



Mariana Pedrosa Verga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Ganoderma lucidum*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Leite e Silva, da Dra. Liliana Teles e da Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Mariana Pedrosa Verga

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Ganoderma lucidum*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Leite e Silva, da Dra. Liliana Teles e da Professora Doutora Lúcia Salgueiro Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Mariana Pedrosa Verga, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012137149, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades medicinais de *Ganoderma lucidum*” 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, 13 de setembro de 2017.

Mariana Pedrosa Verga

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, por todos os valores transmitidos, pela compreensão, por me incentivarem e por estarem presentes em todos os momentos importantes da minha vida. Sem vocês não era nada, um obrigada não chega!

À minha irmã, por ser a minha eterna melhor amiga, por ser a âncora da minha vida, por me proteger, por estar sempre do meu lado e por todo o apoio que me deu ao longo dos anos.

Aos meus avós, por se orgulharem sempre de mim, por serem quem são, por todos os sorrisos e por todos os “estuda filha que é para ti”.

Às minhas coimbrinhas favoritas, especialmente Joana e Sara, pelas noites de estudo, pela ajuda e apoio constantes, pela amizade de quase uma vida.

Aos meus colegas e amigos, por todas as noites de copos, todas as noites de estudo, todos os cafés. Por terem tornado a minha experiência universitária a melhor. Levo-vos para a vida.

Ao meu namorado, por estar sempre presente, por me aturar nos momentos complicados, por me mostrar sempre um sorriso e por me fazer sentir capaz.

Ao ASJ, pelas segundas à noite que dão energia para a semana, pelo apoio constante, pelas amizades formadas.

À minha orientadora, Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto, por toda a ajuda e conselhos, pela disponibilidade e orientação na elaboração deste trabalho.

Às minhas orientadoras de estágio, Dra. Ana Leite e Silva e Dra. Liliana Teles, pela oportunidade, ensinamentos e paciência, e a toda a equipa da Farmácia Coimbra e da Pharmilab pela ajuda, apoio e prontidão.

À Faculdade de Farmácia, por me ter acolhido, por todos os conhecimentos fornecidos e por me tornar uma profissional de saúde.

A Coimbra, por ser cidade de tradições, pelas recordações, por ser saudade.

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. INTRODUÇÃO	9
2. PONTOS FORTES (STRENGTHS)	10
2.1. LOCALIZAÇÃO.....	10
2.2. PLANO DE ESTÁGIO.....	10
2.3. EQUIPA.....	11
2.4. FICHA PRÓPRIA DA FARMÁCIA	11
2.5. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS.....	11
2.6. SIFARMA 2000®	12
2.7. ROBOT.....	12
2.8. RECEITAS ELETRÓNICAS.....	13
3. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES).....	13
3.1. DURAÇÃO DO ESTÁGIO	13
3.2. LACUNA EM CERTAS ÁREAS CIENTÍFICAS.....	13
3.3. ASSOCIAÇÃO NOME DE MARCA/DCI.....	14
3.4. NERVOSISMO E RECEIO	14
3.5. MANIPULADOS.....	15
3.6. RECEITUÁRIO	15
4. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES).....	16
4.1. AUTONOMIA E RESPONSABILIDADE	16
4.2. AÇÕES DE FORMAÇÃO	16
4.3. FARMACÊUTICO COMO AGENTE DE SAÚDE PÚBLICA	17
5. AMEAÇAS (THREATS)	17
5.1. AFLUÊNCIA DE MOVIMENTO.....	17
5.2. PARAFARMÁCIA	18
5.3. INCOERÊNCIAS.....	18
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
ANEXOS – CASOS PRÁTICOS	21

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

1. INTRODUÇÃO	25
2. PONTOS FORTES (STRENGTHS).....	26
2.1. INSERÇÃO NO IPN.....	26
2.2. EQUIPA MULTIDISCIPLINAR E RECETIVA.....	26
2.3. MULTIPLICIDADE DAS TAREFAS REALIZADAS	26
2.4. CONHECIMENTOS NA ÁREA DE CQ.....	29
2.5. UTILIZAÇÃO DA FARMACOPEIA PORTUGUESA.....	29
2.6. ELEVADA DIVERSIDADE DE PRODUTOS	29
2.7. CONTEÚDO PROGRAMÁTICO DO MICF.....	29
3. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	30
3.1. AVALIAÇÃO EM USO SIMULADO.....	30
3.2. FRACA INTERAÇÃO COM A ÁREA DE ASSUNTOS REGULAMENTARES.....	30
3.3. CURTO PERÍODO DE ESTÁGIO	30
3.4. AUSÊNCIA DE PLANO DE ESTÁGIO.....	31
4. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES).....	31
4.1. INDEPENDÊNCIA E RESPONSABILIDADES.....	31
4.2. DESENVOLVIMENTO DE NOVAS COMPETÊNCIAS.....	31
4.3. FARMACÊUTICO COMO PROFISSIONAL MULTIFACETADO	32
4.4. ÁREA NOVA E EM EXPANSÃO	32
5. AMEAÇAS (THREATS)	33
5.1. PROFISSIONAIS DE OUTRAS ÁREAS.....	33
5.2. DEPENDÊNCIA DE EMPRESAS SUBCONTRATADAS.....	33
5.3. INEXPERIÊNCIA NA PREPARAÇÃO DE ENSAIOS	33
6. CONCLUSÃO	34
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	36

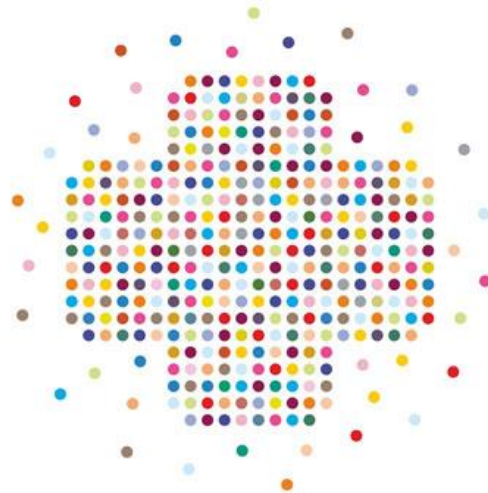
PARTE III – POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE *GANODERMA LUCIDUM*

1. INTRODUÇÃO	42
2. <i>GANODERMA LUCIDUM</i>	43
2.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	43
2.2. CONSTITUINTES ATIVOS.....	44
2.2.1. POLISSACÁRIDOS.....	44
2.2.2. TRITERPENOS	45
3. POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE <i>GANODERMA LUCIDUM</i>.....	46
3.1. SISTEMA IMUNITÁRIO.....	46
3.1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	46
3.1.2. AÇÃO IMUNOESTIMULANTE.....	47
3.2. CANCRO.....	50
3.2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	50
3.2.2. AÇÃO ANTITUMORAL	51
3.2.3. AÇÃO ANTIMETASTÁTICA.....	56
3.2.4. AÇÃO ANTIANGIOGÉNICA	57
3.3. DIABETES <i>MELLITUS</i>	58
3.3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	58
3.3.2. AÇÃO ANTIDIABÉTICA	59
3.4. DISLIPIDÉMIA.....	61
3.4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	61
3.4.2. AÇÃO DISLIPIDÉMICA.....	62
3.5. OUTRAS POTENCIALIDADES.....	64
4. EFEITOS SECUNDÁRIOS, INTERAÇÕES E TOXICIDADE	66
5. CONCLUSÃO	69
6. BIBLIOGRAFIA	70
ANEXOS	78

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ORIENTADO POR DRA. ANA CARINA GOMES LEITE E SILVA



RESUMO

Após a aquisição da formação teórica e prática integrada no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o estudante realiza a unidade de “Estágio Curricular”. Sendo uma das áreas mais relevantes do domínio farmacêutico, a realização de um período de estágio em Farmácia Comunitária é obrigatória.

Neste contexto, ingressei na Farmácia Coimbra, localizada no Coimbra Shopping, onde adquiri conhecimentos acerca do funcionamento interno de uma farmácia assim como experienciei o papel do farmacêutico perante a população. O presente relatório será apresentado sob a forma de análise SWOT, por forma a salientar aqueles que, segundo a minha perspetiva, foram os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de estágio; Farmácia Comunitária; Farmácia Coimbra.

ABSTRACT

Following the acquirement of the theoretical and practical training integrated in the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, students undertake the unit “Curricular Internship”. Being one of the most relevant areas of the pharmaceutical domain, the completion of a probationary period in Community Pharmacy is mandatory.

In this regard, I joined Farmácia Coimbra, located at Coimbra Shopping, where I have knowledge about the internal functioning of a pharmacy as well as experienced the the pharmacist's role towards the population. The present report will be displayed under the form of a SWOT analysis, in order to underline those that, according to my perspective, were the strengths, weaknesses, opportunities and threats of the internship.

KEYWORDS: Internship report; Community Pharmacy; Farmácia Coimbra.

ABREVIATURAS

CNP – Código Nacional do Produto

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

COE – Contraceção Oral de Emergência

DCI – Denominação Comum Internacional

FC – Farmácia Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC – *Over The Counter* (Produtos de Venda Livre)

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

I. INTRODUÇÃO

Após quatro anos e meio de formação teórica e prática como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a fase final desta etapa consiste na realização da Unidade de Estágio Curricular. Esta pretende ser parte integrante da educação já adquirida através da aplicação e consolidação dos conhecimentos e colocando em prova as competências obtidas no decorrer do curso.

A realização do Estágio Curricular no âmbito de Farmácia Comunitária permite-nos compreender a importância da intervenção farmacêutica na comunidade e o papel do farmacêutico como agente de saúde pública e especialista do medicamento através do contacto direto com o público e suas necessidades. Para além disso, esta unidade curricular pretende fomentar a consciência da perspetiva atual do setor farmacêutico através da inserção do estudante em ambiente profissional de modo a experienciar a realidade da profissão, o que leva o estudante a diferenciar-se como pessoa e como futuro profissional de saúde.

Para tal, procedi à escolha de estagiar na Farmácia Coimbra (FC), localizada na Avenida Dr. Mendes Silva, mais especificamente no Coimbra Shopping, tendo sido orientada pela Dra. Ana Leite e Silva, farmacêutica e diretora técnica da FC.

O presente relatório diz então respeito ao estágio efetuado na FC, com a duração aproximada de quatro meses, e tem como objetivo identificar e analisar os pontos fortes e fracos, as oportunidades e ameaças do estágio, sendo portanto apresentado sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*).

2. PONTOS FORTES (STRENGTHS)

2.1. LOCALIZAÇÃO

Como já referido, a FC localiza-se no Coimbra Shopping, na Avenida Dr. Mendes Silva. Esta identifica-se como sendo uma zona altamente favorecida que abrange uma zona residencial e com proximidade a diversos serviços de saúde e ensino, levando a um elevado número de utentes fidelizados, e ainda pelo posicionamento num centro comercial, o que gera uma elevada quantidade de clientes esporádicos de ocasião. Este facto promove uma grande heterogeneidade de utentes em questões de faixa etária, extrato económico e nível sociocultural, o que se demonstrou um ponto forte visto ter propiciado o contacto com uma grande diversidade de utentes e medicação, obrigando a uma adequação da postura, linguagem e atendimento conforme o utente e suas necessidades. A localização foi ainda um ponto forte devido ao horário a que a presença no Coimbra Shopping obriga, permitindo o contacto com uma maior variedade de necessidades.

2.2. PLANO DE ESTÁGIO

O estágio realizado na FC foi dividido por três etapas: *back-office*, assistir a atendimentos e *front-office*. Numa fase inicial, no *back-office*, procede-se à entrada de encomendas, reposição de produtos, gestão de stocks e prazos de validade, arrumação dos produtos e receção de reservas. Nesta fase, a entrada de encomendas e reposição de produtos permite um contacto inicial com os produtos da farmácia, uma primeira associação marca/Denominação Comum Internacional (DCI), enquanto a arrumação dos produtos e a gestão de *stocks* e prazos de validade possibilitam uma consciencialização da organização e disposição dos produtos dispostos no frigorífico e nas diversas gôndolas e prateleiras da farmácia. Todos estes são aspetos essenciais que facilitam posteriormente a agilização do atendimento e dispensa. A receção de reservas, por sua vez, permite uma compreensão da dinâmica do processo de reserva de produtos pela farmácia para que, quando no *front-office*, este seja ágil e rápido.

Numa fase posterior, procede-se à observação de atendimentos e realização de vendas por parte dos farmacêuticos. Esta foi uma fase crucial por ser a introdução ao *front-office*, no qual nos é demonstrado como se deverá conduzir um atendimento assim como a postura a manter, o procedimento de dispensa no sistema SIFARMA 2000® e ainda alguns conselhos sobre como agilizar e facilitar o processo. Este passo é uma oportunidade de observar e escutar o papel do farmacêutico em diversas situações, o que permite um incremento das capacidades técnico-científicas e facilita a introdução do estagiário em balcão de atendimento.

Por último, realiza-se o atendimento ao público, o designado *front-office*, fase mais estimulante do decorrer do estágio. Esta demonstrou-se também ser a etapa com maior pressão e responsabilidade visto simbolizar um contacto direto com o público e um teste constante aos conhecimentos adquiridos não só no decorrer de MICF mas também nas fases de *back-office* e observação de atendimentos. Nesta fase, a disponibilidade da equipa para ajudar no que fosse necessário resultou numa maior confiança e motivação aquando dos atendimentos, o que promove a independência e a habilidade comunicativa com os utentes, traduzindo-se numa posterior melhoria do processo de atendimento.

Assim sendo, é possível de compreender que o plano do estágio por etapas permitiu uma aprendizagem gradual e contínua acerca dos procedimentos de uma farmácia, assim como possibilitou a compreensão das bases previamente à necessidade da sua aplicação, levando a um crescimento progressivo.

2.3. EQUIPA

A FC possui uma equipa que se prima pela simpatia e prestabilidade, para além da competência e profissionalismo. Aquando da existência de dúvidas e dificuldades, a equipa sempre se demonstrou prestável compreendendo as dificuldades sentidas, tentando minimizá-las ou resolvê-las e respondendo a todas as questões que fossem surgindo no decorrer do atendimento assim como recomendando produtos que poderiam ser úteis no caso em questão. Estes aspetos promoveram um à vontade para questionar, o que posteriormente se traduz numa elevada motivação e confiança no momento do atendimento e aconselhamento.

2.4. FICHA PRÓPRIA DA FARMÁCIA

A FC possui uma ficha própria associada a cada utente, ficha esta que está ainda associada a um cartão de pontos no qual o utente adquire um ponto por cada euro gasto na farmácia, levando a um vale de cinco euros aquando da obtenção de duzentos e cinquenta pontos.

A existência da ficha de pontos demonstrou-se uma vantagem visto promover a atração e fidelização de utentes, o que permite um aumento da confiança e proximidade entre estes e a equipa, assim como promove o conhecimento das preferências e patologias do utente culminando num atendimento direcionado e personalizado.

2.5. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Atualmente, as farmácias são permitidas a prestar serviços farmacêuticos de promoção da saúde e bem-estar, serviços estes que segundo a Portaria nº1429/2007 de 2 de Novembro incluem apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, medicamentos e vacinas não

incluídas no Plano Nacional de Vacinação, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, execução de programas de cuidados farmacêuticos, realização de campanhas de informação e auxílio a programas de educação para a saúde ¹.

A FC, assim como as restantes farmácias, presta serviços farmacêuticos com especial ênfase na medicação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos tais como a pressão arterial, a glicémia e o colesterol total. A existência destes serviços é um ponto forte visto terem permitido um contacto mais próximo com o utente facilitando o seguimento farmacoterapêutico e um aconselhamento mais direcionado ao utente em questão e promovendo a confiança e fidelização deste, e pela sua utilidade na consciencialização da população a nível da importância do uso racional do medicamento e da adesão à terapêutica através da visualização da sua eficácia nos parâmetros medidos.

2.6. SIFARMA 2000[®]

O sistema informático SIFARMA 2000[®] é utilizado pela maioria das farmácias, incluindo a FC, sendo um auxílio ao atendimento e gestão da farmácia. Numa primeira instância, em *back-office*, o SIFARMA 2000[®] demonstrou-se uma ferramenta extremamente útil a nível de gestão e receção de encomendas, gestão de devoluções e organização das reservas.

Numa fase posterior, em *front-office* o sistema operativo apresentou utilidade a nível da realização de vendas através das informações relativas ao stock, das fichas de utente e da possibilidade de comunicação direta com o fornecedor realizando encomendas instantâneas para posterior reserva, e ainda através da ficha do produto na qual se encontra a informação científica essencial a um bom aconselhamento como o grupo farmacológico, a indicação terapêutica, a posologia, as contraindicações e interações medicamentosas.

Este programa veio então auxiliar a atividade farmacêutica facilitando e agilizando alguns aspetos do atendimento e possibilitando ao farmacêutico focalizar-se no utente, nas suas dificuldades e necessidades e permitindo um atendimento e aconselhamento de excelência.

2.7. ROBOT

A FC possui um Robot Rowa Vmáx[®], utilizado principalmente para Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e capaz de armazenar cerca de dez mil embalagens. Este aparelho possui dois métodos de introdução de medicamentos no seu interior: a entrada de encomendas e a reposição, sendo em ambos necessário proceder à confirmação do prazo de validade antes da colocação do produto na esteira, visto o aparelho funcionar segundo a técnica FEFO (*First Expired, First Out*). Isto promove a dispensa de embalagens com validade mais curta em detrimento das restantes assim como facilita a confirmação e, caso necessário

remoção, dos produtos com prazo de validade a terminar. Em ambos os métodos, a leitura do produto pelo robot realiza-se pelo Código Nacional do Produto (CNP). Este facto leva a que o aparelho disponibilize o medicamento desejado evitando a dispensa de produtos incorretos por existência de nomes, dosagens e embalagens semelhantes, o que permitiu a preservação do foco e atenção no utente e no seu aconselhamento.

2.8. RECEITAS ELETRÓNICAS

Atualmente, a maioria das prescrições médicas é realizada por via eletrónica podendo esta encontrar-se sob a forma materializada ou desmaterializada. Em ambas se realiza a leitura do número da receita e dos códigos de acesso, abrindo no sistema SIFARMA 2000® o conteúdo da receita pelo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Estas receitas demonstraram-se um ponto forte visto direcionarem o farmacêutico para os produtos que podem ser cedidos com o código CNPEM indicado pelo médico. Este facto diminui drasticamente a possibilidade de erros, especialmente quando associado ao sistema SIFARMA 2000® que apenas consente a dispensa de medicamentos permitidos pela prescrição e ao robot que diminui os erros por semelhanças na embalagem secundária, e agiliza o processo tornando a dispensa mais rápida, prática e eficiente. Este facto possibilitou que a atenção se mantivesse no atendimento do utente e no seu aconselhamento em detrimento da receita em si.

3. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

3.1. DURAÇÃO DO ESTÁGIO

O Estágio Curricular realizado no âmbito de Farmácia Comunitária possui a obrigatoriedade de 810h, cerca de 650h em caso de desconto de horas. Esta duração obrigatória de estágio demonstrou-se excessiva. Isto porque o aluno deverá efetuar mais de 8h diárias e, se possível, fins-de-semana e feriados de forma a tornar possível a concretização de um estágio numa outra área do medicamento. A realização de um horário tão carregado provoca um cansaço aumentado que culmina numa diminuição da eficácia do trabalho e da aprendizagem. Assim sendo, embora a longa duração do estágio permita o contato com uma maior diversidade de casos clínicos, este acaba por não ser aproveitado da melhor maneira devido à fadiga acumulada.

3.2. LACUNA EM CERTAS ÁREAS CIENTÍFICAS

O conteúdo programático de MICF é extremamente abrangente e tenta fornecer todos os conhecimentos e competências base essenciais ao exercício profissional de um farmacêutico.

No entanto, quando confrontada com a realidade de Farmácia Comunitária, existem certas áreas nas quais os conhecimentos ficam aquém do necessário, como Puericultura e Suplementos Alimentares que não são devidamente explorados no decorrer do curso.

Para além das áreas já referidas, salienta-se ainda os Produtos de Utilização Veterinária, na qual a nossa formação destaca quase exclusivamente antiparasitários, e evidencia-se particularmente Dermofarmácia e Cosmética, na qual a aprendizagem se foca em noções gerais que não vão de encontro às necessidades do ambiente profissional o que, associado à enorme variedade de produtos e gamas, acaba por ser uma desvantagem visto não haver conforto suficiente na matéria para realizar um aconselhamento consciente e adequado destes que são produtos com uma elevada procura.

Por outro lado, foi sentida ainda uma dificuldade acrescida no aconselhamento de alguns Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) visto existir um grande foco nos MSRM no decorrer do curso. Assim, com o constante aumento da automedicação, creio ser essencial que o farmacêutico detenha conhecimentos aprofundados de MNSRM e produtos de venda livre (OTCs) de modo a conseguir fazer uma dispensa que se demonstre proveitosa para o utente, associada a um aconselhamento de excelência.

3.3. ASSOCIAÇÃO NOME DE MARCA/DCI

A formação adquirida no decorrer do MIFC relativamente aos medicamentos prende-se maioritariamente aos princípios ativos, seu mecanismo de ação e interações. Este facto demonstrou-se um entrave, principalmente numa fase inicial, devido ao desconhecimento dos nomes comerciais. Embora a fase do *back-office* tenha permitido alguns conhecimentos base na associação do nome comercial ao DCI, a elevada quantidade de nomes comerciais leva a uma dificuldade acrescida na realização desta associação.

A prescrição eletrónica, sendo feita por DCI, veio tentar auxiliar esta questão no entanto é comum o aparecimento de utentes com diversas receitas pretendendo levantar apenas alguns medicamentos de cada uma sendo essencial, nestas situações, o conhecimento dos nomes comerciais de modo a agilizar o processo. Assim sendo, esta lacuna de conhecimentos provoca alguma dificuldade, descredibilizando a nossa imagem como estagiários visto passar a ideia de desconhecimento do medicamento.

