Clínicos

Caso 1:

Um utente de 34 anos dirigiu-se à farmácia e queixou-se de constante pingo no nariz, com os olhos “sempre a chorar” e com comichão e muita congestão nasal. Sendo o início da primavera e com o nível de pólen a aumentar, perguntei se em anos anteriores já se tinha sentido assim nesta altura do ano, respondendo que sim. Percebendo, então, que se trataria de rinite alérgica, aconselhei a toma de um anti-histamínico que não tivesse efeito sedativo, o Telfast 120[®] (cloridrato de fexofenadina), tomando um comprimido por dia antes de uma das refeições. Para a congestão nasal, poderia fazer lavagens com água do mar e para acalmar a comichão nos olhos, aconselhei um colírio de água de hamamelis para acalmar a irritação ocular.

Caso 2:

Uma utente, acompanhada por uma criança de 4 anos, entra na farmácia e relata que se apercebeu de uns “bichinhos” nas fezes da filha e que achava que era melhor a criança fazer uma desparasitação. Percebendo que estaria perante um caso de parasitas intestinais, expliquei que toda a família que vivia com a criança devia fazer a desparasitação, e aconselhei o Mebendazol. Para os dois filhos, a criança com 4 anos e outro com 6, dispensei o medicamento em suspensão oral, tomando 5 mL da suspensão de manhã e à noite durante três dias consecutivos. Para os pais, forneci o medicamento em comprimidos, sendo uma caixa com 6 comprimidos para tomar um comprimido de manhã e à noite, também durante 3 dias consecutivos. Avisei ainda que a toma deste medicamento pode causar diarreia como efeito secundário.

Considerações finais

A realização do estágio curricular foi um momento fundamental para poder colocar em prática os conhecimentos já adquiridos ao longo dos anos de faculdade e ainda o momento ideal para adquirir novas competências essenciais para o mercado de trabalho.

Actualmente reveste-se de extrema importância a contínua formação por parte do farmacêutico, pois é fundamental acompanhar os constantes avanços na área da saúde e assegurar que a farmácia comunitária é capaz de dar respostas às necessidades cada vez mais exigentes dos seus utentes.

Foi durante o estágio que aprendi o verdadeiro significado de ser farmacêutico, a real importância do farmacêutico como sendo um profissional de saúde que está à total disposição do utente para o aconselhar e ajudar, contribuindo para o seu bem-estar, desempenhando um papel fundamental no seio da comunidade.

Assim é com satisfação que posso concluir que a minha passagem pelo estágio de farmácia comunitária se traduziu num importante passo no percurso académico que culminará na minha passagem de estudante a profissional.

Capítulo II

Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

Introdução

Após os 5 anos de formação teórica, no estágio final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é dada a oportunidade de, para além do estágio em Farmácia Comunitária, realizar um estágio em Farmácia Hospitalar.

De acordo com o Decreto-Lei de 2 de Fevereiro de 1962, farmácia hospitalar é entendida como “o conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensino que lhes couber” (INFARMED, 1962). Os serviços farmacêuticos hospitalares representam, então, uma importante estrutura integrada nos hospitais sendo indispensável para os bons cuidados de saúde praticados no mesmo. O farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar de saúde, contactando com os médicos, enfermeiros, técnicos de diagnóstico e terapêutica e ainda assistentes operacionais, com o único e mútuo objetivo de melhorar o estado de saúde e, conseqüentemente, a qualidade de vida do doente.

O farmacêutico hospitalar, como especialista do medicamento, exerce funções em todo o seu circuito, começando na aquisição e gestão dos medicamentos, na validação das prescrições, na preparação e distribuição pelos vários serviços, tendo sempre em conta a informação clínica, científica e financeira do sistema hospitalar (Ordem dos Farmacêuticos).

Aquando das prescrições médicas para os doentes, o farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de verificar doses, indicações terapêuticas e possíveis interações, debatendo a sua revisão com a equipa médica sempre que necessário. Também é responsável pela validação, supervisionamento e preparação de prescrições de produtos manipulados que podem ser estéreis, não estéreis e citotóxicos. O contato direto com o doente é feito em regime de ambulatório, em que o farmacêutico hospitalar dispensa medicamentos hospitalares, com participação total, tendo sempre a função de informar e aconselhar o doente do uso correto do fármaco, garantindo, assim, uma adesão eficaz à terapêutica.

O farmacêutico nos serviços farmacêuticos hospitalares tem, assim, uma função de grande responsabilidade, assegurando que o medicamento é entregue ao doente com eficácia, qualidade e segurança contribuindo para a melhoria do estado de saúde e para o seu bem-estar. O serviço farmacêutico tem, ainda, a função de promoção de ações de investigação científica e de ensino (APEF).

O meu estágio em Farmácia Hospitalar realizou-se no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC, E.P.E) sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, tendo passado pelos setores da Distribuição e da Farmacotecnia.

O Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra integra o Hospital da Universidade, o Hospital Geral, o Hospital Pediátrico, a Maternidade Bissaya Barreto, a Maternidade Dr. Daniel de Matos e o Hospital de Sobral Cid. A unidade principal dos serviços farmacêuticos encontra-se no edifício central dos Hospitais da Universidade, no piso -2, com exceção da Radiofarmácia e do Ambulatório que se encontram no piso -1 e da Unidade de Preparação de Citotóxicos e respetivo ambulatório que são no edifício do Hospital de Dia São Jerónimo.

Os serviços farmacêuticos do CHUC estão organizados em setores: Gestão e Aprovisionamento; Cuidados farmacêuticos; Farmacotecnia, Distribuição; Informação do medicamento e Ensaio clínicos. Nestes, cada profissional desenvolve a sua atividade de forma responsável, de acordo com as necessidades apresentadas, permitindo a coesão da dinâmica do circuito do medicamento no hospital.

Assim, e de modo a analisar brevemente o meu percurso enquanto estagiária nos serviços farmacêuticos do CHUC, realizarei uma análise SWOT, indicando os pontos fortes e os pontos fracos e as oportunidades e ameaças sentidas, estando esquematizadas no quadro seguinte.



Pontos Fortes

- **Hospital Central e Universitário**

O CHUC insere-se na categoria dos denominados hospitais Centrais.

É um dos hospitais de referência no nosso país, tendo sido pioneiro em diversas áreas e tratamentos e sendo continuamente o responsável por inúmeros avanços na medicina e nas tecnologias ligadas à área da saúde.

Sendo um hospital central, recebe utentes de todo o país, sendo a sua maior incidência utentes da zona centro de Portugal. Deste modo é possível observar a existência de utentes das várias faixas etárias e dos mais diversos estratos sociais e económicos, o que permite um maior contacto com a realidade da nossa população e quais as suas necessidades e carências. Assim, é possível também, lidar com várias patologias, permitindo obter informação sobre as mesmas.

É de realçar o importante papel do CHUC na sua vertente de hospital escola que recebe estagiários de todas as categorias hospitalares, sendo que deste modo me foi possível contactar e partilhar informações e conhecimentos com outros estagiários das outras áreas da saúde, permitindo não só o enriquecimento profissional mas também o pessoal.

- **Apresentação dos setores**

No final do primeiro mês de estágio, cada estagiário fez uma detalhada apresentação do setor que lhe foi atribuído nesse mês.

No entanto e uma vez que apenas tive a oportunidade de passar por dois dos setores presentes nos serviços farmacêuticos, a apresentação sobre cada setor permitiu com que tomasse contacto com o modo de funcionamento geral dos serviços farmacêuticos e o trabalho que compete ao farmacêutico hospitalar em cada setor.

Com estas breves apresentações, é concedido ao estagiário a possibilidade de contactar, ainda que de um modo apenas teórico, com os diferentes sectores o que permite conhecer a dinâmica existente na farmácia hospitalar e todas as suas valências.

- **Consolidação de conhecimentos teóricos e aquisição de novos**

Este estágio permitiu a colocação em prática de vários conhecimentos que foram adquiridos ao longo do curso nas diferentes unidades curriculares.

A minha passagem pelo setor da Distribuição, sendo esta a parte do circuito do medicamento que assegura a cedência racional dos mesmos, a menor custo e com os menores riscos possíveis, permitiu aplicar conhecimentos aprendidos nas unidades curriculares de farmacologia e de farmácia clínica. Ainda neste setor, tive oportunidade de compreender os sistemas de distribuição de medicamentos que existem dentro do hospital, como a distribuição em Dose Individual Diária (DID) e a distribuição tradicional, sendo este último o stock que cada enfermaria apresenta de acordo com as suas necessidades. Este tipo de distribuição, como abordado na unidade curricular de Farmácia Hospitalar, é utilizado para os doentes em regime de internamento, existindo, ainda, a distribuição em ambulatório, esta para os doentes que, embora assistidos no hospital, podem fazer os seus tratamentos clínicos em regime de domicílio. No ambulatório dos HUC e do Hospital de São Jerónimo, tive contato com bastantes fármacos diferentes dos existentes na farmácia comunitária, aprendendo as suas indicações clínicas e respetivas posologias, doses e aconselhamento que deve ser dado ao doente durante a cedência dos medicamentos, aumentando a adesão à terapêutica. (Anexo I)

Passando pelo setor de Farmacotecnia, coloquei em prática diversos conhecimentos adquiridos em farmácia galénica, na tecnologia farmacêutica e na farmácia clínica. A Farmacotecnia no CHUC desenvolve as seguintes atividades: Preparação de medicamentos estéreis na Unidade de misturas intravenosas (UMIV); Preparação de medicamentos magistrais/não estéreis; Preparação de radiofármacos na Radiofarmácia e Preparação de citotóxicos na Unidade de preparação de citotóxicos (UPC). Este setor permite a preparação de fármacos individualizados para cada doente de forma a responder às suas necessidades terapêuticas. Para esta manipulação dos medicamentos, é necessário obedecer às boas práticas em laboratório, sendo que na preparação de estéreis e de citotóxicos, é extremamente importante manter a assepsia, utilizando vestuário adequado e equipamento de proteção individual, como luvas, touca e máscara. Foi um setor onde me foi transmitida novas informações sobre fármacos não leccionados ao longo do curso, tendo tido a oportunidade de tomar conhecimento da sua aplicação, manipulação e efeitos terapêuticos dos mesmos.

Pontos Fracos

- **Estágio observacional e farmacêuticos pouco disponíveis**

A rápida rotação entre os diversos setores durante o estágio e a pouca disponibilidade dos farmacêuticos para nos orientarem e ensinarem devido ao imenso trabalho que lhes é imposto, faz com que o nosso processo de aprendizagem seja meramente observacional, não tendo autonomia suficiente para ajudar na execução das suas atividades de uma forma segura e correta.

Deste modo um dos pontos negativos é a pouca capacidade de execução por parte do estagiário que assim assume a postura de mero observador, não podendo ser submetido aos ensinamentos que só a mera prática pode oferecer, o saber fazer.

- **Falta de conhecimentos de medicamentos hospitalares**

Apesar dos conhecimentos que adquiri ao longo do estágio nos serviços farmacêuticos, notei uma falta de formação teórica nos medicamentos de âmbito hospitalar, tendo sentido mais dificuldades nos fármacos para tratamentos de quimioterapia, usados nas preparações de citotóxicos e cedidos em regime de ambulatório no Hospital de São Jerónimo, e anti-retrovirais que são dispensados no ambulatório dos HUC.

