



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Rocha Ferreira

Relatórios de Estágio sob orientação, do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília Rocha e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Bacopa monnieri*” sob a orientação da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Rocha Ferreira

Relatórios de Estágio sob orientação, do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília Rocha e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Bacopa monnieri*” sob a orientação da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto referentes à unidade curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Catarina Rocha Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018291232, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Bacopa monnieri*” 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, 6 de setembro de 2023.

Catarina Rocha Ferreira

(Catarina Rocha Ferreira)

Agradecimentos

*Aos meus pais, por tudo o que me proporcionaram, pelo apoio incondicional e por estarem sempre
a meu lado,*

Ao meu irmão, por ser um exemplo como profissional e como pessoa,

Ao Pedro, por todo o amor e por acreditar sempre em mim.

Aos meus colegas e amigos, por todos os momentos incríveis que partilhamos,

À Patrícia, por se ter tornado uma amiga para a vida

Às minhas afilhadas, pela confiança depositada em mim,

Às minhas colegas de casa, por terem tornado Coimbra casa.

*À Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto, por toda a disponibilidade e
orientação,*

*Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda equipa da Farmácia São José, pela dedicação e ensinamentos
transmitidos,*

À Doutora Marília Rocha, pela amabilidade e dedicação.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter acolhido e me ter feito crescer.

A ti, Coimbra, por me dares tanto.

Serás sempre saudade.

Índice

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT	10
2.1. Pontos Fortes.....	10
2.1.1. Localização da farmácia.....	10
2.1.2. Equipa técnica.....	11
2.1.3. Autonomia	11
2.1.4. Serviços disponibilizados	12
2.2. Pontos Fracos.....	12
2.2.1. Receitas manuais	12
2.2.2. Associação nome de marca/DCI.....	13
2.2.3. Insegurança no atendimento.....	13
2.3. Oportunidades.....	14
2.3.1. Formações contínuas.....	14
2.3.2. Promoção da literacia em saúde.....	14
2.3.3. Medicamentos manipulados.....	15
2.4. Ameaças.....	16
2.4.1. Medicamentos esgotados.....	16
2.4.2. Desvalorização do farmacêutico comunitário.....	16
2.4.3. Dificuldade de comunicação com os médicos	16
3. Conclusão	17
4. Bibliografia.....	18
5. Anexos – Casos Práticos.....	19

PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA HOSPITALAR

1. Introdução.....	25
2. Análise SWOT	26
2.1. Pontos Fortes.....	26
2.1.1. Passagem pelos diferentes polos e setores dos SFH	26
2.1.2. Dimensão do hospital	27
2.1.3. Contacto com uma grande diversidade de patologias e fármacos inovadores.....	28
2.2. Pontos Fracos.....	28
2.2.1. Estágio de curta duração e observacional	28
2.2.2. Falta de comunicação entre setores relativamente ao estágio.....	29
2.2.3. Pouco contacto com o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM).....	29
2.2.4. Carga de trabalho elevada e grande fluxo de doentes.....	29
2.3. Oportunidades.....	30
2.3.1. Assistir a reuniões de serviço	30
2.3.2. Assistir a Conferência.....	30
2.4. Ameaças.....	31
2.4.1. Plano curricular do MICF.....	31

2.4.2. Desvalorização da profissão farmacêutica.....	31
2.4.3. Medicamentos esgotados.....	32
3. Conclusão	32
4. Bibliografia.....	34

PARTE III – POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE BACOPA MONNIERI

1. Introdução.....	41
2. <i>Bacopa monnieri</i>	42
2.1. <i>Composição química</i>	42
2.1.1. Bacosídeos.....	43
2.1.2. Outros constituintes.....	45
3. Propriedades medicinais de <i>Bacopa monnieri</i>	45
3.1. <i>Stress</i>	45
3.1.1. Considerações gerais.....	45
3.1.2. Mecanismo de <i>stress</i>	46
3.1.3. <i>Bacopa monnieri</i> : Estudos pré-clínicos.....	47
3.1.4. Estudos clínicos.....	50
3.2. <i>Doença de Alzheimer</i>	51
3.2.1. Considerações gerais.....	51
3.2.2. Fisiopatologia da DA.....	52
3.2.3. <i>Bacopa monnieri</i> : Estudos pré-clínicos	54
3.2.4. Estudos clínicos	56
3.3. <i>Doença de Parkinson</i>	58
3.3.1. Considerações Gerais.....	58
3.3.2. Fisiopatologia da DP.....	59
3.3.3. <i>Bacopa monnieri</i> : Estudos pré-clínicos	61
3.4. <i>Outras</i>	63
3.4.1. Perturbação de hiperatividade e défice de atenção	63
3.4.2. Cancro.....	65
4. Efeitos adversos, toxicidade e interações.....	68
5. Conclusão	71
Bibliografia	72
Anexo.....	83

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



Orientado pelo Dr. Paulo Monteiro

Resumo

Após vários anos de formação teórica e prática adquirida no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, surge a necessidade de realizar o estágio curricular. Tendo em conta que a farmácia comunitária é a maior área de domínio farmacêutico, a realização do estágio em farmácia comunitária é de carácter obrigatório.

Neste sentido, o meu estágio decorreu na Farmácia São José, em Coimbra, onde tive a oportunidade de consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos.

O presente relatório será apresentado sob a forma de análise SWOT, de modo a abordar sucintamente os diversos pontos fortes, pontos fracos, ameaças e oportunidades detetadas no decorrer do estágio.

Palavras-chave: Relatório de estágio; Farmácia Comunitária; Farmácia São José.

Abstract

After several years of theoretical and practical training acquired in the Integrated Master's in Pharmaceutical Sciences, it is necessary to complete the curricular internship. An internship in community pharmacy is mandatory, considering that is the largest area of pharmaceutical expertise.

In this regard, my internship took place at Farmácia São José in Coimbra, where I had the opportunity to consolidate the knowledge acquired over the years.

This report will be presented in the form of a SWOT analysis, in order to succinctly address the various strengths, weaknesses, threats, and opportunities identified during the internship.

Keywords: Internship Report; Community Pharmacy; Farmácia São José.

Lista de Abreviaturas

ACREDITAR- Associação de Pais e Amigos de Crianças com Cancro

CHUC- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CNP- Código Nacional do Produto

DCI- Denominação Comum Internacional

FFUC- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FSJ- Farmácia São José

IPO- Instituto Português de Oncologia

LPCC- Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF- Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas

MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM- Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OMS- Organização Mundial de Saúde

SNS- Serviço Nacional de Saúde

SWOT- *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg- Testes Rápidos de Antígeno

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências farmacêuticas (MICF) destaca-se pela grande abrangência de saídas profissionais que proporciona. Dentro destas, claramente que a farmácia comunitária é a principal. Cada vez mais o farmacêutico comunitário assume um papel preponderante na promoção da saúde pública, desempenhando as mais variadas funções que fazem com que seja muito mais do que um mero especialista do medicamento. Diariamente, os farmacêuticos são responsáveis por garantir o uso seguro e racional do medicamento, fazer acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes, bem como contribuir para a deteção, o mais precoce possível, de doenças. Na maioria das vezes, acabam por ser eles o grande apoio de muitos utentes, tendo assim um papel imprescindível na sociedade¹.

Após vários anos de formação prática e teórica, o MICF exige a realização de um estágio em farmácia comunitária de modo a colocar em prática os diversos conhecimentos adquiridos ao longo da formação, através do vasto plano de estudos que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) proporciona. O estágio curricular em farmácia comunitária resulta numa maior consolidação dos conhecimentos teóricos, ao mesmo tempo que garante uma maior aquisição de competências.

No meu estágio curricular tive a possibilidade de integrar a excelente equipa da Farmácia São José (FSJ). Esta farmácia encontra-se localizada na Avenida Calouste Gulbenkian, mais concretamente no Centro comercial primavera. O meu estágio curricular decorreu entre 9 de janeiro e 28 de abril do presente ano, tendo realizado um total de 648h, sob a orientação do farmacêutico, e diretor técnico, Dr. Paulo Monteiro.

O presente relatório, elaborado segundo uma análise SWOT, diz respeito ao meu estágio na FSJ e tem como objetivo abordar sucintamente os diversos pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) detetadas no decorrer da sua realização.

2. Análise SWOT

Tabela I- Análise SWOT relativa ao estágio na FSJ

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">● Localização da farmácia● Equipa técnica● Autonomia	<ul style="list-style-type: none">● Receitas manuais● Associação nome de marca/DCI● Insegurança no atendimento
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">● Formações contínuas● Promoção da literacia em saúde● Medicamentos manipulados● Serviços disponibilizados	<ul style="list-style-type: none">● Medicamentos esgotados● Desvalorização do farmacêutico comunitário● Dificuldade de comunicação com os médicos

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização da farmácia

Um dos pontos fortes do meu estágio, acabou por ser, desde logo, a localização da própria farmácia. A FSJ tem a particularidade de estar situada numa zona privilegiada, junto ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), ao Instituto Português de Oncologia (IPO) e junto a várias clínicas. Além disso, estabelece protocolos com a Associação de Pais e Amigos de Crianças com Cancro (ACREDITAR), com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) e localiza-se no centro de Celas, uma zona com uma população considerável. Tudo isto permitiu um contacto com uma grande heterogeneidade de utentes, em questões de faixas etárias, mas também de nível sociocultural, obrigando deste modo a uma adequação da linguagem e postura. Além disso, o facto de estar perante uma gama abrangente da população, leva a que a FSJ tenha uma maior diversidade de produtos, permitindo assim um aumento de conhecimentos.

2.1.2. Equipa técnica

A FSJ é composta por uma equipa multidisciplinar constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia. Todos eles apresentam funções bem definidas de modo a garantir uma correta organização das tarefas, e tendo sempre em conta o bem-estar do utente e a promoção da literacia em saúde.

Desde o primeiro dia de estágio que toda a equipa se demonstrou disponível e empenhada em promover a minha integração e a contribuir para a minha aprendizagem. Apoiaram-me constantemente e incentivaram-me a realizar todo o tipo de tarefas, até mesmo aquelas que eu inicialmente achava não estar preparada para realizar. Todos eles estiveram sempre disponíveis para me esclarecer qualquer dúvida e para promover a minha melhoria contínua. A equipa da FSJ foi sem dúvida um dos pontos fortes do meu estágio, pois permitiram-me crescer e aprender todos os dias um pouco mais com cada um deles. Neles, vi refletido o gosto pela profissão farmacêutica, por ajudar os outros e consegui confirmar o quanto o trabalho em equipa, a união e cooperação são essenciais.

2.1.3. Autonomia

Em farmácia comunitária, para além do atendimento ao público, existem muitas outras atividades de *backoffice* essenciais para o bom funcionamento da farmácia.

Inicialmente, enquanto estagiária, foi-me dado a conhecer um pouco como funcionava a farmácia e as tarefas que eram executadas. Logo no primeiro dia, comecei por realizar atividades de *backoffice*, nomeadamente receção de encomendas e arrumação de produtos nos devidos locais. Após uma breve explicação de como se realizavam esses procedimentos, foi-me dada desde logo a autonomia e a confiança para eu própria executar essas tarefas, sob supervisão. Ainda no primeiro dia, tive a oportunidade de realizar atendimento ao público, acompanhada por um elemento da equipa, de modo a começar a contactar com o próprio sistema e com os utentes. Progressivamente, fui-me tornando cada vez mais capacitada e competente para realizar essas tarefas sozinha, sempre com o total à vontade para pedir auxílio a qualquer elemento da equipa, perante qualquer dúvida.

Esta abordagem foi essencial para a minha aprendizagem e para a minha evolução durante o estágio. O facto de me darem desde muito cedo a oportunidade de realizar sozinha as mais diversas tarefas, fez-me aprender mais depressa e ganhar mais responsabilidade e confiança. Além disso, estar ao lado de excelentes profissionais, sempre prontos para me ajudar em qualquer situação, foi essencial para estar segura e confiante nas funções propostas.

2.1.4. Serviços disponibilizados

A FSJ destaca-se pela grande proximidade à população e, portanto, dispõe de um vasto conjunto de serviços com vista a promover a saúde e o bem-estar dos utentes.

Entre eles temos desde logo, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos e também a administração de injetáveis. Estes serviços são realizados em gabinete próprio, de modo a manter o utente confortável e em privacidade. Além disso, permite um melhor diálogo, de modo a esclarecer todas as dúvidas e a garantir um aconselhamento personalizado. Semanalmente, são também realizadas consultas de nutrição. Tendo em conta que a alimentação tem um grande impacto na saúde, estas consultas são sem dúvida uma mais-valia. Mensalmente, a FSJ também dispõe de consultas de podologia com vista a diagnóstico e terapêutica de patologias que afetam o pé. Regularmente, a FSJ conta com serviços de aconselhamento em dermocosmética, que são realizados por conselheiras de diversas marcas e que são extremamente úteis para os utentes. Apesar de cada vez ser menos frequente, a FSJ realiza também testes rápidos de antigénio (TRAg) para a Covid-19. Enquanto estagiária, tive a oportunidade de acompanhar a realização destes serviços e em algumas situações pude mesmo realizá-los, contribuindo assim para a minha aprendizagem.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Receitas manuais

Apesar de ser cada vez menos frequente, perante algumas exceções as receitas manuais ainda são utilizadas. Segundo o artigo n.º8 da Portaria 224/2015, em caso de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada pelo prescritor, para prescrições ao domicílio ou em outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês, é possível a prescrição utilizando receitas manuais².

Estas receitas possuem regras de prescrição específicas de modo a garantir que são viáveis e assegurar o consequente pagamento da comparticipação pelo estado, à farmácia. Para a receita ser considerada válida, é necessário a presença do número da receita, a identificação do local de prescrição e a vinheta do médico prescritor, o nome do utente, a entidade financeira responsável e o número de beneficiário, quando aplicável. Além disso, é essencial confirmar a validade da receita, a presença da assinatura do médico prescritor e se a mesma não se encontra rasurada. Estas receitas podem ainda incluir referência a outros regimes de comparticipação de medicamentos. Apesar do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ser o principal

organismo responsável pela comparticipação, em função de uma dada patologia, dos beneficiários, ou de grupos especiais de utentes, pode haver referência a regimes de comparticipação mais específicos.

O tratamento destas receitas requer então um maior cuidado e atenção de modo a garantir que são válidas, e obrigada ainda o conhecimento de vários regimes de comparticipação com os quais não estamos familiarizados. Como resultado, o atendimento torna-se mais moroso e mais complicado, isto, aliado ao facto de a maioria das vezes a própria caligrafia do médico prescriptor ser de difícil compreensão. Posto isto, considero as receitas manuais um ponto fraco do meu estágio, pelo facto de serem mais propensas a erros, resultando assim numa maior insegurança no ato do atendimento.

2.2.2. Associação nome de marca/DCI

Durante 5 anos de formação na FFUC, foi feita uma abordagem mais direccionada para o conhecimento dos princípios ativos dos diversos medicamentos, e não foi dado grande destaque aos nomes de marca. Isto tornou-se desde logo um entrave, pois grande parte dos utentes, conhecem os medicamentos pelo nome de marca, e não pela denominação comum internacional (DCI). Por vezes, tornou-se difícil para mim associar o nome de marca à correspondente substância ativa resultando num aumento da demora do atendimento. Numa fase inicial, acabou por ser muitas vezes necessário solicitar ajuda a outros elementos da equipa, acabando por transparecer para o utente alguma falta de conhecimento durante o atendimento. Apesar disto, com o tempo, e após o sucessivo contacto com o público, esta questão foi sendo ultrapassada.

2.2.3. Insegurança no atendimento

Após vários anos de formação, o primeiro contacto com o público acontece, para muitos de nós, no estágio curricular. Isto traduz-se num grande nervosismo, insegurança e dificuldade em colocar em prática, a teoria que fomos aprendendo durante anos.

Esta insegurança no atendimento, esteve essencialmente associada a alguma falta de conhecimento em determinadas áreas, à falta de conhecimento da localização dos produtos, preocupação em não transmitir as informações de maneira correta e falta de conhecimento de todos os produtos disponíveis. Inicialmente, estive perante um receio constante de transmitir informações erradas aos utentes, ou não realizar os aconselhamentos da forma mais perceptível possível. Além disso, o facto de, durante a nossa formação, não termos grande

contacto com o sistema informático Sifarma 2000[®], causa bastante insegurança nos primeiros tempos, pois torna-se difícil aprender como funciona este sistema ao mesmo tempo que temos de estar focados no utente e em prestar o melhor aconselhamento possível.

Esta insegurança fez com que, inicialmente, tivesse de recorrer muitas vezes à ajuda da equipa técnica, e, apesar de isto se traduzir em atendimentos mais prolongados, acabou por ser essencial para aumento dos meus conhecimentos técnicos e científicos. Com o decorrer do tempo, estas questões acabaram por ser ultrapassadas da melhor maneira, graças ao apoio incrível da equipa técnica da FSJ.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formações contínuas

A área da saúde e especialmente a área do medicamento, está em constante inovação. Diariamente, surgem novos medicamentos, novas terapêuticas, novas doenças que obrigam a novas aprendizagens. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, deve estar a par dos produtos que vão surgindo, ao mesmo tempo que deve estar atento a atualizações que possam ocorrer em produtos já existentes.

Nesse sentido, a FSJ era continuamente visitada por delegados de informação médica de diversos laboratórios, que iam dar a conhecer um pouco mais os produtos. Nessas formações, que eram para toda a equipa, incluindo os estagiários, era feita uma apresentação do produto, em que situações o deveríamos aconselhar e como o deveríamos aconselhar. Enquanto estagiária, tive a felicidade de assistir a várias, nomeadamente sobre produtos cosméticos, suplementos alimentares e até mesmo alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Assim sendo, estas formações foram extremamente relevantes para consolidar e adquirir novos conhecimentos, levando a uma melhoria no aconselhamento desses produtos.

2.3.2. Promoção da literacia em saúde

A farmácia comunitária é dos primeiros locais de saúde a que a população se dirige quando necessita de ver as suas dúvidas esclarecidas. Nesse sentido, o farmacêutico comunitário desempenha um papel essencial na promoção da literacia em saúde, que se traduz numa melhoria da qualidade de vida dos utentes e redução dos custos de saúde, através da diminuição de episódios de hospitalização e diminuição dos períodos de internamento. As

capacidades de comunicação do farmacêutico no ato de cada indicação farmacêutica são uma forma excelente de combater a iliteracia em saúde.

Neste sentido, no meu estágio tive a oportunidade de transmitir informação fidedigna, em linguagem acessível, sobre diversos temas de saúde e bem-estar. Essa informação foi transmitida no próprio ato de indicação farmacêutica, mas também ao realizar campanhas de sensibilização na farmácia. Isto foi essencial pois permitiu-me alertar os utentes para determinados problemas de saúde e consequentemente aumentar a literacia dos próprios ao nível de vários aspetos.

2.3.3. Medicamentos manipulados

Considera-se um medicamento manipulado qualquer preparado oficial ou fórmula magistral preparada e dispensada sob a responsabilidade de um farmacêutico³.