3.4. NERVOSISMO E RECEIO

A inexperiência no processo de atendimento ao público leva a que exista um certo nervosismo e receio no início da fase de *front-office*. Para além da inexistência de conhecimentos consolidados a nível de descontos, protocolos e planos de participação

especiais, existe ainda um cuidado acrescido nos momentos de dispensa e aconselhamento por forma a minimizar a ocorrência de erros. O receio e cuidado extra levam ao foco inicial no atendimento em si em detrimento do utente e provocam o surgimento de inúmeras dúvidas que deverão ser esclarecidas previamente ao término da dispensa, pelo que o atendimento se torna demorado e cansativo levando à impaciência do utente. Com o aumento da experiência e com o auxílio de toda a equipa de FC, que sempre se demonstrou prestável auxiliando-me e esclarecendo toda e qualquer dúvida que surgisse, levou a que este nervosismo e apreensão fossem temporários.

3.5. MANIPULADOS

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”² sendo um produto de extrema relevância por ser personalizado para o utente em questão. No entanto, este tipo de medicação tem entrado em desuso pelo que existem farmácias que já não exploram esta vertente em pleno devido ao investimento a nível financeiro que esta envolve a nível de equipamento mínimo e matérias-primas.

Quando exposta à necessidade de um manipulado, a FC recorre maioritariamente à Farmácia Porto, uma farmácia do mesmo grupo e que possui capacidade de realizar diversos manipulados. Assim sendo, apenas tive a oportunidade de visualizar o processo de preparação de alguns manipulados mais simples assim como do decurso de estabelecimento do preço, realização do rótulo e cálculo dos honorários de preparação, pelo que gostaria de ter tido a oportunidade de explorar mais esta área.

3.6. RECEITUÁRIO

Apesar de a maioria das prescrições atuais se realizar eletronicamente, existe ainda uma grande utilização das receitas manuais, em particular em prescrições para utentes da família do prescriptor ou até para o próprio. As receitas manuais apenas podem ser prescritas em caso de falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou a utilização de um número inferior a 40 receitas médicas por mês, e possuem regras de prescrição específicas tais como a presença obrigatória da vinheta do médico e do local de prescrição, a assinatura do prescriptor, a data de prescrição, a justificação de utilização e os dados do utente³.

Todas as especificações inerentes a uma receita manual devem ser verificadas previamente à dispensa o que, associado à dificuldade de interpretação da caligrafia do prescriptor e à elevada variedade de descontos, protocolos, despachos e regimes de participação especiais com

os quais não estamos previamente familiarizados, tornam o processo de atendimento moroso e com elevada probabilidade de erro, motivo pelo qual neste tipo de receitas a atenção era dirigida à receita prejudicando o atendimento e aconselhamento.

Por outro lado, creio que a existência de receitas eletrónicas desmaterializadas é também um ponto fraco visto poder provocar a descredibilização do estagiário. O facto de o utente não poder visualizar a receita e apenas possuir os seus códigos de acesso leva a que muitas vezes não exista uma consciência da prescrição do médico a nível de quais os medicamentos prescritos ou sua quantidade assim como dos prazos de validade da prescrição. Esta inconsciência leva a que o utente peça medicação não prescrita ou cujo prazo já terminou e que fique desagradoado aquando confrontado com a inexistência do produto o que poderá culminar em acusações de culpa para o estagiário ou até para a farmácia, crendo que o erro foi por parte deste.

4. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

4.1. AUTONOMIA E RESPONSABILIDADE

No decorrer do estágio, os estagiários têm direito a uma conta própria no sistema SIFARMA 2000[®], uma caixa pessoal assim como uma caixa multibanco. No final do dia, era da nossa responsabilidade a conferência do valor em caixa em comparação ao valor indicado pelo sistema SIFARMA 2000[®] assim como a introdução destes valores numa tabela mensal de registo diário, sendo esta alvo de verificação por parte da diretora técnica. Este facto permite uma fácil e rápida deteção de erros bem como possibilita a realização de vendas autónomas com todos encargos que esta envolve demonstrando-se uma oportunidade de evolução pessoal a nível de autonomia e responsabilidade.

4.2. AÇÕES DE FORMAÇÃO

Periodicamente, a FC era visitada por delegados de informação médica por forma a realizar ações de formação à farmácia, normalmente acerca de MNSRM e OTCs. Estas formações pretendem dar a conhecer produtos novos ou relembrar os restantes e portanto envolvem a apresentação das características dos produtos como os constituintes, sua função, mecanismo de ação, posologia e ainda possíveis aconselhamentos sobre a sua utilização ou produtos complementares de modo a promover a ação pretendida e garantir a adesão à terapêutica. Assim sendo, estas foram uma grande oportunidade para adquirir conhecimentos sobre diversos temas e produtos, especialmente na área de dermocosmética, e para consolidar e alargar conhecimentos acerca de outras temáticas, preenchendo algumas das lacunas

existentes no conteúdo programático de MIF e permitindo uma melhoria no aconselhamento dos produtos.

4.3. FARMACÊUTICO COMO AGENTE DE SAÚDE PÚBLICA

Atualmente, a população encontra-se cada vez mais informada, facto que embora seja benéfico por demonstrar o interesse da população na própria saúde, é também um malefício devido à facilidade de acesso a informação através da *Internet*, informação esta que nem sempre é fidedigna e que a população toma como correta. Assim sendo, é cada vez mais importante a presença de um farmacêutico aquando da compra de medicamentos ou produtos de saúde de modo a proceder à educação do utente no decorrer da indicação farmacêutica.

O farmacêutico surge então como um profissional de saúde com a responsabilidade de seleccionar e dispensar o produto mais indicado para o problema em questão sugerindo outros métodos farmacológicos, ou não, que possam ser benéficos, educar os utentes para a sua correta utilização e esclarecer todas as possíveis questões. O excesso de informação surgiu então como uma oportunidade para dar a entender a importância e competências do farmacêutico, comprovando-o como um Agente de Saúde Pública e uma mais-valia na prestação de serviços.

5. AMEAÇAS (*THREATS*)

5.1. AFLUÊNCIA DE MOVIMENTO

A afluência de movimento da FC é variada, existindo momentos na qual a farmácia se encontra com poucos utentes e outros na qual existem muitos em espera. Numa fase inicial do estágio, enquanto no *back-office*, estas diferenças passam um pouco despercebidas visto existirem sempre encomendas a rececionar e produtos para arrumar. No entanto, quando já no *front-office*, esta afluência consegue ser uma ameaça visto condicionar o próprio atendimento.

Como estagiária, o cuidado no decorrer do atendimento é elevado para que o utente consiga obter o produto mais indicado à situação em questão e ainda conseguir ter um aconselhamento de excelência de modo a promover o uso racional do medicamento. Quando existe uma grande afluência de utentes, este cuidado fica comprometido visto que o atendimento deverá ser rápido o que, em alguém inexperiente, pode dar azo a erros na dispensa ou lacunas nas informações a ceder.

5.2. PARAFARMÁCIA

O Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de Agosto veio permitir a venda de medicamentos e produtos de saúde fora da farmácia em locais de venda de MNSRM, mais comumente designados por parafarmácia ⁴. A localização da FC num centro comercial leva à proximidade de um local de venda de MNSRM dentro do hipermercado no qual se procede à venda de OTCs, produtos de higiene oral, dermocosmética e suplementos alimentares.

Estes estabelecimentos podem estipular o seu próprio preço de venda ⁴ tornando-os uma ameaça económica para a farmácia e, para além disso, possuem profissionais com formação científica diminuta o que pode culminar num aconselhamento incorreto. Estas situações comprovaram-se uma ameaça no decorrer do meu estágio visto existirem utentes que recusam a dispensa na farmácia preferindo deslocar-se à parafarmácia para obtenção de MNSRM devido à diferença existente no preço e pelo facto de a prestação de informações e aconselhamentos diferentes nos dois locais provocar desconfiança por parte do utente.

5.3. INCOERÊNCIAS

Uma das principais ameaças sentidas no decorrer do estágio foram as incoerências existentes a nível de sistema ou receituário. A nível de sistema SIFARMA 2000[®] salientam-se os erros a nível de *stock*, ou seja a quantidade indicada no sistema não corresponde à quantidade real existente na farmácia. Assim, existem momentos nos quais o utente não procede à compra do produto que pretende visto o sistema não indicar a sua existência ou, pelo contrário, indicá-la quando na verdade o produto não existe em *stock*. Embora haja maneira de confirmar esta informação, no decorrer de um atendimento a concentração foca-se na cedência do produto na dosagem e forma farmacêutica corretas pelo que esse cuidado prévio pode falhar.

Por sua vez, a nível de incoerências no receituário evidencia-se a indicação do valor do genérico mais barato, valor este que nem sempre se encontra correto em relação aos medicamentos existentes na farmácia em questão assim como em relação ao mercado geral. Isto significa que nem sempre é possível realizar a dispensa com um medicamento no valor indicado na receita, mesmo realizando a encomenda de um produto de outro laboratório, levando a que o utente se sinta enganado visto pretender pagar apenas o valor mencionado na receita.

Estas situações conseguem ser contornadas ou atenuadas pela realização de uma encomenda instantânea e posterior reserva do produto específico ou mais barato, no entanto provoca alguma falta de confiança por parte do utente, podendo culminar na ida deste a outro estabelecimento e ameaçando a nossa imagem como profissionais.

6. CONCLUSÃO

A realização do Estágio Curricular pretende possibilitar ao estudante um contacto direto com algumas das diversas vertentes nas quais o farmacêutico pode exercer. O estágio em Farmácia Comunitária surge como uma oportunidade de contactar como uma das áreas mais importantes da ação farmacêutica permitindo aos estudantes a aquisição de competências técnico-científicas e ainda de aptidões sociais.

Passados quatro meses na Farmácia Coimbra, creio estes terem sido uma ferramenta valiosa na minha formação como futura profissional de saúde conferindo-me uma experiência única na qual tive a oportunidade de compreender o papel do farmacêutico perante a população através do contacto direto com o público e suas necessidades bem como entender o funcionamento e gestão de uma farmácia.

Termino esta etapa sentindo-me confiante na formação prática adquirida a nível de aconselhamento farmacêutico no qual o utente é a prioridade, e nas competências e conhecimentos adquiridos e consolidados ao longo do estágio. Sinto que esta foi uma fase crucial no meu desenvolvimento como pessoa, tornando-me capaz de enfrentar o mercado trabalho como farmacêutica, agente de saúde pública e especialista do medicamento.

Gostaria de concluir deixando um enorme agradecimento a toda a equipa da Farmácia Coimbra por me terem aceitado de sorriso na cara, por me auxiliarem em momentos de maior stress, por todos os esclarecimentos e compreensão em momentos de dúvida e por confiarem e me fazerem confiar nas minhas capacidades enquanto futura profissional de saúde.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Portaria nº 1429/2007, de 2 de Novembro.** *Diário da República*. Série I, nº 211 (2007), p. 7993. [Acedido a 1 de setembro de 2017] Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/1429/2007/11/02/p/dre/pt/html>
2. **Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho.** *Diário da República*. Série I-B (2004), p.3441-3445. [Acedido a 31 de agosto de 2017] Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
3. **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** *Infarmed*. [Acedido a 29 de agosto de 2017] Disponível em: <http://www2.acss.min-saude.pt/Portals/0/NormasTecnicasPrescricaoV2.pdf>
4. **Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de Agosto.** *Diário da República*. Série I, nº 156 (2005), p. 4763-4765. [Acedido a 1 de setembro de 2017] Disponível em: <http://data.dre.pt/eli/dec-lei/134/2005/08/16/p/dre/pt/html>
5. **Roter Cystiberry.** *Roter*. [Acedido a 2 de setembro de 2017] Disponível em: <http://www.roter.pt/nl/roter-cystiberry%C2%AE>
6. **Infecção Urinária Recorrente na Mulher.** *Associação Portuguesa de Urologia*. [Acedido a 2 de setembro de 2017] Disponível em: http://www.apurologia.pt/publico/frameset.htm?http://www.apurologia.pt/publico/infeccao_urinaria_recorrente.htm
7. **Recomendações sobre Contraceção de Emergência.** *Sociedade Portuguesa da Contraceção*. [Acedido a 2 de setembro de 2017] Disponível em: http://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf

ANEXOS – CASOS PRÁTICOS

CASO CLÍNICO 1

Utente de aproximadamente 25-30 anos desloca-se à farmácia afirmando sofrer de infeções urinárias recorrentes e declarando estar a sentir ardor ao urinar. Pretende algo que auxilie nos sintomas e que atue de forma rápida e eficaz.

Perante este quadro, o aconselhamento incidiu no Roter Cystiberry[®], um dispositivo médico com extrato concentrado de arando que possui propriedades antiaderentes levando à eliminação bacteriana pela urina⁵. Para além disso, o aconselhamento não farmacológico passou pelo incremento das medidas de higiene das zonas vulvar e perianal, hidratação com o aumento da ingestão de água, acidificação da urina com por exemplo ingestão de vitamina C, diminuição do consumo de cafeína e refrigerantes que poderão irritar a parede da bexiga e pela realização de micções regulares⁶. Foi ainda indicado que o utente se deveria deslocar ao médico caso não sentisse melhorias passados 15 dias de tratamento.

CASO CLÍNICO 2

Utente de 35-40 anos comparece na farmácia e pede contraceção oral de emergência (COE) alegando ter tido relações sexuais desprotegidas na noite anterior. Quando questionada, a utente refere ser a primeira vez que irá tomar COE e indica não proceder a nenhum contracetivo oral de momento visto ter sido mãe há relativamente pouco tempo. A utente refere que iria iniciar a toma deste tipo de contraceção no próprio mês por indicação médica, aproveitando ainda a situação para fazer o pedido da pílula Minigeste[®] (20 µg de etinilestradiol e 0,75 mg de gestodeno).

Não tendo existido nenhum método contracetivo e tendo a relação sido há menos de 72h, recomendei a Postinor[®] (toma única de 1,5 mg de levonorgestrel) indicando à utente que a toma deveria ser o mais rápido possível e informando que a amamentação não é recomendada nas 6-8h posteriores à toma, motivo pelo qual deveria realizá-la imediatamente antes da toma da COE e se possível efetuar uma recolha de leite prévia⁷. Refiro ainda que a toma da COE deve ser repetida caso apresente diarreia ou vómitos nas 4h posteriores à toma e que deve utilizar um método contracetivo de barreira até realizar a toma de, pelo menos, 7 comprimidos da pílula Minigeste[®], sendo que esta deveria ser iniciada no primeiro dia da menstruação.

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

ORIENTADO POR DRA. LILIANA TELES



pharmilab

RESUMO

Como parte integrante do último semestre do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, os estudantes têm que realizar a unidade de “Estágio Curricular”. Para além da habitual área da Farmácia Comunitária, tive a oportunidade de realizar um estágio numa outra área, mais especificamente em Indústria Farmacêutica, o que me permitiu alargar conhecimentos e explorar vertentes alternativas do domínio farmacêutico.

Assim sendo, integrei a equipa da Pharmilab, uma consultora especializada na área dos cosméticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e biocidas, onde incorporei o ambiente laboratorial, com foco no Controlo da Qualidade. O presente relatório será então uma análise desta experiência, apresentada sob a forma de análise SWOT, evidenciando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidos no decorrer do estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de estágio; Indústria farmacêutica; Pharmilab; Controlo da Qualidade; Cosméticos; Análise SWOT.

ABSTRACT

As an integrating part of the last semester of Master’s Degree in Pharmaceutical Sciences, the students have to undertake the unit “Curricular Internship”. In addition to the usual internship in Community Pharmacy, I had the opportunity to take part in another one in a distinct area, more specifically in Pharmaceutical Industry, which allowed me to expand my knowledge and explore alternative paths of the pharmaceutical domain.

Therefore, I instated Pharmilab’s team, a specialized consultant in the areas of cosmetics, medical devices, dietary supplements and biocides, where I was incorporated in a laboratory environment, with a focus on Quality Control. The present report will be an assessment of this experience, presented under the form of a SWOT analysis, highlighting the strengths, weaknesses, opportunities and threats perceived throughout the course of the internship.

KEYWORDS: Internship report; Pharmaceutical industry; Pharmilab; Quality Control; Cosmetics; SWOT analysis.

ABREVIATURAS

CQ – Controlo da Qualidade

EE – Ensaio de Estabilidade

FQ – Físico-químicos

IF – Indústria Farmacêutica

IPN – Instituto Pedro Nunes

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PCHC – Produto Cosmético e de Higiene Corporal

PDA – *Potato Dextrose Agar*

PHL – Pharmilab

SDA – *Sabouraud Dextrose Agar*

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

TSA – *Trypticase Soy Agar*

UC – Universidade de Coimbra

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso com um esquema programático que pretende fornecer conhecimentos e competências aos seus estudantes para intervir nas inúmeras áreas nas quais um farmacêutico pode exercer funções. Assim, de maneira a dar-nos a conhecer o mundo do trabalho nas suas diversas vertentes, é-nos dada a oportunidade de realizar um estágio para além do exigido em Farmácia Comunitária. Neste âmbito, procedi à escolha de efetuar um estágio em Indústria Farmacêutica (IF), com a qual já tinha tido um breve contacto prévio. No entanto, de forma a expandir horizontes, optei por realizar o estágio na *Pharmilab* (PHL), uma consultora que atua principalmente na área dos Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC) sendo que, segundo a definição legal, incluem toda e qualquer substância ou suas misturas utilizadas nas partes externas do organismo com o intuito de as limpar, perfumar, alterar o aspeto, proteger ou corrigir o seu odor ¹.

A PHL é uma empresa inserida no Instituto Pedro Nunes (IPN), em Coimbra, especializada na consultoria regulamentar e no controlo de qualidade de cosméticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares e biocidas ². O IPN é uma instituição privada sem fins lucrativos que incuba mais de 200 empresas de maneira a fomentar a inovação e o progresso tecnológico. A IPN-Incubadora, fundada em 2002, pretende auxiliar novos projetos na sua fase inicial fornecendo condições que auxiliam o acesso ao sistema científico e tecnológico e um ambiente propício à amplificação de conhecimentos em matérias como qualidade, gestão, marketing e contacto com mercados nacionais e internacionais ³.

O presente relatório será então uma descrição, sob a forma de análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*), do estágio efetuado na PHL sob a orientação da Dra. Liliana Teles, com a duração de três meses e no qual fiquei inserida em ambiente laboratorial, mais precisamente no Controlo da Qualidade (CQ).

2. PONTOS FORTES (STRENGTHS)

2.1. INSERÇÃO NO IPN

Como já referido anteriormente, o IPN é uma instituição sem fins lucrativos, fundada em 1991 pela UC, com o intuito de estimular a ligação entre os meios técnico-científicos e empresarial. Em 2002, foi criada a IPN-Incubadora – Associação para o Desenvolvimento de Atividades de Incubação de Ideias e de Empresas, uma instituição que presta apoio a novos projetos durante a sua fase nascente ³. A inserção no IPN demonstrou-se uma vantagem devido ao facto de a instituição facilitar a aquisição de recursos físicos, como o laboratório e seu equipamento, e ainda fornecer serviços que auxiliam a agilização dos processos realizados pela PHL, como por exemplo os serviços informáticos com a criação do *Cosmelab*, factos que permitem a realização de diversos ensaios assim como a rápida execução dos seus relatórios.

2.2. EQUIPA MULTIDISCIPLINAR E RECETIVA

A PHL é constituída por uma equipa multidisciplinar que inclui farmacêuticos, um químico e um economista. Esta pluralidade permite uma agilização da empresa com delegação de responsabilidades nas áreas comercial, analítica e regulamentar o que possibilita a abrangência de todas as atividades e serviços que a empresa fornece, assim como facilita o seu crescimento. Este foi um ponto forte visto que a diversidade de competências profissionais auxilia a constante presença de alguém com conhecimentos para responder às diversas questões que fossem surgindo no decorrer do estágio.

É também de salientar o facto de toda a equipa se ter demonstrado altamente recetiva e acolhedora, um ponto forte no que concerne ao estágio realizado visto ter experienciado um ambiente descontraído e propício à aprendizagem, uma elevada abertura a opiniões e ainda prontidão de resposta a dúvidas, permitindo-me alargar conhecimentos sem barreiras.

2.3. MULTIPLICIDADE DAS TAREFAS REALIZADAS

Um dos grandes pontos fortes observados foi a elevada variedade de tarefas realizadas. Esta variedade permite um contacto próximo como uma elevada quantidade de ensaios diferentes, assim como uma consciência do papel e funções do farmacêutico na vertente laboratorial da área da consultoria.

2.3.1 TESTES DE PERFORMANCE

Os testes de *performance* consistem na avaliação de diversos parâmetros dos produtos de maneira a averiguar o seu comportamento e adequabilidade à função pretendida quando

comparado a outros da mesma categoria. A comparação é feita entre o produto proposto pelo cliente e produtos de marca e/ou concorrentes já inseridos no mercado em relação a:

- Parâmetros físico-químicos (FQ) – pretendem analisar a adequabilidade da formulação sendo que para tal se realiza a análise da aparência, cor, pH, viscosidade, densidade, e ainda outros ensaios que se demonstrem relevantes para o produto em questão.
- Parâmetros microbiológicos – permitem avaliar a existência de possíveis contaminações e se os produtos se encontram dentro dos critérios de aceitação estipulados para o produto. Estas análises passam pela contagem de bactérias mesófilas e de fungos e leveduras após uma incubação de 2-3 dias a 30-35°C e de 4-5 dias a 20-25°C, respetivamente.
- Avaliação em Uso Simulado – possibilitam a avaliação da embalagem e da eficácia do produto no decorrer da sua utilização através da simulação do seu uso pelo consumidor, pelo que se divide em três etapas: avaliação da embalagem, sensibilidade na aplicação e sensibilidade após aplicação.