- **Competências do farmacêutico hospitalar mal aproveitadas**

Após a minha breve passagem pelos serviços farmacêuticos pude constatar que muitas são as solicitações aos farmacêuticos, situação que se torna mais evidente no setor da Distribuição. No entanto, estes profissionais de saúde não conseguem desenvolver a sua atividade na sua plenitude, em virtude da falta de tempo e de comunicação entre os diversos profissionais de saúde.

Oportunidades

- **Experiência profissional**

A prática da atividade farmacêutica em contexto hospitalar reveste-se de extrema importância na aplicação correta dos cuidados de saúde aos utentes. Sendo o contato com o utente um dos principais focos da atividade do farmacêutico, foi-me possibilitado, durante o estágio, comunicar com os utentes, procurando saber quais as suas necessidades e provendo

à satisfação das suas necessidades, contribuindo para o desenvolvimento das minhas capacidades de comunicação e interação.

Deste modo, posso concluir que o meu percurso académico ficou valorizado com a realização do estágio em farmácia hospitalar.

Ameaças

- **Distanciamento ao doente internado**

O farmacêutico hospitalar tem como objetivo principal a melhoria do doente internado de uma forma racional e correta, com a ocorrência dos menores riscos possíveis. Assim, seria benéfico existir uma maior integração do farmacêutico em cada serviço clínico, permitindo que, em conjunto com a equipa médica e de enfermagem, houvesse uma discussão sobre a terapêutica de cada doente, levando a uma prescrição mais correta e, no momento da alta para o domicílio, a uma reconciliação farmacoterapêutica. No entanto, ao longo do estágio, principalmente no setor da distribuição, verifiquei que quase não existe essa ligação multidisciplinar, fazendo com que o farmacêutico hospitalar não consiga aproveitar as suas competências profissionais que ultrapassam, em muito, o ato de validar prescrições num computador. Numa visita que realizei com uma farmacêutica a um serviço clínico, apesar da nossa presença durante a visita médica em que estavam presentes médicos, farmacêuticos e analistas da patologia clínica, não foi possível o contato pessoal com os doentes, não permitindo, mais uma vez, que o farmacêutico realize de uma forma eficaz o seu trabalho, constringimentos esses que desejo que venham a ser minorados e ultrapassados.

- **Pouco tempo para o farmacêutico realizar as suas tarefas profissionais**

Na farmácia hospitalar o farmacêutico tem o tempo bastante controlado e adstrito a várias tarefas, não sendo fácil, responder a todas as solicitações.

Assim pude constatar que uma das exigências desta prática hospitalar é precisamente a gestão do tempo.

De facto torna-se essencial que o farmacêutico hospitalar adquira competências que o permitam coordenar o seu trabalho com as necessidades dos utentes hospitalares, quer internados quer em regime de ambulatório.

Considerações finais

O farmacêutico hospitalar apresenta um papel bastante relevante dentro do hospital, estando presente desde o início do circuito do medicamento, que começa com a sua aquisição e gestão, até este chegar ao doente.

Serviços farmacêuticos hospitalares com uma boa gestão e compostos por profissionais competentes e empenhados, permitem otimizar os recursos, quer humanos, quer económicos, do próprio hospital, tornando-se uma mais valia para a população.

Foram dois meses de muita aprendizagem não só científica, mas também de crescimento pessoal e de valores que me foram transmitidos através do contato diário com os profissionais e com os doentes.

Com a conclusão deste estágio, concluo que a imagem do farmacêutico está, aos poucos, a sobressair dentro da equipa multidisciplinar hospitalar, estando nas nossas mãos o futuro da profissão.

Capítulo III

**Monografia intitulada “Benefícios
e riscos das plantas medicinais na
Doença de Parkinson”**

I - Introdução

A Fitoterapia foi a primeira forma de medicina do Homem consistindo numa forma de tratamento que se baseia nas propriedades naturais e curativas que as plantas apresentam, demonstrando-se benéficas em diferentes patologias.

Retrocedendo vários séculos, verifica-se que os diferentes povos dispersos por todo o globo utilizavam as plantas, como alimento, vestuário e medicamento, pois estas eram bastante abundantes e de fácil acesso. Assim, a prática de usar plantas para o tratamento de diversas patologias, passou de geração em geração através da oralidade, mas também de documentos escritos.

Sendo os fármacos sintéticos cada vez mais caros e causadores de inúmeros efeitos secundários, o recurso a métodos de tratamentos menos agressivos e mais baratos são muito procurados nos dias de hoje. Foi necessário, então, que estas plantas com características medicinais passassem a ser sujeitas a testes de qualidade, estabilidade e de segurança, para assim poderem ser consideradas “Medicamentos à base de plantas”, sendo estes definidos como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas, uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (INFARMED, [s.d.]

A área da Fitoterapia ganha, assim, um papel importante, pois ao cruzarmos os conhecimentos científicos atuais na área do medicamento com os conhecimentos das plantas medicinais, podemos criar uma boa e segura base de descoberta para novos medicamentos que possam trazer mais benefícios aos doentes.

Um exemplo do uso das plantas no tratamento de uma patologia desde há milhares de anos, é na atenuação dos sintomas da Doença de Parkinson.

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crónica que ocorre a nível neurológico, sendo considerada a segunda patologia neurodegenerativa mais prevalente a seguir ao Alzheimer. É uma doença caracterizada, predominantemente, pelos distúrbios motores e cognitivos (Tysnes e Storstein, 2017).

A DP foi descrita como um problema neurológico, pela primeira vez, por James Parkinson em 1817, embora alguns dos sintomas e sinais do parkinsonismo já tivessem sido descritos por outros investigadores e povos (Goetz, 2011).

A causa para o desenvolvimento da doença ainda não é totalmente conhecida, mas muitos investigadores apontam para uma interação entre fatores genéticos e fatores ambientais, como a exposição a agentes tóxicos, que levam a uma degeneração seletiva, progressiva e lenta dos neurónios em certas regiões do cérebro (Pringsheim *et al.*, 2014).

Atualmente, uma a duas pessoas em cada mil, é afetada pela DP. À escala mundial, estima-se que cerca de sete milhões de pessoas sejam portadoras da DP (CUF, [s.d.]

Sabe-se ainda, que a prevalência tende a aumentar com a idade, pois os processos celulares normais começam a falhar com o envelhecimento, levando a um aumento na vulnerabilidade dos neurónios dopaminérgicos, responsáveis pelo desenvolvimento da DP (Dias, Junn e Mouradian, 2013). É, ainda, uma patologia que afeta mais o sexo masculino do que o sexo feminino, sendo a sua manifestação mais precoce nos homens e apresentando uma progressão mais lenta nas mulheres (Haaxma *et al.*, 2007).

No nosso país, é estimado que cerca de vinte mil portugueses sofram da doença de Parkinson, sendo a prevalência da doença de uma pessoa e meia em cada mil (Ferro e Pimentel, 2006). Os hospitais centrais registam cerca de 1800 novos casos por ano. Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população, é prevista que a prevalência desta doença aumente nos próximos vinte anos (CUF, [s.d.]

Com a prevalência da DP a aumentar e com os fármacos existentes a não responderem totalmente às necessidades dos doentes, é importante avaliar alternativas possíveis que possam atenuar os sintomas e sinais da doença, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida dos doentes de Parkinson. Uma das alternativas que existe é o uso de plantas medicinais, que se forem usadas racionalmente e de uma forma segura, podem trazer mais benefícios do que riscos.

2- Fisiopatologia da DP

A DP desenvolve-se de uma forma diferente de pessoa para pessoa, sendo que, apesar de diferentes tipos de sinais e sintomas, o diagnóstico será sempre o mesmo.

A DP é caracterizada por uma disfunção motora, dando origem aos chamados sinais cardinais da doença, sendo estes, o tremor de repouso, a rigidez muscular dos membros e do tronco, a bradicinésia e o desequilíbrio postural (Figura 1). Esta degeneração motora deve-se à perda seletiva dos neurónios na região mesencefálica do tronco cerebral, mais propriamente na substância *nigra pars compacta*, cujos neurónios contêm o neurotransmissor excitatório, a dopamina (DA) responsável pela coordenação motora e dos movimentos voluntários. Estes neurónios projetam as suas fibras nervosas no corpo estriado, onde estimulam a ação dos neurónios inibitórios responsáveis pela ausência de movimentos involuntários. Na DP não ocorre esta projeção pelas fibras nervosas, logo existe uma diminuição dos níveis de dopamina no corpo estriado, levando, conseqüentemente, a um aumento dos movimentos involuntários (Dias *et al.*, 2013).



Fig. 1 – Sinais cardinais da DP

A bradicinésia é demonstrada pela diminuição da velocidade dos movimentos, pela dificuldade no começo de algumas atividades e a ausência de reação rápida (Ferro e Pimentel, 2006). Também causa amimia, sendo esta a falta de expressão facial. Numa fase avançada da DP pode haver um bloqueio total do movimento. Em âmbito clínico, a bradicinésia é o sintoma mais fácil de ser reconhecido. Os tremores de repouso são o sinal mais frequente dos doentes. Inicia-se, maioritariamente, nos membros superiores, mas pode, também, envolver os lábios, o queixo e os membros inferiores, sendo que é observado em repouso e diminui com o começo de uma atividade (Jankovic, 2007). O tremor torna-se mais evidente nas situações de *stress* físico ou emocional (Ferro e Pimentel, 2006).

A rigidez assimétrica ocorre devido a um aumento do tônus muscular levando a uma resistência durante os movimentos.

A instabilidade postural é revelada pela dificuldade que o doente tem em equilibrar-se e pela ocorrência de quedas que se vão tornando mais frequentes, sendo este um sinal de que a doença está a agravar-se (Ferro e Pimentel, 2006).

Os sintomas não motores aparecem com a progressão da doença, sendo estes: depressão, perturbações do sono, sudorese excessiva (Ferro e Pimentel, 2006).

Sendo uma doença progressiva e crónica, os sintomas agravam-se com o avanço da doença, pois a produção de dopamina estará sempre a diminuir ocorrendo uma evolutiva diminuição da capacidade cerebral.

3-Processos Bioquímicos responsáveis pela DP

Os mecanismos bioquímicos responsáveis pela neurodegeneração da DP são bastantes complexos e ainda não são totalmente compreendidos pela comunidade científica. Após estudos *in vitro* e *in vivo* e análises em cérebros *post mortem*, observaram-se diversas alterações, sendo estas associadas à progressão da doença, tais como: a agregação proteica, as disfunções mitocondriais, o *stress* oxidativo, a excitotoxicidade e a neuroinflamação.