Com a industrialização da produção de medicamentos, torna-se cada vez menos frequente a prescrição de medicamentos manipulados. Contudo, de modo a colmatar algumas lacunas que existem no mercado e com a finalidade de satisfazer as necessidades dos utentes, eles ainda são uma mais-valia. A preparação de medicamentos manipulados permite obter medicamentos em formas farmacêuticas e dosagens diferentes daquelas que existem no mercado, sendo especialmente úteis para a população pediátrica, mas não só.

A FSJ possui um laboratório devidamente equipado e com as condições de assepsia adequadas à preparação destas fórmulas magistrais. Além disso, dispões de um *software*, o SoftGaleno[®], que é essencial para a gestão de toda a informação à cerca do processo de preparação dos manipulados, nomeadamente a gestão das matérias-primas, o cálculo do preço de venda ao público, entre outros.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de observar a preparação de vários medicamentos manipulados, nomeadamente, a preparação de cápsulas de minoxidil, solução pediátrica de atenolol, entre outras. Além disso, foi-me concedida a oportunidade de preparar, sob supervisão, uma suspensão oral de gabapantina e também ajudar, na preparação de papéis medicamentosos de benzoato de sódio. Desta forma, foi possível aplicar alguns conhecimentos adquiridos durante o percurso pelo MICF e contactar com esta prática, que, apesar de cada vez mais escassa, continua a ser essencial para muitas pessoas.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados são um dos principais problemas que as farmácias enfrentam atualmente, e que colocam a população em constante preocupação. Durante o meu estágio pude verificar esta problemática tanto em medicamentos utilizados para tratar situações agudas, como em medicamentos utilizados para condições crónicas. Apesar de, para alguns medicamentos, ainda ser possível encontrar alternativas terapêuticas, substituindo o medicamento por outro equivalente, de outro laboratório, para muitos isto não é possível. Isto traduziu-se numa constante ameaça e muitas vezes foi difícil explicar aos utentes o porquê da dificuldade em adquirir esses medicamentos.

2.4.2. Desvalorização do farmacêutico comunitário

Cada vez mais o farmacêutico comunitário assume um papel preponderante ao nível da saúde pública, estando diariamente em contacto com a população. Ser farmacêutico é uma profissão desgastante, com uma carga de horário extremamente pesada, que exige um estudo contínuo, muito esforço e dedicação. Infelizmente, apesar da sua importância, o papel do farmacêutico comunitário é frequentemente associado ao mero ato de dispensar medicamentos. Além disso, o retorno salarial nada é proporcional às funções desempenhadas. O aumento do custo de vida e a carga excessiva de trabalho, estão a fazer com que os farmacêuticos comunitários procurem outras áreas com mais valorização e retorno salarial, de modo a conseguirem sobreviver nestes tempos que se tornam cada vez mais difíceis.

É essencial que as tabelas salariais sejam atualizadas, de modo a não afugentar os jovens farmacêuticos que entram no mercado, para outras áreas da profissão, porque sem dúvida que, com a diminuição dos farmacêuticos comunitários, o SNS ficará muito mais sobrecarregado.

2.4.3. Dificuldade de comunicação com os médicos

A comunicação entre os farmacêuticos comunitários e os médicos é extremamente essencial para garantir a eficácia e a segurança dos tratamentos dos utentes, contudo, a comunicação entre ambos por vezes torna-se bastante difícil.

Um dos principais problemas que dificulta a comunicação entre médicos e farmacêuticos é a falta de tempo. Ambos trabalham em ambientes com uma grande pressão e muitas vezes

falta tempo para discutir determinados detalhes do tratamento dos utentes. Outras vezes, é o próprio médico que não está disponível e com abertura para discutir determinadas questões com o farmacêutico. Este, ainda continua a ser vítima de falta de reconhecimento ao nível do cuidado dos utentes, e são muitas vezes os próprios médicos que não percebem e reconhecem essa mesma importância. Outro fator é a falta de formação ao nível da comunicação interprofissional. Isto cria barreiras e pode também levar a mal-entendidos durante a comunicação.

Tendo em conta que o farmacêutico não tem acesso a todo o histórico clínico dos utentes, torna-se então imprescindível estabelecer uma colaboração com os médicos que permita obter o máximo de informação possível, com vista a garantir a adesão à terapêutica. É importante que seja reconhecida a importância do trabalho em equipa e que exista cada vez mais formação ao nível da comunicação interprofissional.

3. Conclusão

Concluído o estágio em farmácia comunitária, é com um grande entusiasmo que afirmo que este período foi extremamente importante para a minha formação. O estágio curricular na FSJ permitiu-me colocar em prática os conhecimentos que fui adquirindo ao longo dos anos de ensino na FFUC e foi essencial para o desenvolvimento de competências necessárias ao exercício da profissão farmacêutica.

Apesar dos obstáculos e desafios encontrados ao longo do estágio, considero que esta experiência foi extremamente enriquecedora e que me proporcionou uma visão abrangente de todas as tarefas inerentes à profissão farmacêutica.

Resta-me agradecer a toda a equipa técnica da FSJ pela paciência, pelo profissionalismo, pela dedicação e por terem sido desde sempre, excelentes profissionais e excelentes exemplos para mim. Aprendi imenso com cada um deles e pude observar como é bom ter uma equipa que trabalha com dedicação e entusiasmo, sempre com o objetivo de satisfazer as necessidades dos utentes da melhor forma possível. Foi uma experiência extremamente enriquecedora e que me deixou sem dúvida bem preparada para o meu futuro como farmacêutica.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 21 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.
2. DIÁRIO DA REPÚBLICA N.º 144/2015 – I SÉRIE, 5037-5043. Ministério Da Saúde. - **Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho**, atual. 2015. [Consult. 5 mar. 2023]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/224-2015-69879391>.
3. DIÁRIO DA REPÚBLICA N.º 129/2004 - I SÉRIE B, 3441-3445. Ministério Da Saúde. - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho**. atual. 2004. [Consult. 5 mar. 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a.

5. Anexos – Casos Práticos

Caso Prático 1

Uma jovem, com cerca de 22 anos dirigiu-se à farmácia dizendo estar com uma infecção urinária, e se era possível dar-lhe algo para resolver essa situação.

Perante esta abordagem, comecei por perguntar quais os sintomas que apresentava, a duração dos mesmos, se era uma situação recorrente, se apresentava febre e sangue na urina. A menina referiu desde logo que os sintomas eram recentes. Referiu sentir um ligeiro ardor ao urinar e uma vontade frequente, e negou qualquer febre e sangue na urina. Após esta abordagem inicial, constatei que se tratava de uma infecção urinária ligeira, e que ainda não estaria instalada. Recomendei-lhe então a toma de RoterCysti® 500 mg na posologia de 2 comprimidos, 2 vezes por dia. Este, é constituído por extrato seco das folhas de Uva Ursina, sendo indicado para o tratamento de sintomas ligeiros de infeções do trato urinário. Além disso, referi como era importante manter uma adequada ingestão de líquidos e alertei para o uso de produtos de higiene íntima adequados. Acabei também por lhe ceder vitamina C, de modo a acidificar a urina, contrariando a proliferação de bactérias e também para reforçar o sistema imunitário. Por último, referi que caso os sintomas se agravassem, seria melhor consultar o médico.

Caso Prático 2

Uma rapariga, de 25 anos, dirige-se à farmácia dizendo ter feito um *piercing* na orelha recentemente, e que a zona se apresentava bastante vermelha e que estava receosa de estar a infetar.

Inicialmente, questioneei há quanto tempo tinha feito o *piercing*, se sentia muita dor e se tinha febre, ao qual a menina me respondeu que tinha feito no dia anterior, e que sentia uma dor ligeira, mas não tinha febre. Após a observação da zona, recomendei a utilização do *spray* contendo clorhexidina da Ducray®, um *spray* com ação desinfetante, e aconselhei também a levar umas compressas estéreis, para após a desinfeção, limpar a zona. Além disso, recomendei-lhe Nadiclox®, uma pomada útil para o tratamento de infeções localizadas da pele, referindo para aplicar a pomada na zona do *piercing* e rodar o mesmo com cuidado, para que a pomada conseguisse penetrar no local, devendo realizar este procedimento 2 a 3 vezes por dia, durante 8 dias. Em caso de não melhorar, referi que seria melhor consultar o médico.

Caso Prático 3

Jovem de cerca de 20 anos dirige-se à farmácia, dizendo ter tido relações sexuais desprotegidas e pede contraceção oral de emergência. Após ter sido questionada, a jovem respondeu que a relação sexual tinha sido nesse mesmo dia, e que não estava a fazer nenhum tipo de contraceção oral. Nesse sentido, recomendei a Postinor[®], dizendo à utente para a tomar logo de seguida e referi também que a toma deveria ser repetida se ocorressem vômitos ou diarreia nas 3 horas após a toma.

Por fim, aconselhei a jovem a ir ao médico de modo a escolher de forma consciente um método de contraceção adequado para si e falei-lhe das doenças sexualmente transmissíveis e que a única forma de as evitar era utilizando preservativo. Nesse sentido, recomendei realizar exames posteriormente, de modo a diagnosticar possíveis infeções sexualmente transmissíveis.

Caso Prático 4

Um jovem de 25 anos, dirige-se à farmácia queixando-se de tosse, dores garganta e nariz entupido com duração de 2 dias.

Após conversar um pouco com o senhor, apercebi-me que seria uma constipação e comecei por questionar se sentia dor ao engolir e se a tosse era seca ou produtiva. O utente afirmou que sentia dor ao engolir e que a tosse era produtiva. Seguidamente, questionei se tinha febre e alguma doença crónica, ao que me respondeu que não a ambas as questões, e comecei então por aconselhar a toma de pastilhas Strepfen[®], que conferem ação analgésica e anti-inflamatória, ideais para aliviar a inflamação e a dor de garganta. Para a tosse produtiva, o senhor referiu que preferia algo em comprimidos e então recomendei a toma dos comprimidos efervescentes de Fluimucil[®] 600 mg, uma vez por dia, para ajudar a fluidificar as secreções, facilitando a sua expulsão. Para o nariz entupido recomendei a lavagem com água do mar.

Referi também a importância de medidas não farmacológicas, nomeadamente descanso e aumento da ingestão hídrica, de modo a se manter hidratado e ajudar na fluidificação das secreções.

Caso Prático 5

Uma senhora de 55 anos, dirige-se à farmácia referindo sentir-se inchada e obstipada já há alguns dias. Apesar de referir ser uma situação pontual, questionei sobre a sua medicação habitual, de modo a perceber se poderia ser consequência disso, ao que me respondeu que apenas toma a medicação para a hipertensão. Após alguma conversa, a senhora também referiu sofrer de hemorroidas.

Neste sentido, e tratando-se de uma situação pontual, aconselhei a utilização de Melilax[®] adulto. Este dispositivo médico é indicado no tratamento de obstipação, mesmo na presença de hemorroidas. Ele é constituído por um complexo de méis e polissacáridos de Aloé e Malva capazes de exercer uma ação evacuante que induz um estímulo de ativação da defecação.

Referi também a importância de adotar medidas não farmacológicas para prevenir situações futuras, nomeadamente aumento da ingestão de líquidos, aumento do conteúdo de fibras na sua alimentação, a importância de não ignorar o reflexo de defecação e ganhar hábitos de ida à casa de banho regulares e realizar alguma atividade física.

PARTE II

RELATÓRIO ESTÁGIO FARMÁCIA HOSPITALAR



Orientado pela Doutora Marília João Rocha

Resumo

Após vários anos de formação teórica e prática adquirida no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é necessário realizar o estágio curricular. Para além da obrigatória área de farmácia comunitária, tive a oportunidade de realizar estágio numa outra área, mais especificamente em farmácia hospitalar.

Neste sentido, o meu estágio decorreu no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, onde tive a oportunidade de contactar com outra vertente de atuação do farmacêutico.

O presente relatório será apresentado sob a forma de análise SWOT, de modo a abordar sucintamente os diversos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças detetadas no decorrer desta experiência.

Palavras-chave: Relatório de estágio; Farmácia Hospitalar; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Abstract

After several years of theoretical and practical training acquired in the Integrated Master's in Pharmaceutical Sciences, it is necessary to complete the curricular internship. In addition to the area of community pharmacy, I had the opportunity to do an internship in another, specifically in hospital pharmacy.

In this regard, my internship took place at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, where I had the opportunity to experience another aspect of the pharmacist's role.

This report will be presented in the form of a SWOT analysis, to succinctly address the various strengths, weaknesses, opportunities and threats, identified during this experience.

Keywords: Internship Report; Hospital Pharmacy; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

FH - Farmácia Hospitalar

GAL - Gestão, Aprovisionamento e Logística

HG - Hospital Geral

HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra

IPO - Instituto Português de Oncologia

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PEMProxi - Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade

SFH - Serviços Farmácia Hospitalar

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é um serviço de saúde existente em meio hospitalar, constituído por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos, que se dividem por diversos setores que compõem os Serviços Farmácia Hospitalar (SFH). O farmacêutico hospitalar, tem como missão integrar a gestão dos medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde nos hospitais, aumentar a segurança e qualidade de todos os processos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde e assegurar o respeito pelos “10 Certos”: doente certo, medicamento certo, forma farmacêutica certa, dose certa, via de administração certa, hora certa, tempo de administração certo, com a informação certa, a documentação certa e a monitorização certa¹.

Com o culminar do percurso académico pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), surge a necessidade de realizar o estágio curricular. O meu estágio curricular em FH foi realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC), que tem como missão a prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade e diferenciação². Este, encontra a sua atividade dividida em diversos polos, nomeadamente o Hospital da Universidade de Coimbra (HUC), o Hospital Geral (HG), o Hospital Pediátrico, a Maternidade Bissaya Barreto, a Maternidade Daniel Matos e o Hospital Sobral Cid. Os SFH do CHUC englobam equipas que trabalham em setores e áreas específicas e que se encontram treinadas, disciplinadas, motivadas e centradas no doente. O farmacêutico hospitalar assume assim uma enorme importância em diversos setores, nomeadamente ao nível da Farmacotecnia, Ensaios clínicos, Cuidados Farmacêuticos, Gestão, Aprovisionamento e Logística (GAL), Auditoria Interna e Sistema de informação do Medicamento.

O meu estágio curricular decorreu entre os dias 2 de maio e 30 de junho sob a orientação da Doutora Marília Rocha. O presente relatório encontra-se estruturado na forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) de modo a evidenciar as atividades realizadas e os conhecimentos adquiridos nos últimos 2 meses.

2. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT relativa ao estágio na SFH

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">● Passagem pelos diferentes polos e setores dos SFH;● Dimensão do hospital;● Contacto com uma grande diversidade de patologias e fármacos inovadores.	<ul style="list-style-type: none">● Estágio de curta duração e observacional;● Falta de comunicação entre setores relativamente ao estágio;● Pouco contacto com o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM);● Carga de trabalho elevada e grande fluxo de doentes.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">● Assistir a reuniões de serviço;● Assistir a Conferência.	<ul style="list-style-type: none">● Plano curricular do MICF;● Desvalorização da profissão farmacêutica;● Medicamentos esgotados.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Passagem pelos diferentes polos e setores dos SFH

Durante o meu estágio em FH tive a oportunidade de passar pelos diferentes setores dos SFH. Assim sendo, durante o mês de maio integrei o setor dos Ensaio clínicos e Cuidados Farmacêuticos e no mês de junho o setor da Farmacotecnia e Gestão, Aprovisionamento e Logística (GAL).

Iniciei o meu estágio no setor dos cuidados farmacêuticos onde percebi a importância dos farmacêuticos ao nível da validação das prescrições médicas e onde pude também auxiliar na cedência de medicação aos doentes no ambulatório. Isto permitiu-me interagir diretamente com os doentes fornecendo orientações sobre o uso adequado dos medicamentos. De

seguida, integrei o setor dos ensaios clínicos onde pude perceber a responsabilidade do farmacêutico ao nível do circuito do medicamento experimental. Em junho, iniciei o meu estágio no setor da farmacotecnia, onde estive inicialmente na radiofarmácia, depois na Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e Laboratório de Misturas Não Estéreis e por último na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC). Na radiofarmácia pude assistir e auxiliar na preparação de diferentes radiofármacos, utilizados essencialmente em exames de diagnóstico. Na UMIV observei a validação de prescrições pelos farmacêuticos e pude auxiliar na rotulagem e libertação dos lotes. Além disso, pude entrar nas câmaras de fluxo laminar e observar a realização de diversos manipulados. Já na UPC, pude observar a manipulação de citotóxicos e obter mais conhecimento acerca dos protocolos de quimioterapia. Por último, passei pelo setor do GAL onde observei a gestão de stocks dos medicamentos do hospital e aquisição dos mesmos e onde tive oportunidade de auxiliar na receção de estupefacientes.

Esta rotatividade permitiu-me também conhecer diferentes polos do CHUC e, conseqüentemente, diferentes realidades e dinâmicas da profissão farmacêutica no meio hospitalar.

Apesar do vasto plano de estudos do MICEF, a área da farmácia hospitalar não recebe a atenção devida. Nesse sentido, considero que a minha experiência nos diferentes setores dos SFH me proporcionou uma visão abrangente das diversas áreas da FH e contribuiu significativamente para a minha formação profissional e também pessoal. Durante o período de estágio pude compreender a importância do farmacêutico hospitalar no cuidado integral do doente e a variedade de funções e responsabilidades que o mesmo acarreta.

2.1.2. Dimensão do hospital

O CHUC é um centro hospitalar central e de referência, que recebe diariamente imensos doentes. Isto permitiu-me contactar com imensas patologias e fármacos que certamente não iria contactar se tivesse realizado o meu estágio num hospital menor. Além disso, o facto de ser um hospital central deu-me a oportunidade de conhecer também determinadas áreas que não existem em todos os hospitais, e nas quais o farmacêutico assume um papel preponderante, como por exemplo, ao nível do Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade (PEMProxi).

Estagiar num centro hospitalar central e de referência ofereceu-me aprendizagens bastante enriquecedoras e permitiu-me interagir com profissionais de excelência. Tive a vantagem de

estar em contacto com todo o tipo de atividades realizadas por farmacêuticos e perceber a importância dos mesmos num centro hospitalar de excelência.

2.1.3. Contacto com uma grande diversidade de patologias e fármacos inovadores

Durante o meu estágio, ao passar pelo ambulatório, tanto no edifício central como no edifício São Jerónimo, pude contactar com uma grande diversidade de doentes. Isso permitiu-me conhecer várias patologias e ampliou o meu conhecimento e compreensão sobre a complexidade das doenças e o impacto que elas têm na vida das pessoas.

Além disso, pude observar de perto medicamentos inovadores e terapêuticas mais personalizadas, o que me proporcionou uma visão global das últimas tendências e avanços na área da farmacologia.

Este contacto direto com os doentes no ambulatório, também acabou por ter um impacto positivo a nível pessoal. Pude desenvolver habilidades de comunicação, empatia e escuta ativa, aprendendo deste modo a estabelecer uma relação de confiança com os doentes.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Estágio de curta duração e observacional

Apesar de ter tido a oportunidade de passar pelos diferentes setores, na maioria deles apenas foi possível observar a realização e não ser eu mesma a concretizar as tarefas. Essa observação foi importante e permitiu ter uma ideia do que se faz nos diferentes setores, mas considero que teria sido mais proveitoso, se pudesse ter colocado em prática os conhecimentos adquiridos durante os vários anos de faculdade e também durante o estágio. Contudo, também sei reconhecer que o facto de o estágio ser de curta duração impossibilita isso. O estágio teve a duração de 2 meses, e durante esse período passamos pelos vários setores existentes, o que faz com que o pouco tempo que passamos em cada um, não nos torne capazes de executar as tarefas autonomamente. Neste sentido considero então que a curta duração do estágio nos impossibilita de sermos mais ativos e por isso seria mais vantajoso alargar o período de estágio de modo a fomentar a atividade prática.