2.3.2 ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Os EE passam pela realização de estudos de envelhecimento acelerado no decorrer dos três meses posteriores à receção do produto por forma a garantir a inexistência de alterações neste durante os processos de transporte, armazenamento e utilização. Para tal, o produto é dividido em diversas amostras que são armazenadas em diferentes condições e temperaturas (5°C, 25°C e 40°C). Estas são analisadas em diversos parâmetros físico-químicos (FQ) e microbiológicos a tempo zero e posteriormente na 4^a, 8^a e 12^a semanas, como esquematizado na Tabela I ^{4,5}.

Os parâmetros FQ em análise são dependentes do produto sendo que poder-se-ão realizar ensaios como o pH, a viscosidade, o peso, a densidade, entre outros ^{4,5}. Caso a embalagem primária seja translúcida, há que realizar o ensaio *Dark Window* que passa pelo armazenamento do produto na devida embalagem em ambientes na presença (*Window*) e ausência (*Dark*) de luz de maneira a verificar possíveis alterações nas características organolépticas provocadas por esta ⁵.

Para além destes ensaios, realizam-se ainda testes de *stress* e ciclos. O teste de *stress* passa pela colocação de uma amostra em condições de *stress* extremo através de uma centrifugação a 3000 rpm durante 30 minutos, enquanto os ciclos pretendem avaliar a possível alteração das características organolépticas aquando alterações bruscas e constantes de temperatura pelo que se procede à colocação de uma amostra no congelador 7 h/dia durante 5 dias ⁵.

No final do EE é elaborado um certificado que deverá incluir todas as medições e análises realizadas, uma fotografia das diferentes amostras armazenadas (Figura I) e, caso necessário,

sugestões de alteração de formulação/rotulagem e fotografias de alterações organolépticas que tenham ocorrido no decorrer do ensaio (Figuras 2 e 3). Este certificado é incluído no *Stability Test Report* em conjunto com os certificados dos ensaios microbiológicos (2.3.4).

2.3.3 CHALLENGE TEST

O *Challenge Test* é um ensaio que consiste num “desafio” (*challenge*) à preparação através de uma contaminação intencional do produto de maneira a avaliar a eficácia dos conservantes existentes nos PCHC^{4,5}. Esta é considerada adequada caso não exista aumento ou exista uma redução significativa do número de microrganismos após 2, 7, 14 e 28 dias.

Resumidamente, são retiradas cinco amostras do PCHC sendo que cada uma é inoculada com uma estirpe diferente (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* ou *A. Brasiliensis*) e posteriormente armazenada a temperatura ambiente na ausência de luz. Durante um mês, em intervalos específicos de tempo, são retiradas alíquotas das amostras que serão neutralizadas e posteriormente alvo de um ensaio microbiológico. Este é realizado por método de espalhamento à superfície em $t(0)$ e $t(2)$ e por método de sementeira em profundidade em $t(7)$, $t(14)$ e $t(28)$, ambos em TSA, SDA e PDA.

2.3.4 ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS

A nível dos EE, os ensaios microbiológicos são efetuados antes de iniciar o estudo e na última semana, na amostra de 40°C, através contagem de bactérias mesófilas e de fungos e leveduras através de um método de sementeira em profundidade em meios nutritivos não seletivos, respetivamente TSA e SDA. Estes pretendem verificar se o produto foi comprometido por microrganismos no decorrer do ensaio e se o número de microrganismos existentes no produto não ultrapassa o limite estipulado.

Para além destes e dos indicados em 2.3.3, realizam-se ainda ensaios microbiológicos específicos para microrganismos convencionados através de um método de espalhamento à superfície em meios nutritivos seletivos (Cetrimida para *P. aeruginosa*, Baird Parker para *S. aureus*, MacConkey para *E. coli* e SDA para *C. albicans* e *A. brasiliensis*).

2.3.5 PROTOCOLOS DE ANÁLISE

Sendo uma empresa relativamente recente na área laboratorial, existe uma elevada quantidade de ensaios ainda não realizados ou protocolados, especialmente a nível dos parâmetros FQ dos testes de *performance*. Assim, tive a oportunidade de proceder à criação de diversos protocolos internos a nível da análise laboratorial de diversos produtos, dentro dos quais amostras de água, cosméticos e produtos de lide doméstica. Estes consistiam na

especificação do procedimento, materiais e reagentes necessários, e ainda o processo de análise dos resultados obtidos.

2.4. CONHECIMENTOS NA ÁREA DE CQ

O CQ é um dos principais serviços fornecidos pela PHL e é uma área que abrange ensaios que englobam conhecimentos essencialmente nas áreas de Química, Hidrologia e Microbiologia. O MICF confere conhecimentos necessários para realizar este tipo de ensaios, no entanto existem trabalhos inerentes para as quais não estamos preparados. Na PHL tive a oportunidade de trabalhar não só na análise dos produtos mas também a nível da sua certificação e na gestão de reagentes, amostras e materiais. Este foi um ponto forte do meu estágio devido à elevada aprendizagem sobre o funcionamento desta área da IF.

2.5. UTILIZAÇÃO DA FARMACOPEIA PORTUGUESA

A maior parte dos ensaios realizados no CQ da PHL, especialmente a nível de parâmetros FQ e de ensaios microbiológicos, são especificados na Farmacopeia Portuguesa. Assim sendo, aquando da necessidade de elaboração de reagentes ou de realização de ensaios com os quais não estava familiarizada, procedi a uma análise mais intensa da farmacopeia. Considero este contacto mais próximo um ponto forte já que me permitiu aprofundar o meu conhecimento sobre certos tipos de técnicas e reagentes assim como ganhar um maior à vontade na pesquisa e execução de metodologias e procedimentos.

2.6. ELEVADA DIVERSIDADE DE PRODUTOS

Sendo uma empresa em expansão, a PHL encontra-se a estabelecer contratos com diversas empresas de variadas áreas. Enquanto os EE são maioritariamente realizados em PCHC, os testes de *performance* são comumente pedidos para produtos de lide doméstica como, por exemplo, detergentes de lavar a roupa ou a louça.

Esta diversidade demonstrou-se bastante enriquecedora visto que ter permitido um contacto direto com ensaios com os quais possivelmente não teria contactado numa outra área, mais especificamente na análise dos parâmetros FQ, e por me ter obrigado a realizar pesquisa de protocolos e formulações para que obtivesse conhecimentos não só para realizar os referidos ensaios mas também para saber analisar os devidos resultados.

2.7. CONTEÚDO PROGRAMÁTICO DO MICF

Como referido em 2.3, a área do CQ da PHL engloba uma elevada diversidade de ensaios e análises. Considero que os cinco anos de curso me forneceram as bases a nível de Química,

Hidrologia e Microbiologia sendo que o estágio me conferiu a oportunidade de consolidar alguns dos conhecimentos adquiridos através da sua colocação em prática. Neste sentido, creio que as bases fornecidas pelo conteúdo programático do MICF foi uma das grandes vantagens do meu estágio visto me terem conferido os conhecimentos e competências necessárias para compreender e executar as tarefas que me eram solicitadas.

3. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

3.1. AVALIAÇÃO EM USO SIMULADO

No decorrer do estágio, houve um grande foco nos testes de *performance* em produtos químicos de lide doméstica. Embora tenha sido uma experiência altamente enriquecedora a nível de análise de parâmetros FQ (2.6), considero a avaliação em uso simulado destes produtos um ponto fraco pois é uma análise que não se insere no habitual campo de atuação de um farmacêutico. Para além deste facto, a elevada diversidade dos produtos a nível de formulação e função tornam esta avaliação um trabalho moroso pela necessidade de pesquisa prévia e da realização de ensaios por tentativa-erro impossibilitando, assim, o foco na vertente farmacêutica.

3.2. FRACA INTERAÇÃO COM A ÁREA DE ASSUNTOS REGULAMENTARES

A permanência na área de CQ no decorrer dos três meses de estágio confere uma vantagem competitiva futura pela especificidade de tarefas realizadas nesta área. No entanto, na minha opinião, constitui um fator altamente limitante pela impossibilidade de contacto com a área de assuntos regulamentares, que considero essencial no circuito do cosmético visto condicionar a entrada do produto no mercado. Assim sendo, penso que a oportunidade de interagir com a área e de obter competências base nesta teria sido vantajosa.

3.3. CURTO PERÍODO DE ESTÁGIO

Apesar de possibilitar a repetição de tarefas laboratoriais garantindo uma aprendizagem eficaz das mesmas, a duração do estágio impossibilitou a realização de certos ensaios que não foram requeridos no período em que estive na PHL. Para além disto, não permite um contacto efetivo com a realidade da IF visto ser uma área extremamente ampla. Embora tenha adquirido conhecimentos gerais da intervenção farmacêutica na área da consultoria, um estágio mais longo permitiria a aquisição de competências mais diversas, contactando com um maior número de ensaios assim como com outra área que não a do CQ, como referido em 3.2.

3.4. AUSÊNCIA DE PLANO DE ESTÁGIO

Um dos aspetos negativos que considero ter experienciado é a inexistência de um plano de estágio. No decorrer dos três meses, as tarefas iam-me sendo atribuídas consoante as necessidades do momento. Embora seja compreensível a dificuldade em criar um plano prévio que estipule os ensaios a realizar visto estes serem dependentes do pedido dos clientes, creio que a sua elaboração teria sido vantajosa no sentido de possibilitar uma aprendizagem gradual da realização de certos ensaios e do estabelecimento de prioridades e urgências.

4. OPORTUNIDADES (*OPPORTUNITIES*)

4.1. INDEPENDÊNCIA E RESPONSABILIDADES

Sendo os ensaios efetuados na PHL tão variados, considero que os conteúdos programáticos do MICF foram um alicerce extremamente importante para que conseguisse executar o meu trabalho de forma correta (2.7). O fornecimento de competências base a nível laboratorial auxiliou a que sentisse confiança nas tarefas que realizava levando a que adquirisse uma certa independência.

Inicialmente, as tarefas efetuadas eram supervisionadas por forma a aprender e consolidar os procedimentos efetuados. No entanto, no decorrer do estágio, foram-se sendo atribuídas diversas tarefas simultaneamente, sendo estas por mim geridas. Assim, tive a oportunidade de crescer como profissional visto possuir a liberdade e autonomia para gerir o tempo e as tarefas tendo, no entanto, o encargo de efetuar as devidas análises nos prazos estipulados.

4.2. DESENVOLVIMENTO DE NOVAS COMPETÊNCIAS

4.2.1. DESENVOLVIMENTO DE OUTRO IDIOMA

A maioria dos relatórios e certificados de análise executados na PHL são efetuados em inglês. Este facto obrigava à obtenção de bons conhecimentos da língua o que levou à necessidade de a desenvolver e praticar, e de aprender alguns termos técnicos. Esta foi então uma grande oportunidade de evolução pessoal e profissional visto o inglês ser um idioma utilizado a nível internacional e ser um requisito extremamente importante para a inserção no mercado de trabalho, especialmente na IF.

4.2.2. GESTÃO DE TEMPO

Como referido em 2.3, o CQ da PHL é responsável pela realização de uma elevada diversidade de ensaios, sendo que cada um tem os seus prazos de análise. Enquanto os EE requerem o processamento dos parâmetros FQ com uma medição inicial e posteriormente nas 4^a, 8^a e 12^a (medição final) semanas e a análise dos parâmetros microbiológicos no início

e final do ensaio durante o decorrer de três meses, o *Challenge Test* possui análises nos dias 0, 2, 7, 14 e 28 durante um mês. Estes ensaios já com datas estipuladas após a receção do produto associados à elevada quantidade de testes de *performance* com uma data final de estudo obrigava à existência de uma calendarização das tarefas a realizar. A necessidade de organização e preparação prévias dos ensaios e produtos criou uma grande oportunidade de progresso pessoal a nível de gestão de tempo.

4.2.3. CONHECIMENTOS BASE A NÍVEL LABORATORIAL

O curso de MICF possui no plano curricular uma diversidade de aulas práticas inseridas em várias unidades curriculares. Estas promovem a destreza e independência laboratorial no entanto a preparação prévia aos ensaios, especialmente a nível de reagentes e calibração de equipamentos, é comumente realizada pelos auxiliares e/ou professores. Na PHL tive oportunidade de adquirir diversos conhecimentos base neste sentido, especialmente através da elaboração de variados reagentes e da preparação de meios de cultura, e ainda da calibração e utilização de alguns equipamentos, em particular o medidor de pH e a autoclave respetivamente. Creio que esta aprendizagem, para além de melhorar as minhas competências profissionais para o futuro, me permitiu realizar um contacto mais profundo com a Farmacopeia Portuguesa (2.5) e ainda obter uma maior independência e autonomia a nível laboratorial (4.1).

4.3. FARMACÊUTICO COMO PROFISSIONAL MULTIFACETADO

O farmacêutico é um profissional de saúde com capacidade e habilitações para trabalhar não só na área do medicamento mas também com dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares e químicos existindo cada vez mais uma fuga destes profissionais da área de farmácia comunitária com inserção noutras como é o caso da IF.

A diversidade de conhecimentos que o farmacêutico possui em variadas áreas, como por exemplo Assuntos Regulamentares, Biologia, Química, Deontologia, entre outras, torna-o um profissional capaz de efetuar corretamente a sua atividade numa elevada panóplia de vertentes. Assim, o contacto com uma outra área, que não a do medicamento, forneceu-me a oportunidade de perceber a elevada preparação e capacidade de adaptação que o farmacêutico tem, conferindo uma perspetiva mais realista das possibilidades futuras de trabalho.

4.4. ÁREA NOVA E EM EXPANSÃO

A PHL é considerada uma empresa pioneira visto ser uma das primeiras empresas consultoras de PCHC e dispositivos médicos no nosso país. Assim, o estágio efetuado nesta

empresa foi uma oportunidade de me inserir num mercado de trabalho relativamente recente e à qual nem sempre temos acesso. Por sua vez, o contacto com profissionais competentes e experientes nesta vertente foi também uma oportunidade de me tornar uma futura profissional mais completa e mais preparada numa área que ainda se encontra em expansão e desenvolvimento a nível nacional.

5. AMEAÇAS (THREATS)

5.1. PROFISSIONAIS DE OUTRAS ÁREAS

No decorrer do estágio, fui acompanhada por uma outra estagiária do curso Técnico Superior Profissional em Análises Laboratoriais. Este facto, associado à pluralidade de habilitações da equipa da PHL, demonstrou-se uma ameaça visto demonstrar que as tarefas laboratoriais praticadas não são específicas para o farmacêutico, podendo ser exercidas por outros profissionais. A variedade de profissionais com competências para executar o nosso papel cria uma elevada competitividade ameaçando não só o meu estágio como o papel do farmacêutico na indústria da consultoria e da cosmética.

5.2. DEPENDÊNCIA DE EMPRESAS SUBCONTRATADAS

Os ensaios realizados aos produtos são sempre dependentes do pedido do cliente podendo existir ensaios para os quais a PHL não possui o equipamento necessário, por exemplo a determinação do teor em zeólitos de detergentes em pó. Nestes casos, a empresa procede à subcontratação desse ensaio a uma outra empresa. Sendo que estas por vezes não são nacionais, ocorre uma demora na obtenção de resultados atrasando o término da análise e, consequentemente, o envio dos certificados e relatórios ao cliente, o que põe em causa a gestão do trabalho a realizar.

5.3. INEXPERIÊNCIA NA PREPARAÇÃO DE ENSAIOS

Uma das principais lacunas existentes nas aulas práticas laboratoriais de MICF é a inexistência de ensino no que diz respeito à preparação prévia dos ensaios. Esta foi uma das principais dificuldades sentidas no estágio, principalmente na fase inicial. Embora me tenha dado uma grande oportunidade de aprendizagem, especialmente a nível da elaboração de reagentes (4.2.3), esta demonstrou-se também uma grande ameaça, especialmente a nível futuro, visto não possuímos conhecimentos para agirmos autonomamente na resolução de problemas relativos a equipamentos.

6. CONCLUSÃO

O facto de a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra permitir aos seus estudantes a realização de um estágio na área da IF é, só por si, uma vantagem em relação a outros cursos e faculdades visto conferir a possibilidade de um aumento de competências e experiência que a maioria dos restantes farmacêuticos não tem ao terminar o MICF.

O estágio na PHL permitiu-me desenvolver inúmeras capacidades, tanto pessoais como profissionais, que me serão vantajosas no futuro. No decorrer do mesmo consegui consciencializar-me do papel do farmacêutico na IF e desenvolver uma capacidade de adaptação e resposta a novos desafios, fatores que me ajudaram a compreender um pouco melhor todas as portas que o futuro como profissional de saúde pode compreender.

Passados três meses, sinto que aceitei um desafio no qual adquiri variadas competências e conhecimentos numa área que até então desconhecia, que alcancei uma maior confiança em mim própria e no meu trabalho, e que demonstrei as capacidades que um farmacêutico consegue ter e desenvolver.

Deixo um agradecimento a toda a equipa da PHL pela oportunidade, por me terem aceitado de braços abertos, por fornecerem as ferramentas necessárias a um crescimento a nível profissional e por confiarem em mim e no trabalho que desenvolvi no decorrer do estágio fazendo-me sentir útil, responsável e, acima de tudo, capaz. Gostaria de deixar um carinho especial à Laura por me ter acompanhado e ajudado em todo o processo, por puxar por mim e me obrigar a crescer e por me mostrar sempre um sorriso na cara e compreensão em momentos de maior apreensão. Obrigada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED – **Cosméticos**. *Infarmed* [Acedido a 22 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
2. **Pharmilab** [Acedido a 8 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.pharmilab.eu/>
3. **Instituto Pedro Nunes** [Acedido a 9 de abril de 2017]. Disponível em: <https://www.ipn.pt/ipn>
4. EUROPEAN COMISSION – **SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 9th revision, April 2016**. *European Comission* [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf
5. ANVISA – **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1^a Edição, 2004**. *Anvisa* [Acedido a 14 de abril de 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>

ANEXOS

TABELA I - ESQUEMATIZAÇÃO GERAL DOS EE

Tempo	5°C	25°C	40°C
Dia 1 (Tempo zero)		Ensaio inicial dos parâmetros FQ, teste de stress, ciclos e ensaio microbiológico	
Dia 28 (4ª semana)	Medição dos parâmetros FQ	Medição dos parâmetros FQ	Medição dos parâmetros FQ
Dia 56 (8ª semana)	Medição dos parâmetros FQ	Medição dos parâmetros FQ	Medição dos parâmetros FQ
Dia 84 (12ª semana)		Medição dos parâmetros FQ e ensaio microbiológico	Medição dos parâmetros FQ e ensaio microbiológico

FIGURA I - AMOSTRAS DO EE DO PRODUTO DE ID LABORATORIAL A1057



FIGURAS 2 E 3 – ALTERAÇÕES OBSERVADAS NA APARÊNCIA DE PRODUTOS EM EE

À esquerda, alteração da cor de uma amostra de um gel de banho armazenada em Window (produto à direita). À direita, separação de fases observada numa amostra de shampoo armazenado a 40°C (produto de ID laboratorial A0942).



PARTE III

POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE *GANODERMA LUCIDUM*

ORIENTADO POR PROF. DRA. LÍGIA MARIA RIBEIRO PIRES SALGUEIRO SILVA COUTO



RESUMO

O *Ganoderma lucidum* é um basidiomiceto também conhecido como “cogumelo da imortalidade” em países asiáticos, onde a sua utilização remonta a épocas prévias à Era Comum. Este cogumelo tem demonstrado inúmeras potencialidades medicinais atribuídas à elevada diversidade de substâncias ativas presentes no basidiocarpo, micélio e esporos, dentro dos quais se destacam os polissacáridos e os triterpenos. A presente monografia irá abordar quatro destas potencialidades, nomeadamente, as ações imunoestimulantes, antitumorais, antidiabéticas e dislipidémicas.

Quanto à estimulação do sistema imunitário salientam-se os polissacáridos, em particular os β -glucanos. Estes têm sido reportados em inúmeros ensaios *in vitro* e *in vivo* como capazes de promover a imunidade celular e humoral, assim como de estimular as células apresentadoras de antígenos e o sistema mononuclear fagocitário, principalmente através da sua capacidade de induzir a produção de citocinas.

A ação antitumoral deste cogumelo deve-se maioritariamente à presença de triterpenos. Apesar da ação imunoestimulante dos polissacáridos ser de elevada relevância no auxílio à terapêutica do indivíduo oncológico, os triterpenos têm demonstrado uma panóplia de propriedades antitumorais, nomeadamente através das suas ações citotóxicas, citostáticas, indução da apoptose e inibição da formação de metástases e da angiogénese.

Quanto à ação antidiabética, o *G. lucidum* tem demonstrado capacidades hipoglicemiantes e hiperinsulinémicas. Enquanto os polissacáridos têm sido reportados como reguladores de enzimas-chave do metabolismo da glucose e indutores da libertação de insulina, os triterpenos exibem capacidade de intervir nas enzimas aldose redutase e α -glicosidase. Existe ainda um proteoglicano que tem revelado propriedades inibitórias da Proteína Tirosina Fosfatase IB.

Relativamente à dislipidémia, o *G. lucidum* tem manifestado capacidade de promover ações essencialmente hipocolesterolémicas. Deste modo, os polissacáridos têm sido reportados como capazes de alterar a absorção intestinal do colesterol exógeno, enquanto os esteróis e derivados oxigenados do lanosterol reduzem a síntese hepática do colesterol endógeno.

Neste contexto, a presente monografia procede à revisão de literatura sobre os principais constituintes do *G. lucidum* e o seu papel na imunoestimulação bem como no auxílio à terapêutica de algumas das doenças mais relevantes do presente século, por forma a enfatizar as potencialidades medicinais deste cogumelo, assim como averiguar os mecanismos de ação pelos quais atua, e a possível toxicidade e efeitos secundários inerentes à sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: *Ganoderma lucidum*; polissacáridos; triterpenos; imunoestimulação; cancro; Diabetes *Mellitus*; dislipidémia; toxicidade.