3.1. Agregação proteica

A maioria dos casos de DP inicia-se com uma deposição anormal de corpos de Lewy na substância *nigra pars compacta* do sistema nervoso central. Estes corpos de Lewy são constituídos por agregados de α -sinucleína, uma proteína chave na patogénese da DP e com grande expressão no sistema nervoso central. Esta proteína, codificada pelo gene SNCA e expressa nos terminais pré-sinápticos, pode associar-se com estruturas vesiculares e membranosas ajudando no armazenamento e compartimentalização dos neurotransmissores em vesículas sinápticas (Dias *et al.* 2013). A α -sinucleína é susceptível a diversas mutações que causam alterações conformacionais, que podem levar à sua agregação, ou a um excesso de produção da proteína conduzindo a um aumento do *stress* oxidativo no sistema nervoso central (Dias *et al.*, 2013; Suzuki *et al.*, 2018)

3.2. Disfunções Mitocondriais

As mitocôndrias desempenham um papel de extrema importância na célula, ajudando na eliminação de radicais livres e controlando a morte celular programada. Quando são afetadas, estes mecanismos ficam deficientes causando alterações em diversos metabolismos da célula.

Através de estudos *in vivo*, sabe-se que toxinas, como o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), provocam a morte dos neurónios dopaminérgicos, através da inibição do complexo mitocondrial I da cadeia de transporte de eletrões. Ao inibir este complexo, conduz à produção excessiva de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, leva ao limite da capacidade antioxidante dos neurónios dopaminérgicos, resultando na sua morte (Hauser e Hastings, 2013)

As disfunções da mitocôndria também podem ocorrer através de mutações em genes associados à DP.

Mutações no gene PINK1 mitocondrial, identificadas em famílias com hereditariedade da DP, apresentam uma diminuição da cadeia respiratória das mitocôndrias, um aumento na agregação de α -sinucleína e um aumento da sensibilidade ao *stress* oxidativo (Bose e Beal, 2016). Este gene funciona em conjunto com a Parkina, gene que codifica uma proteína envolvida em processos de autofagia de mitocôndrias disfuncionais através da ubiquitina. O domínio cinase do PINK1, localizado na membrana externa da mitocôndria, é responsável pela translocação da Parkina para a mitocôndria e, assim, proceder à destruição das mitocôndrias disfuncionais. A presença de mutações na Parkina conduz, assim, a deficiências na função da mitocôndria e nos processos de autofagia (Figura 2) (Hauser e Hastings, 2013).

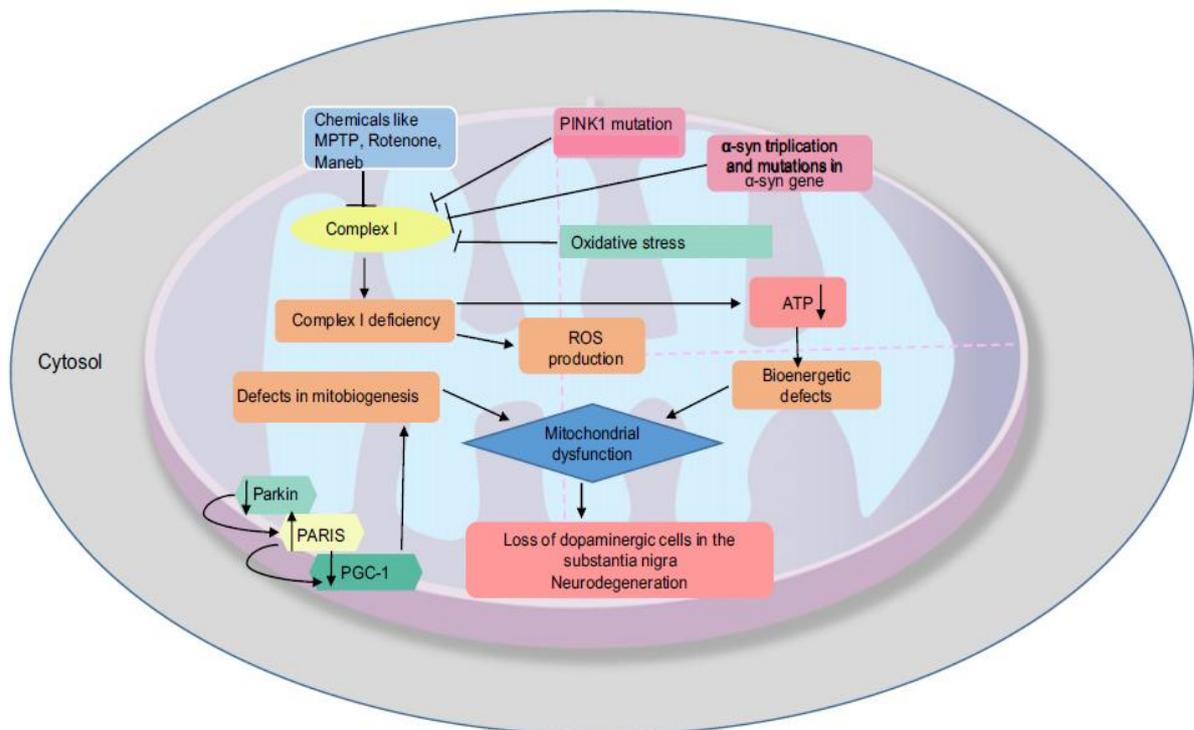


Fig. 2 – Resumo esquemático das disfunções mitocondriais. Neurotoxinas, a exagerada expressão de α -sinucleína, mutações na PINK1 e o consequente *stress* oxidativo, são causas para a deficiência no complexo I da cadeia respiratória da mitocôndria, levando a uma depleção de ATP e à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (Bose e Beal, 2016).

3.3. Stress Oxidativo

O *stress* oxidativo ocorre devido ao desequilíbrio formado entre a produção de espécies reativas de oxigénio e a atividade antioxidante das células.

Os neurónios dopaminérgicos estão mais expostos a este *stress* devido à presença de enzimas geradoras de espécies reativas de oxigénio que catalisam o metabolismo da dopamina.

O próprio metabolismo da dopamina modifica macromoléculas intracelulares cujas funções são de extrema importância para a célula sobreviver. O metabolismo catalisado pela MAO-B dá origem a quinonas de dopamina e radicais livres como o peróxido de hidrogénio. Este, na presença de iões de ferro, vai ser convertido no radical hidroxilo contribuindo para o aumento do *stress* oxidativo. As quinonas de dopamina podem ciclizar e formar aminocromo que, juntamente com a formação de superóxido, também polimerizam com proteínas para obter neuromelanina. A neuromelanina, polímero que confere a cor negra à substância nigra, pode acumular-se nos neurónios dopaminérgicos e causar a neurodegeneração e neuroinflamação (Dias *et al.*,2013).

Na análise de tecidos cerebrais *post mortem* de indivíduos com a DP, observaram-se níveis reduzidos de glutathione, sendo esta uma proteína com funções antioxidantes que oferece proteção contra as lesões induzidas pelo *stress* oxidativo do sistema nervoso central. Sabe-se que os níveis de glutathione diminuem com o envelhecimento e existe uma redução ainda maior em patologias como a DP. Os níveis desta proteína estão, também, comprometidos pela atividade do complexo I da mitocôndria, logo, sendo que na DP esta atividade é reduzida, os níveis de glutathione são também baixos, causando um aumento das espécies reativas de oxigénio (Place e Smeyne, 2013).

O cérebro apresenta altas concentrações de ácidos gordos polinsaturados. A insaturação torna-os suscetíveis à peroxidação lipídica mediada pelos radicais livres. Este processo resulta em danos na estrutura e na permeabilidade das membranas, comprometendo a viabilidade das células, podendo resultar em morte celular. Estes danos celulares, devem-se aos produtos da peroxidação lipídica, que são quimicamente reativos, e contribuem, assim, para a progressão da DP. A comprovar esta ideia, observou-se que os níveis de ácidos gordos polinsaturados estão baixos em doentes com a DP e que os níveis dos produtos reativos da peroxidação lipídica estão aumentados (Dias *et al.* 2013).

3.4. Excitotoxicidade

A excitotoxicidade ocorre devido a uma estimulação excessiva de neurónios excitatórios do sistema nervoso central, como o glutamato, por causa de alterações intracelulares que causam *stress* oxidativo e apoptose celular. Neste processo, os neurónios são lesados podendo levar à sua morte. Isto ocorre como efeito secundário da suscetibilidade dos neurónios dopaminérgicos causada pela DP (Ambrosi *et al.*, 2013).

3.5. Neuroinflamação

A perda neuronal na DP é, também, relacionada com a neuroinflamação mediada pela microglia ativada. As células da microglia são células fagocitárias do sistema imunitário do sistema nervoso central que se ativam após lesão cerebral. Quando ativada, a microglia liberta o anião superóxido e óxido nítrico contribuindo, também, para o *stress* oxidativo.

Em estudos *post-mortem* foram detetados linfócitos T e microglia ativada no sistema nervoso dos doentes com DP, encontrando, também, mediadores pró-inflamatórios. Estes podem provocar neurodegeneração ao mesmo tempo que produzem enzimas potencialmente tóxicas, como o glutamato, um neurotransmissor excitatório, que em conjunto com a diminuição da dopamina leva à morte celular.

A apoptose dos neurónios dopaminérgicos liberta proteínas oxidadas que são reconhecidas como proteínas danificadas pela microglia, ativando-a. Esta ativação leva ao aumento da formação de espécies reactivas de oxigénio levando à morte neuronal. Esta sobreativação da microglia causa uma exagerada e descontrolada resposta inflamatória e consequente neuroinflamação exacerbada (Dias *et al.*, 2013).

A agregação de α -sinucleína também resulta na morte dos neurónios dopaminérgicos, causando ativação da microglia que produz as citocinas pró-inflamatórias, gerando um enorme processo de inflamação (Rai *et al.*, 2017).

A neuroinflamação acelera, então, o processo da degeneração dopaminérgica da DP (Rai *et al.*, 2017)

4- Tratamento Farmacológico da DP

A DP é uma doença crónica e sem cura, mas existem fármacos que podem contribuir para a melhoria dos sinais e sintomas permitindo um aumento da qualidade de vida dos doentes e a uma diminuição da progressão da doença.