2.2.2. Falta de comunicação entre setores relativamente ao estágio

Durante o estágio, observei uma falta de comunicação entre os diferentes setores relativamente ao plano de estágio. Isso levou a que muitas vezes, os farmacêuticos responsáveis não estivessem à espera de nos receber e por isso, não tivessem um plano de tarefas devidamente estruturado para nós. Essa falta de estruturação acabou por comprometer o aproveitamento do tempo do estágio, que já era muito limitado. Uma comunicação mais efetiva e um planeamento prévio teriam sido fundamentais para otimizar o tempo e assegurar que pudéssemos aproveitar ao máximo o tempo reduzido que passamos em cada setor.

2.2.3. Pouco contacto com o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM)

O SGICM é o software utilizado no CHUC para gerir todo o circuito do medicamento. Apesar de ele se encontrar muito sobrecarregado e por isso, extremamente lento, é uma ferramenta de trabalho essencial do farmacêutico hospitalar.

Ao longo de todo o estágio tive a oportunidade de contactar com o sistema ao passar pelos diferentes setores, contudo, o tempo dedicado a utilizar e explorar o mesmo, foi bastante limitado. Devido à sobrecarga de trabalho dos farmacêuticos, muitas vezes não foi possível que eles me explicassem de forma detalhada todas as funcionalidades do SGICM ou permitissem que eu mesma o utilizasse. Além disso, a falta de credenciais de acesso ao SGICM impossibilitou também que eu própria o explorasse autonomamente. Apesar dessa limitação, pude observar e compreender a importância do SGICM no âmbito da gestão do circuito do medicamento.

2.2.4. Carga de trabalho elevada e grande fluxo de doentes

Durante o período de tempo que estive na farmácia de ambulatório, percebi que há uma carga de trabalho elevada e um grande fluxo de doentes, que acaba por criar pressão sobre os próprios farmacêuticos. Isto faz com que o tempo dedicado aos doentes acabe por ser extremamente reduzido e o atendimento seja realizado de forma apressada. Essa falta de tempo e a sensação de pressa acabou por afetar a comunicação com os doentes, dificultando a compreensão das suas dúvidas e preocupações. Além disso, a explicação adequada sobre o uso correto dos medicamentos e possíveis efeitos adversos, ficou por vezes comprometida.

Um atendimento farmacêutico de qualidade e personalizado é fundamental para garantir a segurança e o sucesso do tratamento de cada doente. Portanto, é essencial que sejam adotadas medidas para mitigar os desafios relacionados ao tempo reduzido e sobrecarga de trabalho. Além disso, considero que seria essencial existir no ambulatório do edifício central, gabinetes com mais privacidade, de modo a uma comunicação mais efetiva com os doentes.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Assistir a reuniões de serviço

Durante a semana que estive na Radiofarmácia tive a oportunidade de assistir a uma reunião de serviço extremamente enriquecedora. Nessa reunião estavam presentes médicos, enfermeiros, farmacêuticos, técnicos de farmácia e estagiários de diversos cursos e todos tivemos a oportunidade de assistir a uma apresentação, realizada por um médico do serviço, sobre radioembolização hepática.

Para além de me dar a oportunidade de aprender sobre assuntos da atualidade, nos quais não estou familiarizada, pude observar e vivenciar a dinâmica de uma reunião de serviço, um ambiente de interação e discussão de casos clínicos entre profissionais de saúde de diferentes áreas. Além disso, pude estabelecer contacto direto e interagir com diversos profissionais e observar a importância da interdisciplinaridade no cuidado dos doentes.

2.3.2. Assistir a Conferência

No mês de maio, tive a oportunidade de assistir a uma conferência, realizada pelo Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra, em comemoração dos seus 60 anos de atividade. O tema principal dessa conferência foi a oncologia, uma área de extrema relevância e impacto na saúde pública³. Essa conferência reuniu profissionais de saúde de diversas áreas, nomeadamente médicos, enfermeiros e farmacêuticos, de diferentes estabelecimentos de saúde que partilharam as suas experiências e conhecimentos sobre o tema, abordando os avanços, desafios e perspectivas futuras nesse campo tão complexo e em constante evolução.

Sendo esta área uma grande lacuna do plano curricular do MICEF, considero que esta experiência foi extremamente enriquecedora para me dar a conhecer mais sobre o assunto e aprender com profissionais experientes e especializados nessa área. Essa experiência contribuiu significativamente para o meu desenvolvimento enquanto estagiária e futura farmacêutica.

2.4. Ameaças

2.4.1. Plano curricular do MICF

Durante o meu estágio deparei-me com uma grande dificuldade e limitação ao nível do conhecimento de diversos medicamentos e protocolos, nomeadamente medicamentos antineoplásicos e protocolos de quimioterapia, por exemplo. Esta falta de conhecimento tornou-se mais perceptível no período de estágio que estive no ambulatório, onde me deparei com grande dificuldade na identificação da indicação da maioria dos fármacos.

A verdade é que ao longo dos cinco anos do curso é dada pouca relevância à FH, não nos tornando capazes de lidar de forma autónoma com as responsabilidades inerentes a esse campo durante o estágio. Como especialista no medicamento que o farmacêutico é, considero essencial que haja uma reformulação do plano curricular do MICF de modo a aprofundar estes conhecimentos e que os estudantes saiam mais preparados para a realidade da FH, pois, atualmente não nos prepara adequadamente para esta vertente.

2.4.2. Desvalorização da profissão farmacêutica

Infelizmente a falta de valorização do farmacêutico hospitalar ainda é uma realidade preocupante atualmente e por isso é importante abordar este assunto. Muitas pessoas, incluindo profissionais de saúde, não compreendem a importância e as responsabilidades de um farmacêutico hospitalar. Isto faz com que muitas vezes as suas intervenções não sejam tidas em conta e não lhes seja dado o devido destaque e o merecido mérito.

Para contrariar esta tendência é essencial promover a valorização do farmacêutico hospitalar, e para isso é necessário um esforço coletivo, incluindo por parte dos próprios profissionais de saúde. É necessário promover a consciencialização do papel do farmacêutico hospitalar e destacar a relevância das suas intervenções. É importante fomentar uma abordagem com equipas multidisciplinares em que o farmacêutico esteja cada vez mais presente. Além disso, os próprios farmacêuticos devem unir-se e enfatizar a sua relevância. Com este reconhecimento estaremos a melhorar os serviços de saúde e a segurança dos doentes.

2.4.3. Medicamentos esgotados

A escassez de medicamentos é uma problemática que se está a tornar cada vez mais comum, acabando por ser uma ameaça tanto para os próprios doentes, como para os profissionais de saúde e o próprio sistema de saúde.

Esta escassez de medicamentos pode ter diversas causas, nomeadamente problemas ao nível da produção, falta de matérias-primas ou até mesmo por questões regulamentares, acabando por resultar numa oferta insuficiente de medicamentos nas farmácias e hospitais. Isto afeta principalmente os doentes, que acabam por ficar sem acesso a medicamentos essenciais, tendo de fazer substituições por vezes menos eficazes e menos seguras. Isto torna-se ainda mais preocupante, quando não existem alternativas terapêuticas, resultando no agravamento da condição médica do doente.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de passar pelo setor do GAL, onde pude observar a aquisição e gestão de *stocks* dos medicamentos do hospital, e onde acabei por contactar, diariamente, com esta problemática dos medicamentos esgotados. Além de afetar a qualidade de vida dos doentes, a restrição de medicamentos pode levar a um aumento dos preços, impactando o sistema de saúde. Além disso, os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, são obrigados a gastar tempo e recursos extra de modo a encontrar alternativas terapêuticas viáveis.

Em suma, durante o meu estágio pude observar o impacto da escassez de medicamentos e o papel do farmacêutico ao nível da deteção precoce dessa escassez e busca de alternativas com vista a garantir a continuidade dos cuidados aos doentes, minimizando os impactos da falta de medicamentos.

3. Conclusão

Durante o meu estágio nos SFH do CHUC, tive a oportunidade enriquecedora de adquirir conhecimentos teóricos e práticos, ampliando a minha visão sobre a atuação do farmacêutico hospitalar e reconhecendo a importância do seu papel no cuidado do doente.

Apesar dos obstáculos e desafios encontrados ao longo do estágio, considero que esta experiência foi extremamente enriquecedora e que contribuiu de forma significativa para o meu crescimento profissional e também pessoal. Adquiri competências técnicas, melhorei as minhas habilidades de comunicação e fortaleci a minha capacidade de trabalhar em equipa.

Resta-me agradecer a todos os farmacêuticos e restantes profissionais de saúde que generosamente me acolheram durante o estágio e partilharam comigo os seus conhecimentos e experiências, proporcionando um ambiente de aprendizagem estimulante e encorajador. O estágio em FH foi um marco importante na minha formação como farmacêutica, preparando-me para enfrentar com confiança os desafios futuros e contribuir para a melhoria da saúde e bem-estar dos doentes.

4. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**, atual. 2020. [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpbfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf.
2. CONSELHO ADMINISTRAÇÃO CHUC - **REGULAMENTO INTERNO DO CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E Coimbra**, atual. 2012. [Consult. 8 jul. 2023]. Disponível em: https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf.
3. SNS - **18 de Maio | Conferência “Oncologia, que futuro?”**, atual. 2023. [Consult. 9 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.ipocoimbra.min-saude.pt/2023/03/21/18-de-maio-conferencia-oncologia-que-futuro/>.

PARTE III

Potencialidades medicinais de *Bacopa monnieri*

Orientado por Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto

Resumo

Bacopa monnieri (L.) Wettst. (BM) é uma planta medicinal utilizada tradicionalmente há vários séculos na medicina ayurveda. Esta planta, tem demonstrado inúmeras potencialidades medicinais devido à elevada diversidade dos seus constituintes. É constituída por várias saponinas, nas quais se destacam o bacosídeo A e B, que são os constituintes mais bem estudados e responsáveis pela maioria das propriedades desta planta. Além disso, contém esteróides, flavonóides, e alcalóides, com propriedades individuais e sinérgicas que contribuem para os efeitos globais da planta. A presente monografia tem como objetivo abordar aspetos de eficácia e segurança inerentes a esta planta, particularmente no que respeita às suas propriedades adaptogénicas, bem como as suas potencialidades ao nível da Doença de Alzheimer, da Doença de Parkinson, do cancro e da perturbação de hiperatividade e défice de atenção.

As propriedades adaptogénicas referem-se à sua capacidade de modular a resposta do corpo ao *stress*, promovendo um equilíbrio fisiológico, conhecido como homeostase. Essas propriedades adaptogénicas proporcionam diversos benefícios para a saúde, incluindo uma redução da resposta ao *stress*, melhoria do humor e bem-estar emocional, aumento da resistência física e mental, melhoria da função cognitiva, entre outros.

No contexto da Doença de Alzheimer (DA), esta planta tem sido estudada devido às suas propriedades neuroprotetoras e efeitos positivos na função cognitiva. Vários estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado que BM é capaz de provocar melhoria na memória, na aprendizagem e cognição. Esta planta tem demonstrado potencial na prevenção e tratamento complementar na DA, devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ajudar a combater o *stress* oxidativo e a neuroinflamação, processos que contribuem para a progressão desta doença.

No caso da Doença de Parkinson (DP), estudos sugerem que BM pode ter um papel neuroprotetor ajudando a preservar as células dopaminérgicas, que são extremamente afetadas nesta condição. Além disso, as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias podem ajudar a reduzir a neuroinflamação e proteger o cérebro contra danos oxidativos.

Quando à perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), estudos clínicos têm demonstrado os efeitos positivos desta planta na melhoria da capacidade de concentração e aumento da atenção e aprendizagem.

Relativamente ao cancro, estudos pré-clínicos sugerem que BM pode inibir o crescimento e a proliferação de células cancerígenas e induzir a apoptose, no entanto, são necessários mais estudos, principalmente em humanos.

Neste contexto, a presente monografia procede à revisão de literatura por forma a destacar as potencialidades medicinais desta planta, assim como averiguar os mecanismos de ação pelos quais atua, e a possível toxicidade e efeitos secundários inerentes à sua utilização.

Palavras-chave: *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.; Bacosídeos; Propriedades adaptogénicas; Doença Alzheimer; Doença Parkinson; Neuroprotecção; Cancro; Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção.

Abstract

Bacopa monnieri (L.) Wettst. (BM) is a medicinal plant traditionally used for several centuries in Ayurvedic medicine. This plant has demonstrated huge medicinal potential due to the high diversity of its constituents. It is composed of various saponins, which bacoside A and B stand out by being the most well-studied constituents responsible for most of this plant's properties. Additionally, it contains steroids, flavonoids, and alkaloids, each with individual and synergistic properties contributing to the overall effects of the plant. The aim of this monograph is to address aspects of efficacy and safety inherent to this plant, particularly regarding its adaptogenic properties, as well as the potential in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cancer, and attention-deficit hyperactivity disorder.

Adaptogenic properties refer to its ability to modulate the body's response to stress, promoting physiological balance known as homeostasis. These adaptogenic properties provide various health benefits, including reducing stress response, improving mood and emotional well-being, increasing physical and mental resilience, improving cognitive function, among others.

In the context of Alzheimer's Disease (AD), this plant has been studied due to neuroprotective properties and positive effects on cognitive function. Several preclinical and clinical studies have shown that BM can improve memory, learning, and cognition. This plant has demonstrated potential in the prevention and complementary treatment of AD due to antioxidant and anti-inflammatory properties, which can help combat oxidative stress and neuroinflammation, processes that contribute to the progression of this disease.

For Parkinson's Disease (PD), studies suggest that BM may have a neuroprotective role by preserving dopaminergic cells, which are highly affected in this condition. Furthermore, the antioxidant and anti-inflammatory properties of this plant, can help reduce neuroinflammation and protect the brain against oxidative damage.

Regarding attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), clinical studies have demonstrated the positive effects of this plant by improving concentration, attention, and learning.

In the context of cancer, preclinical studies suggest that BM may inhibit the growth and proliferation of cancer cells and induce apoptosis. However, more studies, particularly in humans, are needed.

This monograph includes a literature review to highlight the medicinal potential of this plant and investigates the mechanisms of action by which it acts, and the possible toxicity and side effects inherent to its use.

Keywords: *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.; Bacosides; Adaptogenic Properties; Alzheimer's Disease; Parkinson's Disease; Neuroprotection; Cancer; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Abreviaturas

ACh - Acetilcolina

ACTH - Hormona Adrenocorticotrofina

APA - American Psychiatric Association

APO-E - Apolipoproteína E

APP - Precursor da Proteína Amiloide

AQP-I - Aquaporina-I

BHE - Barreira Hematoencefálica

BM - *Bacopa monnieri* (L.) Wettst.

CaMKII - Proteína Quinase Dependente de Cálcio/calmodulina

CRH - Hormona Libertadora da Corticotrofina

DA - Doença de Alzheimer

DP - Doença de Parkinson

DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição

IL-6 - Interleucina-6

MAO - Monoamina Oxidase

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

NA - Noradrenalina

NFCs - Tranças Neurofibrilares

OMS - Organização Mundial de Saúde

PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

I. Introdução

A utilização de produtos naturais é uma prática bastante antiga que tem sido transmitida de geração em geração. Na maioria das vezes, estes produtos são ricos em compostos bioativos com propriedades medicinais, que faz com que possam ser utilizados para as mais diversas situações ao nível da saúde humana, nomeadamente para prevenir, atenuar ou curar um determinado estado patológico¹.

Nos últimos anos houve um interesse crescente na utilização de produtos naturais como complemento ou até mesmo alternativa aos medicamentos sintéticos. O aparecimento de cada vez mais doenças, que conduzem a uma elevada mortalidade, tem alertado para a importância da fitoterapia pois existem cada vez mais estudos que revelam a eficácia e a segurança deste tipo de terapêuticas ao nível da prevenção de muitas doenças². Calcula-se até que cerca de 80% da população de países em desenvolvimento, seja dependente de produtos de saúde à base de plantas³. Além disso, é de notar que foi a partir destes produtos naturais e isolamento de compostos ativos dos mesmos, que surgiram muitos dos medicamentos que conhecemos atualmente^{4;5}.

Com o aumento da esperança média de vida, houve também um incremento significativo de pessoas com alterações da função cognitiva, muitas vezes como consequência da DA⁶. Estima-se que, em Portugal, em 2050, a prevalência desta doença duplique⁵ e por isso torna-se essencial apostar ao nível da prevenção e procurar alternativas que visem contrariar este cenário, tendo então uma abordagem precoce. Neste sentido, esta monografia tem como objetivo principal sistematizar informação sobre aspetos de eficácia e segurança, que estão ainda muito dispersos, sobre a *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. (BM), uma planta com propriedades adaptogénicas e outras potencialidades, que têm demonstrado interesse no contexto de várias patologias, como por exemplo a DA. Esta planta integra alguns suplementos alimentares para melhorar o desempenho mental e cerebral. Geralmente é encontrada em associação com outras plantas, nomeadamente a *Ginkgo biloba*, *Rhodiola rosea* e *Panax ginseng*, estas duas últimas muito utilizadas pelas suas propriedades adaptogénicas. Além disso, também é bastante comum, encontrar nesses suplementos contendo BM, vitaminas e aminoácidos. Estas formulações combinadas são desenvolvidas com o intuito de potenciar os efeitos de BM fornecendo um suporte adicional para a função cerebral e saúde geral (Anexo I)^{7;8}.

Pretende-se assim, compilar informação relevante, que inclua também ensaios pré-clínicos e clínicos, de modo a que o farmacêutico possa fazer uma dispensa racional de produtos de saúde à base desta planta. Para uma melhor compreensão deste tema, serão abordados

primeiramente os seus principais constituintes e posteriormente as suas potencialidades medicinais. As bases de dados utilizadas para a redação desta dissertação incluíram a Science Direct, o Google Scholar e a PubMed.gov.

2. *Bacopa monnieri*

Bacopa monnieri (L.) Wettst. (BM), também conhecida como Brahmi, é uma planta oriunda da Índia, cujas folhas e caules são utilizados na medicina ayurvédica desde há muitos anos^{9; 10}.