ABSTRACT

Ganoderma lucidum is a basidiomycete mushroom also known as “the mushroom of immortality” in Asian countries, where its utilization can be traced back to times prior to the Common Era. This mushroom has demonstrated its countless medicinal potentialities attributed to the high diversity of active substances present in the basidiocarp, mycelia and spores, within which polysaccharides and triterpenes stand out. Herein, four of these potentialities, particularly its immunostimulant, antitumor, antidiabetic and dyslipidaemic actions are approached.

In terms of the immune system stimulation polysaccharides stand out, more specifically β -glucans. These have been reported in innumerable *in vitro* and *in vivo* studies as capable of promoting cellular and humoral immunity, as well as stimulating antigen presenting cells and phagocytic mononuclear system, mainly through its ability of promoting the production of cytokines.

The antitumor activity of this mushroom is predominantly credited to the presence of triterpenes. Despite the relevance of polysaccharides' immunostimulating activity in assisting the therapeutics of the oncological patient, triterpenes have shown a panoply of antitumor properties, specifically through cytotoxicity, cytostatic actions, apoptosis induction, and metastasis formation and angiogenesis inhibition.

Regarding the antidiabetic action of *G. lucidum*, hypoglycaemic and hyperinsulinemic capacities have been demonstrated. While polysaccharides have been reported as modulators of key enzymes in the glucose metabolism pathway and as insulin release inducers, triterpenes have evidenced the ability of intervening in the aldose reductase and α -glycosidase enzymes. There is also a proteoglycan that has expressed PTPIB inhibitory properties.

Lastly, concerning dyslipidaemia, *G. lucidum* has displayed the ability to promote essentially hypocholesterolemic actions. For that purpose, polysaccharides have been reported as capable of altering the intestinal absorption of exogenous cholesterol while sterols and oxygenated lanosterol derivatives lower the hepatic synthesis of endogenous cholesterol.

Within this context, a literature review upon *G. lucidum*'s major components and their role in immunostimulation along with the therapeutic aid on some of the most relevant illnesses of the current century shall be carried out, in order to emphasize the medicinal potentialities of this mushroom, as well as ascertain the mechanisms of action by which it operates and the possible toxicity and secondary effects inherent in its use.

KEYWORDS: *Ganoderma lucidum*; polysaccharides; triterpenes; immunostimulation; cancer; diabetes mellitus; dyslipidaemia; toxicity.

ABREVIATURAS

DC – Célula Dendrítica

DM – Diabetes *Mellitus*

ERK – Cinases Reguladas por Sinais Extracelulares

FYGL – Fudan-Yueyang-*G. lucidum*

GA – Ácido Ganodérico

HDL – Lipoproteínas de Densidade Alta

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HMG-CoA – β -hidroxil- β -metil-glutaril-coenzima A

IC₅₀ – Concentração Inibitória 50

IFN – Interferão

IL – Interleucina

JNK – Cinase c-Jun n-Terminal

LA – Ácido Lucidénico

LD₅₀ – Dose Letal 50

MAPK – Proteínas-Cinase Ativadas por Mitogenos

MMP – Metaloproteinases de Matriz

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

NF- κ B – Fator Nuclear *kappa* B

NK – *Natural Killer*

NO – Óxido Nítrico

PEPCK – Fosfoenolpiruvato Carboxicinase

PTPIB – Proteína Tirosina Fosfatase IB

TNF – Fator de Necrose Tumoral

uPa – Ativador de Plasminogénio do tipo Urocinase

I. INTRODUÇÃO

Desde o início da civilização que os produtos naturais, nomeadamente plantas e cogumelos, são utilizados na alimentação devido ao interesse nutricional que estes detêm, bem como na área da saúde¹. A maioria dos cogumelos é composto na sua preponderância por água, em cerca de 85-90%. Para além disso, possuem ainda proteínas, fibras, hidratos de carbono, lípidos e ainda algumas vitaminas e minerais como potássio, cálcio, fósforo, magnésio, selénio, ferro, zinco e cobre, conferindo-lhes para além de propriedades nutricionais também potencialidades medicinais^{2,3,4}.

Atualmente, o consumo dos cogumelos deve-se não só à sua textura, sabor e composição nutricional, como também ao seu interesse medicinal, sendo a sua larga utilização uma tradição em diversas culturas, face aos benefícios farmacológicos^{1,5}. Apesar do livro *Shen Non Ben Cao Jing*, o primeiro dedicado à descrição de plantas e seu valor medicinal, relatar os efeitos benéficos de mais de 20 fungos, estes apenas ganharam atenção a nível mundial aquando da descoberta da penicilina e da obtenção de antibióticos a partir desta⁵.

Na medicina oriental, os cogumelos são utilizados há milénios, em especial na Medicina Tradicional Chinesa (MTC). No entanto, a nível ocidental a sua popularidade apenas aumentou recentemente tendo em conta que, apesar dos desenvolvimentos tecnológicos, a população continua a procurar opções mais naturais e orgânicas que se comprovem eficazes^{3,6,7}.

A MTC baseia-se nas práticas medicinais ancestrais e envolve uma elevada gama de métodos que se distinguem da medicina convencional a nível da metodologia, filosofia e substâncias utilizadas, onde se incluem as plantas medicinais⁷. Na MTC, alguns dos cogumelos mais utilizados são o ling zhi (*Ganoderma lucidum*), o cordyceps (*Cordyceps ophioglossoids*), o zhu ling (*Grifola umbellata*) e o hoelen (*Wolfiporia cocos*)³.

Este trabalho tem como intuito apresentar uma análise fundamentada sobre um dos cogumelos mais utilizados na medicina oriental, o *Ganoderma lucidum*. Teve por base o tratamento de informação a nível de ensaios *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos e sobre as suas principais ações farmacológicas. Para um correto enquadramento e compreensão do tema, apresenta-se inicialmente uma introdução sobre cogumelos e sobre o *G. lucidum*, especificando as suas características e os seus principais constituintes farmacologicamente ativos.

2. GANODERMA LUCIDUM

Os cogumelos são organismos eucariotas semelhantes às plantas pela sua imobilidade, pelo facto de possuírem paredes celulares rígidas, apesar de quimicamente distintas, e por se reproduzirem através de esporos. Apesar disso, distinguem-se do reino *Plantae* pela inexistência de clorofila e de caules, folhas e raízes; pela utilização de glicogénio como produto primário de armazenamento em substituição do amido; pela baixa diferenciação das suas estruturas somáticas e pela sua heterotrofia, ou seja, incapacidade de produzir o próprio alimento⁸.

Os seres inseridos no reino *Fungi*, sendo heterotróficos, realizam a sua nutrição por absorção. Para tal, dá-se a libertação de enzimas por parte do micélio vegetativo, enzimas estas que digerem o substrato envolvente e catabolizam as moléculas insolúveis de grandes dimensões de maneira a possibilitar a sua absorção por passagem através da parede celular e membrana plasmática^{8,9}. O *Ganoderma lucidum*, a nível de nutrição, é um cogumelo saprófito, isto é, um decompositor que se alimenta de matéria morta, motivo pelo qual cresce em árvores de madeira dura em processo de deterioração, principalmente carvalhos, levando à putrefação da sua madeira de maneira a conseguir obter os nutrientes que necessita para sobreviver^{3,6,8}.

O *G. lucidum* é um fungo pertencente ao filo *Basidiomycota* e à classe *Basidiomycetes* e a morfologia destes cogumelos passa pela existência de um micélio de hifas septadas responsável pela nutrição do fungo, um pedúnculo ou estipe com um anel central encarregue do suporte da estrutura, e um chapéu ou píleo cuja superfície inferior incorpora estruturas radiadas, as lamelas, onde se localiza a camada fértil responsável pela produção dos esporos - o himénio⁹ (Figura 1).

2.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

O *Ganoderma lucidum* é um fungo basidiomiceto saprófito que se reproduz tanto pela via sexuada como pela via assexuada. A nível morfológico é um cogumelo de largas dimensões que ostenta uma textura amadeirada e exterior lustroso^{1,2}. O seu corpo frutífero é habitualmente escuro mas pode apresentar-se com diversas colorações, de laranja-avermelhado a negro, possuindo um pedúnculo esguio e definido que se une lateralmente ao píleo³. O seu nome, *lucidum*, provém da palavra latina *lucidus* que significa brilhante, referência ao seu corpo frutífero de aparência esculpida e envernizada^{2,3,6}.

Pertencente à família *Ganodermataceae*, este cogumelo é também conhecido como lingzhi na China, ou seja “erva de potência espiritual”, e como reishi ou manmentake no Japão, significando “cogumelo dos 10.000 anos”^{2,6}. Designado ainda como “cogumelo da

imortalidade”, crê-se que os imperadores japoneses e chineses veneravam o *G. lucidum*, preparando infusões deste cogumelo e da sua mistura com outros, com o intuito de alcançar vitalidade e uma vida longa, e que os antigos taoistas acreditavam que este fazia parte do “elixir da eterna juventude”⁶. Este facto, associado à referência ao reishi no livro *Shen Non Ben Cao Jing* comprova o seu reconhecimento como um cogumelo com propriedades medicinais e como símbolo de boa sorte, saúde, longevidade e imortalidade há mais de 2000 anos^{2,6}.

Embora a sua utilização em países asiáticos remonte à época prévia à Era Comum, no mundo ocidental o seu uso medicinal apenas aumentou recentemente devido ao crescente número de ensaios realizados, que evidenciaram a sua potencialidade como fonte de substâncias bioativas⁶. Atualmente, o *G. lucidum* é maioritariamente consumido como suplemento alimentar, sob a forma de infusão, pó e cápsulas, sendo estes produzidos a partir da biomassa ou extratos de diversas partes do cogumelo, predominantemente o corpo de frutificação e o píleo ou “chapéu”^{1,2}.

Os efeitos farmacológicos do *G. lucidum* são diversos e incluem ações imunomoduladoras, antitumorais, antidiabéticas, hipoglicemiantes, dislipidémicas, anti-ateroscleróticas, anti-inflamatórias, anti-alérgicas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antivirais, analgésicas, antibacterianas, e anti-ulcerosas, entre outras^{3,4,5,6,10,11,12} sendo que algumas destas, como a anti-inflamatória e antioxidante, são essencialmente devido à ação imunomoduladora. A diversidade de efeitos farmacológicos é derivada da existência de um elevado número de substâncias ativas.

2.2. CONSTITUINTES ATIVOS

O *G. lucidum* possui uma variedade de constituintes ativos presentes no basidiocarpo, micélio e esporos, nomeadamente polissacáridos de elevado peso molecular; triterpenos, principalmente os derivados dos ácidos ganodéricos; glicoproteínas; esteroides; aminoácidos; proteínas; ácidos gordos insaturados e sais minerais^{6,13}, sendo que os triterpenos e os polissacáridos são os principais constituintes fisiologicamente ativos^{2,10,13,14,15,16}. A sua composição a nível qualitativo e quantitativo poderá variar consoante a origem do cogumelo, o processo de extração usado e as condições de cultivo^{6,15,17}.

2.2.1. POLISSACÁRIDOS

Os polissacáridos, ou poli-holósidos, são moléculas de cadeia longa e de elevado peso molecular constituídas por dez ou mais moléculas de açúcar, também designadas por oses, unidas por ligações glicosídicas¹⁴.

O *G. lucidum* detém diversos polissacáridos presentes no corpo frutífero, esporos e micélio^{2,4,6,10}, que possuem um elevado peso molecular que se encontra entre 4×10^5 e 1×10^6 Da^{6,13,14}. Apesar de terem como componente principal a glucose, os polissacáridos do *G. lucidum* são heteropolímeros que contêm ainda vestígios de xilose, manose, galactose e frutose^{2,4,13,14}.

Trata-se de uma classe de compostos estruturalmente diversos, associada a uma elevada diversidade de efeitos farmacológicos, estando predominantemente relacionados a ações imunoestimulantes e antitumorais^{2,3,4,10,13}. Estes efeitos devem-se principalmente à presença de β -D-glucanos, um dos principais polissacáridos, em conjunto com as glicoproteínas, os glicopéptidos e os heteropolissacáridos⁴. Os β -D-glucanos são polissacáridos constituídos por monómeros de D-glucose unidos por ligações β glicosídicas que possuem um esqueleto linear de β -(1-3)-D-glucopiranosil comumente com substituições ramificadas em C₆ (Figura 2)^{3,6}.

O cogumelo possui ainda na sua constituição uma matriz de quitina. Este polissacárido é indigestível pelo organismo humano e é parcialmente responsável pela sua dureza física^{2,14}.

2.2.2. TRITERPENOS

Os terpenos são metabolitos secundários produzidos por seres eucariotas e procariotas, cujo esqueleto é constituído por unidades de isopreno C₅². Os triterpenos são um subtipo de terpenos, normalmente com um esqueleto básico de 30 carbonos distribuídos por seis unidades de isopreno em cadeias lineares ou cíclicas^{2,13,14}. Geralmente são produzidos a nível do crescimento e desenvolvimento naturais de plantas e fungos através da ciclização do esqualeno e são associados a efeitos anti-inflamatórios, antitumorais e dislipidémicos^{2,4,11,13}.

Até aos dias de hoje, inúmeros triterpenos foram identificados no *G. lucidum* considerando-se que cerca de cinquenta sejam novos e únicos neste cogumelo^{2,6,10,11,17}. No entanto, a quantidade destes compostos varia consoante as diferentes partes do cogumelo e o seu estágio de desenvolvimento sendo que normalmente a sua concentração é superior em partes mais externas e amadurecidas^{2,5,6,10}.

O *G. lucidum* possui uma elevada quantidade e diversidade de triterpenos. A maioria destes compostos apresenta-se sob a forma de ácidos ganodéricos (GAs), triterpenos altamente oxidáveis com quatro unidades cíclicas de isopreno (Figura 3), ou como ácido lucidénico (LA) (Figura 4)^{2,4,5,6}. Todavia, foram ainda identificados outros triterpenos como o ganoderal, ganoderol, ácido ganodérmico, ácido ganoderénico e o ácido ganolucídico^{2,10}. A estrutura química base de todos os triterpenos tem por base a do lanostano, um metabolito do lanosterol^{2,11}, apresentando uma estrutura tipicamente tetracíclica, como é visível na Figura 5.

3. POTENCIALIDADES MEDICINAIS DE *GANODERMA LUCIDUM*

3.1. SISTEMA IMUNITÁRIO

3.1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O sistema imunitário é uma rede celular, tecidual e de órgãos extremamente complexo que existe com o intuito de defender o organismo contra invasores como bactérias, vírus e parasitas. Para esse fim, é capaz de reconhecer milhões de invasores e adequar a resposta imunitária de modo a eliminá-los. Isto apenas é possível devido ao dinamismo e organização deste sistema, o que permite uma elevada comunicação entre as células que dele fazem parte, como os linfócitos, as células dendríticas (DC) e os fagócitos. Estas, ao serem estimuladas, iniciam cascatas de sinalização que induzem a formação de substâncias capazes de convocar e regular o comportamento do sistema imune em resposta às células invasoras¹⁸.

Dentro do grupo dos linfócitos, existem três grupos de células: os linfócitos B, os linfócitos T e as células *Natural Killer* (NK). Os linfócitos B possuem um papel na imunidade adaptativa humoral, produzindo anticorpos contra antígenos e atuando como células apresentadoras de antígenos. Após a interação com um antígeno, o linfócito B fica programado para produzir apenas o respetivo anticorpo específico, tornando-se uma célula B de memória^{18,19}. Já os linfócitos T fazem parte da imunidade adaptativa celular e distinguem-se pela presença de recetores especializados que detetam antígenos, ou seus fragmentos, nas superfícies de células infectadas ou cancerígenas. Os linfócitos T dividem-se em duas classes: os linfócitos T *helper* ou auxiliares, que coordenam a resposta imune por estimulação da produção de anticorpos, ativação dos fagócitos ou indução de mais linfócitos T; e os linfócitos T *killer* ou citotóxicos, que procedem ao ataque direto das células que possuem moléculas estranhas ou anormais na sua superfície^{18,19}. Por último, as células NK fazem parte da imunidade inata e conseguem atacar as células sem sensibilização prévia por antígenos. Estas reconhecem as células que apresentem Complexo *Major* de Histocompatibilidade e, caso este esteja ausente, a célula NK adere à célula libertando os seus grânulos, nos quais existem substâncias químicas que penetram na célula e a destroem^{18,19,20}.

Relativamente às DCs, estas são células apresentadoras de antígenos profissionais visto recolherem antígenos de patogénicos e células do organismo e, posteriormente, apresentarem-nos às células T *naive* no nódulo linfático. As DCs são ativadas na presença de mediadores pró-inflamatórios, como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), as interleucinas (IL)-1 β e -6 e a prostaglandina E₂ ou produtos microbianos, levando a alterações de maturação como o aumento da expressão de Complexos *Major* de Histocompatibilidade tipo II e de moléculas co-estimulatórias como os CD e, ainda, a produção de citocinas e quimiocinas.

Quando maduras, as DCs conseguem induzir a morte celular e estimular a proliferação de células NK e de linfócitos T^{19,20,21,22}.

Por fim, os fagócitos são células que conseguem realizar a fagocitose, ou seja, a ingestão e digestão, de partículas e células invasoras. Dentro dos fagócitos salientam-se os macrófagos, células especializadas originárias dos monócitos, que se localizam preferencialmente na periferia de possíveis locais de entrada de patógenos. Os macrófagos são capazes de sair da circulação seguindo agentes quimiotáticos e, quando ativados, libertam substâncias que estimulam outras células do sistema imune, como as citocinas pró-inflamatórias^{18,19,20,23}.

Porém, todas células referidas apenas se coordenam entre si devido à existência de citocinas, proteínas de sinalização que controlam a homeostase através da indução da diferenciação, proliferação e apoptose celulares e de quimiocinas, citocinas que são libertadas com o intuito de invocar as células do sistema imunitário ao local^{12,18}. Dentro das citocinas evidenciam-se as IL, envolvidas na indução ou supressão do sistema imune, o TNF- α , molécula pró-inflamatória e pró-apoptótica produzida por macrófagos e linfócitos T, e o Interferon- γ (IFN- γ), produzido pelas células NK e por linfócitos T, com o intuito de aumentar as funções destas mesmas células e estimular a expressão dos antígenos de superfície dos Complexos Major de Histocompatibilidade^{12,18}.

3.1.2. AÇÃO IMUNOESTIMULANTE

Os imunoestimulantes são produtos que melhoram e incitam o funcionamento do sistema imunitário, e que se espera que promovam a saúde do consumidor no nível de resistência a células desconhecidas ou malignas², motivo pelo qual a imunoterapia é uma estratégia amplamente utilizada em oncologia¹⁹. O *G. lucidum* é um cogumelo com propriedades imunoestimulantes, sendo os polissacáridos os principais responsáveis por esta ação^{4,12,24,25,26}. Estes compostos apresentam-se usualmente sob a forma de β -glucanos, julgando-se que os polissacáridos mais imunoestimulantes são os β -1,3-D e β -1,6-D-glucanos solúveis em água¹⁰.

O *G. lucidum* parece ligar-se à superfície dos leucócitos levando à estimulação de células apresentadoras de antígenos, do sistema mononuclear fagocitário e das imunidades humoral e celular. Esta estimulação ocorre devido ao aumento da proliferação e maturação de linfócitos B, linfócitos T, DCs, células NK e macrófagos^{4,6,20,24,25,27}. Vários ensaios revelaram que a utilização de extratos de *G. lucidum* estimulam a proliferação celular do baço, a atividade fagocítica dos macrófagos, a atividade das células NK e ainda dos linfócitos T, com consequente aumento da síntese de citocinas como a IL-6 e o IFN- γ ^{6,12,28}.

Sendo os polissacáridos os principais responsáveis por estas ações, os extratos mais analisados são os aquosos, que demonstraram aumentar a quantidade e citotoxicidade das células NK esplénicas e a expressão das citocinas IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 e TNF- α ^{2,4,6,19,20,25}. Apesar de demonstrarem uma constante estimulação do sistema imunitário, os resultados destes ensaios nem sempre são concordantes, podendo variar consoante a parte do cogumelo utilizada para a extração. Enquanto os extratos aquosos dos esporos demonstraram uma diminuição *in vitro* e *in vivo* da libertação de histamina e uma ativação dos macrófagos com indução da produção de IL-2 e TNF- α , os do corpo frutífero mostraram estimulação *in vitro* da produção de outras citocinas (IL-1 β , IL-6, IFN- γ e TNF- α) por ativação de macrófagos e linfócitos T. Por outro lado, os do micélio demonstraram aumentar a fosforilação das Proteínas-Cinases Ativada por Mitogenos (MAPK), a expressão do mRNA da perforina e granulinsina pelas células NK com aumento da libertação de proteínas pró-apoptóticas^{2,6, 12,21,24,26}.

Os polissacáridos têm demonstrado aptidão para estimular a maturação das DCs e sua resposta imune, induzir a proliferação de linfócitos, promover a formação de anticorpos e a libertação e expressão de diversas citocinas e, além disso, estimular a fagocitose por neutrófilos e macrófagos^{4,19,20,21,24,25,26,27,28}.

O GLIS, um proteoglicano isolado do corpo frutífero, mostrou capacidade de incitar a expressão de CD25, um marcador de ativação dos linfócitos, e CD71, um marcador de proliferação, induzindo a diferenciação, proliferação e expressão de linfócitos B, facto que promove o aumento da secreção de imunoglobulinas^{4,19,20}. Para além destas ações, o GLIS provocou ainda um aumento da quantidade de NO e de citocinas, em particular as IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ , levando a crer que este composto também induz a citotoxicidade dos macrófagos^{4,19}.