O fármaco administrado no início do tratamento depende dos sintomas apresentados inicialmente e da idade do doente.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da DP dividem-se em anticolinérgicos e dopaminomiméticos. Os anticolinérgicos, como o biperideno, não são, atualmente, prescritos em Portugal para a DP devido às suas limitações e reações adversas que estão inerentes a este tipo de fármacos. Já os dopaminomiméticos vieram melhorar muito o tratamento terapêutico da DP, nomeadamente com o aparecimento da Levodopa, sendo este medicamento mais eficaz para controlar os sintomas da doença. No entanto, este princípio ativo, ao longo do tempo de utilização, desenvolve efeitos secundários e começa a perder a sua eficácia, dando origem a flutuações motoras e à discinésia. Foi necessário, então, encontrar outras estratégias para minimizar estes efeitos da utilização da levodopa, associando esta a outros fármacos com mecanismos de ação diferentes. Os dopaminomiméticos dividem-se, então, em precursores da dopamina, agonistas da dopamina, inibidores seletivos da monoaminoxidase tipo B e inibidores da catecol-O-metil-transferase. (*Prontuário Terapêutico, 2011*)

Se os sintomas motores cardinais apresentados ainda forem leves, deve-se optar por um tratamento com um inibidor da Monoaminoxidase, como a Selegilina, de modo a atrasar a introdução de medicamentos mais eficientes mas com maiores efeitos adversos, como a Levodopa (Connolly e Lang, 2014). Os iMAO apresentam como mecanismo de ação, a inibição selectiva da Monoaminoxidase tipo B, evitando a degradação da dopamina no corpo estriado (INFARMED, 2015)

Em estados já mais avançadas da doença com situações que condicionam diferentes atividades quotidianas, principalmente devido à bradicinésia, é iniciada a terapêutica com Levodopa e agonistas da dopamina como o Ropirinol que apresentam um tempo de semi-vida mais longo que a levodopa (Connolly e Lang, 2014) (Jansen *et al.*, 2015). A levodopa é associada a inibidores da descarboxilase dos aminoácidos, carbidopa e benserazida, e a inibidores da COMT, como a entacapona. Existem formulações de libertação prolongada

destas associações de fármacos que têm benefícios em doentes que apresentam flutuações motoras de fim de dose (períodos *off*) e/ou que têm problemas em se movimentar durante a noite (*Prontuário Terapêutico*, 2011)

A levodopa, princípio ativo que atravessa a barreira hemato-encefálica, é convertida em dopamina por descarboxilação, pela enzima dopa-descarboxilase, no cérebro. Mas antes de passar a barreira para o cérebro, a levodopa é submetida a diversas metabolizações e, conseqüentemente, a dose que atinge o sistema nervoso central é mínima para a obtenção dos resultados esperados. São, então, administrados em conjunto com a levodopa, inibidores enzimáticos. Os inibidores da descarboxilase dos aminoácidos não atravessam a barreira hemato-encefálica e impedem a ocorrência da descarboxilação extracerebral da levodopa, acabando esta por ficar totalmente disponível para ser convertida apenas no cérebro (INFARMED, 2008). Os inibidores da COMT são específicos e vão diminuir a eliminação da levodopa da corrente sanguínea, inibindo a conversão desta em 3-O-metildopa que é um metabolito nocivo. Com estas associações, a resposta terapêutica à levodopa torna-se mais prolongada e potenciada, minimizando também os efeitos adversos (Figura 3) (Emea, 2010)

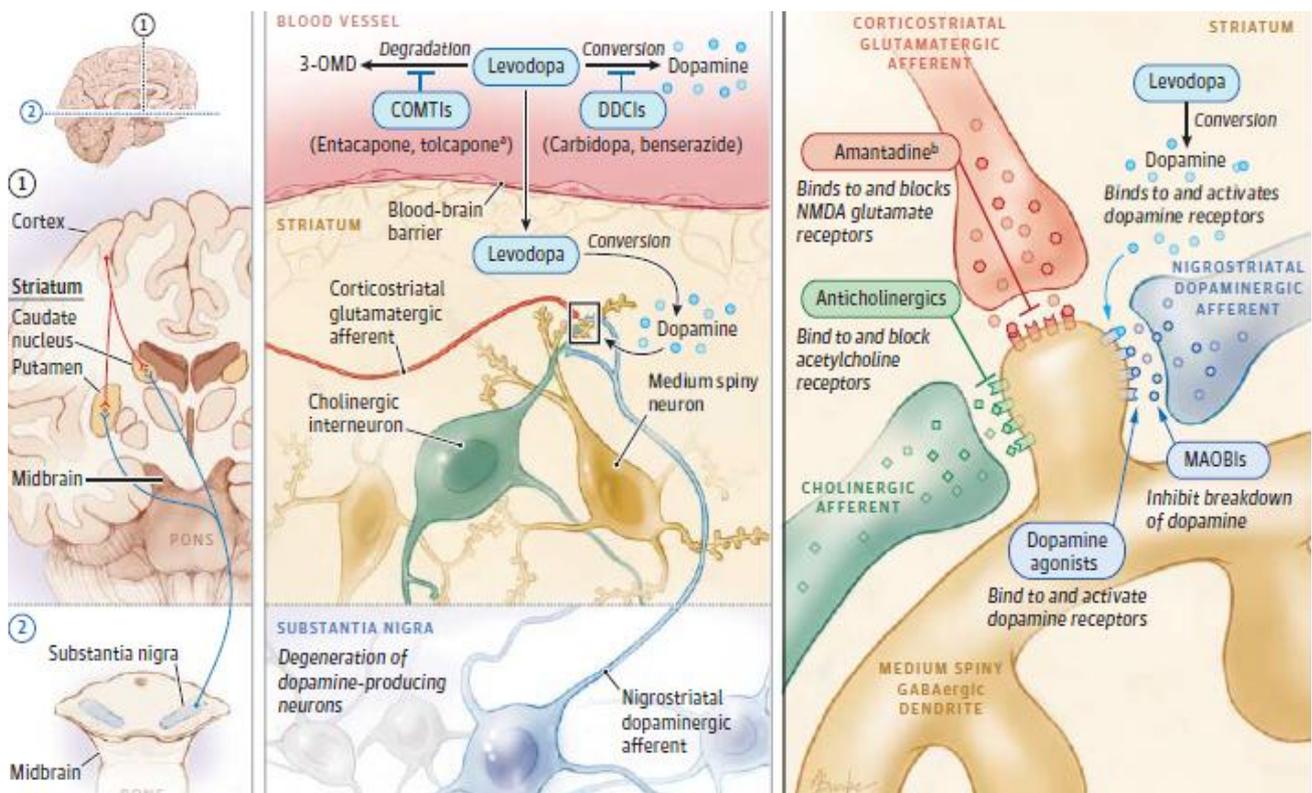


Fig. 3 – Terapêutica para a DP e seu local e modo de ação (Connolly e Lang, 2014)

Apesar das associações estudadas e praticadas, ao longo da progressão da doença ocorre o agravamento dos sintomas motores e não motores pois estes acabam por deixar de responder à medicação não trazendo benefícios ao doente.

Assim, torna-se imperativo o estudo de outras alternativas que possam contribuir para melhorar a qualidade de vida dos doentes com a DP.

5-Plantas medicinais com benefícios para a DP

Sendo uma doença crónica, os benefícios das plantas medicinais nesta patologia passam pela diminuição da progressão da doença e pela melhoria dos sintomas motores que mais afetam os doentes. As plantas medicinais cujos estudos observaram as melhorias referidas, sem riscos para o doente são: *Bacopa monnieri*, *Mucuna pruriens*, *Curcuma longa*, *Camellia sinensis*, *Cannabis* e *Achillea millefolium*.

5.1. Bacopa monnieri

Bacopa monnieri, também conhecida como Brahmi, é uma planta ayurvédica (medicina tradicional indiana) utilizada há milhares de anos com o objetivo de melhorar a memória e a função cognitiva (Russo e Borrelli, 2005).

Planta da família das *Scrophulariaceae*, é uma angiospérmica que se encontra em zonas húmidas e pantanosas na Índia. É constituída por alcaloides, flavonoides, terpenos e saponinas, nomeadamente por bacósidos A e B, sendo estes os compostos farmacologicamente ativos (Figura 4). São compostos lipofílicos conseguindo, assim, atravessar a barreira hemato-encefálica (Simpson *et al.*, 2015).

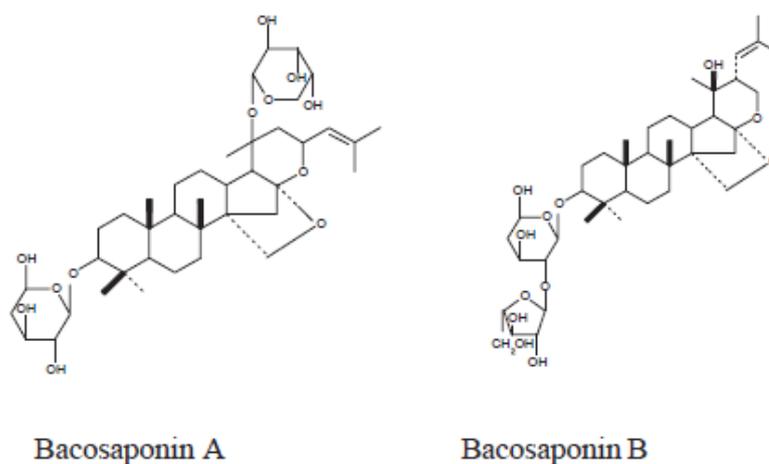


Fig. 4 – Estrutura molecular dos bacósidos A e B, responsáveis pela atividade farmacológica em *Bacopa monnieri* (Russo e Borrelli, 2005)

O seu extrato é capaz de atuar como antioxidante, antidepressivo, anti-inflamatório, neuroprotetor e é capaz de melhorar as funções cognitivas (Srivastav *et al.*, 2017).

Em estudos realizados com o intuito de observar os efeitos de *Bacopa monnieri* na DP, foi possível obter resultados na agregação da α -sinucleína, na degeneração dos neurónios dopaminérgicos e no stress oxidativo.

Num estudo realizado com o nematodo *Caenorhabditis elegans*, usado devido à sua homologia com os genes humanos, foi descrita a avaliação da agregação da α -sinucleína e a consequente degeneração dos neurónios dopaminérgicos. Os vermes foram expostos a 6-OHDA, uma neurotoxina sintética que gera uma degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos, e, deste modo, induz a DP aos seres vivos. Um grupo foi tratado com um extrato total concentrado de *Bacopa monnieri* enquanto outro grupo não foi tratado. Foi observada uma significativa redução na agregação da α -sinucleína nos vermes do grupo tratado com a planta em relação ao grupo controlo. Esta diminuição de agregação acredita-se ser devida à expressão de proteínas de stress que protegem das disfunções conformacionais da α -sinucleína e da sua respetiva acumulação, ao mesmo tempo que aumentam os níveis de enzimas antioxidantes, eliminando radicais livres. Deste modo, é demonstrado o efeito protetor da planta com as suas propriedades antioxidantes, evitando o stress oxidativo e a consequente acumulação da proteína α -sinucleína. Também foi observada uma redução da degeneração dopaminérgica causada pelo 6-OHDA, assumindo, assim, o efeito neuroprotetor da planta medicinal levando, também, a uma diminuição da apoptose celular. Foi ainda demonstrado o efeito antioxidante de *Bacopa monnieri* através da alteração da concentração de ácidos gordos. Este efeito reduz a produção de espécies reativas de oxigénio, resultando numa reduzida peroxidação lipídica (Jadiya et al., 2011).

Os efeitos antioxidantes e neuroprotetor de *Bacopa monnieri* foram indiretamente avaliados noutro estudo efetuado com a *Drosophila melanogaster*, em que foi avaliada a capacidade de voo em moscas com mutações no gene PINK-1, que levam à degeneração dopaminérgica e dificuldades motoras, tratadas com a planta e tratadas com Levodopa. Foi demonstrado uma melhoria mais eficaz na capacidade de voar nas moscas tratadas com o pó das partes aéreas de *Bacopa monnieri* do que nas moscas cujo tratamento foi com o medicamento Levodopa. Mais uma vez, conclui-se que as propriedades desta planta medicinal como protetor antioxidante e antiapoptótico são eficazes na prevenção do stress oxidativo das células, na melhoria dos sintomas motores e na redução da progressão da DP (Jansen et al., 2015).

Estas propriedades benéficas tornam *Bacopa monnieri* uma planta medicinal promissora para tratamentos alternativos ou adjuvantes na DP. Foi demonstrada eficácia tanto na DP com causas genéticas assim como na DP induzida por toxinas ambientais. Ainda assim, são necessários mais estudos em humanos de modo a entender totalmente o mecanismo de ação da planta e também para definir um limiar de segurança para a sua administração.