Pertence à família Scrophulariaceae e, embora seja uma planta nativa da Índia, é comumente encontrada em zonas húmidas e quentes, estando deste modo espalhada por inúmeras zonas tropicais e subtropicais, nomeadamente no subcontinente indiano, na China, várias regiões dos Estados Unidos da América, entre outras. Estima-se que existam mais de 100 espécies do género *Bacopa* espalhadas um pouco por todo o globo. Nos Estados Unidos, estas plantas são muitas vezes consideradas ervas daninhas devido à grande abundância em pântanos.^{10; 11; 12}

Na prática ayurvédica da Índia, BM é amplamente utilizada como um agente "medhyarasayana", que se traduz como "rejuvenescedor da mente". Nesse contexto, é considerada uma planta benéfica para melhorar a função cognitiva e a memória. Essa utilização tradicional tem aumentado o interesse científico em explorar os efeitos potenciais de BM ao nível de várias doenças neurodegenerativas¹³. BM tem demonstrado efeito neuroprotetor na Doença de Parkinson (DP) e na Doença de Alzheimer (DA), existindo já ensaios pré-clínicos e clínicos que demonstram as suas potencialidades. Alguns estudos têm até mesmo demonstrado atividade anti-tumoral^{14; 15; 16}.

Devido às suas propriedades medicinais e ao seu histórico de uso na medicina tradicional, esta planta tem-se tornado cada vez mais popular. Contudo, apesar de existir cada vez mais informação sobre a mesma, são necessários mais estudos para confirmar os seus benefícios e determinar qual a dose ideal para um consumo seguro, de modo a alcançar os benefícios desejados e a evitar possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas.

2.1. Composição química

A composição de BM é extremamente complexa e conta com a presença de uma elevada diversidade de componentes bioativos, nomeadamente alcalóides, flavonóides, saponinas, esteróides entre outros. Apesar desta diversidade de compostos, as propriedades

farmacológicas de BM foram atribuídas principalmente a saponinas características, chamadas “bacosídeos”¹⁷. Vários estudos referem que os bacossídeos são os principais constituintes responsáveis pelos efeitos terapêuticos da planta, principalmente a nível da neuroprotecção e da função cognitiva¹⁸.

É também de ressaltar que a composição da planta pode variar consoante as condições de cultivo, colheita, secagem e também consoante o processo de extração utilizado. O método de extração utilizado pode afetar a quantidade e a qualidade dos compostos, sendo que a utilização de solventes diferentes, pode resultar em diferentes perfis de compostos extraídos. Além disto, as condições de secagem também podem afetar a composição. Sendo assim, para garantir a qualidade dos extratos de BM é necessário padronizar estes procedimentos^{19; 20}.

2.1.1. Bacossídeos

Os bacossídeos, são saponinas triterpénicas presentes nos extratos etanólicos e metanólicos de BM^{21; 22}.

BM contém dois principais bacossídeos, o bacossídeo A (Figura 1) e o bacossídeo B, que diferem apenas na rotação ótica, sendo o bacossídeo A o mais bem estudado e o responsável pela maioria dos efeitos farmacológicos. Inicialmente, estes bacossídeos foram categorizados apenas como duas moléculas distintas. Pesquisas posteriores demonstraram que os bacossídeos A e B eram na verdade combinações de 4 saponinas ligeiramente diferentes¹⁷. O termo “bacossídeo” é então frequentemente utilizado para se referir a um conjunto de diferentes saponinas encontradas na planta, em vez de uma única substância específica¹⁸, nomeadamente, bacopassídeo II, bacossídeo A₃, bacopassaponina C e bacopassídeos X, no caso do bacossídeo A e bacopassídeo IV, bacopassídeos V, bacopassídeo NI e bacopassídeos N2, no caso do bacossídeo B, tal como descrito na tabela I^{23; 24}. O bacossídeo A, juntamente com outra saponina denominada bacopassídeo I, são os principais constituintes encontrados em BM e por isso são utilizados como marcadores para o controlo de qualidade de preparações desta planta²⁵.

Estes constituintes bioativos têm propriedades neuroprotetoras e têm sido estudados pelo seu potencial na melhoria da função cognitiva e no tratamento de distúrbios neurológicos. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem que o bacossídeo A pode melhorar a memória, a atenção e outras funções cognitivas em indivíduos saudáveis e em pessoas com comprometimento cognitivo leve¹⁸.

Estes compostos demonstraram atividade antioxidante e anti-inflamatória, o que significa que podem ajudar a proteger as células cerebrais contra o stress oxidativo, reduzir a inflamação no cérebro e melhorar a memória e a aprendizagem. São compostos apolares, que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica (BHE) ²⁶, resultando em efeitos antioxidantes e anti-inflamatórias a nível cerebral ^{27; 28}.

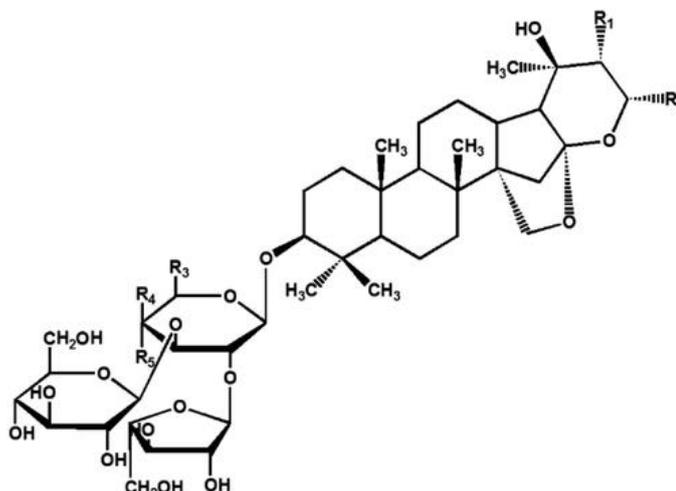


Figura 1: Estrutura molecular central do bacosídeo. As unidades funcionais R1-R5 encontram-se descritas na Tabela 2 ²⁴

Tabela 1: Principais constituintes de BM ²⁴

Bacosídeo A	Bacosídeo B
Bacopasídeo II	Bacopasídeo IV
Bacosídeo A3	Bacopasídeo V
Bacopasaponina C	Bacopasídeo N1
Bacopasídeos X	Bacopasídeo N2

Tabela 2: Unidades funcionais do bacosídeo A ²⁴

	R1	R2	R3	R4	R5
Bacopasídeo II	CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OH	H	OH
Bacosídeo A3	H	CH=C(CH ₃) ₂	CH ₂ OH	H	OH
Bacopasaponina C	CH=C(CH ₃) ₂	H	H	OH	H
Bacopasídeos X	H	CH=C(CH ₃) ₂	H	OH	H

2.1.2. Outros constituintes

Para além destas saponinas triterpênicas, existem outros constituintes também importantes. O extrato etanólico de BM contém cucurbitacinas, que são compostos que têm demonstrado várias propriedades biológicas tanto em plantas como em animais. Essas cucurbitacinas têm sido estudadas devido ao potencial anti-tumoral, pois têm demonstrado capacidade na inibição da proliferação descontrolada. Além disso, o extrato de BM contém também alcalóides, como o brahmina e herpestina que conferem ação neuroprotetora, melhorando a função cognitiva e diminuindo o stress oxidativo. BM contém flavonóides, entre eles, apigenina, luteolina e quercetina. Estes flavonóides conferem ação antioxidante e anti-inflamatória, contribuindo também para os efeitos neuroprotetores e de melhoria da memória que já são conhecidos nesta planta¹⁸.

Estes são apenas alguns exemplos de constituintes presentes no extrato de BM. Cada um destes compostos tem propriedades individuais e sinérgicas que contribuem para os efeitos globais da planta. Eles complementam os efeitos neuroprotetores e cognitivos dos bacosídeos, tornando a BM uma planta medicinal com benefício para a saúde em geral e, em particular para o sistema nervoso.

3. Propriedades medicinais de *Bacopa monnieri*

Neste capítulo, serão abordadas as propriedades adaptogénicas e as suas potencialidades ao nível da DA, da DP, da PHDA e do cancro.

3.1. Stress

3.1.1. Considerações gerais

O *stress* é definido como um estado de perturbação da homeostase, que leva a um conjunto de reações fisiológicas, independentes da natureza do estímulo causador de *stress*. É uma resposta natural e fisiológica do corpo a situações desafiadoras, ameaçadoras ou exigentes, que nos permite lidar com situações difíceis²⁹.

Segundo Hans Selye, a resposta ao *stress* envolve 3 fases: a fase de alarme, a fase de resistência e a fase de exaustão. A fase de alarme envolve uma resposta imediata do organismo por estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal; a fase de resistência envolve uma resposta adequada ao agente que provocou o *stress*; e a fase de exaustão, que é quando a duração e ou a intensidade do *stress* é tal, que surgem danos no organismo³⁰.

O *stress* afeta pessoas de todas as idades, profissões e origens. Nesse sentido, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o *stress* como a «epidemia de saúde do século XXI»³¹.

Existem dois tipos de *stress*. O *stress* agudo, que é uma resposta imediata do corpo a uma dada situação stressante e que normalmente acaba por desaparecer quando a mesma é ultrapassada. Este é considerado benéfico, pois pode ajudar a melhorar o desempenho e a atenção em situações que exigem uma resposta rápida. No entanto, quando se torna crónico é problemático. O *stress* crónico resulta da exposição a situações stressantes de forma prolongada ou repetitiva. Tem sido demonstrado que é um fator de risco tanto na etiologia como na progressão de várias doenças, levando a problemas, como ansiedade, depressão e redução da imunidade²⁹. Além disso, a exposição constante a situações stressantes leva a uma fadiga persistente que pode resultar numa diminuição do desempenho cognitivo³².

As abordagens farmacológicas são frequentemente utilizadas para tratar a depressão e a ansiedade, que resultam muitas vezes desta exposição contínua a *stress*. No entanto, as plantas medicinais adaptogénicas têm demonstrado um papel importante na prevenção de vários problemas de saúde causados pelo *stress*. As plantas adaptogénicas atuam como reguladores de resposta ao *stress* e por isso têm a capacidade de aumentar a resistência não específica do organismo perante situações stressantes. Quando utilizadas de forma crónica, promovem uma melhoria geral da saúde, que se pode manifestar, por exemplo, pela melhoria das funções cognitivas (como a capacidade de aprendizagem e memória)^{29; 33}.

3.1.2. Mecanismo de *stress*

Perante um estímulo de *stress*, o corpo ativa uma série de respostas que envolvem a libertação de hormonas e neurotransmissores pelo sistema nervoso central e sistema endócrino, de modo a restabelecer a homeostase³⁴. Para melhor compreensão dos mecanismos de atuação de BM a este nível, torna-se imprescindível falar um pouco do mecanismo de geração de *stress* no corpo humano.

3.1.2.1. Ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

Os mecanismos pelos quais BM apresenta ação adaptogénica no *stress* ainda não são bem conhecidos, contudo, a maioria dos adaptogénicos, incluindo BM, parecem atuar no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal³⁴.

Perante um estímulo de *stress*, o sistema neuroendócrino é ativado e o hipotálamo secreta a hormona libertadora da corticotrofina (CRH). Esta hormona, por sua vez, atua na hipófise anterior, promovendo a síntese e libertação da hormona adrenocorticotrofina (ACTH). De seguida, a ACTH sinaliza as glândulas suprarrenais, localizadas acima dos rins, a produzirem e libertarem hormonas de *stress*, nomeadamente a adrenalina e o cortisol, que é considerada a principal hormona do *stress*. Estas hormonas têm diversas funções adaptativas no organismo, entre elas o aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e mobilização de energia para enfrentar a situação de *stress*. Estas hormonas por sua vez, ligam-se a recetores no cérebro, resultando em mecanismos de *feedback* negativo. Sendo assim, perante um estímulo de *stress* agudo, o corpo responde com libertação de cortisol, que é considerado essencial para enfrentar o estímulo de *stress*. Contudo, após uma exposição continua ao *stress*, de forma crónica, o mecanismo de *feedback* negativo é afetado levando a um excesso de atividade deste eixo. Por sua vez, os aumentos de cortisol no organismo levam efeitos prejudiciais na saúde a longo prazo ³⁴.

3.1.3. *Bacopa monnieri*: Estudos pré-clínicos

Após explorar o mecanismo envolvido na resposta ao *stress*, é possível identificar os potenciais alvos de BM nesta condição. Neste contexto, apresentam-se alguns estudos que demonstram as propriedades adaptogénicas de BM. Esta planta parece exibir estes efeitos adaptogénicos regulando a secreção de catecolaminas e do cortisol, que são hormonas de *stress*.

Um estudo publicado em 2003 procurou investigar as propriedades adaptogénicas de um extrato padronizado de BM utilizando ratos que foram sujeitos a *stress* agudo e *stress* crónico. Como meio de comparação, utilizaram também outra planta, *Panax quinquefolius*, com reconhecidas propriedades adaptogénicas. Neste estudo, o *stress* foi induzido pelo aprisionamento de cada animal por um período de 150 minutos, apenas uma vez, no caso do grupo sujeito a *stress* agudo e uma vez por dia, durante 7 dias, no grupo sujeito a *stress* crónico. Os ratos foram então divididos em grupos, o grupo controlo que não foi sujeito a nenhum *stress*, o grupo sujeito a *stress* agudo e o grupo sujeito a *stress* crónico. Com vista a avaliar as propriedades adaptogénicas de BM, aos ratos sujeitos a *stress* agudo foram administrados extratos de BM de 40 e 80 mg/kg de pó ou 100 mg/kg de pó de *Panax quinquefolius*, diariamente durante 3 dias, já no grupo sujeito a *stress* crónico, essa administração ocorreu diariamente durante 7 dias. Ao grupo não sujeito a *stress*, foi administrado veículo. Nos ratos sujeitos a *stress* crónico, os extratos de plantas foram administrados 45 minutos antes do estímulo de

stress. De seguida foram avaliados diversos parâmetros de modo a determinar o potencial adaptogénico de BM. Estudos realizados em ratos indicam que exposição ao *stress* leva a efeitos em diversas partes do organismo, nomeadamente no sistema digestivo, resultando no aparecimento de úlceras nestes animais ³⁵. Verificou-se isso mesmo neste estudo. A exposição tanto ao *stress* agudo como crónico resultou num aumento significativo de úlcera nos ratos. No entanto, o pré-tratamento com extrato de BM na dose de 40 mg/kg diminuiu significativamente os níveis de úlcera tanto no grupo exposto a *stress* agudo como crónico. Já o pré-tratamento com extrato de BM na dose de 80 mg/kg apenas diminuiu os níveis de úlcera significativamente no grupo exposto a *stress* crónico. *Panax quinquefolius* apenas diminuiu significativamente o índice de úlcera no grupo exposto a *stress* crónico. De seguida, foi também avaliado o impacto do *stress* no aumento de peso da glândula suprarrenal, resultante da ativação constante do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que está envolvido na resposta ao *stress*. Verificou-se que, tanto os ratos sujeitos a *stress* agudo como crónico apresentaram um aumento significativo de peso desta glândula. Contudo, no grupo exposto a *stress* agudo, o pré-tratamento com extrato de BM em ambas as doses, reverteu esses resultados. Já no grupo sujeito a *stress* crónico, apenas o extrato de BM na dose de 80 mg/kg e *Panax quinquefolius* diminuíram significativamente o peso da glândula. Durante episódios de *stress*, há um aumento da libertação de linfócitos no sangue a partir do baço devido a estímulos pelos terminais nervosos. Esse processo leva à contração do baço, o que resulta na redução de seu peso. Este aspeto foi também avaliado neste estudo. Verificou-se que tanto nos ratos expostos a *stress* agudo, como crónico houve uma redução do peso do baço. Contudo, o pré-tratamento com extrato de BM a 80 mg/kg e *Panax quinquefolius* conseguiu reverter essa situação, apenas no grupo exposto a *stress* agudo³⁶.

Em 2007 foi publicado um estudo que ocorreu em moldes semelhantes ao anterior, e que procurou investigar o efeito adaptogénico de um extrato padronizado de BM em relação às alterações provocadas pelo *stress* agudo e crónico no nível plasmático de corticosterona, e de várias monoaminas no córtex e regiões do hipocampo do cérebro, utilizando novamente como comparação, *Panax quinquefolius*. Os animais foram submetidos a *stress*, apenas uma vez no caso dos animais sujeitos a *stress* agudo e diariamente, durante 7 dias, nos animais sujeitos a *stress* crónico. Para avaliar o efeito do extrato de BM e *Panax quinquefolius*, ambos foram administrados diariamente durante 3 dias, nos ratos sujeitos a *stress* agudo e durante 7 dias, 45 minutos antes do estímulo de *stress*, nos ratos sujeitos a *stress* crónico. Verificou-se que a exposição dos animais a *stress*, resultou numa elevação significativa dos níveis plasmáticos de corticosterona, que foi significativamente compensada pelo tratamento com BM nas doses de

40 e 80 mg/kg de pó, semelhante aos efeitos de *Panax quinquefolius* a 100 mg/kg de pó. A exposição a *stress* agudo aumentou significativamente os níveis de serotonina (5-HT) e diminuiu o conteúdo de noradrenalina (NA) nas diferentes regiões do cérebro, enquanto o conteúdo de dopamina aumentou significativamente no córtex e diminuiu em regiões do hipocampo. Já nos animais expostos a *stress* crônico, os níveis de NA, dopamina e serotonina foram significativamente reduzidos nas regiões do córtex e hipocampo do cérebro. Nos animais sujeitos a *stress* agudo, o tratamento com BM (40 e 80 mg/kg) atenuou as mudanças induzidas pelo *stress* nos níveis de serotonina e dopamina nas regiões do córtex e do hipocampo, mas foi ineficaz em normalizar os níveis de NA, enquanto o tratamento com *Panax quinquefolius* reverteu significativamente os efeitos do *stress*. Nos ratos sujeitos a *stress* crônico, o pré-tratamento com BM e *Panax quinquefolius* elevou significativamente os níveis de NA, dopamina e serotonina no córtex e os níveis de NA e serotonina nas regiões do hipocampo³⁷.

Mais recentemente, em 2021, foi publicado um estudo que procurou avaliar a eficácia dos extratos etanólicos de *Ocimum sanctum*, *Withania somnifera* e BM, sobre os níveis de cortisol plasmático em camundongos submetidos a *stress*. Os camundongos foram divididos em grupos: grupo controlo de *stress* que recebeu água destilada durante 7 dias; grupo padrão, que recebeu *Panax ginseng* durante 7 dias; e grupo teste que recebeu extrato de *Ocimum sanctum*, *Withania somnifera* ou BM durante 7 dias. No 8º dia, os camundongos foram sujeitos a *stress*, ao serem colocados em tanques de água a nadar até à exaustão e em câmara fria durante 2 horas. Verificou-se que a indução do *stress* por exposição ao frio provocou um aumento significativo de cortisol plasmático. No entanto, os extratos de *Ocimum sanctum*, *Withania somnifera* e BM conseguiram diminuir significativamente os níveis dessa hormona. Além disso, verificou-se que os camundongos que receberam os extratos de plantas, apresentaram uma melhoria no tempo de natação relativamente ao grupo controlo. Demonstrou-se assim que o pré-tratamento de camundongos com extrato etanólico de *Ocimum sanctum*, *Withania somnifera* e BM causou uma redução significativa do cortisol plasmático, além de aumentar a resistência de natação dos camundongos, indicando assim atividade adaptogénica destas plantas³⁸.

Posto isto, os resultados dos estudos sugerem que a atividade adaptogénica de BM pode resultar da normalização de alterações induzidas pelo *stress* em vários níveis, como na corticosterona plasmática e nos níveis de monoaminas em diferentes regiões do cérebro mais vulneráveis a condições stressantes. Além disso, os efeitos adaptogénicos de BM demonstraram-se muito semelhantes aos efeitos do *Panax quinquefolius*.