Por sua vez, o GanoPoly[®] (Figura 6), um extrato aquoso com elevada quantidade de polissacáridos, demonstrou competência para induzir a atividade das células NK e a citotoxicidade dos linfócitos T citotóxicos, tendo apresentado estimulação da expressão de CD3, CD4 e CD8 e de citocinas como a IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ ^{2,4,19,29}. Num ensaio clínico, 134 pessoas com diferentes tipos de cancro em estágio avançado foram suplementadas com GanoPoly[®], com uma toma oral diária de 1800mg durante 12 semanas tendo demonstrado um aumento da imunidade celular, mais especificamente da atividade das células NK e da concentração plasmática de IL-2, IL-6 e IFN- γ , em 80% dos indivíduos². Posteriormente, o mesmo protocolo foi seguido com 68 indivíduos com cancro do pulmão, no qual se verificou um aumento do *ratio* CD4/CD8 e da quantidade de linfócitos T total e de células NK². O GanoPoly[®] foi ainda alvo de estudo em 30 pessoas com cancro em estágio 4, numa dosagem

de 1800mg 3id, resultando num aumento da concentração plasmática de certas citocinas incluindo IL-2, IL-6 e IFN- γ , e elevando ainda a quantidade de células NK e de fitohemaglutinina, uma proteína que estimula inespecificamente a proliferação de linfócitos T ²⁵.

A nível de β -glucanos, têm existido diversos estudos que comprovam a sua potencialidade imunomoduladora e nos quais se tem verificado a sua capacidade de estimular os macrófagos de murganhos e humanos, de induzir a síntese de citocinas e de promover a ativação do fator nuclear *kappa* B (NF-kB) ^{2,6,12,25,28}. O PS-G, um β -(1 \rightarrow 6)-D-glucano ramificado, foi utilizado para investigar os efeitos da componente polissacárida do *G. lucidum* em DCs diferenciadas a partir de monócitos, tendo-se comprovado a capacidade de induzir a expressão de CD40, CD54, CD80, CD83, CD86 e do antígeno leucocitário humano. O tratamento com este polissacárido estimulou também a produção de IL-12p70, p40 e IL-10, a expressão do mRNA de IL-12p35, p40 e IL-10 e a capacidade estimulatória dos linfócitos T, promovendo a libertação de IFN- γ e IL-10. Estudos posteriores demonstraram que o PS-G era capaz de estimular o inibidor do kB, a atividade do NF-kB e a fosforilação da p38 MAPK, levando a crer que estes serão os mecanismos pelos quais o composto induz a ativação e maturação das DCs humanas ²⁰.

Por sua vez, o F3, um β -(1 \rightarrow 3)-D-glucano com uma fucose terminal por ligações α -1,2-fucosídicas, demonstrou a sua utilidade na estimulação da imunidade a longo prazo. Este polissacárido induziu a expressão de CD40, CD54, CD80, CD83, CD86, do antígeno leucocitário humano, e ainda de linfócitos T CD4, CD8 e de reguladores do baço, promovendo também a libertação de anticorpos IgG. Para além destas ações, o F3 estimulou ainda as cascatas proteína C cinase e p38 MAPK levando a um aumento da concentração de citocinas inflamatórias (IL-1 α , -1 β e TNF- α), Th1 (IL-12p40, -12p70 e IFN- γ), Th2 (IL-6 e -10), Th1/Th2 (IL-3), quimiocinas (IL-8) e da IL-7. O conjunto destas alterações levam a que F3 seja capaz de estimular a maturação de DCs e aumentar a quantidade de células esplénicas (linfócitos B e T, DC e NK), induzir a proliferação *in vivo* de linfócitos B e a sua expressão *in vitro*, estimular a atividade de macrófagos e linfócitos T e promover a migração e atividade fagocítica dos neutrófilos ^{20,22}.

Para além dos ensaios clínicos realizados com o GanoPoly[®], já referidos anteriormente, alguns outros foram realizados em polissacáridos no sentido de comprovar a ação do *G. lucidum* na estimulação do sistema imunitário e verificar o papel destes constituintes. Num destes ensaios, indivíduos com cancro coloretal procederam à toma de 5.4g/dia de polissacáridos tendo demonstrado um aumento de CD3, CD4, CD8 e CD56, um incremento da concentração plasmática de IL-2, -6 e IFN- γ , elevada atividade das NK e redução dos níveis plasmáticos de IL-1 e TNF- α ⁴.

Para estabelecer uma base científica que corrobore a utilidade do *G. lucidum* na imunoestimulação é então necessário realizar mais ensaios clínicos que comprovem o benefício fornecido por este e ainda desvendar os mecanismos pelos quais os constituintes atuam. No entanto, os produtos comercializados para este efeito são diversos, como por exemplo o Reishi-Plus e o Reishi-MRL, produtos imunoestimulantes cuja utilização pode ser benéfica em caso de cancro, inflamação e dislipidemia, e o Dr. Rei, um xarope indicado para estimular o sistema imunitário, especialmente em caso de alergias, e na melhoria da qualidade do sono, sendo referido que pode ser usado em crianças a partir dos 3 anos (Figura 7) ^{31,32,33}.

3.2. CANCRO

3.2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O cancro é uma doença caracterizada pelo crescimento e propagação incontrolados de células^{34,35}. Normalmente, as células possuem um ciclo autorregulado no qual crescem e se dividem consoante a necessidade do organismo assumindo-se que quando envelhecem ou se danificam, as células sofrem processos apoptóticos e são substituídas^{24,35}. Na doença oncológica este equilíbrio não existe, apresentando-se o ciclo celular desregulado pelo que as células sobrevivem por muito aberrantes, antigas ou danificadas que estejam e a formação de novas células não cessa²⁴. Este ciclo constante e contínuo de divisões e crescimento celulares sem diferenciação levam então à formação de tumores³⁵.

Atualmente, o cancro é uma das principais causas de morte relacionadas a uma patologia e é considerado um problema de saúde mundial, visto a sua incidência e consequente taxa de mortalidade não terem apresentado melhorias significativas na última década^{17,29}.

Até aos dias de hoje, o tratamento do cancro passa pela realização de cirurgia, imunoterapia, quimioterapia e radioterapia, revelando-se estes dois últimos os métodos mais utilizados. O objetivo do tratamento com estes é induzir a morte ou o enfraquecimento das células tumorais sendo que, para tal, se recorre geralmente à utilização de radiação ou químicos²⁹.

As terapêuticas convencionais, apesar de serem as mais eficazes de momento, apresentam desvantagens significativas como a margem terapêutica estreita, a possibilidade de desenvolvimento de resistência aos fármacos e o elevado número de efeitos secundários tóxicos^{24,29}, desvantagens estas que têm levado a um incremento da utilização de terapias complementares, onde se inclui o uso de produtos naturais¹⁵. A utilização destes produtos tem como objetivo prevenir a evolução da doença ou tentar minimizar a sua toxicidade e efeitos adversos^{24,29,36}. A utilização de produtos de saúde à base de plantas e cogumelos tem aumentado em doentes oncológicos, onde se inclui uso do *G. lucidum*^{24,25,36}.

3.2.2. AÇÃO ANTITUMORAL

O *G. lucidum* é um cogumelo que tem sido alvo de diversos ensaios, principalmente *in vitro* e *in vivo*, e nos quais tem demonstrado potencialidade antitumoral levantando a possibilidade de que poderá ser utilizado como terapêutica complementar em oncologia ²⁴. A atividade antitumoral deste cogumelo é promissora e pode ser atribuída a diversos mecanismos, para além do seu potencial imunestimulante como já referido previamente. Diversos estudos sugerem que os triterpenos possuem uma ação antitumoral, atuando principalmente por três mecanismos: citotoxicidade, citostaticidade e indução da apoptose, enquanto os polissacáridos devem a sua ação antitumoral maioritariamente à sua capacidade imunestimulante ^{4,6,10,17,24,25,37,38,39}. As ações antimetastática e antiangiogénica, apesar de antitumorais, irão ser exploradas em subcapítulos próprios, pelo que este subcapítulo irá apenas abordar os efeitos citotóxicos, citostáticos e indutores de apoptose.

Uma substância citotóxica é tóxica para as células possuindo a capacidade de gerar danos no DNA e induzir a morte celular por apoptose ou autofagia ²⁴. Foram identificados diversos ácidos ganodéricos capazes de induzir citotoxicidade, nomeadamente o GA-Jc na leucemia, os GA-Mc, -Mk, -Mf e -S nos cancros do pulmão e cervical, o GA-T e seus derivados no cancro cervical e no hepatoma, o Ga-E no hepatoma humano e na leucemia em ratos, os GA-A, -C1 e -θ no cancro do pulmão e os GA-U, -V, -W, -X e -Y no hepatoma ^{4,6,10,17,24}. Para além destes, existem outros triterpenos com potencial citotóxico como os LA-A e -N no hepatoma e leucemia, o LA-α no cancro do pulmão, o ganodermanontriol na leucemia, o ácido ganoderénico D nos cancros cervical, do colon e do pulmão, e o ganoderiol F nos cancros da mama, cervical e leucemia ^{4,17,24,38}. Recentemente foram ainda descobertos seis triterpenos oxigenados isolados dos esporos capazes de induzir citotoxicidade *in vitro* no cancro do pulmão e no sarcoma, e três lucialdeídos, A, B e C, extraídos do corpo frutífero cuja ação citotóxica ocorre no cancro da mama e no sarcoma ^{10,17,24,25}.

Por sua vez, uma substância citostática possui a capacidade de induzir a paragem do ciclo celular, impedindo a rápida proliferação das células cancerígenas ²⁴. Normalmente o ciclo celular é controlado pelos ciclinas e cinases delas dependentes, sendo que a inibição deste é induzida pelas famílias de genes Cip/kip, que realiza a paragem na fase G1, e INK4/ARF, que inclui os genes p16^{INK4} e p19ARF, portanto qualquer falha que estes sistemas apresentem poderá levar à formação de neoplasias ^{4,24}. De triterpenos, apenas ácidos ganodéricos foram identificados como citostáticos até ao momento, no entanto os mecanismos pelo qual atuam são ainda desconhecidos. Em estudos no carcinoma cervical destacam-se os GA-S, -Mf e -D que induzem a paragem do ciclo celular nas fases G1, S1 e na transição G2/M, respetivamente

^{4,17,24}. Por sua vez no cancro do pulmão salienta-se o GA-T e no cancro da mama o GA-DM, ambos incitando a interrupção do ciclo celular na fase G1 ^{4,24}.

O último dos principais mecanismos antitumorais dos triterpenos é a indução da apoptose. Esta é uma forma de morte celular programada designada para eliminar células indesejáveis ou danificadas e que ocorre habitualmente por ação das caspases, uma família de cisteína-proteases ^{40,41,42}. As caspases executoras, como a caspase-3, são as responsáveis pelo processo apoptótico e podem ser ativadas por quatro mecanismos: a libertação da granzima B por linfócitos T citotóxicos; a ativação de proteínas adaptadoras com domínios da morte; a ligação do citocromo c mitocondrial ao fator ativador de proteases pró-apoptótico estimulando caspases desencadeantes, como a caspase-9; e a acumulação de p53 aquando erros no DNA que não são reparados ^{40,42}. Todos estes mecanismos convergem na designada via de execução, na qual a caspase-3 é clivada, de modo a ser ativada, levando a alterações morfológicas que conduzem à formação de corpos apoptóticos ^{40,42}. Contudo, existem mecanismos reguladores da apoptose sendo um deles realizado pelos membros da família Bcl-2 que podem induzir a apoptose, como a Bax e a Bad, ou inibi-la, como a Bcl-2 propriamente dita e a Bcl-xL ⁴⁰.

Diversos ácidos ganodéricos têm demonstrado propriedades pró-apoptóticas. O GA-A mostrou capacidade indutiva da Bax e estimulação das caspases-3 e 9 no linfoma, assim como os GA-Mf e -S no carcinoma cervical ^{17,24,39}. O GA-T, para além destes mecanismos, mostrou-se capaz de aumentar a quantidade de citocromo c citosólico nos carcinomas cervical e pulmonar e, por sua vez, o GA-DM manifestou aumento não só do citocromo c, como também de fator ativador de proteases pró-apoptótico no melanoma ^{2,4,17,24,39}. Já o GA-Me revelou capacidade de induzir o p53 e as caspases 3 e 9 e também de inibir a Bcl-2 no cancro cervical ³⁹ enquanto o GA-X evidenciou inibição das topoisomerasas levando à inexistência da quebra de cadeias superenroladas aquando da replicação, processo que aumenta os danos no DNA e consequentemente o p53 ^{17,24,39,43}.

Embora a sua ação antitumoral esteja principalmente ligada à sua capacidade imunoestimulante, os polissacáridos têm inclusive revelado algumas capacidades citotóxicas, citostáticas e pro-apoptóticas. Apesar dos seus efeitos ainda não se encontrarem largamente estudados, existem porém alguns estudos *in vitro* e *in vivo* realizados com o intuito de encontrar os mecanismos pelos quais atuam, comprovando a capacidade de diminuir o crescimento tumoral *in vivo* no sarcoma e na leucemia, reduzir a viabilidade e a migração celulares das células cancerígenas e minimizar a sua proliferação ^{4,19,24,25,41,44,45}.

Os polissacáridos mostraram propensão para estimular os linfócitos T citotóxicos, atividade confirmada pelo aumento da expressão proteica da granzima B e pelo incremento da expressão do mRNA desta e do IFN- γ , factos que levam a crer que estes são os compostos

responsáveis pelo mecanismo de citotoxicidade^{19,25}. Para além disso, os polissacáridos mostraram ainda atuar na via de sinalização das MAPK, via que envolve principalmente as Cinases Reguladas por Sinais Extracelulares (ERK) que regulam a proliferação e diferenciação, a Cinase c-Jun n-Terminal (JNK) que auxilia o controlo do ciclo apoptótico e a p38 MAPK que influencia as transições G1/S e G2/M do ciclo celular, levando, portanto, às suas ações citostática e indutora de apoptose^{41,44}.

Ensaio *in vitro* realizados em células leucémicas e do carcinoma do cólon demonstraram uma diminuição da expressão da Bcl-2, a qual poderia ser causada por um decréscimo da fosforilação das ERK1/2. Este verificou-se nas células expostas a polissacáridos ao contrário do que ocorre nas células leucémicas normais, demonstrando que os polissacáridos inibem a expressão das ERK^{41,44}. Conjuntamente verificou-se a existência de c-jun fosforilada, uma ação realizada tanto pela ERK como pela JNK, o que, estando a primeira via inibida pelos polissacáridos, indica que a JNK está ativada. Embora não se tenha verificado um aumento da expressão da JNK, ocorreu um aumento da sua fosforilação levando a uma indução da proteína Bax o que, associado à inibição da Bcl-2, leva à quebra e consequente ativação das caspases e posteriormente à apoptose^{19,41,44,45}, comprovada por microscopia em células HCT-116 no qual se verificou alterações morfológicas características do processo apoptótico, como por exemplo a formação de corpos apoptóticos, a forma celular irregular e a baixa densidade das vilosidades^{41,45}. Para além destes mecanismos apoptóticos, presenciou-se um aumento da caspase-8, uma caspase executora, e da Fas^{41,44,45}. Outro estudo mostrou que uma dosagem de 10mg/ml de polissacáridos induzia um colapso membranar da célula levando à sua morte^{41,45}. Verificou-se, igualmente, um aumento do número de células na fase G0/G1 do ciclo celular, facto que indica uma diminuição da transição G1/S. Esta transição é controlada pela ciclina D1, proteína que é regulada pela ERK e inibida pela p38 MAPK. A baixa quantidade de ciclina D1 associada à elevação de c-myc levam a crer que a via p38 MAPK é estimulada pelos polissacáridos^{19,25,44}. Esta via, para além de reduzir a concentração de ciclina D1 levando a uma ação citostática, induz a expressão do TNF- α . Por conseguinte, pode supor-se que os polissacáridos ativam a p38 MAPK levando a inibição do ciclo celular e à promoção da apoptose⁴⁴.

Um ensaio *in vitro* realizado com um polissacárido peptídeo revelou a sua capacidade de induzir a Bax e inibir a Bcl-2 em Células Endoteliais de Veia Umbilical Humana². Um outro ensaio *in vitro*, usando GanoPoly[®], um extrato aquoso rico em polissacáridos já patenteado, demonstrou que este conseguia induzir a apoptose e provocar citotoxicidade em diversos cancros numa dosagem de 10mg/ml^{19,29}. Este mesmo composto nas dosagens de 20, 50 e 100mg/kg demonstrou *in vivo* que induzia a diminuição do peso tumoral do sarcoma em 32.3,

48.2 e 84.9%, respectivamente ²⁹. Para além destes, existe ainda um ensaio realizado com a injeção intraperitoneal de uma fração polissacárida do corpo frutífero durante 10 dias no qual esta induziu uma diminuição do crescimento do sarcoma transplantado em ratinhos em cerca de 95-98% ².

Os estudos realizados ao *G. lucidum*, no entanto, nem sempre se prendem aos seus constituintes específicos mas a extratos do cogumelo. Estes têm sido alvo de estudos, os quais demonstraram uma elevada potencialidade antitumoral através de propriedades citotóxicas, citostáticas, da diminuição da proliferação celular e do crescimento tumoral e da estimulação do sistema imune ^{4,17,24,25,37,39}. Por exemplo, o ReishiMax GLp™, um extrato imunoestimulante do corpo frutífero e esporos de *G. lucidum* que consiste em 13% polissacáridos, 6% triterpenos e 1% esporos fissurados e que é comercializado sob a forma de cápsulas (Figura 8), foi analisado *in vitro* e *in vivo*. Estes ensaios demonstraram capacidade de desregular a expressão de genes da via PI3K/Akt/mTOR, via intracelular que modera o ciclo celular e que quando se sobre-expressa reduz a apoptose e permite a proliferação tumoral. O ReishiMax GLp™ também realizou a supressão da via de sinalização Akt/NF-kB, que regula a ação da ciclina D1, e a redução da quantidade do complexo eIF4E, um composto que estimula a invasão celular e a formação de metástases. Estas alterações conduzem à indução da apoptose e da paragem do ciclo celular e à redução da viabilidade e capacidade de invasão tumorais ^{17,37,43}.

Enquanto os triterpenos são normalmente extraídos através da utilização de metanol, etanol, acetona, clorofórmio e éter, apresentando-se normalmente em extratos alcoólicos, os polissacáridos são vulgarmente extraídos com água quente e com posterior precipitação com metanol ou etanol, sendo frequentes em extratos aquosos ^{2,25}.

A nível de extratos alcoólicos, um extrato etanólico do corpo frutífero demonstrou capacidade de diminuir a expressão do fator de transcrição NF-kB e de modificar a ação de genes relevantes no processo apoptótico levando, conseqüentemente, à alteração da expressão de proteínas anti e pró-apoptóticas, nomeadamente a diminuição da Bcl-2 e o aumento da Bax ⁴. Por sua vez, um extrato metanólico enriquecido em triterpenos causou a diminuição da proliferação celular por ações apoptóticas e citostáticas, mostrando-se capaz de estimular a morte celular por três vias: a inibição da via do p38 MAPK levando à regulação positiva dos marcadores de autofagia, beclina-I e LC3-II, e aumentando do número de vacúolos de autofagia; por estimulação da apoptose através da indução da expressão das caspases-3, -7 e -9, da Bax e da Poli(ADP-Ribose) Polimerase, uma proteína envolvida em processos celulares como a morte programada e a reparação do DNA; e por diminuição da ação das telomerasas e topoisomerasas aumentando os danos no DNA e desencadeando mecanismos apoptóticos nas células cancerígenas ^{17,43}. A nível de características citostáticas, a

ação deste extrato metanólico varia na fase do ciclo na qual atuam consoante a sua concentração, sendo que se verifica paragem nas fases G1 e G2/M devido à diminuição das ciclinas D1 e B1 respetivamente ¹⁷.

Já os extratos aquosos têm demonstrado capacidade de inibir a formação e proliferação de tumores, estimular a citotoxicidade das células NK e a expressão do mRNA do TNF- α e do IFN- γ , citocinas que suprimem o crescimento celular e induzem a apoptose ^{4,25}. Num estudo *in vivo*, 2mg de um extrato aquoso obtido com água quente foi dado a ratinhos sob a forma de injeção intraperitoneal e toma oral durante três e cinco dias respetivamente, tendo-se verificado uma diminuição do crescimento tumoral em 45-63% nos ratinhos que realizaram a toma oral e em 74% nos ratinhos injetados, acrescentando que três dos dez ratinhos em estudo mostraram regressão total ².

Por forma a tentar confirmar a eficácia e segurança do *G. lucidum* na terapia antitumoral, alguns ensaios clínicos foram executados. Num destes, 51 pessoas foram alvo de estudo sendo que apenas 17 procederam à toma de *G. lucidum*. Nestas não se verificou efeito direto no crescimento tumoral nem efeitos secundários no entanto não se consegue confirmar se o estudo tem resultados relevantes visto ter sido realizado num grupo extremamente pequeno e não ter possuído grupo placebo ³⁶. Os ensaios clínicos realizados até ao presente são normalmente feitos com um único tipo e estágio de cancro, em pequena escala e apenas com indivíduos oriundos de países asiáticos, o que leva a que alguns dos estudos não possuam critérios de inclusão nem grupo placebo/controlo. Estas limitações afetam a robustez e aplicabilidade dos ensaios o que, numa patologia tão complexa como o cancro, não fornece a fidedignidade necessária à informação para que a sua utilização seja realizada de forma vantajosa e segura ^{4,24,36,46}.

Desta forma, conclui-se que o *G. lucidum* possui potencial para auxiliar a resposta a tratamentos anticancerígenos, mas ainda não existem evidências suficientes que justifiquem a sua utilização como tratamento de primeira linha, apenas como terapia adicional associando o seu uso à quimioterapia e radioterapia ^{4,24,46}. Como tal, existem produtos comercializados com *G. lucidum* associado a outros cogumelos, para o cuidado integrativo do paciente oncológico através da estimulação da imunidade, melhoria do seu estado nutricional e do equilíbrio a nível de órgãos e sistemas, e ainda auxílio na prevenção de sintomas provindos do tratamento. Cita-se como exemplo a gama Mico-Onco Care (Figura 9), que possui sérums para prevenção de alterações cutâneas associadas à toxicidade da terapêutica e ampolas que promovem a imunoestimulação e induzem a tolerância ao tratamento ³¹.