5.2. *Mucuna pruriens*

Mucuna pruriens é uma planta medicinal ayurvédica com bastante importância, da família *Fabaceae*. É uma leguminosa trepadora que pode chegar aos quinze metros de altura, sendo nativa da Ásia tropical. É considerada uma fonte natural de levodopa que se encontra nas suas sementes, demonstrando, assim, uma atividade antiparkinsoniana reduzindo a discinesia e melhorando a função cognitiva de uma forma mais eficiente que a levodopa sintética (Dhanasekaran *et al.*, 2008; Yadav *et al.*, 2017)

Para além de apresentar levodopa na sua constituição, contém também alcaloides, taninos, compostos fenólicos, triterpenos, óleos essenciais e antioxidantes (Figura 5). Todos estes constituintes têm ação farmacológica como neuroprotetores, antioxidantes, antimicrobianos e anti-inflamatórios (Srivastav *et al.*, 2017; Yadav *et al.*, 2017).

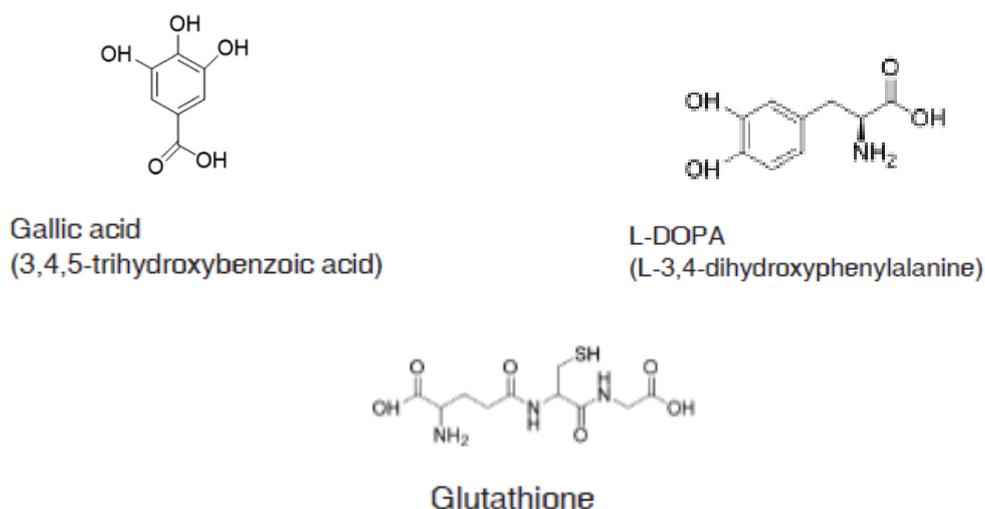


Fig. 5 – Principais compostos químicos farmacologicamente ativos presentes em *Mucuna pruriens* (Yadav *et al.*, 2017).

Alguns cientistas apoiam a teoria de que é mais eficaz usar as sementes de *Mucuna pruriens*, para tratamentos a longo prazo da DP, do que a levodopa sintética, levando a uma menor ocorrência de discinesia (Yadav *et al.*, 2017). A quantidade de levodopa na planta

medicinal é cerca de duas a três vezes mais potente que a levodopa do medicamento químico (Rai *et al.*, 2017).

Em murganhos intoxicados por Paraquat, um herbicida com uma elevada neurotoxicidade, foram observados altos níveis de radicais livres, agregação da α -sinucleína, aumento da peroxidação lipídica e uma elevada ativação da microglia. O paraquat ainda retarda a atividade do complexo I mitocondrial da cadeia respiratória e aumenta os níveis de óxido nítrico. Todos estes fatores provêm do stress oxidativo induzido e levam ao seu aumento, contribuindo para a neurodegeneração e progressão da DP. Neste estudo, os murganhos foram analisados através de testes comportamentais e motores como o teste da suspensão numa barra e o teste da marcha em barra e em papel, estes com o objetivo de verificar a lentidão do movimento e a existência de desequilíbrio. Os resultados demonstraram maior tempo de suspensão na barra nos murganhos aos quais tinha sido administrado o extrato de sementes de *Mucuna pruriens*. No teste da marcha numa barra estreita, o tempo que os murganhos demoravam a passá-la, diminuiu significativamente após administração da planta, percebendo-se, assim, que os movimentos eram mais rápidos, equilibrados e coordenados. Foram ainda analisados, no cérebro, os níveis de malondialdeído, um marcador do stress oxidativo resultante da peroxidação lipídica e ainda a densidade de fibras dopaminérgicas. Com o tratamento com *Mucuna pruriens*, nestas análises, obteve-se uma diminuição do nível de malondialdeído e um aumento de densidade de fibras dopaminérgicas, indicando assim uma menor peroxidação lipídica e morte celular. Concluiu-se que o extrato das sementes de *Mucuna pruriens* ajuda a melhorar o stress oxidativo, que ocorre na região estriada do cérebro, e a sua consequente produção de espécies reativas de oxigénio. Esta planta medicinal apresenta uma ação antioxidante e neuroprotetora e ainda ajuda a regular as disfunções motoras (Yadav *et al.*, 2013).

Foram feitos outros estudos, *in vivo* e *in vitro*, que mostraram que *Mucuna pruriens* inibe a excessiva ativação da microglia, prevenindo a neuro-inflamação e a respetiva progressão da DP. Esta propriedade anti-inflamatória é dada pelo ácido ursólico, um triterpeno presente nas sementes da planta capaz de eliminar as espécies reativas de oxigénio e de reduzir e modular as citocinas pró-inflamatórias que provêm da ativação da microglia (Rai *et al.*, 2017).

5.3. Curcuma longa

Curcuma longa, Turmérico ou Açafrão-da-Índia é uma erva perene cultivada na Ásia tropical. Da família *Zingiberaceae*, apresenta um rizoma muito usado na área da culinária mas

também, em pó, é usado para fins medicinais, tornando-a uma planta medicinal (Ammon e Wahi, 1990)

O constituinte ativo da planta é o polifenol curcumina, responsável pela cor e pelas propriedades farmacológicas, sendo isolada da raiz do turmérico (Figura 6) (Mythri e Bharath, 2012).

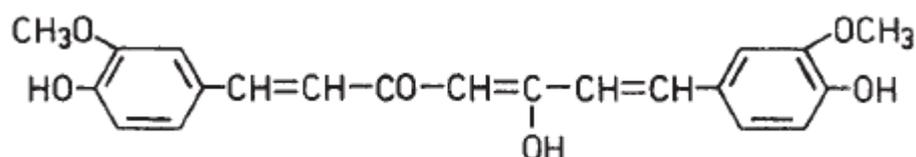


Fig. 6 – Molécula do polifenol curcumina (Ammon e Wahi, 1990)

Sendo a curcumina capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e de atuar no sistema nervoso central, *Curcuma longa* demonstra ter atividade neuroprotetora através da sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e antiapoptótica (Wang *et al.*, 2017). Estas propriedades permitem a prevenção da agregação de α -sinucleína, diminuição da ativação da microglia e, conseqüentemente, da neuroinflamação e proteção da mitocôndria (Mythri *et al.*, 2017).

Estudos indicam que o consumo de curcuma ao longo da vida na dieta, é mais benéfico para o efeito neuroprotetor do que uma administração como suplemento oral. Devido a este facto, estudos epidemiológicos indicam que a incidência da DP na Índia é baixo comparativamente com o resto do mundo (Mythri *et al.*, 2017).

Num modelo animal com murganhos em que foi induzida a DP através da administração de MPTP, foi estudada a neurodegeneração dopaminérgica devido à excessiva cascata de inflamação induzida pelo MPTP e a sua conseqüente perda de função motora. Os murganhos, tratados com curcumina e, posteriormente, injetados com MPTP, foram sujeitos ao teste do *Rota-rod* e ao teste em campo aberto com o objetivo de, respetivamente, observar a coordenação motora e o seu comportamento de exploração. Foi observada uma melhoria na função motora no grupo de murganhos com MPTP mas tratados com a curcumina em relação aos não tratados, havendo um aumento do tempo a andar no aparelho do *Rota-rod*. No teste do campo aberto, também foram notadas melhorias nos tratados com curcuma, levando a uma maior atividade de exploração no campo. Foram, também, determinados os níveis de dopamina presentes no estriado, os níveis de citocinas pró-inflamatórias e a

quantidade de tirosina hidroxilase, uma enzima que catalisa a conversão do aminoácido L-tirosina em L-Dopa. Após análise dos resultados, observou-se um aumento nos níveis de dopamina, uma diminuição da perda de tirosina hidroxilase e uma diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, conduzindo à conclusão de que a curcuma apresenta um efeito neuroprotetor, protegendo da inflamação induzida pela ativação da microglia e do stress oxidativo causado pela secreção de espécies reativas de oxigênio. A curcuma é, então, um potencial fármaco para a diminuição da progressão da DP (Ojha et al., 2012).

5.4. Camellia sinensis

Camellia sinensis é conhecida pelos seus diversos chás, como o chá verde, chá preto, chá oolong e chá branco, diferenciando-se pelas variadas condições de cultivo e preparação (Srivastav et al., 2017).

É da família *Theaceae* e nativa do sudeste asiático, é atualmente plantada em diversos países do mundo com clima ou microclima tropical, como nos Açores. O chá verde é preparado a partir das folhas secas e não fermentadas de *Camellia sinensis*, sendo o chá mais consumido mundialmente, enquanto que o chá preto é o chá mais forte, sofrendo fermentação completa das folhas (Bedrood, 2018; Srivastav et al., 2017).

O chá verde contém polifenóis, metilxantinas como a cafeína, aminoácidos e carotenoides. Os polifenóis apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticarcinogénica e neuroprotetora. Os constituintes farmacologicamente ativos de maior importância são as catequinas, polifenóis com grande atividade antioxidante, sendo a mais relevante a 3-galhato de epigalhocatequina, sendo capaz de passar a barreira hematoencefálica (Figura 7) (Bedrood, 2018; Srivastav et al., 2017).

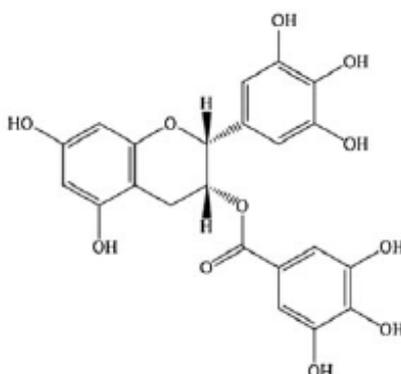


Fig. 7 – Molécula 3-galhato de epigalhocatequina. Principal constituinte ativo do chá verde (Bedrood, 2018)

Foi estudada a prevenção da neurodegeneração dopaminérgica através da ação protetora do chá verde no modelo *in vivo* com murganhos intoxicados com MPTP induzindo a DP. Foi analisada a quantidade de dopamina no estriado e a atividade da tirosina hidroxilase. Com o extrato do chá verde, a perda de tirosina hidroxilase foi prevenida nos murganhos em que foi administrado MPTP, sendo que o mesmo resultado foi verificado com a administração isolada de EGCG. O EGCG preveniu, também, a diminuição dos níveis de dopamina no estriado e repôs a quantidade de tirosina hidroxilase que tinha sido alterada devido à neurotoxina (Levites *et al.*, 2001).