3.1.4. Estudos clínicos

Após o efeito promissor demonstrado por BM em estudos pré-clínicos, estudos clínicos são imprescindíveis para a comprovação da eficácia e segurança desta planta. As propriedades adaptogênicas manifestam-se de várias formas no organismo, ajudando-o a adaptar-se e lidar com o *stress* de maneira mais eficiente. Algumas das manifestações das propriedades adaptogênicas incluem a redução da resposta ao *stress*, melhoria do humor, melhoria da função cognitiva, melhoria da qualidade do sono, entre outras³⁴. Neste sentido, de seguida são referidos ensaios clínicos que demonstram a eficácia de BM em determinadas condições, podendo esse efeito benéfico ser atribuído às propriedades adaptogênicas desta planta.

Um estudo randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo, procurou investigar os efeitos de um extrato padronizado de BM na cognição, humor, ansiedade e *stress*. O estudo incluiu 17 voluntários saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e 44 anos. Todos os dias os participantes receberam cápsulas correspondentes a placebo, 320 mg de extrato padronizado de BM ou 640 mg de extrato padronizado de BM. De modo a avaliar a eficácia de BM a vários níveis, os participantes realizaram um conjunto de tarefas cognitivamente exigentes. Amostras de saliva foram recolhidas de todos os participantes, antes e após a conclusão dessas tarefas de modo a analisar os níveis de cortisol, uma hormona de *stress*. Antes da realização das tarefas, verificou-se uma redução acentuada nos níveis de cortisol na saliva, principalmente no grupo tratado com 640 mg de extrato padronizado, comparativamente com o grupo que recebeu 320 mg de extrato e o grupo que recebeu placebo. Contudo, após a realização das tarefas, não houve diferenças significativas nos níveis de cortisol comparativamente a antes da realização das mesmas. Isto sugere que o efeito adaptogénico de BM resultou da redução do cortisol. Além disso, também se observou uma melhoria no desempenho cognitivo após suplementação com extrato de BM, resultados estes que podem ser atribuídos às propriedades adaptogênicas de BM³⁹.

Como os problemas cognitivos são uma realidade cada vez mais frequente, e tendo em conta que podem resultar da exposição contínua a *stress*, torna-se imprescindível perceber se esta planta consegue melhorar o desempenho cognitivo em estudantes. Sendo assim, em 2016, foi publicado um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, que incluiu estudantes de medicina de ambos os sexos, saudáveis e com idades compreendidas entre os 19 e os 22 anos. De uma forma aleatória, cerca de 28 estudantes receberam um comprimido de 150 mg de extrato padronizado de BM, enquanto que 18 estudantes, receberam placebo. Todos eles tomaram os comprimidos, duas vezes por dia, durante 6 semanas. Após a realização de vários testes, verificaram-se efeitos cognitivos muito positivos

nos estudantes tratados com BM, quando comparado com os tratados com placebo, nomeadamente melhoria ao nível da memória. Estes resultados podem ser atribuídos às propriedades adaptogénicas de BM ⁴⁰.

3.2. Doença de Alzheimer

3.2.1. Considerações gerais

A DA, é uma doença neurodegenerativa crónica, relatada pela primeira vez em 1906, por um psiquiatra alemão ⁴¹.

A DA é uma forma muito comum de demência, estando essencialmente presente na população mais idosa e é caracterizada pela perda de memória e por diminuição da função cognitiva, que se traduzem num comprometimento da funcionalidade diária. A sua prevalência tem aumentado de forma significativa com o envelhecimento da população. A OMS estima que existam cerca de 50 milhões de pessoas com demência em todo o mundo e que a cada ano surjam cerca de mais 10 milhões de novos casos, sendo que a DA é a forma mais comum de demência representando 60-70% dos casos ⁴². Em Portugal, e segundo a *Alzheimer Europe*, estima-se que existam 200.000 pessoas com demência e que em 2050, esse valor chegue mesmo aos 350.000 portugueses ⁴³.

Existem inúmeros fatores que podem estar associados ao surgimento da DA, sendo os mesmos classificados em fatores modificáveis e fatores não modificáveis. De facto, a idade, que é um fator de risco não modificável, é o principal fator responsável pela patologia, sendo que, grande parte das pessoas com DA tem mais de 65 anos ⁴⁴. Ainda assim, não é o único fator a ter em conta. A história familiar também desempenha um papel preponderante, apesar de não ser condição necessária para o surgimento desta doença. Estudos revelam que pessoas com parentes diretos, como irmãos e pais, com DA, têm um risco acrescido de desenvolver a doença ⁴⁵. A presença de polimorfismos ao nível da apolipoproteína E (APO-E) é também um fator de risco para o aparecimento da DA. Esta proteína desempenha vários papéis importantes ao nível do sistema nervoso central ⁴⁶. Depois, existem ainda os fatores de risco modificáveis, que, como o próprio nome indica, podem ser controlados pelo ser humano de modo a reduzir o risco de desenvolver este tipo de demência. Entre eles, temos os fatores de risco de doenças cardiovasculares, como a obesidade, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo, o nível educacional e lesões ao nível da cabeça, como traumatismos. Sendo assim, a prevenção destes fatores, associada a um estilo de vida saudável e prática de exercício físico, são essenciais para prevenir a DA ⁴⁷.

Atualmente, a terapêutica farmacológica baseia-se essencialmente na utilização de inibidores da acetilcolinesterase, nomeadamente, a rivastigmina, o donepezilo e a galantamina e um inibidor dos recetores do glutamato, a memantina ⁴⁸.

3.2.2. Fisiopatologia da DA

Como referido anteriormente, a DA é considerada um tipo de demência bastante comum e até hoje, não apresenta cura. Nesse sentido e tendo em conta que se acredita que as alterações cerebrais podem começar a surgir cerca de 20 anos antes do aparecimento de sintomas, torna-se imprescindível atuar o mais cedo possível ao nível da prevenção, de modo a atrasar a manifestação da doença ⁴⁴.

A fisiopatologia da DA envolve a degeneração das células nervosas. No cérebro humano existem neurónios, que comunicam entre si através de sinapses. Esta doença caracteriza-se pela perda destas sinapses e por morte dos neurónios no cérebro ⁴⁴. Existem várias teorias que explicam a fisiopatologia da DA. Para melhor compreensão dos mecanismos de atuação de BM, torna-se imprescindível falar de algumas das teorias, nomeadamente, a teoria da hiperfosforilação da proteína Tau e a teoria da cascata β -amilóide. A DA é caracterizada pela presença anormal destas duas proteínas no cérebro.

3.2.2.1. Teoria da cascata β -amilóide e hiperfosforilação da proteína Tau

Muito resumidamente, segundo a teoria da cascata β -amilóide, há uma clivagem anormal do precursor da proteína amilóide (APP), que se encontra presente nas sinapses dos neurónios, por duas enzimas, a β -secretase e a γ -secretase. A APP, ao ser clivada, origina os peptídios $A\beta$ que, ao agregarem, formam as placas senis de $A\beta$, que são biomarcadores da DA. A formação deste oligómero $A\beta$, resulta na perda de sinapses e numa neurotoxicidade que leva à disfunção cognitiva presente na DA ⁴⁹.

Além disso, a formação do oligómero de $A\beta$ leva à hiperfosforilação da proteína Tau, que resulta na formação de tranças neurofibrilares (NFCs). A Tau, é uma proteína responsável por estabilizar os microtúbulos das células neuronais, ligando-se a eles. Quando hiperfosforilada, perde a capacidade de se ligar e conseqüentemente o transporte axonal fica comprometido acabando por, em última instância, causar a morte dos neurónios ^{49; 50; 51}.

3.2.2.2. Teoria da neuroinflamação

Acredita-se que a neuroinflamação desempenha um papel preponderante ao nível dos distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente, na DA. Segundo esta teoria, exposição a toxinas, resposta imune a estímulos, como a agregados de proteína β -amilóide e proteína Tau hiperfosforilada, e até mesmo lesões a nível cerebral, desencadeiam respostas inflamatórias pela microglia, que é considerada o macrófago do SNC. Embora a ativação da microglia, em circunstâncias agudas, desempenhe um papel neuroprotetor, a contínua ativação pode resultar em neurotoxicidade. A microglia ativada, leva à produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), que levam a uma neuroinflamação e neurodegeneração. Isto causa declínio cognitivo e morte neuronal, sendo assim uma das vias envolvidas na DA⁵².

3.2.2.3. Alteração dos neurotransmissores

No cérebro, as células comunicam entre si através da libertação de neurotransmissores. A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor presente nas regiões do cérebro que envolvem a memória, e é sintetizada a partir da colina e da acetilcoenzima A através de uma reação química catalisada pela colina acetiltransferase. Quando há despolarização do neurónio pré-sináptico, a ACh é libertada na fenda sinática e liga-se a recetores regulando a sinalização colinérgica em diferentes zonas do cérebro. Mais tarde, é hidrolisada pela acetilcolinesterase^{53; 54}.

Os pacientes com DA apresentam níveis diminuídos de ACh, resultando no declínio da função cognitiva e perda de memória. A acetilcolinesterase degrada a ACh, portanto se a sua ação for inibida, podemos aumentar este neurotransmissor no cérebro^{53; 54}.

3.2.2.4. Stress oxidativo

O cérebro é um órgão com uma elevada taxa metabólica e por isso, extremamente suscetível ao stress oxidativo. O stress oxidativo caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio, como radicais livres e peróxidos, e a sua remoção pelo sistema antioxidante endógeno. Este sistema inclui antioxidantes enzimáticos, como a glutathione peroxidase e a catalase, e não enzimáticos como a vitamina E e a glutathione. Quando há uma produção descontrolada destas espécies reativas de oxigénio, surgem danos nas células resultando numa perda das funções celulares e conseqüentemente, surgimento de doenças⁵³.

O stress oxidativo está envolvido no desenvolvimento e progressão de várias doenças, entre elas, a DA. Sendo assim, manter um equilíbrio adequado entre a produção destas espécies e a capacidade antioxidante é essencial para a saúde e o bem-estar geral.

3.2.3. *Bacopa monnieri*: Estudos pré-clínicos

Após explorar alguns mecanismos subjacentes à DA, é possível identificar as potencialidades de BM nesta doença. Neste contexto, apresentam-se alguns estudos que demonstram a eficácia de BM e retratam a sua capacidade de atuar em vários níveis, nomeadamente na hiperfosforilação da proteína Tau, na formação do oligómero A β (tal como esquematizado na Figura 2), na neuroinflamação, na alteração dos neurotransmissores e no stress oxidativo, bloqueando assim a neurodegeneração.

Um estudo publicado em 2017 evidenciou que BM tem a capacidade de reduzir os níveis de A β , devido a constituintes como o bacosídeo A. Neste estudo houve uma pré-incubação de 50 μ M de bacosídeo A com 10 μ M de A β -42 (peptídeo muito associado à DA), num modelo de linha celular denominado SH-SY5Y (utilizado como modelo de célula neuronal) e para comparação, a linha celular foi incubada também com A β -42 isolado. Verificou-se que, na ausência de bacosídeo A, A β -42 exibiu toxicidade celular elevada, reduzindo cerca de 40 % a viabilidade celular. No entanto, na presença de bacosídeo A, houve uma diminuição expressiva da toxicidade induzida por A β e a viabilidade celular foi restaurada para 100%. Pensa-se que este resultado esteja associado ao facto do bacosídeo A ser capaz de inibir a formação de fibrilhas A β -42²⁴.

Um outro estudo *in vitro* procurou investigar o efeito de um extrato etanólico de BM contra a fosforilação da proteína Tau induzida por formaldeído. Verificou-se que, após administração do extrato às células, houve uma diminuição significativa da fosforilação da proteína Tau, indicando assim o potencial de BM a este nível. Além disso também se concluiu que BM é capaz de inibir a agregação desta proteína de forma dependente da dose⁵⁵.

Como referido anteriormente, a inflamação no cérebro é um fator preponderante no desenvolvimento da DA e também de outras doenças neurodegenerativas. Um estudo publicado em 2017, procurou investigar os efeitos anti-inflamatórios de BM no cérebro. Para isso, foram preparados extratos de BM que de seguida foram adicionados a uma linha celular microglial N9 de modo a compreender se eram capazes de inibir a libertação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente a IL-6 e o TNF- α pela microglia, que foi ativada por

lipopolissacarídeo *in vitro*. Além disso, foi avaliada a capacidade dos extratos em inibir enzimas envolvidas na inflamação e morte celular. Verificou-se que a infusão de um extrato rico em alcalóides de BM reduzem a liberação de IL-6 e TNF- α em aproximadamente 20% quando comparado com as células que foram apenas expostas a lipopolissacarídeo e por isso exibiram uma maior liberação de fatores inflamatórios. O estudo também concluiu que estes extratos de BM inibem a atividade de enzimas envolvidas na neuroinflamação. Estes resultados sugerem que a BM pode representar uma abordagem promissora para tratamento de doenças associadas à inflamação cerebral, como é o caso da DA⁵⁶.

Estando o déficit de ACh fortemente interligado com os sintomas existentes na DA, torna-se imprescindível tentar compreender se BM é capaz de atuar a este nível. Foi realizado um estudo em culturas primárias de células do córtex cerebral, que foram previamente colocadas em contacto com 50 μ M de A β 25-35, que é capaz de provocar elevação da atividade da acetilcolinesterase. Seguidamente, a estas células, foi adicionado 100 μ g/ml de um extrato de BM e verificou-se uma diminuição significativa da atividade da enzima acetilcolinesterase. Isto indica que BM é capaz de aumentar os níveis de ACh, um neurotransmissor que se encontra em níveis reduzidos na DA, melhorando assim a função cognitiva²⁷.

Diversos estudos têm também sugerido que BM exerce um efeito antioxidante, protegendo as células do cérebro contra danos oxidativos e reduzindo o stress oxidativo associado à DA. Um estudo procurou investigar o efeito profilático do extrato de BM no stress oxidativo induzido pelo ácido 3-nitropropiónico. Primeiramente, determinou-se a capacidade deste composto em induzir o stress oxidativo em várias regiões do cérebro de camundongos. De seguida, procedeu-se à administração de 5 mg/kg de peso corporal de extrato de BM a camundongos durante 10 dias e posteriormente eles foram expostos ao ácido 3-nitropropiónico. Verificou-se que a profilaxia com BM atenuou significativamente o stress oxidativo em várias regiões do cérebro quando comparado aos camundongos que não receberam pré-tratamento com BM. A elevação de marcadores oxidativos induzida pelo ácido 3-nitropropiónico foi significativamente abolida nos camundongos que receberam profilaxia com extrato de BM. Além disso, também foi capaz de impedir a diminuição de enzimas antioxidantes.⁵⁷

Os resultados destes estudos sugerem que o extrato de BM é capaz de prevenir danos celulares no sistema nervoso, daí ser muito utilizado para melhoria da função cognitiva. No entanto, é importante ressaltar que, apesar destes estudos revelarem potencial para utilização

de BM na prevenção e tratamento complementar da DA, são necessários estudos clínicos para confirmar esses efeitos e entender melhor os mecanismos subjacentes.

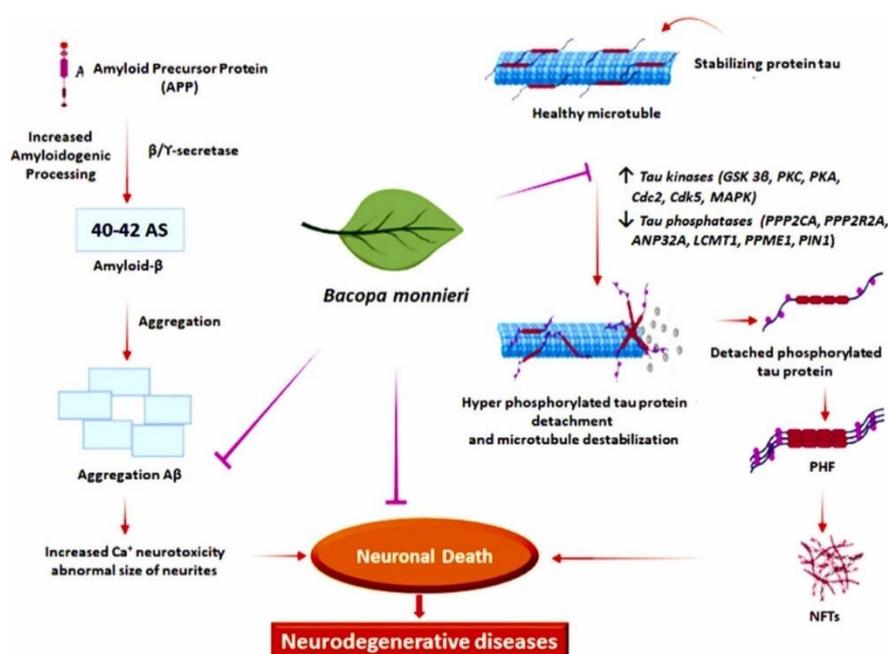


Figura 2- Mecanismos de atuação de BM na DA. ¹⁸

3.2.4. Estudos clínicos

Após o efeito promissor demonstrado por BM em estudos pré-clínicos, estudos clínicos são imprescindíveis para a comprovação da eficácia e segurança de BM. Após uma pesquisa de ensaios clínicos que avaliem a utilização de BM em pacientes com DA diagnosticada, foram identificados apenas dois estudos.

Em 2011, foi realizado um estudo aberto, prospectivo, não controlado e não randomizado, que incluiu pacientes recém diagnosticados com DA, com idades compreendidas entre os 60 e os 65 anos. Todos eles foram submetidos a uma avaliação no início e no fim do estudo. Após a avaliação inicial, os indivíduos receberam cerca de 300 mg de extrato padronizado de BM duas vezes por dia, durante 6 meses e após isso foram sujeitos a uma nova avaliação. Verificou-se que todos os pacientes apresentavam melhorias cognitivas, nomeadamente ao nível da orientação e compreensão ⁵⁸. Contudo, o facto de ser um estudo aberto, prospectivo, não controlado e não randomizado, é uma grande limitação, não fornecendo uma evidência robusta na eficácia de BM no tratamento da DA.

Anos mais tarde, em 2014, foi realizado um outro ensaio clínico, randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo, que incluiu 109 pacientes saudáveis e 123 com DA, com idades compreendidas entre os 60 e 75 anos. Alguns dos pacientes receberam

comprimidos com uma dose de 500 mg, os quais foram obtidos de extratos de algumas plantas, uma delas, a BM. Cada comprimido continha cerca de 250 mg de BM. Os pacientes foram divididos em 4 grupos, o Grupo A com indivíduos saudáveis que receberam placebo, o Grupo B com indivíduos saudáveis que receberam o tratamento teste, o Grupo C incluía indivíduos com DA que foram tratados com o medicamento donepezilo e o Grupo D com pacientes com DA que receberam o tratamento teste. Os grupos receberam tratamento ou placebo 2 vezes por dia, durante 12 meses. Após os 12 meses, foi avaliado o efeito da formulação teste em parâmetros neuropsicológicos, marcadores bioquímicos e inflamatórios e no stress oxidativo. Verificou-se que tanto os pacientes saudáveis como os com DA diagnosticada sujeitos ao tratamento teste, tiveram uma melhoria significativa ao nível da cognição e além disso houve uma redução do stress oxidativo e dos marcadores de inflamação. No entanto, este estudo apresenta limitações, uma vez que inclui outros extratos de plantas, e, por isso, os efeitos positivos observados não podem ser atribuídos exclusivamente a BM, sendo então necessário estudos ainda mais robustos⁵⁹.