3.2.3. AÇÃO ANTIMETASTÁTICA

A formação de metástases é um processo na qual as células cancerígenas se separam do cancro primário e invadem partes adjacentes do organismo formando novos tumores^{14,24,34,35}. A existência destas é uma das principais causas de morte de doentes oncológicos e é um fator que define uma neoplasia como maligna, sendo comum em estádios mais tardios da doença^{24,34,40}. O processo metastático inicia-se com a adesão celular e com a invasão da membrana basal, seguido da passagem das células tumorais para o sangue ou linfa, no qual migram pelo organismo. Posteriormente aderem à membrana basal num novo local e neste invadem um novo tecido no qual formam um depósito metastático e induzem angiogénese de modo a permitir o seu crescimento^{24,40}.

A ação antimetastática do *G. lucidum* é derivada de diversos compostos e, consequentemente, variados mecanismos. Extratos de *G. lucidum* comprovaram-se capazes de diminuir o potencial metastático por inibição *in vivo* dos genes responsáveis pela invasão tumoral e por subexpressão da via PI3K/Akt/mTOR^{24,37}. A inibição da ativação do mTOR impede a formação de complexos multiproteicos capazes de estimular a proliferação e o crescimento tumoral, a angiogénese e a formação de metástases, e a diminuição do Akt associada à redução dos fatores de transcrição AP-1 e NF-κB levam ao decréscimo da ciclina D1 reduzindo o potencial metastático³⁷. Esta diminuição de AP-1 e NF-κB mostrou-se ser estimulada pelos triterpenos através da diminuição da sua capacidade de ligação ao DNA³⁹, como foi provado com um extrato metanólico enriquecido em triterpenos e por ácidos ganodéricos como o GA-A e -H, e por ácidos lucidénicos como o LA-A, -B, -C e -N^{17,24}.

Um dos principais mecanismos antimetastáticos induzidos pelos constituintes do *G. lucidum* é a diminuição da atividade e expressão das Metaloproteinases de Matriz (MMP). As MMP são uma das três classes de proteases responsáveis pela degradação dos componentes da matriz basal. Esta modificação permite a passagem das células cancerígenas promovendo a invasão da matriz e posteriormente a formação de metástases^{4,14,40}. Os compostos responsáveis pela diminuição da atividade das MMP são essencialmente triterpenos, mais especificamente o GA-T e o GA-Me, inibindo maioritariamente as MMP-1, -2 e -9^{4,14,17,24,39}. O GA-T demonstrou capacidade de diminuir a translocação do NF-κB e reduzir a degradação do inibidor do κB-α, um composto pró-metastático levando ao decréscimo da MMP-9 e do Ativador de Plasminogénio do tipo Urocinase (uPA), o que se traduz numa supressão *in vivo* do crescimento tumoral e da formação de metástases^{4,17,24,39}. Além destes, o polissacárido peptídeo demonstrou a capacidade de reduzir as MMP-9 e as Tight Junctions, junções responsáveis pela integridade e ligação das células endoteliais^{4,19}, e os LA-A, -B, -C e -N mostraram-se capazes

de inibir a expressão da MMP-9 através da inativação da ERK e inibição da ligação do DNA ao API e NF-kB¹⁷.

Um outro fator relevante na formação de metástases é o uPA, um composto que estimula a migração celular através da sua atividade proteolítica que ativa o Fator de Crescimento Tumoral β ²⁵. Estudos indicam que existem triterpenos, como o GA-A, o GA-H, o GA-T e o ganodermanontriol, são capazes de inibir a secreção de uPA o que reduz a capacidade invasiva do tumor^{17,24,39}. Apesar dos mecanismos ainda não estarem devidamente revelados, crê-se que o GA-A e o GA-H reduzam a secreção de uPA através da inibição da sinalização do AP-I e NF-kB enquanto o ganodermanontriol parece não só diminuir a secreção de uPA como também a expressão do seu recetor, o uPAR^{17,24}.

3.2.4. AÇÃO ANTIANGIOGÉNICA

A angiogénese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos^{4,35}. No processo oncológico, este é um passo essencial ao crescimento e progressão do tumor e à formação de metástases visto garantir a existência de condições a nível de oxigénio e nutrientes para o desenvolvimento do tumor^{2,4,19,40}. Para que ocorra a formação de novos vasos sanguíneos, as células tumorais ou as células inflamatórias infiltradas no tumor realizam a produção de Fator de Crescimento Endotelial Vascular ligando-se ao seu recetor e iniciando uma cascata de sinalização que afeta o equilíbrio de fatores angiogénicos levando à estimulação da angiogénese⁴. Caso não exista angiogénese, o tumor torna-se incapaz de crescer para além dos 1-2mm, distância máxima de difusão do oxigénio e nutrientes a partir dos vasos sanguíneos, visto as condições de hipoxia induzirem a apoptose via p53⁴⁰.

A ação antiangiogénica do *G. lucidum* não se encontra devidamente analisada pelo que os mecanismos específicos não são conhecidos até então. De qualquer modo, estudos indicam que tanto os triterpenos como os polissacáridos são responsáveis por esta ação^{4,17,19,25}.

Estudos *in vivo* revelam que o extrato etanólico do *G. lucidum* numa dose de 10mg no ensaio da Membrana Corioalantóide, bem como a fração triterpenóide do corpo frutífero numa dose de 800mg/L na angiogénese induzida por Matrigel, possuem uma forte atividade anti-angiogénica, sendo a ação do primeiro equiparada à do ácido retinóico^{10,25}. Estudos posteriores revelaram que a ação do extrato etanólico do *G. lucidum* poderia dever-se à sua capacidade de inibir a produção de óxido nítrico (NO) pelos macrófagos, composto que se crê ser responsável pela vasodilatação presente na angiogénese, e que, para além dos extratos referidos, também os ácidos ganodéricos-Me e -F possuíam ação antiangiogénica^{17,25}.

A nível de polissacáridos, a atenção vira-se para o polissacárido peptídeo extraído do corpo frutífero visto este composto ter demonstrado capacidade de inibir a angiogénese *in vivo*,

especificamente através da inibição da secreção de Fator de Crescimento Endotelial Vascular ^{2,4,19,25}.

3.3. DIABETES MELLITUS

3.3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica considerada uma epidemia na atualidade, responsável por cerca de 5% das mortes mundiais ^{16,40,47,48,49}. A Organização Mundial de Saúde acredita que, até 2030, o número de adultos com diabetes aumente em 20% nos países desenvolvidos e em 69% nos países em desenvolvimento ^{50,51}.

Esta patologia divide-se em duas classes: a DM tipo I ou insulino-dependente, que se caracteriza por uma destruição das células β pancreáticas responsáveis pela produção de insulina levando a uma deficiência desta, e a DM tipo II ou não-insulino-dependente, reconhecida por um distúrbio na secreção de insulina ou por uma redução da resposta a esta por parte dos tecidos periféricos ^{40,47,52}. A DM tipo II representa 90 a 95% dos casos de diabetes e é distinguida pela presença não só de hiperglicemia mas também de hiperinsulinemia ^{47,50,51}.

Esta patologia é caracterizada por um déficit de insulina ou uma disfunção desta causando hiperglicemia ^{16,40,47,48,49,50,52,53,54,55}, sendo a insulina a responsável pela manutenção da homeostase da glucose hepática e pela “limpeza” da glucose pós-prandial. A insulina está armazenada nas células pancreáticas β e é libertada por exocitose após estimulação, um dos compostos responsáveis pelos estímulos é o cálcio ⁵⁶. Posteriormente à sua libertação, a insulina liga-se ao seu recetor, ativando a cinase intrínseca da tirosina e iniciando uma cascata de sinalização que induz o *uptake* de glucose ^{49,53,54,57}. A ligação da insulina ao recetor pode ser inibida pela Proteína Tirosina Fosfatase IB (PTPIB), uma proteína que desfosforila o recetor da insulina inibindo sua via de transdução o que reduz a utilização da glucose e promove consequentemente a sua acumulação, motivo pelo qual é considerado um bom alvo terapêutico ^{48,49,53,54,57,58}.

Dois outros potenciais alvos terapêuticos que têm sido objeto de estudo são as enzimas α -glucosidase e a aldose redutase. A α -glucosidase encontra-se no epitélio do intestino delgado e catalisa a quebra de polissacáridos em açúcares simples para que ocorra a sua absorção a nível intestinal. Ao induzir o catabolismo de dissacarídeos e oligossacáridos em glucose, esta enzima acaba por auxiliar a hiperglicemia característica da DM, motivo pelo qual se pensa que a sua inibição pode constituir um tratamento eficaz da DM tipo II ^{16,52}. Por sua vez, a aldose redutase é a primeira enzima na via do polioliol, responsável pela redução da glucose a sorbitol com oxidação do NADPH a NADP⁺. A ação inibitória nesta enzima demonstra-se proveitosa

visto ser a acumulação de sorbitol a responsável por diversas complicações associadas à DM^{59,60}.

Atualmente, o tratamento da DM passa por substâncias ativas sintéticas ou por insulina. No entanto, estes tratamentos possuem efeitos secundários como hipoglicemia e resistência à terapêutica. Por este motivo, a Organização Mundial de Saúde recomenda também a utilização de produtos naturais para a prevenção da diabetes já que estes produtos são normalmente baratos, eficazes e com poucos efeitos adversos^{49,57}.

3.3.2. AÇÃO ANTIDIABÉTICA

O *G. lucidum* possui diversas substâncias ativas na sua constituição sendo que existem polissacáridos, glicoproteínas, triterpenos que demonstraram previamente propriedades hipoglicemiantes.

Os polissacáridos têm demonstrado uma excelente capacidade antidiabética tendo apresentado aumento dos níveis plasmáticos de insulina e diminuição dos de glucose em ensaios *in vivo*^{47,48,53,54,56,59,61}. Num destes ensaios, ratos com DM induzida por estreptozocina procederam à toma oral de um extrato aquoso durante 30 dias, tendo culminado num aumento dos níveis séricos de insulina e diminuição dos níveis de glucose².

A diminuição dos níveis de glucose provocada pelos polissacáridos julga-se ser resultado da regulação de enzimas-chave do metabolismo da glucose, nomeadamente a inibição das responsáveis pela glucogenólise e gluconeogénese tais como a glicogenofosforilase, a frutose-1,6-bisfosfatase, a fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK) e a glucose-6-fosfatase, e a indução das que regulam a glicólise como a glucocinase, a fosfofrutocinase e glucose-6-fosfato desidrogenase^{51,53,53,59,61}. Num estudo *in vivo*, ratos obesos e diabéticos procederam à toma oral de um extrato aquoso de *G. lucidum* e, embora os níveis séricos de glucose não tenham atingido valores normais semelhantes aos do controlo, estes mostraram-se reduzidos, ocorrendo ainda a diminuição dos níveis da PEPCK^{2,51}, o que poderá ser indício de que os polissacáridos são realmente capazes de realizar a regulação enzimática referida.

Em relação à insulina, os polissacáridos provocam o aumento dos seus níveis plasmáticos sendo que esta ação se poderá dever a um aumento da sua libertação através da estimulação do influxo de cálcio. Todavia, os polissacáridos têm paralelamente demonstrado capacidade de atuar indiretamente nas células β pancreáticas o que poderá também ser o mecanismo responsável pelo aumento de insulina. Os polissacáridos reduziram a concentração plasmática de NO e induziram a expressão do iNOS nos tecidos pancreáticos, o que leva à redução da destruição das células β , e provocaram a inibição do NF-kB e a indução da Bcl-2 o que

promove a proteção das células pancreáticas, a regeneração das células β parcialmente destruídas e a diminuição da sua apoptose ^{59,61}.

Um dos polissacáridos que tem resultados promissores como antidiabético é o F3I, um β -heteropolissacárido. Num ensaio *in vitro*, o F3I minorou os danos hepáticos induzidos pela DM, estimulou os recetores GLUT4 o que pode aumentar a sensibilidade à insulina, e influenciou a homeostase da glucose por inibição da expressão genética responsável pela gluconeogénese e glicogénese ⁵¹. Esta inibição levou à redução da atividade enzimática envolvida nestes processos, nomeadamente da ação da glicogenofosforilase, glucose-6-fosfatase, frutose-1,6-bifosfatase e PEPCK, o que diminuiu a produção hepática de glucose e reduziu os níveis desta, mesmo em jejum ⁵¹. Para além do F3I, existe também alguma investigação realizada nos ganoderanos A, B e C, glucanos obtidos por extração aquosa do corpo frutífero. O ganoderano C demonstrou efeitos hipoglicemiantes *in vivo*, assim como o ganoderano A demonstrou realizar a diminuição da concentração plasmática de glucose em ratos com DM tipo I após injeção intraperitoneal de uma dose de 100mg/kg ^{2,6,50}. O ganoderano B, por sua vez, resultou numa redução dos níveis de glicogénio hepático e numa indução da insulina plasmática, tanto em ratos saudáveis como em ratos com excesso de glucose sanguínea, e mostrou capacidade de modular a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo da glucose, tendo diminuído a ação da glucose-6-fosfatase 3 horas após a injeção peritoneal de 100mg/kg ^{2,50,51}.

A nível de glicoproteínas, salienta-se o FYGL (Fudan-Yueyang-*G. lucidum*), um proteoglicano do corpo frutífero ^{53,54,58,59}. O FYGL sofre hidrólise no estômago e intestino delgado pela α -glicosidase e posteriormente entra no plasma por pinocitose no final do intestino delgado, onde interage com o PTP1B através de ligações de hidrogénio e interações electroestáticas, impedindo a sua ligação ao substrato e levando à diminuição da sua atividade e expressão ^{48,49,51,53,54,57,58,59}. A redução do PTP1B promove a fosforilação do recetor de insulina, permitindo a sua ligação e conseqüente aumento do *uptake* de glucose ⁴⁸. O FYGL demonstrou ainda uma diminuição da concentração plasmática de glucose, mesmo quando comparado aos grupos controlo e metformina. Esta diminuição é relacionada a diversos mecanismos tais como a ativação da glucocinase estimulando a utilização da glucose na produção de energia, a inibição da PEPCK, a inibição da GLUT2 hepática reduzindo o *output* da glucose para a corrente sanguínea e a indução do GLUT4 do musculo esquelético e tecido adiposo promovendo a utilização da glucose ^{48,49,51,53,54,59}.

Quanto aos triterpenos, estes têm demonstrado propriedades antidiabéticas, normalmente relacionada à ação destes nas enzimas aldose redutase e α -glicosidase. O ácido ganodérico Df provocou uma forte inibição da aldose redutase, crendo-se que esta ação é exacerbada pela

presença de grupos hidroxilo em C3 e C11, uma ligação dupla em C20-C22 e ainda uma cadeia lateral carbonilo^{16,60,62}. Já o ganoderol B, um triterpeno alcoólico, demonstrou-se o constituinte mais eficaz na inibição da α -glicosidase, diminuindo a digestão dos dissacarídeos e oligossacarídeos em glucose. Este composto demonstrou uma ação superior à acarbose, ao ganoderiol F e ao ganodermanontriol, sendo que a comparação com estes dois últimos compostos leva a crer que a presença de um grupo hidroxilo no C3 e a existência da ligação dupla C24-C25 é importante nesta ação inibitória^{16,52,59}. Por último, o SKG-3, um composto existente no extrato metanólico do corpo frutífero, demonstrou-se um inibidor seletivo da α -glicosidase através de um mecanismo competitivo, tendo provocado uma inibição de 50% quando usado numa dose de 4,6 μ g/mL⁶³.

Num ensaio clínico, 71 adultos com DM tipo II foram subdivididos dois grupos: um placebo e um que tomava 1800mg de GanoPoly[®] 3 vezes ao dia durante 2 semanas. No final do estudo, o grupo de indivíduos que tomava GanoPoly[®] demonstrou alterações na quantidade de insulina e de peptídeo C em jejum e pós-prandial e ainda redução dos níveis de glucose plasmática e hemoglobina glicada^{2,6}.

As ações dos constituintes do *G. lucidum* foram avaliadas principalmente em ensaios *in vitro* e *in vivo*, não havendo presentemente ensaios clínicos suficientes para que a sua utilização seja realmente considerada proveitosa, apesar de toda a investigação realizada até ao momento demonstrar que seja um cogumelo promissor.

3.4. DISLIPIDÉMIA

3.4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A dislipidémia é um distúrbio dos níveis de lípidos e lipoproteínas presentes na corrente sanguínea, nomeadamente triglicéridos, colesterol e lipoproteínas, os constituintes mais relevantes na fração lipídica do organismo humano⁶⁴.

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte plasmático do colesterol e dos triglicéridos e separam-se em cinco categorias consoante a sua densidade, tamanho e conteúdo em colesterol e triglicéridos: quilomicra, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de densidade baixa (LDL) e lipoproteínas de densidade alta (HDL)⁶⁴.

O principal componente lipídico associado a um elevado risco de doença cardiovascular são as LDL visto estas lipoproteínas serem altamente ricas em colesterol e por fazer a sua deposição a nível celular^{40,64}. Já as HDL apresentam-se como um fator protetor visto realizarem o transporte reverso do colesterol, ou seja dos tecidos para o fígado para posterior excreção na biliar^{40,64}. Assim sendo, um perfil lipídico caracterizado por valores reduzidos de

HDL e valores elevados de colesterol total, LDL e triglicéridos, apresenta um papel crucial na acumulação de lípidos na parede dos vasos sanguíneos levando ao desenvolvimento de placas fibrosas nas artérias, caracterização da aterosclerose. Assim sendo, a dislipidemia apresenta-se como sendo um fator de risco para esta que é uma das patologias mais frequentes na maioria dos países ocidentais ^{40,65}.

A hipercolesterolemia é a alteração mais relevante na dislipidemia, motivo pelo qual a sua redução é um dos passos principais da terapêutica. O colesterol existente no organismo pode ser exógeno ou endógeno. O colesterol exógeno é ingerido sob a forma livre e esterificada, sofre hidrólise pela ação da colesterol esterase em colesterol não esterificado, sendo este posteriormente absorvido e armazenado ⁶⁶. Por sua vez, o colesterol endógeno é sintetizado a partir do β -hidroxil- β -metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA), posteriormente transformado em mevalonato, precursor do colesterol, pela HMG-CoA redutase. Deste modo, a HMG-CoA redutase demonstra-se um alvo terapêutico para a hipercolesterolemia e, naturalmente, a dislipidemia ⁶⁵.

3.4.2. AÇÃO DISLIPIDÉMICA

A ação dislipidêmica do *G. lucidum* é uma das menos exploradas e investigadas, motivo pelo qual os seus mecanismos são largamente desconhecidos. Porém, ensaios *in vitro* e *in vivo* demonstram a sua potencialidade como dislipidêmico. Um ensaio *in vivo* realizado em ratos demonstrou alterações no perfil lipídico destes, nomeadamente diminuições do LDL em 10.4% e 11.61%, redução do colesterol total em 6.76% e 10.56%, diminuição dos níveis de triglicéridos em 7.4% e 10.38%, e aumento do HDL em 9.33% e 14.94% em ratos saudáveis e diabéticos, respetivamente ⁶⁵.

Um ensaio *in vivo* foi realizado com extratos hidroalcoólicos de uma estirpe mexicana de *G. lucidum* em 56 ratos macho. Por forma a tentar definir os mecanismos responsáveis pelas alterações no perfil lipídico, foi efetuada a análise da acumulação de lípidos no fígado, a expressão genética hepática, a excreção de colesterol e ácidos biliares, e ainda a composição da microbiota intestinal. Estas análises demonstraram a existência de uma redução da expressão de genes envolvidos na síntese hepática de ácidos gordos, levando à redução da acumulação de triglicéridos no fígado, assim como uma estimulação da expressão dos transportadores responsáveis pelo transporte reverso de colesterol, podendo esta instigação ser devida à diminuição do colesterol hepático provocada pela diminuição da expressão da *Hmgcd*, uma enzima limitante da síntese de colesterol. Além do aumento da excreção de ácidos biliares, observou-se também um aumento de *Lactobacillus* na microbiota intestinal. Estas bactérias possuem uma enzima hidrolase capaz de afetar a reabsorção intestinal de

colesterol, o que lhes confere a capacidade de reduzir os níveis de colesterol plasmáticos. Assim sendo, o *G. lucidum* demonstrou atuar no perfil lipídico, nomeadamente na redução dos níveis de colesterol total e LDL séricos e dos valores de colesterol total e triglicéridos hepáticos, auxiliando na prevenção da acumulação de lípidos no fígado ⁶⁷.

Um ensaio *in vivo* foi efetuado durante 4 semanas em ratos saudáveis como controlo negativo, ratos diabéticos como controlo positivo e ratos diabéticos que realizavam a toma de 1g/dia de esporos de *G. lucidum* em pó. Este último grupo não apresentou retorno do perfil lipídico para valores normais tendo, no entanto, demonstrado melhorias, nomeadamente a diminuição do colesterol total em 17.8% e dos triglicéridos plasmáticos em 49%, e incremento dos níveis de HDL em 48.6% ⁵⁵. Existem outros ensaios *in vivo* realizados com o micélio, sob a forma de pó e de polímeros. O micélio em pó foi dado durante 4 semanas como 5% da dieta, tendo mostrado capacidade de reduzir o colesterol total plasmático (18.6%) e hepático (56%) e os triglicéridos totais hepáticos (46%) ⁶. O ensaio realizado com polímeros obtidos a partir do micélio durante 4 semanas resultou numa diminuição dos níveis de colesterol total plasmático (31%) e hepático (22.4%), LDL (39%) e triglicéridos plasmáticos (35.4%) e hepáticos (23.1%) e num aumento do HDL plasmático (24.2%), tendo estas alterações resultado num aumento do *ratio* HDL/colesterol total em 24.2% e, conseqüentemente, numa diminuição de 53.5% do *índice* aterogénico ⁶⁸.