Num outro estudo com murganhos intoxicados com MPTP, avaliou-se a produção de iNOS, um conjunto de enzimas que durante os processos de inflamação produzem grandes quantidades de óxido nítrico, levando a níveis de toxicidade na DP. Com a administração de EGCG, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, foi verificada uma diminuição na produção de óxido nítrico, mas, também se pensa que o EGCG pode atuar diretamente nos neurónios dopaminérgicos protegendo-os da toxicidade do MPTP através na inibição da absorção de MPP⁺, o seu metabolito (Seon *et al.*, 2010).

O chá preto apresenta flavinas como constituintes com propriedades farmacológicas, mostrando neuroproteção através de atividade antioxidante, antiapoptótica e anti-inflamatória (Figura 8) (Anandhan *et al.*, 2011).

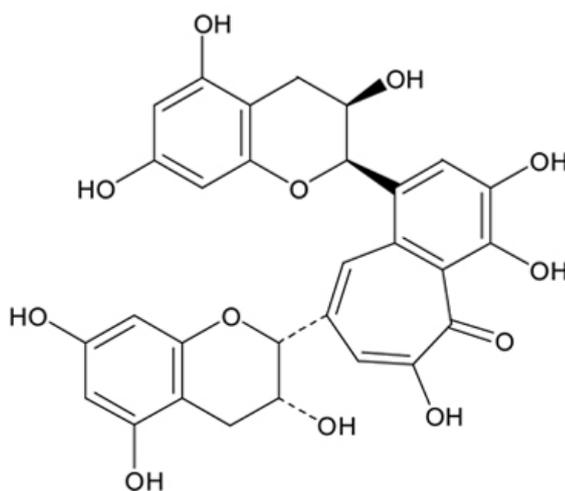


Fig. 8 – Principal flavina presente no chá preto (Applied Food Sciences, [s.d.]

Foi verificada uma proteção aos neurónios dopaminérgicos, mantendo os níveis de tirosina hidroxilase normais, e ainda se concluiu que há uma capacidade neuroprotetora mais eficaz se houver uma suplementação regular de chá preto (Chaturvedi *et al.*, 2006).

5.5 Cannabis sativa

Cannabis sativa é uma planta herbácea anual e dioica que pertence à família *Cannabaceae*, cultivada em diversas partes do mundo sobretudo em zonas de clima quente a temperado. Esta planta é usada com diversos fins, como terapia medicinal, uso recreativo e na indústria de fibra (ElSohly, 2014; Netzahualcoyotzi-piedra *et al.*, 2009).

As substâncias ativas de *Cannabis sativa* encontram-se por toda a planta, estando em maior quantidade na resina produzida pelas vilosidades das folhas e são designadas por canabinoides. Os principais canabinoides são o Δ -9-tetra-hidrocanabinol (THC), sendo o que existe em maior quantidade, seguido do canabinol e do canabidiol (Netzahualcoyotzi-piedra *et al.*, 2009).

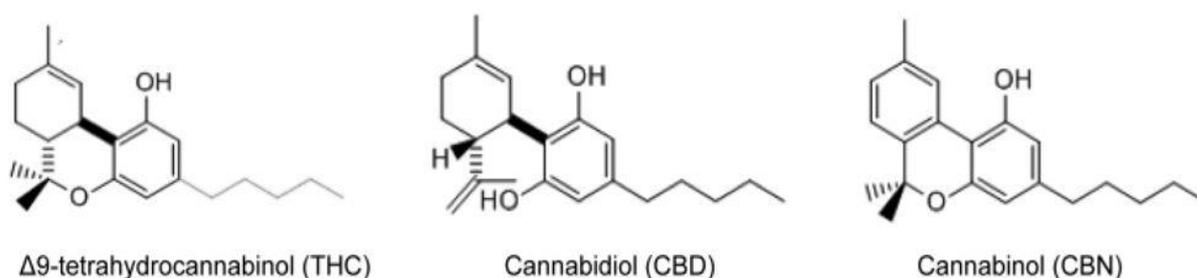


Fig. 9 – Canabinoides presentes em maior quantidade na *cannabis* (Rom e Persidsky, 2013)

O THC é o constituinte psicoativo principal sendo bastante absorvido pelo organismo e mostrando uma rapidez de ação elevada, devido à sua natureza lipofílica (Netzahualcoyotzi-piedra *et al.*, 2009).

O sistema endocanabinoide do nosso organismo é formado por dois subtipos de recetores canabinoides que foram classificados em CB1 e em CB2. Os recetores CB1 são considerados os cerebrais, estando localizados no sistema nervoso central, e os recetores CB2 encontram-se no trato gastrointestinal, no tecido linfático e no sistema nervoso periférico. Ambos os recetores são acoplados às proteínas G, influenciando a libertação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Ainda fazendo parte deste sistema estão os agonistas endógenos dos recetores como a anandamida (Gandor *et al.*, 2017).

O recetor CBI e o ligando endocanabinoide anandamida encontram-se em altas concentrações no sistema dopaminérgico, interferindo na transmissão dopaminérgica, tendo sido observado, em estudos *in vivo*, um aumento enorme de atividade dopaminérgica após exposição aguda a THC, percebendo que tal resultava num aumento da síntese e libertação da dopamina. Esta regulação positiva dos recetores canabinoides, foi comprovada em modelos animais com a DP induzida e mesmo em tecidos humanos de doentes (Gandor et al., 2017).

Estudos sugerem que o uso de canábis nos doentes com DP conduz a uma diminuição dos sintomas parkinsonianos, como os tremores, podendo o sistema endocanabinoide controlar os núcleos da base que influenciam a função motora (Kindred et al., 2017; Vor e Vis, 2004)(Vor e Vis, 2004). Num inquérito realizado na República Checa num total de 339 doentes com DP, 85 responderam ter usado ou usar *cannabis* como terapia além da medicação prescrita pelo médico. Deste total, 39 doentes verificaram uma melhoria total dos sintomas da doença, 26 reportaram uma redução dos tremores de repouso, 38 apresentaram melhoras na bradicinésia e 32 tiveram uma diminuição da rigidez dos músculos. Para além disso, 12 doentes revelaram, também, uma redução da discinésia induzida pela levodopa. Estas melhorias foram verificadas, principalmente, após três meses de consumo (Vor e Vis, 2004).

Foi também observada a atividade neuroprotetora e antioxidante dos canabinoides que inclui a inibição da síntese excessiva de glutamato, um neurotransmissor excitatório, cuja libertação pode ser inibida pelos recetores CBI levando à redução da excitotoxicidade e consequente morte neuronal (Netzahualcoyotzi-piedra et al., 2009).

Apesar da verificação dos seus benefícios, a *cannabis* é uma planta que apresenta um elevado risco de causar dependência, tendo que ser revista a dose ideal para obter resultados na melhoria da DP mas sem causar toxicidade e levar à sua dependência.

5.6. Achillea millefolium

Achillea millefolium é uma planta medicinal da família das *Asteraceae*, apresentando densas flores. É usada para tratamento de feridas e de algumas patologias desde há milhares de anos, tendo uma distribuição geográfica global.

Apresenta uma grande variedade de componentes com propriedades biológicas ativas, como os aminoácidos, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácidos gordos e flavonoides. Destes

últimos, destacam-se o canferol, a luteolina e apigenina, devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Figura 10). Para além destas propriedades, foi observado que o extrato de *Achillea millefolium* tem a capacidade de melhorar a função motora, tendo sido demonstrado em modelos animais com DP (Ayoobi et al., 2017).

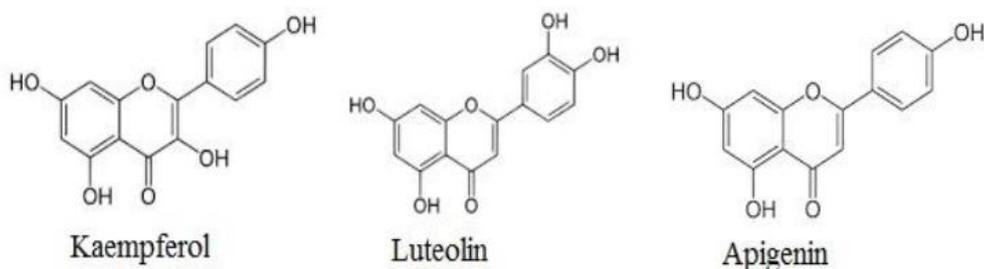


Fig. 10 – Principais flavonoides constituintes da *Achillea millefolium* que apresentam atividade neuroprotetora (Ayoobi et al., 2017)

Estudo com linhas celulares de murganhos, demonstraram que a luteolina protegeu as células do *stress* oxidativo levando a uma redução na resposta da microglia conseguindo obter uma diminuição da degradação dos neurónios dopaminérgicos e mostrando, assim, a capacidade antioxidante e anti-inflamatória deste flavonoide. Já os estudos *in vivo*, demonstraram os aumentos das capacidades motoras dos murganhos com DP (Ayoobi et al., 2017).

A apigenina apresenta a capacidade de inibir a agregação de α -sinucleína nos corpos de Lewy, assim como foi demonstrado, da mesma maneira que a luteolina, a melhoria das funções motoras e musculares, revelando, assim, uma proteção dos neurónios dopaminérgicos (Ayoobi et al., 2017).

De acordo com o observado em estudos *in vivo* e *in vitro*, o canferol é capaz de prevenir o *stress* oxidativo, assim como aumentar os níveis de dopamina existentes no estriado e melhorar a coordenação motora, mostrando a sua capacidade neuroprotetora (Ayoobi et al., 2017).

6- Plantas medicinais com riscos para a DP

A utilização de plantas medicinais apresenta risco de ocorrência de efeitos adversos, de toxicidade e, ainda, de interações com medicamentos sintéticos, podendo a sua administração mostrar mais riscos do que benefícios.

Não se encontram descritas quais as interações planta-medicação das plantas medicinais mencionadas acima. No entanto, existem plantas reconhecidas pelo seu risco para a DP, como é o caso da *Piper methysticum*.

Piper methysticum, mais conhecida por Kava, da família *Piperaceae*, é encontrada nas ilhas do Oceano Pacífico (Klohs *et al.*, 1950). O extrato das suas raízes é utilizado para fins medicinais devido às suas propriedades ansiolíticas, útil na terapia da ansiedade e de insónias. Os seus constituintes farmacologicamente ativos são designados por kavalactonas (Hu *et al.*, 2005).