Apesar de vários estudos pré-clínicos demonstrarem os efeitos neuroprotetores de BM, estudos clínicos em pacientes com DA são bastante inconclusivos. Neste sentido, torna-se imprescindível referir determinadas limitações, que devem ser ultrapassadas em estudos futuros, de modo a fornecer uma maior evidência científica.

Uma das limitações dos ensaios clínicos disponíveis atualmente é desde logo a falta de padronização nos processos de formulação. Esta falta de padronização, pode resultar numa falta de reprodutibilidade e consistência dos ensaios clínicos. Isto torna-se ainda mais complicado quando diferentes formulações ou diferentes fabricantes são utilizados em estudos clínicos diferentes, dificultando a comparação dos resultados desses estudos. Outra das limitações é o facto de, em vários estudos, serem utilizados outros compostos para além de BM. Isso faz com que os resultados obtidos não possam ser atribuídos diretamente a esta planta. Além disso, existe uma grande heterogeneidade na dose de BM utilizada nos ensaios clínicos. Numa revisão recente de 5 ensaios, verificou-se uma variação de dosagens entre 125 e 500 mg duas vezes por dia, por exemplo. Assim, conclui-se que ainda não está definida uma dosagem ideal, sendo necessários mais estudos para garantir uma dosagem segura e eficaz de BM, não só no tratamento da DA, mas também de outras condições de saúde^{60; 61}.

A duração do estudo também é um fator importante a ser considerado. Existe uma grande heterogeneidade na duração dos estudos, sendo que muitos, apresentam uma duração curta. Estudos mais prolongados têm a vantagem de avaliar os efeitos de BM a longo prazo e determinar se os mesmos são duradouros⁶⁰.

Sabe-se que a BHE é grande parte das vezes, uma barreira que dificulta a entrega de fármacos a nível cerebral. Estudos futuros poderão também explorar a entrega dos bacosídeos, os constituintes ativos de BM, usando outras tecnologias mais promissoras, como as nanopartículas. Além disso, existe um estudo que avaliou a melhoria da concentração terapêutica efetiva ao nível do SNC através da administração intranasal de pós de plantas medicinais, tendo os resultados demonstrado que esta via é bastante promissora. Estudos futuros poderão avaliar a eficácia e segurança da administração de BM por esta via ^{60; 62}.

3.3. Doença de Parkinson

3.3.1. Considerações Gerais

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa crónica e progressiva do SNC e, a seguir à DA, é considerada a doença neurodegenerativa mais comum. Foi descrita pela primeira vez, em 1817, por James Parkinson e caracteriza-se por distúrbios motores e cognitivos, que se tornam incapacitantes, afetando assim a qualidade de vida dos doentes ⁶³.

Segundo a OMS, a prevalência desta doença está a aumentar rapidamente e estima-se que, nos últimos 25 anos tenha mesmo duplicado. Em 2019, existiam, a nível mundial, mais de 8,5 milhões de pessoas com DP e para cerca de 329.000 pessoas, a doença acabou por ser fatal ⁶⁴. Afeta 1 em cada 100 pessoas com mais de 60 anos e esse aumento da prevalência está associado a uma melhoria ao nível da deteção e diagnóstico, ao aumento da esperança média de vida e também devido a uma maior industrialização que se traduz em maior exposição a fatores ambientais, que aumentam a predisposição para a doença ^{65; 66}. Em Portugal, estima-se que cerca de 20 mil portugueses sofram com DP e prevê-se que, nos próximos 20 anos, devido ao aumento da esperança média de vida, chegue a afetar por volta de 30 mil portugueses ⁶⁷.

Embora a DP seja alvo de extensa investigação, ainda persistem incertezas em relação à sua etiologia. Atualmente, pensa-se que resulte da combinação entre fatores ambientais, o próprio envelhecimento e a suscetibilidade genética. A maioria dos casos têm causa desconhecida ^{68; 69}.

Tendo em conta que esta doença ainda não apresenta cura, o tratamento farmacológico passa pelo alívio dos sintomas com o objetivo de aumentar a qualidade de vida destes doentes e prevenir a progressão da doença. O tratamento consiste na utilização de medicamentos anticolinérgicos e dopaminomiméticos, sendo a levodopa o medicamento mais utilizado. Contudo, com o aumento da prevalência, com a falta de resposta às terapêuticas convencionais

e com o aumento dos efeitos adversos, a fitoterapia torna-se cada vez mais uma alternativa promissora para a diminuição dos sintomas associados à doença^{69;70}.

3.3.2. Fisiopatologia da DP

A DP caracteriza-se pela perda lenta e progressiva dos neurónios dopaminérgicos ao nível da *substância nigra pars compacta*, resultando assim no défice de transporte da dopamina até ao estriado. A perda destes neurónios, desregula o sistema extrapiramidal que é responsável pela manutenção do tónus muscular, da postura e da regulação da atividade do músculo esquelético. Assim sendo, surgem sintomas como bradicinésia (lentidão dos movimentos), tremores em repouso e hipocinésia (supressão dos movimentos voluntários) havendo uma desregulação motora que é característica desta doença. Com a progressão, outras áreas cerebrais são afetadas, nomeadamente as envolvidas na memória e na função cognitiva surgindo os sintomas não motores, entre eles alterações a nível do sono, distúrbios cognitivos, entre outros⁷¹.

Para complicar a situação, esta doença apresenta a particularidade de ter um período assintomático de vários anos, e, por isso, quando surgem os sintomas motores, já se perderam cerca de 60 a 80% dos neurónios dopaminérgicos⁷².

Embora a etiologia da DP ainda não se encontre totalmente esclarecida, têm surgido cada vez mais estudos que investigam os mecanismos envolvidos na neurodegeneração e morte dos neurónios dopaminérgicos, os mais afetados nesta doença. Entre esses mecanismos temos a neuroinflamação, a agregação proteica e o stress oxidativo. Para melhor compreensão do modo de atuação de BM nesta doença, estes mecanismos serão descritos de seguida.

3.3.2.1. Agregação de α -sinucleína

A agregação proteica desempenha um papel crucial na patogénese desta doença neurodegenerativa⁷². A α -sinucleína é uma proteína envolvida no transporte vesicular a nível sináptico, e que está presente na sua forma nativa, monomérica e solúvel, ligada às membranas terminais pré-sinápticas. Esta proteína regula a libertação dos neurotransmissores, a reciclagem das vesículas sinápticas, o armazenamento da dopamina e a plasticidade sináptica. Contudo, quando presente em níveis supra-fisiológicos, resultantes, por exemplo, de mutações ao nível do gene que codifica esta proteína, o gene SNCA (mutações presentes em muitos indivíduos com DP) há um processo de agregação, levando à formação dos chamados Corpos de Lewy. Estes agregados interferem com as funções normais das células tornando-se tóxicos para as

células nervosas e contribuindo para o desenvolvimento dos sintomas motores e não motores característicos da DP⁷².

3.3.2.2. Neuroinflamação

Na DP, a perda neuronal está também relacionada com a neuroinflamação. A neuroinflamação refere-se a processos inflamatórios que ocorrem ao nível do SNC e que são mediados pela microglia.

A microglia é uma célula fagocítica do SNC, envolvida na defesa do mesmo, e que é ativada perante uma lesão a nível cerebral. Apesar de ela ser essencial para evitar lesões, a sua sobreativação leva ao aumento de citocinas inflamatórias e também de espécies reativas de oxigénio, e consequentemente, aumenta a morte neuronal⁷³.

Nos últimos anos, a neuroinflamação tem sido sistematicamente associada à neurodegeneração em várias doenças, incluindo a DP. A presença de agregados de α -sinucleína nas células cerebrais, resulta na morte de neurónios dopaminérgicos causando ativação da microglia. Esta, por sua vez, produz citocinas pró-inflamatórias gerando uma cascata inflamatória que leva à progressão desta doença⁷³.

3.3.2.3. Stress oxidativo

O stress oxidativo tem sido associado ao desenvolvimento de várias doenças neurodegenerativas, entre elas, a DP. Este, caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e a sua remoção através de compostos antioxidantes. Essas espécies reativas de oxigénio são produtos naturais do metabolismo celular e desempenham um papel importante em várias vias de sinalização celular. No entanto, quando produzidas em excesso ou quando os mecanismos antioxidantes são insuficientes, podem causar danos oxidativos nas células, através da oxidação de lípidos, proteínas e DNA, resultando em disfunção celular, morte celular e inflamação crónica⁷⁴.

Apesar de todas as células do organismo sofrerem stress oxidativo, o cérebro é particularmente afetado devido à grande abundância de mitocôndrias (principal local de produção destas espécies), ao elevado consumo de oxigénio e ao elevado teor de ácidos gordos facilmente oxidáveis⁷⁴.

Existem vários fatores que contribuem para o stress oxidativo na DP nomeadamente o metabolismo da dopamina e a neuroinflamação. Os neurónios dopaminérgicos acabam por

estar mais expostos a este stress, pois o próprio metabolismo da dopamina origina radicais livres. Após a despolarização dos neurónios dopaminérgicos, o conteúdo das vesículas sináticas é libertado na fenda sinática, de modo a interagir com recetores nos neurónios pré ou pós-sináticos. Para cessar a sinalização, a dopamina pode ser degradada pela monoamina oxidase (MAO), que após sucessivas reações, origina radicais livres. Além disso, a própria neuroinflamação associada à sobreativação da microglia, resulta em produção de espécies reativas de oxigénio, contribuindo ainda mais para o stress oxidativo⁷⁴.

Além do aumento destas espécies reativas, estudos *post mortem* em indivíduos com DP, demonstraram níveis reduzidos de glutathione, o principal composto antioxidante responsável por combater o stress oxidativo. Apesar dos níveis de glutathione diminuírem naturalmente com o envelhecimento, em patologias como a DP, essa redução é ainda mais acentuada. Sendo assim, estes níveis reduzidos de glutathione, tornam-se insuficientes para combater as espécies reativas produzidas durante o metabolismo da dopamina e conseqüentemente, aumenta o stress oxidativo⁷⁵.

3.3.3. *Bacopa monnieri*: Estudos pré-clínicos

Após analisar alguns mecanismos subjacentes à DP, é possível identificar potenciais alvos para o tratamento com BM. Sendo esta uma doença cada vez mais predominante, plantas medicinais como a BM podem desempenhar um papel importante na prevenção da progressão da doença e na melhoria dos seus sintomas. Neste contexto, apresentam-se alguns estudos que demonstram as potencialidades de BM e retratam a sua capacidade de atuar em vários níveis, como na agregação de α -sinucleína, na neuroinflamação e no stress oxidativo.

Um estudo publicado em 2011, utilizou o nemátodo *Caenorhabditis elegans*, cujos genes apresentam cerca de 60-80% de homologia com os genes humanos, para avaliar os efeitos anti-parkinsonianos de BM através da prevenção da agregação da α -sinucleína e da conseqüente degeneração de neurónios dopaminérgicos. Estes vermes foram expostos a uma neurotoxina, a 6-hidroxidopamina, que induz a DP, através da degeneração dos neurónios dopaminérgicos. De seguida, um grupo recebeu tratamento com extrato de BM, enquanto o outro não, verificando-se que, no grupo tratado com BM, ocorreu uma diminuição significativa de agregação da α -sinucleína. Esse efeito preventivo parece estar associado ao facto de BM induzir a expressão de proteínas de stress, responsáveis por promover a desagregação de aglomerados de α -sinucleína. Este efeito protetor de BM também está associado ao facto desta planta apresentar propriedades antioxidantes, eliminando os radicais livres e prevenindo a

peroxidação lipídica dos tecidos. Foi ainda demonstrado o papel de BM na diminuição da degeneração dos neurónios dopaminérgicos induzida por 6-hidroxi-dopamina ¹⁶.

Mais tarde, em 2017, foi publicado um estudo utilizando camundongos albinos suíços machos. Estes, foram expostos a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que é capaz de causar stress oxidativo e falha energética, induzindo sintomas permanentes de DP. Os animais foram divididos em 4 grupos, sendo que cada grupo era constituído por 6 animais. Um dos grupos recebeu o tratamento controlo, outro recebeu a toxina MPTP, outro recebeu o extrato de BM e outro recebeu a toxina MPTP + 40 mg/kg de peso corporal de extrato de BM. Inicialmente foi avaliada a qualidade dos movimentos de caminhada. Neste estudo, os camundongos tratados com MPTP apresentaram um declínio da atividade motora acentuado. Verificou-se que nos camundongos com DP (induzida por MPTP), a administração concomitante de BM melhorou significativamente a condição motora em todos os testes realizados. Além disso, também foram avaliados os níveis de dopamina. Os animais tratados com MPTP apresentaram uma diminuição significativa deste neurotransmissor (o que traduz a indução da DP) quando comparado com o grupo controlo. Contudo, o grupo tratado com MPTP+BM apresentou um aumento significativo de dopamina. Também se observou que nos camundongos tratados com BM houve um aumento significativo dos níveis de antioxidantes, realçando assim as propriedades antioxidantes de BM. Resumidamente, este estudo sugere que BM melhora significativamente os sintomas motores associados a esta doença, devido às suas propriedades antioxidantes e de aumento dos níveis de dopamina, sugerindo que o extrato de BM pode ser uma mais-valia no tratamento desta condição ⁷⁶.

Em 2019, foi publicado um estudo com a duração de 8 semanas, realizado em ratos albinos machos da linhagem *Wistar*, em que grupos de ratos foram expostos a rotenona, um composto tóxico, que induz a DP levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias e aumento dos níveis de α -sinucleína, enquanto o grupo controlo não sofreu exposição a rotenona. A administração deste composto ocorreu por via subcutânea, de modo a reproduzir as características associadas à neurodegeneração que ocorrem nesta doença, como o comprometimento motor, a neuroinflamação e o stress oxidativo. No grupo em que foi administrado o composto tóxico, verificou-se um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias e α -sinucleína, quando comparado com o grupo que não sofreu exposição a rotenona. Já no grupo que recebeu o pré-tratamento com BM antes de receber a rotenona, observou-se uma diminuição significativa dos níveis das citocinas pró-inflamatórias e de α -sinucleína, em diferentes regiões do cérebro, demonstrando assim o efeito neuroprotetor de BM durante a neuroinflamação

induzida em ratos. Também se verificou uma diminuição significativa do stress oxidativo em várias regiões do cérebro, nos grupos que receberam pós e co-tratamento com BM⁷⁷.

Recentemente, em 2020, foi publicado um outro estudo, utilizando novamente o nemátodo *Caenorhabditis elegans*. Estes, foram sujeitos à ação de um metabolito tóxico, o iodeto MPP+, que é capaz de provocar a degeneração dos neurónios dopaminérgicos. Na dose de 5mM, este metabolito provocou uma percentagem de neurodegeneração de cerca de 67%. Após a administração do metabolito tóxico ao nemátodo, foi avaliada a capacidade neuroprotetora de diversos extratos de plantas, incluindo BM. Verificou-se que dos 6 extratos estudados, o de BM na dose de 300 ng/mL, foi o que apresentou maior percentagem de neuroprotecção (cerca de 50,06%). De seguida foi também avaliado o efeito dos extratos ao nível da inibição da agregação de α -sinucleína. Mais uma vez, o extrato de BM, demonstrou ser o mais eficaz na inibição desta proteína. Os resultados sugerem que esta planta é capaz de atuar em várias vias celulares, nomeadamente como antioxidante e na diminuição da agregação proteica⁷⁸.

Os estudos pré-clínicos acima mencionados evidenciam os efeitos positivos de BM na DP. Eles relatam o potencial desta planta ao nível da diminuição da agregação da α -sinucleína, diminuição do stress oxidativo e diminuição da degeneração dos neurónios dopaminérgicos, que são mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença neurodegenerativa. Contudo, são necessários estudos clínicos para compreender totalmente os mecanismos de atuação de BM, de modo a que possa ser utilizada com mais evidência e segurança tanto na prevenção, como em tratamento complementar.

3.4. Outras

Para além das propriedades medicinais acima mencionadas, estudos têm demonstrado a capacidade de BM em atuar ao nível da PHDA e no cancro. De seguida é apresentada uma abordagem breve dessas potencialidades.

3.4.1. Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

3.4.1.1. Considerações Gerais

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5) da *American Psychiatric Association* (APA), a PHDA caracteriza-se por sintomas de desatenção, impulsividade e hiperatividade, sintomas estes que são persistentes e que interferem com o funcionamento diário, com as relações pessoais e no desempenho

profissional e/ou acadêmico dos afetados ⁷⁹. Além destes sintomas, poderão coexistir dificuldades ao nível da aprendizagem e doenças psiquiátricas.⁸⁰

Esta condição é muito comum nas crianças e tem-se tornado cada vez mais prevalente. Estima-se que cerca de 5% das crianças e 2,5% dos adultos sejam afetados pela PHDA. A origem desta patologia parece estar associada a uma interação complexa de diversos fatores, nomeadamente fatores genéticos, bioquímicos, ambientais e sociais, contudo, a predisposição genética é considerada um dos fatores mais influentes ⁸¹.

O tratamento geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar, podendo incluir uma intervenção farmacológica, psicoterapêutica e psicossocial/psicoeducativa. Os medicamentos psicostimulantes continuam a ser o principal tratamento da PHDA, no entanto, cerca de 30% das crianças não respondem a este tratamento ou então não conseguem tolerar devido aos efeitos adversos, como náuseas, perda de peso e insónias. Consequentemente, outras alternativas, onde se inclui a fitoterapia despertam cada vez mais interesse como uma opção de tratamento complementar⁸².

3.4.1.2. Ensaios clínicos

Alguns estudos clínicos têm investigado os efeitos de BM na redução dos sintomas desta patologia com resultados aparentemente promissores. Embora os mecanismos exatos ainda não estejam totalmente esclarecidos, acredita-se que o facto de BM ter já demonstrado propriedades adaptogénicas e capacidade de melhoria das funções cognitivas e da memória, através das propriedades anti-oxidantes e anti-inflamatórias, que possam também ser estes os mecanismos responsáveis pela eficácia ao nível da redução dos sintomas de PHDA em crianças e adolescentes.

Em 2014 foi publicado um estudo aberto, realizado na Índia, que procurou avaliar a eficácia de um extrato padronizado de BM na melhoria dos sintomas da PHDA. Nesse estudo participaram 31 crianças, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos. A seleção das crianças foi baseada nos critérios de diagnóstico publicados no DSM-5, sendo que uma equipa de técnicos especializados foi responsável por avaliar esses sintomas antes e após o estudo. As crianças tomaram durante 6 meses, uma dose de 225 mg/dia de um extrato padronizado de BM e ao longo do tempo foi verificada a adesão à terapêutica. Os resultados demonstraram uma melhoria significativa nos sintomas associados à PHDA, nomeadamente melhoria ao nível da inquietação, falta de autocontrolo e défice de atenção. Além disso, houve uma melhoria ao nível da aprendizagem, memória e linguagem. Verificou-se que todas as crianças responderam

a este tratamento enquanto que outros estudos referem que apenas 70% das crianças respondem a medicamentos estimulantes. O extrato padronizado de BM foi bem tolerado pelas crianças e demonstrou-se eficaz na redução destes sintomas ⁸³.