Os polissacarídeos têm demonstrado potencial para reduzir os níveis de colesterol sérico, pensando-se que os β -glucanos poderão interagir com os ácidos biliares aumentando a sua libertação, incrementando a conversão de colesterol em ácidos biliares, bem como na inibição da formação de micelas no intestino delgado impedindo a absorção do colesterol ^{65,69}. Um ensaio *in vivo* realizado com uma dose elevada de FYGL em ratos diabéticos durante 4 semanas resultou numa diminuição de triglicéridos séricos (52.8%) e hepáticos (65.6%), de colesterol total sérico (65.9%) e hepático (60.7%), LDL (75.2%) e HDL (41.7%). Apesar da diminuição existente nos níveis de HDL, ocorreu uma diminuição no *ratio* LDL/HDL, ou seja, uma diminuição do risco aterosclerótico ^{49,53}.

Existem outros compostos com evidências da sua potencialidade dislipidémica, tais como triterpenos e esteróis. Por exemplo, o ergosterol demonstrou ser um agonista do recetor X envolvido na homeostase do colesterol e a sua administração resultou numa indução da expressão do transportador ABC, responsável pelo efluxo de colesterol do enterócito para o lúmen intestinal para posterior excreção, e o 5 α ,8 α -epidioxi ergosta-6,22-dieno-3 β -ol provocou a inibição reversível e não competitiva da colesterol esterase em 90% ^{66,69}. Já distintos ensaios *in vitro* realizados com extratos orgânicos com esteróis e derivados oxigenados do lanosterol na sua composição (como o GA-Y, o ganoderal A e B, e o ganoderol,

A e B), demonstraram possuir capacidade de diminuir a síntese de colesterol ⁷⁰. Também foram realizados ensaios com o cogumelo intacto nos quais se verificaram diminuições dos níveis de colesterol total *in vivo* em miniporcos, redução dos valores de triglicéridos, de colesterol total, de LDL e de HDL *in vivo* em hamsters, e inibição da atividade da HMG-CoA *ex vivo* em hamsters ⁷⁰. Estes resultados podem indicar que as componentes fibrosas e os glucanos alteram a absorção do colesterol a nível intestinal, enquanto os esteróis e derivados oxigenados do lanosterol reduzem a sua síntese hepática, ação corroborada posteriormente pela descoberta de que estes compostos provocavam a inibição da lanosterol 14 α -metilase, enzima responsável pelo primeiro passo de conversão do lanosterol em colesterol ⁷¹.

Por outro lado, num ensaio clínico no qual 14 pessoas procederam à toma de 1.44g/dia de GA-A durante 12 semanas, ocorreu uma tendência para diminuir os níveis plasmáticos de lípidos, com alterações significativas nos níveis de triglicéridos (diminuição de 8%) e HDL (aumento de 24%) demonstrando ainda uma tendência para reduzir os níveis de LDL ⁷².

3.5. OUTRAS POTENCIALIDADES

Para além das propriedades já abordadas, e como referido anteriormente, o *G. lucidum* tem paralelamente demonstrado capacidades anti-inflamatórias, anti-alérgicas, antioxidantes, hepatoprotetoras, antivirais, analgésicas, antibacterianas, e anti-ulcerosas, entre outras ^{3,4,5,6,10,11,12}. Este subcapítulo irá realizar a abordagem de algumas destas inúmeras potencialidades de forma breve e sucinta.

Relativamente à sua atividade no sistema imunitário, para além da imunoestimulação já abordada, os constituintes do *G. lucidum* apresentam também utilidade em situações inflamatórias e alérgicas. A nível da ação anti-inflamatória, esta tem sido associada maioritariamente aos triterpenos e à proteína LingZhi-8. Os triterpenos têm reportado ação nos mediadores químicos libertados por mastócitos, neutrófilos e macrófagos, nomeadamente através da diminuição da ação da NF-kB e da AP-1 provocando a redução da libertação de citocinas inflamatórias como a TNF- α , a IL-6 e o NO ⁶². Extratos clorofórmicos com terpenóides e alcaloides têm demonstrado capacidade de inibir tanto inflamações agudas induzidas por carrageninas como crónicas por formalina ^{6,62,73}. Num ensaio *in vivo*, este extrato minimizou o edema induzido por carrageninas em 63.2% e 73.4% após administração de 50 e 100mg/kg respetivamente, ação comparável à do diclofenac que nas mesmas dosagens provocou reduções de 40.3% e 53% ⁷³. Já a LingZhi-8, uma proteína existente no micélio do *G. lucidum*, foi analisada num ensaio *in vitro* em células da microglia de murinos. Estas, exceto o grupo controlo negativo, foram incubadas com lipopolissacáridos que induziram a ação da NF-kB mediada pelo recetor *toll-like-4* iniciando um processo inflamatório caracterizado pelo

aumento da expressão de mediadores pró-inflamatórios. No final do ensaio, a LingZhi-8 demonstrou inibir a expressão do recetor *toll-like-4* de 45.6% para 40.6% assim como dos seus níveis de mRNA em 45%. Assim, ocorreu uma inibição da translocação do NF-kB para o núcleo, ação mediada pelo recetor referido, dando-se conseqüentemente uma modulação da produção de mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente de NO (31%), prostaglandina E₂ (39%) e IL-6 (58%). Ainda neste ensaio, a LingZhi-8 provocou uma diminuição da expressão da iNOS, produtora de NO, e da cicloxigenase-2, isoenzima responsável pela produção de prostaglandinas inflamatórias, o que se pensa ser uma conseqüência da inibição do recetor *toll-like-4*⁷⁴. A nível de polissacáridos, um β -(1→3)-D-glucano quase linear e de baixo peso molecular (GLPs), extraído do corpo frutífero foi analisado em relação à inflamação provocada por lipopolissacáridos, ensaio no qual mostrou diminuir a produção de mRNA de TNF- α e de iNOS, e inibir a fosforilação da JNK MAPK, bloquear o NF-kB e neutralizar o recetor *toll-like-2*, ações que levam à diminuição parcial da produção de NO, manifestando a sua imunomodulação e a capacidade de inibir inflamação excessiva²³.

Relativamente às propriedades antialérgicas deste cogumelo, estas passam pela diminuição da libertação da histamina por parte dos mastócitos, ação provocada essencialmente pelos ácidos ganodéricos C e D e já comprovada em ensaios *in vitro*^{6,62}. Para além disso, o *G. lucidum* tem demonstrado capacidade de restabelecer o equilíbrio entre citocinas Th1 e Th2, prevenindo a designada “deslocação Th1 para Th2” comum em situações alérgicas mediadas por histamina, caracterizada pela indução da resposta Th2 sem retorno para Th1⁶². Numa situação normal, o organismo realiza um constante movimento entre respostas imunes Th1, associada à capacidade de reconhecer e destruir corpos estranhos, e Th2, relacionada com a atividade pró-inflamatória, e o *G. lucidum* demonstrou-se capaz de restaurar este ciclo, aliviando os sintomas associados à alergia^{6,62}. Num ensaio clínico, indivíduos do sexo masculino entre os 5 e os 39 foram divididos em dois grupos, sendo que um procedia à toma de 1g/kg/dia enquanto o outro 3g/kg/dia, tendo-se verificado uma diminuição dos sintomas alérgicos, nomeadamente sonolência, comichão e espirros, após 2 e 10 dias de toma, respetivamente⁶.

No que concerne à atividade antioxidante, o *G. lucidum* provoca uma redução do stress oxidativo, uma indução da superóxido dismutase e catalase inibidas pelas espécies reativas de oxigénio, uma restauração dos níveis de glutatião, responsável pela manutenção do *status* redox mitocondrial, e um aumento de 65.52% na captação do radical superóxido quando numa dosagem de 1000 μ g/mL⁷⁵. Nesta potencialidade, os polissacáridos demonstram uma atividade captadora de radicais livres significativa⁶² enquanto os triterpenos mostram uma indução da ação das enzimas catalase e superóxido dismutase estimulando a remoção das espécies reativas de oxigénio¹⁴. Um extrato clorofórmico contendo terpenóides e alcaloides

demonstrou gerar uma inibição da geração de radicais do NO assim como da peroxidação de lípidos, e uma ação captadora de radicais livres potente nos radicais livres e no anião superóxido ^{6,73}.

Em relação à hepatoproteção, esta propriedade parece estar intimamente ligada à ação antioxidante. Os triterpenos têm-se demonstrado úteis na proteção contra a necrose hepática, ação que se poderá dever à atividade destes nas enzimas que atuam nas espécies reativas de oxigênio ⁶. Dentro dos triterpenos, os ácidos ganodéricos R e S demonstraram propriedades hepatoprotetoras no teste de citotoxicidade induzida por galactosamina numa cultura de hepatócitos de rato enquanto o ácido ganosporérico A reduziu os níveis de GTP em ratos com danos hepáticos provocados por CCl₄ ^{6,10}. Por sua vez, os polissacáridos são capazes de induzir a viabilidade celular, comprovado pelo aumento de enzimas marcadoras da atividade hepática, e conseguem inibir os efeitos do CCl₄. Este composto reduz os componentes antioxidantes como a superóxido dismutase e a catalase, e induz as caspases-3 e 8, ambas as ações são reprimidas pelos polissacáridos. Para testar esta potencialidade, um ensaio clínico foi realizado com 52 indivíduos com hepatite B, tendo estes tomado GanoPoly[®]. Após os 6 meses de estudo, 33% dos indivíduos apresentavam valores de aminotransferases normais e 13% já não possuíam no organismo antígenos de superfície de hepatite B ⁶, ambos sinais de uma infecção aguda resolvida.

Por fim, as propriedades antivirais do *G. lucidum* têm sido maioritariamente exploradas em relação ao vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, e ao vírus Herpes Simplex, responsável principalmente pelo aparecimento de herpes oral-facial e genital ^{6,14}. No vírus Herpes Simplex, o *G. lucidum* tem demonstrado uma capacidade inibitória potente, tendo sido identificado um proteoglicano que inibe a sua replicação através da sua ação nas capacidades virais de adsorção e invasão das células alvo ^{2,6}. Já no vírus da Imunodeficiência Humana, destacam-se os triterpenos, que se constatou inibirem tanto a transcriptase reversa como a protease, enzimas essenciais na replicação do vírus ^{2,14,76}. Na transcriptase reversa salientam-se o ácido ganodérico B e o ganoderiol B que têm uma ação inibitória potente, com uma concentração inibitória 50 (IC₅₀) de 0.17mM ⁷⁶, enquanto na protease evidenciam-se o ganodermanontriol, o ganodermanondiol, o lucidumol B e o ácido ganolucídico A que inibem esta enzima com uma IC₅₀ de 20-90μM ⁷⁷.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS, INTERAÇÕES E TOXICIDADE

A maioria dos ensaios realizados com produtos naturais assentam sobretudo em aspetos de eficácia. Existem, porém, poucos dados disponíveis relativamente à segurança,

tolerabilidade, interações e possível toxicidade destes produtos⁷⁸. O *G. lucidum* não se apresenta como exceção pelo que os seus efeitos adversos não se encontram devidamente explorados. No entanto, existem alguns ensaios clínicos na qual se solicita aos participantes que reportem todos os efeitos secundários ou alterações físicas ou comportamentais que possam ter sentido no decorrer do estudo. Estes ensaios clínicos são os responsáveis pela maioria da informação existente relativa à segurança do cogumelo.

A nível de efeitos secundários, existem ensaios nos quais estes foram reportados como inexistentes, enquanto outros reportam alguns efeitos secundários^{4,36,67}. Num ensaio clínico, 68 indivíduos com cancro do pulmão tomaram 600mg de GanoPoly[®] 2 vezes ao dia durante 12 semanas sendo que, no final do estudo, 4 indivíduos referiram ter apresentado efeitos adversos, nomeadamente um caso de vómitos, um de insónias e dois de náuseas⁴. Num ensaio clínico realizado com o intuito de avaliar a segurança e tolerabilidade do *G. lucidum* em indivíduos saudáveis, 16 indivíduos foram divididos em dois grupos: um placebo e um que tomava 2g de SunRecome[®], um extrato de *G. lucidum* constituído por 1,89% triterpenos e 15,8% polissacáridos, 2 vezes ao dia, durante 10 dias. Foram reportados 6 casos de efeitos adversos, detalhadamente um caso de polidipsia e um de fadiga no grupo que procedia à toma de SunRecome[®]. Estes não se demonstraram estatisticamente relevantes visto terem existido indivíduos do grupo placebo com os mesmos sintomas, 3 com polidipsia e um com fadiga⁷⁸. Num outro ensaio, 26 pessoas com dislipidemia ou hipertensão participaram num ensaio clínico de 12 semanas na qual 13 tomavam placebo e os restantes tomavam 1,44g/dia de triterpenos, mais especificamente GA-A. O grupo que procedia à toma de *G. lucidum* reportou a ocorrência de 6 casos de efeitos secundários (3 de dor de cabeça, 1 de gripe, 1 dor de garganta e 1 outro não identificado), contudo estes não se demonstraram clinicamente relevantes por serem efeitos facilmente causados por outros motivos⁷².

Quanto a interações, foi detetado que o *G. lucidum* interage com algumas substâncias químicas, tendo demonstrado sinergia com o 5-Fluorouracil na inibição do crescimento de células cancerígenas. Os triterpenos, por seu lado, mostraram estimular as propriedades pró-apoptóticas da doxorubicina e aumentar a sensibilidade celular à citotoxicidade da cisplatina^{2,4,17,24,41,45}.

Finalmente, em relação à toxicidade, esta tem-se demonstrado reduzida tanto em ensaios *in vitro* como *in vivo*^{2,24}. Com o intuito de avaliar a toxicidade dos polissacáridos do *G. lucidum* foi realizado um ensaio *in vivo* no qual procederam à divisão dos ratos em dois grupos controlo, positivo e negativo, e em grupos com a toma de 500, 2500 e 5000mg/kg de polissacáridos, para posterior avaliação da toxicidade aguda, sub-crónica e dos índices hematológicos, sendo que para a avaliação da toxicidade genética os grupos procederam à toma de dosagens

diferentes, nomeadamente 2,5, 5 e 10g/kg. Quanto à toxicidade aguda, não se verificaram indícios de toxicidade a nível de mortalidade ou alterações comportamentais até à dose de 5000mg/kg, levando a crer que o cogumelo é considerado não tóxico. Na toxicidade subcrónica foram analisados 80 ratos, não tendo ocorrido alterações ou efeitos relevantes. Relativamente à toxicidade genética não se verificou existência de mutagenicidade, nem *in vitro* a nível de colónias mutadas, nem *in vivo* em relação à frequência de células em metáfase com cromossomos aberrantes. Apesar disso, verificou-se a existência algumas alterações a nível de esperma, nomeadamente na morfologia dos espermatozoides, sendo a percentagem de espermatozoides anormais de 2,14, 2,44 e 2,24% para as dosagens 2,5, 5 e 10g/kg, respetivamente. Todavia, estes valores não se demonstraram relevantes visto serem semelhantes aos do controlo negativo (aproximadamente 2,20%) e serem inferiores aos do controlo positivo (cerca de 7.50%). Por outro lado, os índices hematológicos tiveram aumento nos ratos fêmea que tomavam 4g/kg sem existência de toxicidade associada ²⁷.

Num ensaio *in vivo*, procedeu-se à administração de 6g/kg de FYGL, um proteoglicano presente no corpo frutífero do *G. lucidum*, em 10 ratos durante 5 dias ocorrendo a morte de 5 ratos (3 após 2h da administração e 2 após 24h), assumindo-se que a dose letal mediana (LD₅₀) seja de 6g/kg. Posteriormente, o mesmo laboratório repetiu o procedimento com apenas 3g/kg, tendo todos os ratos terminado o ensaio vivos ⁴⁸. Decorreu subsequentemente um outro ensaio *in vitro* com a administração do extrato aquoso de *G. lucidum*, observando-se alguns sinais de toxicidade, nomeadamente com a diminuição da atividade locomotora e aumento da sensibilidade ao toque e à dor 4-5h após da administração, e adição de taquipneia, prostração e diminuição da ingestão de alimentos 8-12h após da administração. Neste ensaio foi analisada a toxicidade do *G. lucidum* como fator de mortalidade e, para tal, foi realizada a administração do extrato aquoso nas concentrações de 2, 4 e 8g/kg, tendo a mortalidade sido de 0,66.6 e 100% respetivamente, assumindo um LD₅₀ de aproximadamente 3,5g/kg ⁷⁹.

5. CONCLUSÃO

O *Ganoderma lucidum* é um basidiomiceto amplamente utilizado na medicina oriental, e cuja utilização se tem estendido em larga escala à medicina ocidental devido à crescente evidência das suas potencialidades medicinais.

Ao longo deste trabalho foram referenciadas diversas potencialidades deste cogumelo, expondo particularmente as ações no sistema imunitário, no cancro, na Diabetes *Mellitus* e na dislipidemia; tentando realizar uma abordagem pertinente dos seus constituintes, assim como dos mecanismos de ação responsáveis por estas ações.

Após esta análise, é de denotar que o *G. lucidum* é um cogumelo rico em diversos constituintes ativos que lhe conferem uma elevada variedade de propriedades medicinais, nas quais as vantagens associadas à sua utilização se encontram comprovadas por diversos ensaios *in vitro* e *in vivo*, especialmente em relação às suas características imunomoduladoras, citotóxicas, citostáticas, pró-apoptóticas, antimetastáticas, antiangiogénicas, hipoglicemiantes e hipolipidémicas.

Embora os estudos realizados até ao momento tenham evidenciado as diversas potencialidades do *G. lucidum*, é necessário refletir acerca das lacunas atualmente existentes a nível de conhecimento dos mecanismos de ação, da existência de baixa quantidade de ensaios clínicos e da ausência de estudos relativos à segurança do cogumelo e seus constituintes. Deste modo, é de realçar a necessidade de mais ensaios com o intuito de preencher as lacunas referidas, por forma a garantir que os seus efeitos são válidos e significantes e que a sua utilização é realizada de forma eficaz e segura.

Com o progressivo crescimento da ocorrência de patologias crónicas, da consciencialização de estratégias preventivas ou auxiliares e da comercialização de produtos naturais, cabe ao farmacêutico, como Agente de Saúde Pública, certificar-se que detém conhecimentos necessários e atuais acerca destes produtos para que consiga, de forma assertiva, consciente e confiante, efetuar a sua recomendação e o devido aconselhamento face a questões de utilização, posologia e precauções.

6. BIBLIOGRAFIA

1. WACHTEL-GALOR S., TOMLINSON B., BENZIE I.F.F. – ***Ganoderma lucidum* ('Lingzhi')**, a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *British Journal of Nutrition*. Vol 91, nº 2 (2004), p. 263-269.
2. WACHTEL-GALOR S., YUEN J., BUSWELL J.A., BENZIE I.F.F. – ***Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi)**. Em Benzie I.F.F., Wachtel-Galor S. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2ª Edição. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2011. ISBN: 978-1-4398-0819-1, p. 175-199.
3. HOBBS C. – **Medicinal Mushrooms**. 3ª edição. Loveland: Interweave Press, Inc., 1996. ISBN: 1-884360-01-7.
4. KLADAR N.V., GAVARIC N.S., BOZIN B.N. – ***Ganoderma*: insights into anticancer effects**. *European Journal of Cancer Prevention*. Vol 25, nº 5 (2016), p. 462-471.
5. JONG S.C., BIRMINGHAM J.M. – **Medicinal Benefits of the Mushroom *Ganoderma***. *Advances in Applied Microbiology*. Vol 37 (1992), p.101-134.
6. SANODIYA B.S., THAKUR G.S., BAGHEL R.K., PRASAD G.B.K.S., BISEN P.S. – ***Ganoderma lucidum*: A Potent Pharmacological Macrofungus**. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. Vol 10, nº 8 (2009), p. 717-742.
7. CHEUNG F. – **TCM: Made in China**. *Nature*. Vol 480, nº 7378 (2011), p.82-83.
8. ALEXOPOULOS C., MIMS C.W., BLACKWELLE M. – **Introductory Mycology**. 4ª Edição. New York: John Wiley & Sons, 1996. ISBN: 978-0471522294.
9. RAVEN P.H., EVERT R.F., EICHHARN S.C. – **Biologia Vegetal**. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2001. ISBN: 85-277-0641-5.
10. BOH B., BEROVIC M., ZHANG J., ZHI-BIN L. – ***Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds**. *Biotechnology Annual Review*. Vol 13 (2007), p. 265-301.
11. XIA Q., ZHANG H., SUN X., ZHAO H., WU L., ZHU D., YANG G., SHAO Y., ZHANG X., MAO X., ZHANG L., SHE G., – **A Comprehensive Review of the Structure Elucidation and Biological Activity of Triterpenoids from *Ganoderma* spp.** *Molecules*. Vol 19, nº 11 (2014), p. 17478-14535.
12. KUO M.C., WENG C.Y., HA C.L., WU M.J. – ***Ganoderma lucidum* mycelia enhance innate immunity by activating NF- κ B**. *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 103, nº 2 (2006), p. 217-222.