Em observações realizadas com o intuito de verificar os efeitos da Kava, foi demonstrado que, em concomitância com a levodopa, os doentes com DP testemunhavam o aumento da duração dos períodos “off” bem como o seu número. Existe também descrito, um caso de uma mulher cujo histórico familiar remetia a casos de tremores mas não associados à DP, que após tratamento com Kava como terapêutica para a ansiedade, desenvolveu um severo quadro de parkinsonismo. Concluiu-se, então, que *Piper methysticum* atua como antagonista da dopamina (Ott, 1994)

7- Considerações finais

A DP é uma patologia para a qual ainda existem muitas incertezas por parte da comunidade científica, principalmente na sua patogénese, mas, sendo uma doença progressiva e cuja prevalência tende a aumentar com o aumento da esperança média de vida atual, torna-se imperativo abordar novas estratégias que contribuam para a melhoria do bem-estar dos doentes assim como para a minimização dos efeitos adversos que os fármacos sintéticos apresentam. É uma doença que afeta em muito o dia-a-dia do doente devido às limitações motoras que apresenta. O simples movimento de levantar da cama todas as manhãs, torna-se, muitas vezes, uma impossibilidade para os doentes com a DP, levando a outros problemas como a depressão.

A fitoterapia é uma estratégia que, como visto ao longo do presente trabalho, pode trazer bastantes benefícios no combate aos sinais da DP, através da utilização dos extratos de plantas medicinais como suplementos ou mesmo como parte integrante da nossa alimentação, como é o caso de *Curcuma longa*, vulgo açafrão.

As plantas medicinais referidas quando submetidas a estudos sobre a sua aplicação no tratamento da DP, demonstraram modos de ação e efeitos diferentes mas todas elas partilham do mesmo efeito neuroprotetor, tão necessário na DP, com o mínimo de toxicidade para o organismo.

No entanto é de extrema importância lembrar que alguns dos produtos existentes no mercado, disponíveis para venda online, não foram submetidos aos testes necessários o que acarreta um enorme perigo para quem os utiliza por serem desconhecidos os seus efeitos aquando da sua administração (Anexo3).

Torna-se, assim, necessário o desenvolvimento de mais estudos que possam comprovar a qualidade, eficácia e segurança destes produtos à base de plantas, para que possam, então, ser administrados com o menor risco possível.

Bibliografia

AMBROSI, Giulia; CERRI, Silvia; BLANDINI, Fabio - NEUROLOGY AND PRECLINICAL NEUROLOGICAL STUDIES - REVIEW ARTICLE A further update on the role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson ' s disease. 2013). doi: 10.1007/s00702-013-1149-z.

AMMON, Hermann P. T.; WAHI, Martin A. - Pharmacology of Curcuma longa. 1990).

ANANDHAN, Annadurai *et al.* - Theaflavin , a black tea polyphenol , protects nigral dopaminergic neurons against chronic MPTP / probenecid induced Parkinson ' s disease. **Brain Research**. . ISSN 0006-8993. 1433:2011) 104–113. doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.021.

APEF - **Farmácia Hospitalar — APEF** [Em linha] [Consult. 1 jul. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.apef.pt/farmacia-hospitalar/>.

APPLIED FOOD SCIENCES, Inc - **Theaflavin** [Em linha] [Consult. 17 jun. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.appliedfoods.com/theaflavin-black-tea-extract/>.

AYOOBI, Fatemeh *et al.* - Bio-effectiveness of the main flavonoids of Achillea millefolium in the pathophysiology of neurodegenerative disorders- a review. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**. . ISSN 20083874. 20:6 (2017) 604–612. doi: 10.22038/ijbms.2017.8827.

BASTONÁRIO, O. *et al.* - Boas Práticas de Farmácia para Portugal. 2001) 1–21.

BEDROOD, Zeinab - Toxicological effects of Camellia sinensis (green tea): A review. November 2017 (2018) 1–18. doi: 10.1002/ptr.6063.

BOSE, Anindita; BEAL, M. Flint - Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. **Journal of Neurochemistry**. . ISSN 14714159. 139:2016) 216–231. doi: 10.1111/jnc.13731.

CHATURVEDI, R. K. *et al.* - Neuroprotective and neurorescue effect of black tea extract in 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson ' s disease. 22:2006) 421–434. doi: 10.1016/j.nbd.2005.12.008.

CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. - Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. 311:16 (2014) 1670–1683. doi: 10.1001/jama.2014.3654.

CUF - **No Title** [Em linha] [Consult. 31 mai. 2018]. Disponível em WWW:<URL:https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/parkinson>.

DHANASEKARAN, Muralikrishnan; THARAKAN, Binu; MANYAM, Bala V - Antiparkinson Drug – Mucuna pruriens shows Antioxidant and Metal Chelating Activity. 11:December 2006 (2008) 6–11. doi: 10.1002/ptr.

DIAS, Vera; JUNN, Eunsung; MOURADIAN, M. Maral - The Role of Oxidative Stress in Parkinson ' s Disease. 3:1 (2013) 461–491. doi: 10.3233/JPD-130230.

ELSOHLY, Mahmoud A. - Handbook of Cannabis. Em [Em linha] Disponível em WWW:<URL:http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001/acprof-9780199662685-chapter-1>. ISBN 9780199662685. p. 5–22.

EMEA - Anexo I - Resumo das Características do Medicamento I. . ISSN 1008-682X. 2010) 1–29. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00188.x.

FERRO, J.; PIMENTEL, J. - Neurologia - Princípios, Diagnóstico e Tratamento. Em **Neurologia - Princípios, Diagnóstico e Tratamento**. [S.l.] : Lidel, 2006. p. 162–172.

GANDOR, Florin *et al.* - Cannabinoids in the Treatment of Parkinson ' s Disease Authors Cannabis and the Endocannabinoid - System. 2017) 307–311.

GOETZ, Christopher G. - The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. **Cold Spring Harbor Perspect Med**. 2011).

HAAXMA, C. A. *et al.* - Gender differences in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. . ISSN 0022-3050. 78:8 (2007) 819–824. doi: 10.1136/jnnp.2006.103788.

HAUSER, DN; HASTINGS, TG - Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. **Neurobiology of disease**. . ISSN 09699961. 2013) 35–42. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.011.Mitochondrial.

HU, Zeping *et al.* - Herb-Drug Interactions A Literature Review. 65:9 (2005) 1239–1282.

INFARMED - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 1962).

INFARMED - **Medicamentos à Base de Plantas** [Em linha] [Consult. 31 mai. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas>.

INFARMED - Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 2007) 3–4.

INFARMED - Resumo das Características de Medicamento - Sinemet. 2008).

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Xilopar. 2015).

JADIYA, Pooja *et al.* - Anti-Parkinsonian effects of Bacopa monnieri: Insights from transgenic and pharmacological *Caenorhabditis elegans* models of Parkinson's disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. . ISSN 0006291X. 413:4 (2011) 605–610. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.010.

JANKOVIC, J. - Parkinson ' s disease: clinical features and diagnosis. 1957 (2007) 368–376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.

JANSEN, R. L. M. *et al.* - Europe PMC Funders Group Effects of Five Ayurvedic Herbs on Locomotor Behaviour in a *Drosophila melanogaster* Parkinson ' s Disease Model. 28:12

(2015) 1789–1795. doi: 10.1002/ptr.5199.Effects.

KINDRED, John H. *et al.* - Complementary Therapies in Medicine: Cannabis use in people with Parkinson ' s disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation. 33:July (2017) 99–104. doi: 10.1016/j.ctim.2017.07.002.

KLOHS, M. W.; KELLER, F.; WILLIAMS, R. E. - A Chemical and Pharmacological Investigation of ' lf. 1:1950).

LEVITES, Yona *et al.* - Green tea polyphenol (±) -epigallocatechin-3-gallate prevents dopaminergic neurodegeneration. 2001) 1073–1082.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria nº594/2004, de 2 de junho -. **Diário da República, 1.ª série-B.** 129:2004) 3441–5.

MYTHRI, R. B.; BHARATH, M. M. Srinivas - Curcumin: A Potential Neuroprotective Agent in Parkinson ' s Disease. 2012) 91–99.

MYTHRI, Rajeswara Babu *et al.* - Chronic dietary supplementation with turmeric protects against in vivo: implications for Parkinson ' s disease British Journal of Nutrition. 2011 (2017) 63–72. doi: 10.1017/S0007114510005817.

NETZAHUALCOYOTZI-PIEDRA, Citlalli; MUÑOZ-ARENAS, Guadalupe; MARTÍNEZ-GARCÍA, Isabel - La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. 20:2 (2009) 128–151.

OJHA, Rudra P.; RASTOGI, Manisha; DEVI, B. Parimala - Neuroprotective Effect of Curcuminoids Against Inflammation-Mediated Dopaminergic Neurodegeneration in the MPTP Model of Parkinson ' s Disease. 2012) 609–618. doi: 10.1007/s11481-012-9363-2.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998) 1–9.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** [Em linha] [Consult. 1 jul. 2018]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>>.

OTT, O. - Kava and dopamine antagonism. **Annales De Medecine Interne.** . ISSN 0022-3050. 1994) 639–640.

PLACE, Thomas; SMEYNE, Richard Jay - **Glutathione Metabolism and Parkinson's Disease.** ISBN 9015953066.

PRINGSHEIM, Tamara *et al.* - The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders.** . ISSN 15318257. 29:13 (2014) 1583–1590. doi: 10.1002/mds.25945.

Prontuário Terapêutico - . ISBN 9789898369079.

RAI, Sachchida Nand *et al.* - Immunomodulation of Parkinson's disease using *Mucuna pruriens* (Mp). **Journal of Chemical Neuroanatomy.** . ISSN 18736300. 85:2017) 27–35. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.005.

ROM, Slava; PERSIDSKY, Yuri - Cannabinoid receptor 2: potential role in immunomodulation and neuroinflammation. **Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**. . ISSN 1557-1904. 8:3 (2013) 608–20. doi: 10.1007/s11481-013-9445-9.

RUSSO, A.; BORRELLI, F. - Bacopa monniera, a reputed nootropic plant: An overview. **Phytomedicine**. . ISSN 09447113. 12:4 (2005) 305–317. doi: 10.1016/j.phymed.2003.12.008.

SEON, Ji *et al.* - Inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and cell death by (À) -epigallocatechin-3-gallate , a green tea catechin , in the 1-methyl-4-phenyl-1 , 2 , 3 , 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson ' s disease. **Journal of Clinical Neuroscience**. . ISSN 0967-5868. 17:9 (2010) 1165–1168. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.042.

SIMPSON, Tamara; PASE, Matthew; STOUGH, Con - Bacopa monnieri as an Antioxidant Therapy to Reduce Oxidative Stress in the Aging Brain. **Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM**. . ISSN 1741-427X. 2015:2015) 615384. doi: 10.1155/2015/615384.

SRIVASTAV, Saurabh; FATIMA, Mahino; MONDAL, Amal Chandra - Important medicinal herbs in Parkinson's disease pharmacotherapy. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. . ISSN 19506007. 92:2017) 856–863. doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.137.

SUZUKI, Mari *et al.* - Pathological role of lipid interaction with a -synuclein in Parkinson ' s disease. 2017 (2018). doi: 10.1016/j.neuint.2017.12.014.

TYSNES, Ole Bjørn; STORSTEIN, Anette - Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**. . ISSN 14351463. 124:8 (2017) 901–905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.

VOR, Viktor; VIS, Peter - Survey on Cannabis Use in Parkinson ' s Disease: Subjective Improvement of. 19:9 (2004) 283–284. doi: 10.1002/mds.20111.

WANG, Xin-Shi *et al.* - Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson ' s disease: a systematic experiment literatures review. 2017) 1–10. doi: 10.1186/s12906-017-1922-x.