Recentemente, em 2022, foi também publicado um estudo clínico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, que procurou, mais uma vez, determinar a eficácia do extrato de BM, na diminuição dos níveis de falta de atenção e hiperatividade em crianças. Este estudo teve a duração de 14 semanas, e nele participaram 112 crianças saudáveis, do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 6 e os 14 anos. Dependendo do peso, as crianças receberam 1 cápsula de 160 mg de BM ou placebo (se entre 20 e 35 kg) ou 2 cápsulas de 160 mg de BM ou placebo (se mais de 35 kg), por dia. Os resultados do estudo demonstraram que as crianças que receberam o extrato de BM apresentaram uma redução significativa na quantidade de erros cometidos, em comparação com o grupo que recebeu placebo. Isso sugere que BM teve um efeito positivo ao nível da falta de atenção. Além disso, foi observada uma melhoria geral na função cognitiva das crianças que receberam o extrato, incluindo melhorias no humor e na qualidade do sono ⁸⁴.

Em resumo, os resultados sugerem que BM pode trazer melhorias ao nível desta condição, contudo, são necessários estudos adicionais para confirmar e aprofundar estes resultados. Além disso, é fundamental a consulta de um profissional de saúde qualificado de modo a que o consumo de BM seja feito de forma adequada e segura. BM pode vir a ser uma alternativa segura e efetiva para o tratamento desta patologia.

3.4.2. Cancro

3.4.2.1. Considerações Gerais

O cancro resulta de uma população de células que cresce e se divide de forma descontrolada, invadindo tecidos adjacentes, podendo disseminar-se no corpo por um processo designado de metastização ⁸⁵. Normalmente, as células estão sujeitas a um mecanismo de regulação interno que controla o crescimento e a divisão das mesmas. Nesse sentido, quando elas se encontram danificadas, sofrem apoptose e são substituídas. No entanto, na doença oncológica isto não acontece e as células dividem-se descontroladamente, por mais danificadas que estejam levando à formação de tumores e proliferação do cancro ⁸⁶.

Segundo a OMS, o cancro é uma doença extremamente prevalente, representando em 2020, uma taxa de mortalidade de cerca de 10 milhões de mortes em todo o mundo, e por isso, é considerado um problema de saúde mundial ⁸⁷.

Apesar desta enorme prevalência de cancro, estima-se que cerca de 1/3 a metade dos casos, poderiam ser evitados através da redução da exposição a fatores de risco ou diminuição de comportamentos não saudáveis. Isto consiste numa prevenção primária, que se traduz num conjunto de comportamentos que previnem o desenvolvimento do cancro, entre eles, a adoção de uma dieta saudável, redução da ingestão de álcool, ser fisicamente ativo, entre muitas outras recomendações, que se encontram referenciadas no código europeu contra o cancro ⁸⁸.

Atualmente, o tratamento desta patologia assenta na realização de quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou cirurgia, contudo, estas terapêuticas convencionais acabam por apresentar algumas desvantagens, nomeadamente devido aos efeitos secundários. Estes tratamentos, além de afetarem as células tumorais, acabam também por afetar negativamente as células saudáveis, nomeadamente aquelas que se encontram localizadas ao nível do trato gastrointestinal, cabelo e medula óssea. Daí resultam efeitos adversos, como náuseas, vômitos, queda de cabelo, entre outros. Estas desvantagens têm resultado num aumento da procura por terapias complementares, onde se incluem os produtos naturais ⁸⁹.

3.4.2.2. *Bacopa monnieri*: Ensaios pré-clínicos

Atualmente, apesar de ainda não existirem evidências científicas suficientes que comprovem que BM é eficaz no tratamento do cancro, alguns estudos *in vitro* têm demonstrado potencial na inibição do crescimento de células cancerígenas.

Em 2017, um estudo publicado na "Pharmacognosy Magazine" procurou investigar a atividade anticancerígena de BM em camundongos portadores de um tumor. Neste estudo analisou-se o potencial anti-tumoral do extrato hidroalcoólico de BM, através da comparação com o anti-tumoral 5-Fluoruracilo. Os camundongos foram sujeitos a uma administração oral do extrato de BM durante 14 dias, e após esse período foram avaliados parâmetros tumorais, nomeadamente o peso e o volume do tumor e a contagem de células tumorais viáveis, em comparação com os camundongos não tratados com BM. Verificou-se que o extrato de BM provocou uma diminuição significativa do volume e peso do tumor e do número de células tumorais viáveis, aproximando-se muito da eficácia do 5-Fluoruracilo. Estes resultados sugerem que os extratos de BM apresentam propriedades citotóxicas realçando assim o seu potencial anti-tumoral ⁸⁹.

No mesmo ano, foi publicado um estudo que procurou investigar o efeito do extrato de BM e do bacosídeo A, o principal componente bioativo de BM, no tratamento do glioblastoma

multiforme, um tipo de tumor cerebral extremamente agressivo, e com um péssimo prognóstico. Neste estudo foram utilizadas linhas celulares de glioblastoma multiforme e analisou-se a capacidade de BM em provocar a fosforilação da proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII) que se encontra presente nestas células tumorais. Encontrase já descrito que atuar nesta proteína pode ser um potencial alvo terapêutico para vários tipos de cancros. Nesse sentido, estudaram os efeitos desta planta a esse nível. Verificou-se que BM é capaz de provocar a fosforilação de CaMKII, o que leva à libertação de cálcio através do retículo endoplasmático, levando à macropinocitose, que é um mecanismo no qual a célula forma invaginações na membrana, internalizando grandes volumes de fluido extracelular. Esta sobrecarga de fluido no interior da célula, leva à rutura da mesma e subsequente morte. Observou-se que as células tumorais tratadas com BM apresentaram uma libertação de cálcio superior às que não foram tratadas com esta planta, o que resultou numa maior morte celular. Estes resultados sugerem que as células tumorais de glioblastoma são um alvo potencial de BM ⁹⁰.

Mais tarde, um estudo *in vitro* publicado na revista “Cells” em 2018, procurou investigar os efeitos do bacopasídeo II purificado, em células do cancro do cólon. Para isso, recorreram a várias linhas celulares de cancro do cólon, nomeadamente, HT-29, SW480, SW620 e HCT116 que foram colocadas em contacto com diferentes dosagens do bacopasídeo II. Verificou-se que este inibiu o crescimento das células cancerígenas, através da paragem do ciclo celular e indução da apoptose. Além disso, o estudo refere que o bacopasídeo II tem efeitos diferentes na migração celular, consoante as linhas celulares utilizadas. O composto é capaz de inibir de forma mais significativa a migração de HT-29 comparativamente às outras linhas celulares. Acredita-se que essa diferença esteja associada aos níveis de expressão de aquaporina-I (AQP-I). A AQP-I é uma proteína transmembranar expressa em vários tecidos, entre os quais o epitélio intestinal e mamário, e está envolvida no transporte de iões e água através das membranas celulares. Estudos referem que esta proteína pode estar envolvida no desenvolvimento e progressão de vários cancros pois permite uma migração facilitada das células tumorais. As células HT-29 apresentam uma maior expressão dessa proteína em comparação com as restantes linhas celulares. Por outro lado, o bacopasídeo II tem um efeito mínimo nas células SW480, que apresentam baixa expressão de AQP-I. Isso realça a possibilidade de que os efeitos observados na migração celular estejam dependentes dos níveis de expressão da proteína AQP-I. Estes resultados sugerem que o bacopasídeo II pode ter uma atividade anticancerígena promissora para o tratamento do cancro do cólon e também de outros tipos de cancro ^{91; 92}.

Recentemente, em 2019, foi realizado um estudo, utilizando uma cultura de células de cancro da mama, que avaliou os efeitos dos bacopasídeos I e II, compostos importantes de BM. Este estudo utilizou diferentes linhas celulares, representativas de vários subtipos de cancros de mama e demonstrou que estes bacopasídeos são capazes de reduzir a proliferação celular das células de cancro da mama tanto sozinhos, como em combinação. A combinação destes dois compostos em doses mais elevadas induziu a paragem do ciclo celular na fase G2/M, atuando assim ao nível da inibição do crescimento das células tumorais. Além disso, também demonstraram efeito ao nível da migração e invasão.⁹³ Este foi o primeiro estudo que combinou o bacopasídeo I e II, e baseou-se na capacidade de bloquearem a AQP-I. Como referido anteriormente, esta proteína está envolvida no desenvolvimento e progressão de vários cancros pois permite uma migração facilitada das células tumorais⁹². Tanto o bacopasídeo I como o II são capazes de bloquear o transporte de água através deste canal, mas apenas o bacopasídeo II é capaz de bloquear o transporte de iões. Assim, a combinação de ambos potenciou o efeito anticancerígeno.

Assim sendo, os estudos mencionados sugerem que BM podem inibir o crescimento de células tumorais e induzir a morte celular programada. Contudo, embora estes resultados sejam bastante promissores, é importante salientar que a pesquisa sobre o uso de BM no cancro ainda se encontra numa fase bastante inicial e os mecanismos de atuação ainda não se encontram bem esclarecidos. São necessários estudos clínicos para avaliar a segurança e eficácia de BM, de modo a esta poder ser utilizada para este efeito. É importante também ressaltar que esta planta não deve ser considerada como substituta dos tratamentos convencionais do cancro, mas sim uma possível terapêutica complementar. Por isso, é fundamental consultar um profissional de saúde qualificado antes de iniciar qualquer terapêutica complementar para tratamento desta patologia.

4. Efeitos adversos, toxicidade e interações

Com o aumento crescente do interesse por BM, torna-se imprescindível levar em conta os aspetos de segurança associados à mesma, contudo, a maioria dos estudos realizados utilizando produtos naturais, aborda aspetos de eficácia e por isso existem poucos dados disponíveis que abordem a segurança, interações e toxicidade de BM.

Quanto aos efeitos adversos, a maioria dos estudos relatam ausência dos mesmos. Apenas uma minoria relata alguns efeitos adversos, porém, geralmente foram considerados leves e transitórios, tendo desaparecido sem necessidade de descontinuação do tratamento⁹⁴. Num

ensaio clínico realizado com o intuito de avaliar a segurança de um extrato padronizado de BM em voluntários saudáveis, 23 participantes tomaram durante 30 dias, uma cápsula contendo extrato de BM. Nos primeiros 15 dias, cada cápsula continha 300 mg, e nos 15 dias seguintes, cada cápsula continha 450 mg. No final do estudo, 3 indivíduos referiram ter apresentado efeitos adversos, nomeadamente um caso de náusea, um de inchaço do abdómen e um de distúrbio gastrointestinal leve⁹⁵. Num outro ensaio clínico realizado com o objetivo de avaliar a eficácia de BM na melhoria da função cognitiva, 107 indivíduos saudáveis, com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos, foram divididos em dois grupos: um placebo e um que tomava 1 cápsula de 150 mg do extrato de BM, duas vezes por dia, durante 90 dias. No grupo que recebeu o extrato de BM foram relatadas 3 desistências devido a efeitos adversos. Os sintomas mencionados foram cansaço, mau-estar, náuseas e vômitos⁹⁶. Assim sendo, conclui-se que até ao momento, nenhum efeito adverso grave foi relatado e que os efeitos adversos mais comumente mencionados são a nível gastrointestinal, nomeadamente, aumento da frequência das fezes, cólicas abdominais e náuseas^{94,95}.

Relativamente à toxicidade, esta tem-se demonstrado reduzida. Com o objetivo de avaliar a toxicidade aguda e crónica de um extrato de BM, foi realizado um ensaio *in vivo* no qual procederam à divisão de ratos em grupos controlo e grupos experimentais. O teste de toxicidade aguda, destinou-se a avaliar qualquer efeito adverso que surgisse num curto período de tempo após a toma de uma dose única da substância teste ou então após a administração de múltiplas doses, num prazo de 24h. Neste sentido, ratas foram sujeitas a uma toma única, por via oral, de 5000 mg/kg, do extrato de BM e foram monitorizados sinais de toxicidade durante 14 dias. Os resultados demonstraram que BM não provoca mortalidade, tendo-se apenas verificado uma diferença de peso, não significativa, entre o grupo controlo e o grupo experimental. Além disso, não foram observadas anormalidades em nenhum dos órgãos internos e, tendo em conta que a dose do extrato de BM utilizada neste estudo, é cerca de 1000 vezes maior do que a geralmente utilizada em seres humanos, isto revela que BM é extremamente segura. Quanto ao teste de toxicidade crónica, este teve como objetivo caracterizar o impacto da exposição prolongada à substância teste. Sendo assim, um grupo de ratos foi sujeito todos os dias, durante 270 dias, a doses de 30, 60, 300 ou 1500 mg/kg, de extrato de BM e o comportamento e a saúde dos mesmos foram monitorizados. Os resultados indicaram ausência de sinais de morbilidade e de alterações de comportamento. Além disso, não se identificaram alterações histopatológicas significativas a nível dos órgãos ou tecidos, contudo, foram relatadas algumas alterações a nível do peso corporal e de alguns órgãos internos. Apesar disso, os parâmetros estavam dentro dos valores considerados normais.

Sendo assim, os resultados dos testes de toxicidade aguda e toxicidade crónica indicam que BM não apresenta toxicidade, mesmo após uso crónico ⁹⁷. Um outro estudo realizado em camundongos, procurou investigar o impacto do extrato de BM ao nível da fertilidade. Os camundongos foram divididos em 6 grupos, sendo que 2 grupos receberam o tratamento controlo, 1 não recebeu nenhum tratamento e os restantes 3 receberam o extrato de BM na dose de 250 mg/kg peso corporal/dia durante 28 e 56 dias. Verificaram-se reduções significativas da motilidade, viabilidade e no número de espermatozoides ao nível do epidídimo nos grupos tratados com BM em comparação com os grupos controlo. Análises morfológicas relataram alterações histopatológicas relevantes ao nível do testículo e o teste de fertilidade realizado 24 horas e 4 semanas após a suspensão do tratamento demonstrou que a fertilidade foi bastante afetada. Contudo, o teste de fertilidade realizado 8 semanas após o fim do tratamento, demonstrou uma reversibilidade dos resultados. Sendo assim, os resultados demonstram que o tratamento com BM na duração e dose utilizada, causa alterações ao nível da fertilidade, contudo após o término do tratamento essas alterações são reversíveis, não se tendo demonstrado nenhum efeito tóxico ao longo do estudo ⁹⁸. Apesar destes resultados promissores, mais estudos são necessários para compreender completamente os mecanismos subjacentes e determinar a relevância destas descobertas, em seres humanos.

Relativamente às interações, embora BM seja considerada segura, é importante ter em conta determinados aspetos. Um estudo sugere que BM é capaz de inibir as enzimas do citocromo P450, que são responsáveis pelo metabolismo de diversos medicamentos no organismo. Sendo assim, esta planta pode interferir com os medicamentos metabolizados por essa enzima, que são muitos, portanto, torna-se essencial procurar aconselhamento de um profissional de saúde antes de iniciar o seu uso ⁹⁹. Um outro estudo realizado em camundongos, refere que BM pode aumentar cerca de 40% os níveis da hormona tiroideia T4 e por isso é importante que seja mesmo evitada a sua utilização em pessoas com problemas de tiroide, de modo a evitar o agravamento desta condição ¹⁰⁰.

É também fundamental que sejam realizados estudos em grupos de pacientes como grávidas, de modo a garantir a segurança e eficácia neste tipo de população. Além disso, é importante uma descrição mais clara dos dados de segurança, de modo a transmitir mais confiança aos profissionais de saúde na recomendação do uso de suplementos contendo esta planta. Esses estudos são imprescindíveis para minimizar os potenciais riscos e maximizar os benefícios terapêuticos.

5. Conclusão

Bacopa monnieri (L.) Wettst. (BM) é uma planta oriunda da Índia utilizada na medicina ayurvédica desde há muitos anos para melhorar a memória, a função cognitiva, reduzir o *stress* e promover o bem-estar geral. Esta planta contém uma diversidade de constituintes ativos, sendo os principais os bacosídeos, que são saponinas triterpénicas responsáveis pela maioria dos efeitos benéficos desta planta.

Ao longo deste trabalho foram abordadas as propriedades adaptogénicas desta planta e as suas potencialidades ao nível da Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, perturbação de hiperatividade e défice de atenção e cancro, tendo por base ensaios pré-clínicos e clínicos.

Apesar dos estudos realizados até ao momento terem revelado diversas potencialidades, existem lacunas que devem ser ultrapassadas de modo a garantir a eficácia e segurança dos suplementos alimentares contendo BM. A compreensão detalhada dos mecanismos de ação ainda não se encontra totalmente esclarecida e por isso são necessários mais estudos para perceber exatamente como BM exerce os seus efeitos benéficos. Além disso, são necessários estudos clínicos mais robustos, com número adequado de participantes e que avaliem mais aprofundadamente a segurança de BM e dos seus constituintes. É extremamente importante conhecer os potenciais efeitos adversos, toxicidade, interação com outros medicamentos e a segurança a curto e longo prazo desta planta.

Com o aumento crescente da comercialização de produtos naturais, é responsabilidade do farmacêutico possuir conhecimentos suficientes e atualizados. Isto permite fazer aconselhamentos e recomendações de forma correta, evidenciando as potencialidades, mas também os possíveis efeitos secundários e interações medicamentosas. Nesse sentido, esta monografia poderá contribuir para que os farmacêuticos disponham de informação sistematizada sobre os principais aspetos de eficácia e segurança de produtos de saúde à base de BM, a fim de garantir que prestam um serviço de qualidade e contribuem para a saúde e bem-estar da população.

Bibliografia

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Traditional medicine Report by the Secretariat** Disponível em: <http://www.who.int/>.
2. ANAND, Uttpal *et al.* - A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: Potential avenues of biocompatible drug discovery. **Metabolites**. ISSN 22181989. 9:11 (2019). doi: 10.3390/metabo9110258.
3. ROSHNI THAMPI STUDENT, Correspondence; THAMPI, Roshni; MENON, Jalaja S. - Traditional knowledge on use of medicinal plants grown in homesteads as home remedies. ~ I ~ **Journal of Medicinal Plants Studies**. ISSN 2394-0530. 7:2 (2019) 1-04.
4. NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. - Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**. ISSN 15206025. 79:3 (2016) 629-661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
5. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FAMILIARES E AMIGOS DOS DOENTES DE ALZHEIMER - **Casos de demência em Portugal vão mais do que duplicar nos próximos 30 anos**, atual. 2020. [Consult. 24 jun. 2023]. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/casos-de-demencia-em-portugal-vaio-mais-do-que-duplicar-nos-proximos-30-anos/>.
6. TOM, Sarah E. *et al.* - **Characterization of Dementia and Alzheimer's Disease in an Older Population: Updated Incidence and Life Expectancy With and Without Dementia**
7. ABSORVIT - **Tônicos Cerebrais** [Consult. 5 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.absorvit.com/produtos/tonicos-cerebrais/>.
8. CELEIRO - **Suplementos alimentares contendo Bacopa Monnieri**, atual. 2023. [Consult. 5 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.celeiro.pt/catalogsearch/result/?q=bacopa>.
9. BARRETT, Spencer C. H.; STROTHER, John L. - **Taxonomy and Natural History of Bacopa (Scrophulariaceae) in California**. [S.l.] : Winter, 1978
10. ABDUL MANAP, Aimi Syamima *et al.* - Bacopa monnieri, a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. **Drug Target Insights**. ISSN 11773928. 13:2019). doi: 10.1177/1177392819866412.