13. AMDEKAR S. – ***Ganoderma lucidum* (Reishi): source of pharmacologically active compounds.** *Current Science*. Vol 111, n° 6 (2016) p. 976-978.
14. BISHOP K.S., KAO C.H.J., XU Y., GLUCINA M.P., PATTERSON R.R.M., FERGUSON L.R. – **From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals.** *Phytochemistry*. Vol 114 (2015), p. 56-65.
15. GILL S.K., RIEDER M.J. – **Toxicity of a traditional Chinese medicine, *Ganoderma Lucidum*, in children with cancer.** *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*. Vol 15, n° 2 (2008), p. 275-285.
16. FATMAWATI S., KONDO R., SHIMIZU K. – **Structure-activity relationships of lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma lingzhi* as α -glucosidase inhibitors.** *Bioorganic & Medicinal Chemical Letters*. Vol 23, n° 21 (2013), p. 5900-5903.
17. WU G.S., GUO J.J., BAO J.L., LI X.W., CHEN X.P., LU J.J., WANG Y.T. – **Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* – a review.** *Expert Opinion on Investigational Drugs*. Vol 22, n° 8 (2013), p. 981-992.
18. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – **Understanding the Immune System: How it works.** *National Institutes of Health*. Pub. n° 03-5423 (2003). [Acedido a 28 de agosto de 2017]. Disponível em: [http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/Immune System/UK/the_immune_system.pdf](http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/Immune%20System/UK/the_immune_system.pdf)
19. XU Z., CHEN X., ZHONG Z., CHEN L., WANG Y. – ***Ganoderma lucidum* Polysaccharides: Immunomodulation and Potential Anti-Tumor Activities.** *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol 39, n° 1 (2011), p. 15-27.
20. LIN Z.B. – **Cellular and Molecular Mechanisms of Immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*.** *Journal of Pharmacological Sciences*. Vol 99, n° 2 (2005), p. 144-153.
21. CHAN W.K., LAM D.T.W., LAW H.K.W., WONG W.T., KOO M.W.L., LAU A.S.Y., LAU Y.L., CHAN G.C.F. – ***Ganoderma lucidum* Mycelium and Spore Extracts as Natural Adjuvants for Immunotherapy.** *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Vol 11, n° 6 (2005), p. 1047-1057.
22. LAI C.Y., HUNG J.T., LIN H.H., YU A.L., CHEN S.H., TSAI Y.C., SHAO L.E., YANG W.B., YU J. – **Immunomodulatory and adjuvant activities of a polysaccharide extract of *Ganoderma lucidum* in vivo and in vitro.** *Vaccine*. Vol 28, n° 31 (2010), p. 4945-4954.
23. WANG J., YUAN Y., YUE T. – **Immunostimulatory activities of β -D-glucan from *Ganoderma lucidum*.** *Carbohydrate Polymers*. Vol 102 (2014), p. 47-54.
24. CHENG S., SILVA D. – ***Ganoderma lucidum* for Cancer Treatment: We Are Close but Still Not There.** *Integrative Cancer Therapies*. Vol 14, n° 3 (2015), p. 249-257.

25. LIN Z., ZHANG H. – **Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms.** *Acta Pharmacologia Sinica*. Vol 11, n° 11 (2004), p. 1387-1395.
26. YE H C.H., CHEN H.C., YANG J.J., CHUANG W.I., SHEU F.– **Polysaccharides PS-G and Protein LZ-8 from Reishi (*Ganoderma lucidum*) Exhibit Diverse Functions in Regulating Murine Macrophages and T Lymphocytes.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol 58, n° 15 (2010), p. 8535-8544.
27. ZHANG J., GAO X., PAN Y., XU N., JIA L. – **Toxicology and immunology of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats.** *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol 85 (2016), p. 302-310.
28. CHANG Y.H., YANG J.S., YANG J.L., WU C.L., CHANG S.J., LU K.W., KUO C.L., HSIA T.C., CHUNG J.G. – ***Ganoderma lucidum* Extract Promotes Immune Responses in Normal BALB/c Mice In Vivo.** *In Vivo*. Vol 23, n° 5 (2009), p. 755-760.
29. ZHANG K., TANG Q., ZIMMERMAN-KORDMANN M., REUTTER W., FAN H. - **Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*.** *Life Sciences*. Vol 71, n° 6 (2002), p. 623-638.
30. GAO Y., GAO H., CHAN E., TANG W., XU A., YANG H., HUANG M., LAN J., LI X., DUAN W., XU C., ZHOU S. – **Antitumor Activity and Underlying Mechanisms of Ganopoly, the Refined Polysaccharides Extracted from *Ganoderma Lucidum* in Mice.** *Immunological Investigations*. Vol 34, n° 2 (2005), p. 171-198.
31. **Hifas da Terra.** [Acedido a 7 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.hifasdaterra.com/>
32. **Reishi-Plus.** *Celeiro* [Acedido a 7 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.celeiro.pt/produtos/65634-reishi-plus-68-gramas-comp-mrl>
33. **Reishi-MRL.** *Mycology Research Laboratories* [Acedido a 7 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://www.mycologyresearch.com/products/reishi>
34. **World Health Organization.** [Acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.who.int/en/>
35. NATIONAL CANCER INSTITUTE – **What Is Cancer?** *National Cancer Institute* [Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
36. YOSHIMURA K., KAMOTO T., OGAWA O., MATSUI S., TSUCHIYA N., TADA H., MURATA K., YOSHIMURA K. HABUCHI T., FUKUSHIMA M. – **Medicinal mushrooms used for biochemical failure after radical treatment for prostate cancer: An open-label study.** *International Journal of Urology*. Vol 17, n° 6 (2010), p. 548-554.

37. SUAREZ-ARROYO I.J., ROSARIO-ACEVEDO R., AGUILAR-PEREZ A., CLEMENTE P.L., CUBANO L.A., SERRANO J., SCHNEIDER R.J., MARTÍNEZ-MONTEMAYOR M.M. – **Anti-Tumor Effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in *In Vivo* and *In Vitro* Models.** *Plos One*. Vol 8, nº2 (2013), p. 57431-57442.
38. LI P., DENG Y.P., WEI X.X., XU J.H. – **Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxic activities.** *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*. Vol 27, nº 1 (2013), p. 17-22.
39. RADWAN F.F.Y., PEREZ J.M., HAQUE A. – **Apoptotic and Immune Restoration Effects of Ganoderic Acids Define a New Prospective for Complementary Treatment of Cancer.** *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. Sup 3:04 (2011).
40. COTRAN R.S., KUMAR V., COLLINS T. – **Patologia Estrutural e Funcional.** 6ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.,2000. ISBN: 85-277-0591-5.
41. LIANG Z., YI Y., GUO Y. WANG R., HU Q., XIONG X.– **Chemical Characterization and Antitumor Activities of Polysaccharide Extracted from *Ganoderma lucidum*.** *International Journal of Molecular Sciences*. Vol 15, nº 5 (2014), p. 9103-9116.
42. ELMORE, S. – **Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death.** *Toxicologic Pathology*. Vol 35, nº 4 (2007), p.495-516.
43. CHEN C., LI P., LI Y., YAO G., XU J.H. – **Antitumor effects and mechanisms of *Ganoderma* extracts and spores oil.** *Oncology Letters*. Vol 12, nº 5 (2016), p. 3571-3578.
44. YANG G., YANG L., ZHUANG Y., QIAN X., SHEN Y. – ***Ganoderma lucidum* polysaccharide exerts anti-tumor activity via MAPK pathways in HL-60 acute leukemia cells.** *Journal of Receptors and Signal Transduction*. Vol 36, nº 1 (2016), p. 6-13.
45. LIANG Z., GUO Y.T., YI Y.J., WANG R.C., HU Q.L., XIONG, X.Y. – ***Ganoderma Lucidum* Polysaccharides Target a Fas/Caspase Dependent Pathway to Induce Apoptosis in Human Colon Cancer Cells.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Vol 15, nº 9 (2014), p. 3981-3986.
46. JIN X., BEGUERIE J.R., SZE D.M., CHAN G.C.F. – ***Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment (Review).** *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Nº 6 (2012).
47. LI F., ZHANG Y., ZHONG Z. – **Antihyperglycemic Effect of *Ganoderma Lucidum* Polysaccharides pm Streptozotocin-Induced Diabetic Mice.** *International Journal of Molecular Sciences*. Vol 12, nº 9 (2011), p. 6135-6145.
48. TENG B.S., WANG C.D., YANG H.J., WU J.S., ZHANG D., ZHENG M., FAN Z.H., PAN D., ZHOU P. – **A Protein Tyrosine Phosphatase 1B Activity Inhibitor from**

- the Fruiting Bodies of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst and Its Hypoglycemic Potency on Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol 59, n° 12 (2011), p. 6492-6500.
49. PAN D., ZHANG D., WU J., CHEN C., XU Z., YANG H., ZHOU P. – **Antidiabetic, Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of a Novel Proteoglycan from *Ganoderma Lucidum* Fruiting Bodies on db/db Mice and the Possible Mechanism.** *Plos One*. Vol 8, n° 7 (2013), e68332.
50. XIAO C., WU Q.P., CAI W., TAN J.B., YANG X.B., ZHANG J.M. – **Hypoglycemic Effects of *Ganoderma lucidum* Polysaccharides in Type 2 Diabetic Mice.** *Archives of pharmacal research*. Vol 35, n° 10 (2012), p. 1793-1801.
51. XIAO C., WU Q., ZHANG J., XIE Y., CAI W., TAN J. – **Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F3I down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice.** *Journal of Ethnopharmacology*. Vol 196 (2017), p. 47-57.
52. FATMAWAKI S., SHIMIZU K., KONDO R. – **Ganoderol B: A potent α -glucosidase inhibitor isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*.** *Phytomedicine*. Vol 18, n° 12 (2011), p. 1053-1055.
53. WANG C.D., TENG B.S., HE Y.M., WU J.S., PAN D., PAN L.F., ZHANG D., FAN Z.H., YANG H.J., ZHOU P. – **Effect of a novel proteoglycan PTPIB inhibitor from *Ganoderma lucidum* on the amelioration of hyperglycaemia and dyslipidaemia in db/db mice.** *British Journal of Nutrition*. Vol 108, n° 11 (2012), p. 2014-2025.
54. TENG B.S., WANG C.D., ZHANG D., WU J.S., PAN D., PAN L.F., YANG H.J., ZHOU P. – **Hypoglycemic effect and mechanism of a proteoglycan from *Ganoderma Lucidum* on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Vol 16, n° 2 (2012), p. 166-175.
55. WANG F., ZHOU Z., REN X., WANG Y., YANG R., LUO J., STRAPPE P. – **Effect of *Ganoderma lucidum* spores intervention on glucose and lipid metabolism gene expression profiles in type 2 diabetic rats.** *Lipids in Health and Disease*. Vol 14, n° 49 (2015).
56. ZHANG H.N., LIN Z.B. – **Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides.** *Acta Pharmacologica Sinica*. Vol 25, n° 2 (2004), p. 191-195.
57. PAN D., WANG L., CHEN C., HU B., ZHOU P. – **Isolation and characterization of a hyperbranched proteoglycan from *Ganoderma lucidum* for anti-diabetes.** *Carbohydrate Polymers*. Vol 117 (2015), p. 106-114.

58. PAN D., WANG L., HU B., ZHOU P. – **Structural Characterization and Bioactivity Evaluation of an Acidic Proteoglycan Extract from *Ganoderma lucidum* Fruiting Bodies for PTPIB Inhibition and Anti-Diabetes.** *Biopolymers*. Vol 101, n° 6 (2013), p. 613-623.
59. MA H.T., HSIEH J.F., CHEN S.T. – **Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum*.** *Phytochemistry*. Vol 114 (2015), p. 109-113.
60. FATMAWAKI S., SHIMIZU K., KONDO R. – **Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*.** *Fitoterapia*. Vol 81, n° 8 (2010), p. 1033-1036.
61. ZHENG J., YANG B., YU Y., CHEN Q., HUANG T., LI D. – ***Ganoderma lucidum* Polysaccharides Exert Anti-Hyperglycemic Effect on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Through Affecting β -Cells.** *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. Vol 15, n° 7 (2012), p. 542-550.
62. BHARDWAJ N., KATYAL P., SHARMA A.K. – **Suppression of Inflammatory and Allergic Responses by Pharmacologically Potent Fungus *Ganoderma lucidum*.** *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. Vol 8 (2014), p. 104-117.
63. KIM S.D., NHO H.J. – **Isolation and Characterization of α -Glucosidase Inhibitor from the Fungus *Ganoderma lucidum*.** *The Journal of Microbiology*. Vol 42, n° 3 (2004), p. 223-227.
64. COX R.A., GARCÍA-PALMIERI M.R. – **Cholesterol, Triglycerides, and Associated Lipoproteins.** Em: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W. *Clinical Methods*. 3ª Edição. Boston: Butterworth Publishers, 1990. ISBN: 0-409-90077-X [Acedido a 6 de setembro de 2017]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK351/#_A952_
65. ROY D.N., MONJUR-AL-HOSSAIN A.S.M., ISLAM R., AZIZ A. – **Comparative Studies on Serum Lipid Profile of *Ganoderma lucidum* Extract And Atorvastatin In Normal and Diabetic Mice.** *American Journal of Pharmacy and Health Research*. Vol 4, n° 5 (2016), p. 140-151.
66. KIM S.D. – **Isolation and Structure Determination of a Cholesterol Esterase Inhibitor from *Ganoderma lucidum*.** *Journal of Microbiology and Biotechnology*. Vol 20, n° 11 (2010), p. 1521-1523.
67. MENESES M.E., MARTÍNEZ-CARRERA D., TORRES N., SÁNCHEZ-TAPIA M., AGUILAR-LÓPEZ M., MORALES P., SOBAL M., BERNABÉ T., ESCUDERO H., GRANADOS-PORTILLO O., TOVAR A.R. – **Hypocholesterolemic Properties and Prebiotic Effects of Mexican *Ganoderma lucidum* in C57BL/6 Mice.** *Plos One*. Vol 11, n° 7 (2016), e0159631.

68. YANG B.K., JEONG S.C., SONG C.H. – **Hypolipidemic Effect of Exo- and Endo-Biopolymers Produced from Submerged Mycelial Culture of *Ganoderma lucidum* in Rats.** *Journal of Microbiology and Biotechnology*. Vol 12, n° 6 (2002), p. 872-877.
69. GIL-RAMIREZ A., CLAVIJO C., PALANISAMY M., SOLER-RIVAS C., RUIZ-RODRIGUEZ A., MARÍN F.R., REGLERO G., PÉREZ M. – **Edible mushrooms as potential sources of new hypocholesterolemic compounds.** Em: *International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products, 7ª Edição, Arcachon, França. Mushroom biology and mushroom products.* Villenace d'Ornon Cedex: Institut National de la Recherche Agronomique, 2011.
70. BERGER A., REIN D., KRATKY E., MONARD I., HAJJAJ H., MEIRIM I., PIGUET-WELSCH C., HAUSER J., MACE K., NIEDERBERGER P. – **Cholesterol-lowering properties of *Ganoderma lucidum* in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs.** *Lipids in Health and Disease*. Vol 3, n°2 (2004). [Acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.lipidworld.com/content/3/1/2>
71. HAJJAJ H., MACÉ C., ROBERTS M., NIEDERBERGER P., FAY L.B. – **Effect of 26-Oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and Their Activity as Cholesterol Synthesis Inhibitors.** *Applied and Environmental Microbiology*. Vol 71, n° 7 (2005), p. 3653-3658.
72. CHU T.T.W., BENZIE I.F.F., LAM C.W.K., FOK B.S.P., LEE K.K.C., TOMLINSON B. – **Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): results of a controlled human intervention trial.** *British Journal of Nutrition*. Vol 107, n° 7 (2012), p. 1017-1027.
73. SONIAMOL J., BABY S., VARUGHESE G., THOZHUTHUMPARAMBAL P.S., KAINOOR K.J. – **Antioxidative and Antiinflammatory Activities of the Chloroform Extract of *Ganoderma lucidum* Found in South India.** *Scientia Pharmaceutica*. Vol 77, n° 1 (2009), p. 111-122.
74. CHEN S.J., LIN H.H., HUANG W.C., TSAI P.J., CHEN W.P., CHEN D.C., CHUANG L.T. – **Ling-Zhi-8 (LZ-8) suppresses the production of pro-inflammatory mediators in murine microglial BV-2 cells.** *Food and Agricultural Immunology*. [Acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://tandfonline.com/doi/full/10.1080/09540105.2017.1346062>
75. CHERIAN E., SUDHEESH N.P., JANARDHANAN K.K., PATANI G. – **Free-radical scavenging and mitochondrial antioxidant activities of Reishi-*Ganoderma lucidum* (Curt: FR) P. Karst and *Arogyapachatrichopus zeylanicus* gaertn extracts.** *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. Vol 20, n° 4 (2009), p. 289-307.

76. EL-MEKKAWY S., MESELHY M.R., NAKAMURA N., TEZUKA Y., HATTORI M., KAKIUCHI N., SHIMOTOHNO K., KAWAHATA T., OTAKE T. – **Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum***. *Phytochemistry*. Vol 49, n° 6 (1998), p. 1651-1657.
77. MA B., REN W., ZHOU Y., MA J., RUAN Y., WEN C.N. – **Triterpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum***. *North American Journal of Medical Sciences*. Vol 3, n° 11 (2011), p. 495-498.
78. WICKS S.M.; TONG, R.; WANG, CZ.; O'CONNOR, M.; KARRISON, T.; LI, S.; MOSS, J.; YUAN, CS. – **Safety and Tolerability of *Ganoderma lucidum* in Healthy Subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial**. *The American Journal of Chinese Medicine*. Vol 35, n° 3 (2007), p. 407-414.
79. MOHAMMED, A., ADELAIYE A.B., ABUBAKAR M.S., ABDURAHMAN E.M. – **Effects of aqueous extract of *Ganoderma lucidum* on blood glucose levels of normoglycemic and alloxan-induced diabetic wistar rats**. *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol 1, n° 2 (2007), p. 34-37.
80. **GanoPoly®**. *Ganoshopping*. [Acedido a 8 de setembro de 2017]. Disponível em: http://www.ganoshopping.com/product.php?id_product=10
- ReishiMax GLp™**. *Nu Skin* [Acedido a 8 de setembro de 2017]. Disponível em:
81. https://www.nuskin.com/content/nuskin/en_US/products/shop/shop_all/immune_support/01003519.html

ANEXOS

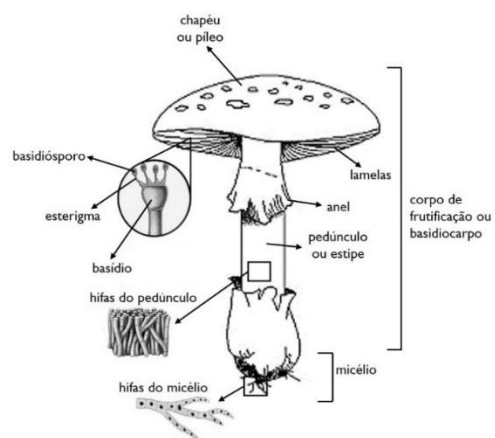


FIGURA 1: MORFOLOGIA DO *G. LUCIDUM*

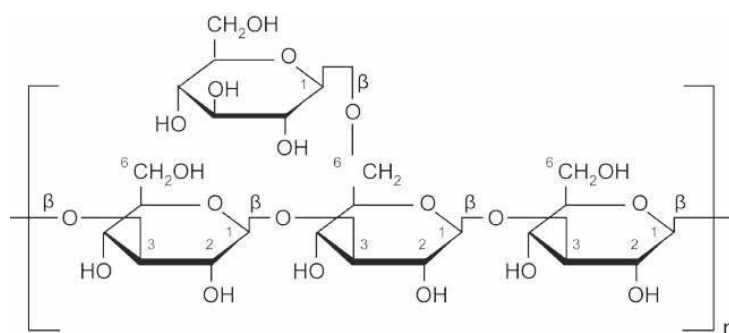


FIGURA 2: ESTRUTURA PRIMÁRIA DOS β -D-GLUCANOS⁶

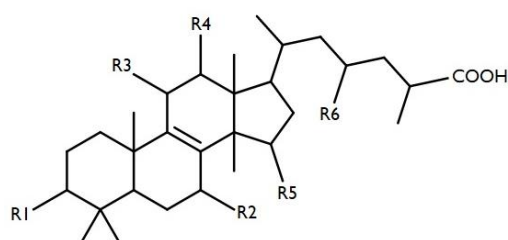


FIGURA 3: ESTRUTURA QUÍMICA BASE DO ÁCIDO GANODÉRICO E SEUS DERIVADOS¹⁴

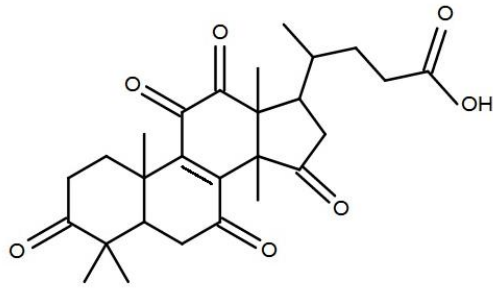


FIGURA 4: ESTRUTURA QUÍMICA BASE DO ÁCIDO LUCIDÊNICO ⁴

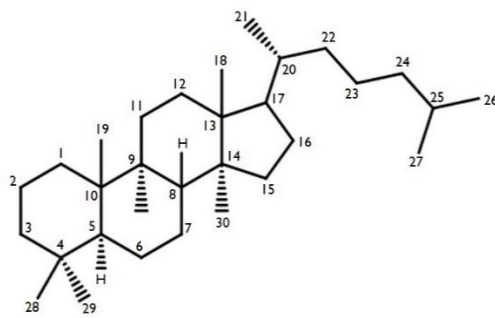


FIGURA 5: ESQUELETO TÍPICO DE UM TRITERPENO DO TIPO LANOSTANO ¹¹

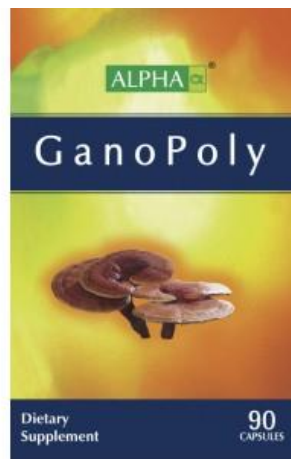


FIGURA 6: GANOPOLY[®], PRODUTO COMERCIALIZADO COM POLISSACÁRIDOS DE *G. LUCIDUM* ⁸⁰



FIGURA 7: PRODUTOS IMUNOESTIMULANTES COM G. LUCIDUM, JÁ COMERCIALIZADOS ^{31,32, 33}



FIGURA 8: REISHIMAX GLP™, PRODUTO IMUNOESTIMULANTE ⁸¹



FIGURA 9: GAMA MICO-ONCO CARE, PRODUTOS NATURAIS INDICADOS PARA O PACIENTE ONCOLÓGICO ³¹