YADAV, Mukesh Kumar *et al.* - Phytochemistry and pharmacological activity of. 11:2 (2017) 3–4.

YADAV, Satyendra Kumar *et al.* - Neurochemistry International Mucuna pruriens seed extract reduces oxidative stress in nigrostriatal tissue and improves neurobehavioral activity in paraquat-induced Parkinsonian mouse model. **Neurochemistry International**. . ISSN 0197-0186. 62:8 (2013) 1039–1047. doi: 10.1016/j.neuint.2013.03.015.

Anexos

Anexo I - Exemplos de medicamentos dispensados no setor da Distribuição dos Serviços Farmacêuticos do CHUC

Medicamento	Tamoxifeno 20mg	Fentanilo Sublingual 100 µg	Tacrolímus 0,5mg libertação prolongada
Grupo farmacoterapêutico	16.2.2.1 Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Antiestrogénios	2.12 – Sistema Nervoso Central. Analgésicos estupefacientes	16.3 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Imunomoduladores
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos - Prazo de validade de 5 anos; Não conservar acima dos 25°C - Não pode ser administrado durante a gravidez - Atenção à hipersensibilidade ao tamoxifeno 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimido branco e redondo - Prazo de validade de 3 anos; Não conservar acima dos 25°C - Atenção à hipersensibilidade ao fentanilo - Contraindicado em doentes sem terapêutica de manutenção com opióides, dado haver um risco aumentado de depressão respiratória e em doentes com Depressão respiratória grave ou situações de obstrução pulmonar grave 	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsulas de gelatina de cor branco opaco - Prazo de validade de 3 anos; após a abertura da bolsa de alumínio é de 1 ano; Conservar num local seco e fresco - Atenção à hipersensibilidade ao tacrolímus
Indicações aprovadas	Tratamento da neoplasia da mama	Tratamento de episódios súbitos de dor em doentes adultos utilizando tratamento com opióides para a dor crónica provocada pelo cancro.	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaxia da rejeição do transplante nos recetores do transplante alogénico de fígado, rim ou coração - Tratamento da rejeição do transplante alogénico resistente às terapêuticas com outros medicamentos imunossuppressores
Pauta posológica	20 a 40 mg administrados em toma única diária ou duas vezes por dia, durante pelo menos 5 anos	Todos os doentes deverão iniciar o tratamento com um único comprimido sublingual de 100 microgramas. Caso não se obtenha analgesia adequada, após um período de 15-30 minutos depois da administração de um único comprimido sublingual, pode administrar-se um segundo comprimido sublingual de 100 microgramas suplementar.	A dosagem é variável, dependendo da indicação terapêutica; avaliação clínica da rejeição; tolerabilidade do doente; peso do doente; tipo de transplante, devendo ser 2 tomas divididas (ex.manhã e noite)

		<p>Caso não se consiga uma analgesia adequada dentro de um período de 15-30 minutos após a primeira dose deverá considerar-se um aumento da dose para o próximo nível mais elevado de dosagem a administrar no próximo episódio de dor</p>	
<p>Condições especiais de monitorização do seu uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização da função hepática - Ter atenção a sintomas ginecológicos anormais 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorização hepática e renal, principalmente em doentes com compromisso renal e hepático, devido à toxicidade do fentanilo - Monitorização da função respiratória 	<p>A troca inadvertida, involuntária ou não vigiada das formulações de libertação imediata ou prolongada de tacrolimus não é segura. Isto pode levar à rejeição do enxerto ou ao aumento da incidência de efeitos secundários, incluindo a sub- ou sobreimunossupressão, devido a diferenças clinicamente relevantes na exposição sistémica ao tacrolimus. Os doentes devem ser mantidos com uma única formulação de tacrolimus com o correspondente regime posológico diário; alterações na formulação ou no regime posológico só podem ser feitas sob a apertada supervisão de um especialista em transplantação. Após a conversão para qualquer formulação alternativa, deve efetuar-se a monitorização terapêutica do fármaco e os ajustes de dose para assegurar que a exposição sistémica do tacrolimus é mantida.</p>
<p>Reações adversas mais frequentes</p>	<p>Afrontamentos, hemorragia vaginal, secreções vaginais, prurido vulvar, rash cutâneo, perturbações da visão e diminuição do número de plaquetas</p>	<p>Depressão respiratória, hipotensão, choque, náuseas, obstipação, cefaleia, sonolência e fadiga</p>	<p>Cardiopatias, anemia, leucopenia, tremores, cefaleias, diarreia, náuseas, insuficiência renal, hiperglicemia, infeções, hipertensão, insónias</p>
<p>Interações mais frequentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - O tamoxifeno potencia o efeito da varfarina, levando a um aumento de risco de hemorragia. - Quando se administra tamoxifeno em combinação com agentes citotóxicos, há um acréscimo do risco de acidentes tromboembólicos - Com o uso de Inibidores Selectivos da Recaptção da Serotonina e de inibidores potentes do CYP2D6 (ex. paroxetina), existe uma redução da eficácia do 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso concomitante com substâncias que inibem o CYP3A4 pode aumentar ou prolongar os efeitos dos opióides (não consumir sumo de toranja) - A utilização em conjunto com depressores do SNC pode produzir efeitos aumentados de depressão do SNC levando a depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda - Não consumir bebidas alcoólicas - A coadministração com um agente serotoninérgico 	<ul style="list-style-type: none"> - O uso concomitante com indutores e inibidores do CYP3A4 pode diminuir ou aumentar os níveis de tacrolimus no sangue - São observadas interações fortes com os antifúngicos cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazol, com o antibiótico macrólido eritromicina, inibidores da protease VIH (por exemplo, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) ou inibidores da protease do VHC (p.ex. telaprevir, boceprevir). O uso concomitante destas substâncias pode requerer a diminuição das doses de tacrolimus em praticamente todos os doentes

	tamoxifeno	pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica que pode ser fatal	
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	Alertar para os efeitos adversos que podem ocorrer	Alertar para os efeitos adversos que podem ocorrer	<ul style="list-style-type: none"> - Avisar que deve tomar o medicamento 1h antes ou 2-3h após as refeições - Alertar para os efeitos adversos que podem ocorrer
Tipo de distribuição a que está sujeito	Ambulatório Internamento (DID)	Internamento (DID)	Ambulatório Internamento (DID)

Anexo 2 - Caso Clínico

1. **Nome:** Acácio M. P. ; PU 19590601XXX

2. **Idade:** 59 anos

3. **Serviço de internamento:** Cirurgia C

Entrada: 15/05/2018

4. **Diagnóstico:** Úlcera duodenal sangrante forte

5. **Exames complementares:**

Endoscopia digestiva alta – Detetadas duas úlceras no duodeno, de grandes dimensões e muito profundas. Realizaram hemostase com adrenalina

AngioTAC – Detetado derrame pleural bilateral; coágulos de sangue no estômago e as ansas do intestino delgado estavam dilatadas

Análises	15/05/2018	16/05/2018	17/05/2018	20/05/2018	21/05/2018	25/05/2018	30/05/2018	Valor de Referência
Hemograma								
Leucócitos	16,1	17,2	11,3	15,2	15,4	18	20	4,0 – 10,0
Hemoglobina	8,3	8,6	7,9	9,0	6,2	8,0	9,7	12,0 – 15,0
Bioquímica								
Glicose	105	95	113	95	230	151	130	60 - 109
Creatinina	0,71	0,70	0,66	0,62	0,75	2,15	6,34	0,55 – 1,02

6. **Tratamento médico:**

Profilaxia de tromboembolismo e antibioterapia

Cirurgia a 21/05/2018 - Laparotomia exploradora com lavagem peritoneal

Cirurgia a 24/05/2018 - Laparotomia exploradora com piloroplastia e ulcerorrafia duodenal

Medidas não farmacológicas - Sonda nasogástrico em drenagem livre; Sinais vitais 3id; Glicémia capilar antes das refeições e às 23h

Dieta - Sonda industrial

7. Tabela Terapêutica - Internamento

Fármaco	Data de início	Data de fim	Dose	Intervalo	Via
Haloperidol 5 mg/l ml Sol inj Fr 1 ml	15-mai		5 mg	SOS3	IV
Paracetamol 10 mg/ml sol inj Fr 100 ml IV	15-mai		1000 mg	3 id	IV
Fitomenadiona 10 mg/l ml Sol inj Fr 1 ml IV Oral	15-mai		10 mg	1 id	IV
Oxazepam 15 mg Comp	15-mai	18-mai	15 mg	1 id	Oral
Pantoprazol 40 mg pó sol inj Fr IV	15-mai		200 mg	continua	IV
Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 100 ml IV	15-mai		100 ml	3 id	IV
Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 ml Sol inj	21-mai		40 mg	1 id	SC
Tramadol 100 mg/2 ml sol inj Fr 2ml	21-mai	27-mai	100 mg	3 id	IV
Metoclopramida 10 mg/2 ml Sol inj Fr 2ml	21-mai		10 mg	3 id	IV
Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV	21-mai		2 g	SOS3	IV
Nicotina 21 mg/24h sist transdermico	21-mai		21 mg	1 id	transd
Diazepam 10 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	21-mai		10 mg	SOS3	IV
Piperacilina 4000 mg + Tazobactam 500 mg pó Sol inj	21-mai		4,5 g	3 id	IV
Metronidazol 5 mg/ml sol inj fr 100 ml IV	21-mai		500 mg	3 id	IV
Oligoelementos Adultos Sol inj fr 10 ml IV	22-mai		10 ml	1 id	IV
Multivitaminas hidrossolúveis lipossolúveis + Ácido fólico pó sol inj e	22-mai		1 uni	1 id	IV

Cloreto de potássio 75 mg/ml Sol inj Fr 10 ml IV	22-mai		50 MEQ	1 id	IV
Aminofilina 240mg/10 mL Sol inj	28-mai		480 mg	continua	IV
Albumina humana 200 g/l Sol inj Fr 50 ml IV	29-mai	30-mai	10g	3id	IV
Insulina Humana 100 UI/mL Ação curta sol inj Fr 10 mL	17-mai		5 UI 8UI 10UI	SOS4	SC

8. Interações

Tramadol + Diazepam/Oxazepam/Haloperidol - Hipotensão, sedação, depressão respiratória e coma

Haloperidol + Metoclopramida - Aumento dos efeitos dopaminérgicos - sintomas parkinsonianos

Diazepam/Oxazepam + Metoclopramida - Depressão do sistema nervoso central e respiratória

Oxazepam + Haloperidol - Depressão do sistema nervoso central e respiratória

Anexo 3 – Exemplos dos suplementos vendidos na Internet



Suplemento de *Bacopa monnieri*

(Disponível em: <http://www.supersmart.com/pt--Ayurveda--Bacopa-monnieri-100-mg--0343> (Consultado a 20/06/2018))



Suplemento de *Mucuna pruriens*

(Disponível em: https://www.masmusculo.com/pt/haya-labs/l-dopa-extrato-de-mucuna-pruriens-90-capsulas-8956.html?hdgg=1&gclid=EA1aIQobChMI-tyVmlLeG3AIVU24bChIavQ-iEAYYASABEgKK7fD_BwE (Consultado a 20/06/2018))