11. MENDES FERRÃO, José E.; LIBERATO, Maria Cândida - **DICIONÁRIO DE PLANTAS MEDICINAIS**
12. 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.
13. SEKHAR, Vini C.; VISWANATHAN, Gayathri; BABY, Sabulal - Insights Into the Molecular Aspects of Neuroprotective Bacoside A and Bacopaside I. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 17:5 (2018) 438–446. doi: 10.2174/1570159x16666180419123022.
14. UABUNDIT, Nongnut *et al.* - Cognitive enhancement and neuroprotective effects of Bacopa monnieri in Alzheimer's disease model. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 127:1 (2010) 26–31. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.056.
15. MALLICK, Md Nasar *et al.* - Evaluation of anticancer potential of Bacopa monnieri L. against MCF-7 and MDA-MB 231 cell line. Em **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**. [S.l.] : Wolters Kluwer Medknow Publications, 1 Out. 2015
16. 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.
17. DOWELL, Ashley; DAVIDSON, George; GHOSH, Dilip - Validation of Quantitative HPLC Method for Bacosides in KeenMind. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 17414288. 2015:2015). doi: 10.1155/2015/696172.
18. FATIMA, Urooj *et al.* - Investigating neuroprotective roles of Bacopa monnieri extracts: Mechanistic insights and therapeutic implications. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**. ISSN 19506007. 153:2022) 113469. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113469.
19. PADHIARI, Bhuban Mohan *et al.* - Effect of different drying treatments on the physicochemical, functional, and antioxidant properties of Bacopa monnieri. **Biotechnologia**. ISSN 23539461. 102:4 (2021) 399–409. doi: 10.5114/BTA.2021.111105.

20. SAHA, Partha Sarathi *et al.* - In vitro propagation, phytochemical and neuropharmacological profiles of bacopa monnieri (L.) wettst.: A review. **Plants**. ISSN 22237747. 9:4 (2020). doi: 10.3390/plants9040411.
21. RAMASAMY, Seetha *et al.* - In silico and in vitro analysis of bacoside A aglycones and its derivatives as the constituents responsible for the cognitive effects of Bacopa monnieri. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 10:5 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0126565.
22. BHANDARI, Pamita; SENDRI, Nitisha; DEVIDAS, Shinde Bhagatsing - Dammarane triterpenoid glycosides in Bacopa monnieri: A review on chemical diversity and bioactivity. **Phytochemistry**. ISSN 00319422. 172:2020). doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112276.
23. DEEPAK, M. *et al.* - Quantitative determination of the major saponin mixture bacoside A in Bacopa monnieri by HPLC. **Phytochemical Analysis**. ISSN 09580344. 16:1 (2005) 24–29. doi: 10.1002/pca.805.
24. MALISHEV, Ravit *et al.* - Bacoside-A, an Indian Traditional-Medicine Substance, Inhibits β -Amyloid Cytotoxicity, Fibrillation, and Membrane Interactions. **ACS Chemical Neuroscience**. ISSN 19487193. 8:4 (2017) 884–891. doi: 10.1021/acscchemneuro.6b00438.
25. NUENGCHAMNONG, Nitra; SOOKYING, Sontaya; INGKANINAN, Kornkanok - LC-ESI-QTOF-MS based screening and identification of isomeric jujubogenin and pseudojujubogenin aglycones in Bacopa monnieri extract. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. ISSN 1873264X. 129:2016) 121–134. doi: 10.1016/j.jpba.2016.06.052.
26. PARDRIDGE, William M. - **Blood-brain barrier biology and methodology**
Disponível em: <http://www.jneurovirology.com>.
27. LIMPEANCHOB, Nanteetip *et al.* - Neuroprotective effect of Bacopa monnieri on beta-amyloid-induced cell death in primary cortical culture. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 120:1 (2008) 112–117. doi: 10.1016/j.jep.2008.07.039.
28. KULKARNI, Omkar *et al.* - Evaluation of comparative free-radical quenching potential of Brahmi (Bacopa monnieri) and Mandookparni (Centella asiatica). **AYU (An**

- International Quarterly Journal of Research in Ayurveda**). ISSN 0974-8520. 32:2 (2011) 258. doi: 10.4103/0974-8520.92549.
29. SEELY, Dugald; SINGH, Rana - Adaptogenic potential of a polyherbal natural health product: Report on a longitudinal clinical trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 1741427X. 4:3 (2007) 375–380. doi: 10.1093/ecam/nell01.
 30. CARLINI, E. A. - Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. ISSN 00913057. 75:3 (2003) 501–512. doi: 10.1016/S0091-3057(03)00112-6.
 31. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Dia de Consciencialização do Stress**, atual. 2019. [Consult. 23 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/06/dia-de-consciencializacao-do-stress/>.
 32. PANOSSIAN, Alexander; WIKMAN, Georg - Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress - Protective activity. **Pharmaceuticals**. ISSN 14248247. 3:1 (2010) 188–224. doi: 10.3390/ph3010188.
 33. PURUSOTHAMAN, Divya *et al.* - **Adaptogenic/Antistress Activity of a Polyherbal Formulation (Phytocee Tm): Mechanism to Combat Stress** **Adaptogenic/Antistress Activity of Polyherbal Formulation** Disponível em: www.ijisrt.com.
 34. PANOSSIAN, Alexander G. *et al.* - Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. **Medicinal Research Reviews**. ISSN 10981128. 41:1 (2021) 630–703. doi: 10.1002/med.21743.
 35. ZHANG, Jian-Fu; ZHENG, Fang - **The role of paraventricular nucleus of hypothalamus in stress-ulcer formation in rats**
 36. RAI, Deepak *et al.* - Adaptogenic effect of Bacopa monniera (Brahmi). **Pharmacology Biochemistry and Behavior**. ISSN 00913057. 75:4 (2003) 823–830. doi: 10.1016/S0091-3057(03)00156-4.
 37. SHEIKH, Naila *et al.* - Effect of Bacopa monniera on stress induced changes in plasma corticosterone and brain monoamines in rats. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 03788741. 111:3 (2007) 671–676. doi: 10.1016/j.jep.2007.01.025.

38. ANJU; KUMAR GHOSH, Ashis - Adaptogens as anti-stress agents in reducing increased plasma cortisol level during stress. **International Journal of Clinical Biochemistry and Research**. ISSN 2394-6369. 8:3 (2021) 198–203. doi: 10.18231/j.ijcbr.2021.042.
39. BENSON, Sarah *et al.* - An acute, double-blind, placebo-controlled cross-over study of 320 mg and 640 mg doses of *Bacopa monnieri* (CDRI 08) on multitasking stress reactivity and mood. **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. 28:4 (2014) 551–559. doi: 10.1002/ptr.5029.
40. KUMAR, Navneet *et al.* - Efficacy of Standardized Extract of *Bacopa monnieri* (Bacognize®) on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 17414288. 2016:2016). doi: 10.1155/2016/4103423.
41. HANNS HIPPIUS, MD; GABRIELE NEUNDÖRFER, MD - The discovery of Alzheimer's disease. 2003).
42. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Demência**, atual. 2023. [Consult. 20 abr. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
43. ALZHEIMER EUROPE - **Estimating the prevalence of dementia in Europe**
44. GAUGLER, Joseph *et al.* - 2016 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**. ISSN 15525279. 12:4 (2016) 459–509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001.
45. GREEN, Robert C. *et al.* - **Risk of Dementia Among White and African American Relatives of Patients With Alzheimer Disease** Disponível em: www.jama.com.
46. KARCH, Celeste M.; GOATE, Alison M. - Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. **Biological Psychiatry**. ISSN 18732402. 77:1 (2015) 43–51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.
47. BAUMGART, Matthew *et al.* - Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. **Alzheimer's and Dementia**. ISSN 15525279. 11:6 (2015) 718–726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
48. MASSOUD, Fadi; GABRIEL, ; LÉGER, C. - **Pharmacological Treatment of Alzheimer Disease**
49. SHARMA, Piyooosh *et al.* - Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. **Progress in**

- Neurobiology**. ISSN 18735118. 174:2019) 53–89. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.006.
50. ŠIMIĆ, Goran *et al.* - Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. **Biomolecules**. ISSN 2218273X. 6:1 (2016) 2–28. doi: 10.3390/biom6010006.
 51. LIU, Zhenzhen *et al.* - The Ambiguous Relationship of Oxidative Stress, Tau Hyperphosphorylation, and Autophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. ISSN 19420994. 2015:2015). doi: 10.1155/2015/352723.
 52. SMITH, Joshua A. *et al.* - Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. **Brain Research Bulletin**. ISSN 03619230. 87:1 (2012) 10–20. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004.
 53. SUKUMARAN, Nimisha Pulikkal; AMALRAJ, Augustine; GOPI, Sreeraj - Neuropharmacological and cognitive effects of *Bacopa monnieri* (L.) Wettst – A review on its mechanistic aspects. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 18736963. 44:2019) 68–82. doi: 10.1016/j.ctim.2019.03.016.
 54. BEKDASH, Rola A. - The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:3 (2021) 1–18. doi: 10.3390/ijms22031273.
 55. DUBEY, Tushar *et al.* - *Bacopa monnieri* reduces Tau aggregation and Tau-mediated toxicity in cells. **International Journal of Biological Macromolecules**. ISSN 18790003. 234:2023). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123171.
 56. NEMETCHEK, Michelle D. *et al.* - The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. **Journal of Ethnopharmacology**. ISSN 18727573. 197:2017) 92–100. doi: 10.1016/j.jep.2016.07.073.
 57. SHINOMOL, George K.; SRINIVAS BHARATH, M. M.; MURALIDHARA - Neuromodulatory propensity of *bacopa monnieri* leaf extract against 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress: In vitro and in vivo evidences. **Neurotoxicity Research**. ISSN 10298428. 22:2 (2012) 102–114. doi: 10.1007/s12640-011-9303-6.
 58. GOSWAMI, S. *et al.* - Effect of *Bacopa monnieri* on Cognitive functions in Alzheimer's disease patients. **International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health**. ISSN 1840-4529. 3:4 (2011) 285–293.

59. SADHU, Ananya *et al.* - Management of Cognitive Determinants in Senile Dementia of Alzheimer's Type: Therapeutic Potential of a Novel Polyherbal Drug Product. **Clinical Drug Investigation**. ISSN 11791918. 34:12 (2014) 857–869. doi: 10.1007/s40261-014-0235-9.
60. AGARWAL, Ayush *et al.* - Importance of high-quality evidence regarding the use of Bacopa monnieri in dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**. ISSN 16634365. 15:2023). doi: 10.3389/fnagi.2023.1134775.
61. BASHEER, Aneesh *et al.* - Use of Bacopa monnieri in the Treatment of Dementia Due to Alzheimer Disease: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Interactive Journal of Medical Research**. 11:2 (2022) e38542. doi: 10.2196/38542.
62. RAJAMMA, Sreeranjini Sukumaran *et al.* - Geophila repens phytosome-loaded intranasal gel with improved nasal permeation for the effective treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. ISSN 17732247. 69:2022). doi: 10.1016/j.jddst.2021.103087.
63. GOETZ, Christopher G. - The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 21571422. 1:1 (2011). doi: 10.1101/cshperspect.a008862.
64. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Parkinson disease**, atual. 2022. [Consult. 4 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>.
65. LONNEKE M L DE LAU; MONIQUE M B BRETILER - **Epidemiology of Parkinson's disease** Disponível em: <http://neurology.thelancet.com>Vol.
66. ARMSTRONG, Melissa J.; OKUN, Michael S. - Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 323:6 (2020) 548–560. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
67. CUF - **Doença de Parkinson**, atual. 2023. [Consult. 4 mai. 2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-de-parkinson>.
68. PANG, Shirley Yin Yu *et al.* - The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Translational Neurodegeneration**. ISSN 20479158. 8:1 (2019). doi: 10.1186/s40035-019-0165-9.

69. DEXTERA, David T.; JENNER, Peter - Parkinson disease: From pathology to molecular disease mechanisms. **Free Radical Biology and Medicine**. ISSN 18734596. 62:2013) 132–144. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.018.
70. 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.
71. MCGREGOR, Matthew M.; NELSON, Alexandra B. - Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. **Neuron**. ISSN 10974199. 101:6 (2019) 1042–1056. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.004.
72. BRIDI, Jessika C.; HIRTH, Frank - Mechanisms of α -Synuclein induced synaptopathy in parkinson's disease. **Frontiers in Neuroscience**. ISSN 1662453X. 12:FEB (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00080.
73. GELDERS, Géraldine; BAEKELANDT, Veerle; PERREN, Anke VAN DER - Linking neuroinflammation and neurodegeneration in parkinson's disease. **Journal of Immunology Research**. ISSN 23147156. 2018:2018). doi: 10.1155/2018/4784268.
74. COBB, Catherine A.; COLE, Marsha P. - Oxidative and nitrative stress in neurodegeneration. **Neurobiology of Disease**. ISSN 1095953X. 84:2015) 4–21. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.020.
75. DR. P. JENNER DSC *et al.* - Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental lewy body disease. (1992).
76. SINGH, Babita *et al.* - Role of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) induced mice model via inhibition of apoptotic pathways of dopaminergic neurons. **Brain Research Bulletin**. ISSN 18732747. 135:2017) 120–128. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.10.007.
77. SINGH, Babita *et al.* - Neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Parkinson's disease model. **Metabolic Brain Disease**. ISSN 15737365. 35:3 (2020) 517–525. doi: 10.1007/s11011-019-00526-w.
78. ANJANEYULU, Jalagam; R, Vidyashankar; GODBOLE, Ashwini - Differential effect of Ayurvedic nootropics on *C. elegans* models of Parkinson's disease. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**. ISSN 09762809. 11:4 (2020) 440–447. doi: 10.1016/j.jaim.2020.07.006.

79. AMERICAN PSYCHISTRIC ASSOCISTION - **DSM-5 AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION**. ISBN 9788582710883.
80. DR. FERNANDO SANTOS - **Hiperatividade e déficit de atenção: sintomas, diagnóstico e tratamento**, atual. 2019. [Consult. 4 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/hiperatividade-defice-atencaao>.
81. BRASSETT-HARKNETT, Angela; BUTLER, Neville - Attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. **Clinical Psychology Review**. ISSN 02727358. 27:2 (2007) 188–210. doi: 10.1016/j.cpr.2005.06.001.
82. ANHEYER, Dennis *et al.* - Herbal medicines in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 18736963. 30:2017) 14–23. doi: 10.1016/j.ctim.2016.11.004.
83. PINAKIN DAVE, Usha *et al.* - **An Open-label Study to Elucidate the Effects of Standardized Bacopa monnieri Extract in the Management of Symptoms of Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Children**
84. KEAN, James D. *et al.* - Effects of Bacopa monnieri (CDRI 08®) in a population of males exhibiting inattention and hyperactivity aged 6 to 14 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. 36:2 (2022) 996–1012. doi: 10.1002/ptr.7372.
85. UPADHYAY, Arun - Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. **Genes and Diseases**. ISSN 23523042. 8:5 (2021) 655–661. doi: 10.1016/j.gendis.2020.09.002.
86. NATIONAL CANCER INSTITUTE - **What Is Cancer?**, atual. 2021. [Consult. 4 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
87. SUNG, Hyuna *et al.* - Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. ISSN 0007-9235. 71:3 (2021) 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
88. SCHÜZ, Joachim *et al.* - European code against cancer 4th edition: 12 ways to reduce your cancer risk. **Cancer Epidemiology**. ISSN 1877783X. 39:2015) S1–S10. doi: 10.1016/j.canep.2015.05.009.

89. MALLICK, Md Nasar *et al.* - Exploring the cytotoxic potential of triterpenoids-enriched fraction of *Bacopa monnieri* by implementing in vitro, in vivo, and in silico approaches. **Pharmacognosy Magazine**. ISSN 09764062. 13:51 (2017) S595–S606. doi: 10.4103/pm.pm_397_16.
90. JOHN, Sebastian; SIVAKUMAR, K. C.; MISHRA, Rashmi - Bacoside a induces tumor cell death in human glioblastoma cell lines through catastrophic macropinocytosis. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. ISSN 16625099. 10:2017). doi: 10.3389/fnmol.2017.00171.
91. SMITH, Eric *et al.* - The purified extract from the medicinal plant *bacopa monnieri*, bacopaside II, inhibits growth of colon cancer cells in vitro by inducing cell cycle arrest and apoptosis. **Cells**. ISSN 20734409. 7:7 (2018). doi: 10.3390/cells7070081.
92. TOMITA, Yoko *et al.* - Role of aquaporin I signalling in cancer development and progression. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 18:2 (2017). doi: 10.3390/ijms18020299.
93. PALETHORPE, Helen M. *et al.* - Bacopasides I and II act in synergy to inhibit the growth, migration and invasion of breast cancer cell lines. **Molecules**. ISSN 14203049. 24:19 (2019). doi: 10.3390/molecules24193539.
94. ROE, Amy L.; VENKATARAMAN, Arvind - The Safety and Efficacy of Botanicals with Nootropic Effects. **Current Neuropharmacology**. ISSN 1570159X. 19:9 (2021) 1442–1467. doi: 10.2174/1570159x19666210726150432.
95. PRAVINA, K. *et al.* - Safety evaluation of BacoMind™ in healthy volunteers: A phase I study. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 14:5 (2007) 301–308. doi: 10.1016/j.phymed.2007.03.010.
96. STOUGH, Con *et al.* - Examining the Nootropic Effects of a special extract of *Bacopa monniera* on Human Cognitive Functioning: 90 day Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. **Phytother. Res.** 22:2008) 1629–1634. doi: 10.1002/ptr.
97. SIREERATAWONG, Seewaboon *et al.* - Acute and chronic toxicities of *Bacopa monnieri* extract in Sprague-Dawley rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 14726882. 16:1 (2016) 1. doi: 10.1186/s12906-016-1236-4.
98. SINGH, Akanksha; SINGH, Shio Kumar - Evaluation of antifertility potential of Brahmi in male mouse. **Contraception**. ISSN 00107824. 79:1 (2009) 71–79. doi: 10.1016/j.contraception.2008.07.023.

99. RAMASAMY, Seetha; KIEW, Lik Voon; CHUNG, Lip Yong - Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by *Bacopa monnieri* standardized extract and constituents. **Molecules**. ISSN 14203049. 19:2 (2014) 2588–2601. doi: 10.3390/molecules19022588.
100. KAR, A.; PANDA, S.; BHARTI, S. - **Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice** Disponível em: www.elsevier.com/locate/jethpharm.

Anexo

Anexo I – Produtos comercializados contendo BM

