



Ana Luísa Guerra Soeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Superfrutos* e os seus Benefícios para a Saúde” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Maria José Martins, da Dra. Almerinda Alves e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires 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 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

### **Fonte das Imagens:**

**Graviola**            <https://www.greenme.com.br/usos-beneficios/6580-oleo-de-graviola-beneficios>

**Açaí**                <https://wanda.pluska.sk/bobule-acai-zazrak-na-chudnutie/wellness-a-fit/chudnutie/822333.html>

**Goji**                <https://www.amazon.com/Sunfood-Berries-Certified-Organic-Non-GMO/dp/B000HLCMFS>

**Noni**                <https://www.elnuevodiario.com.ni/internacionales/centroamerica/376508-salvador-taiwan-acuerdan-eliminar-aranceles-product/>

**Camu camu**        [https://www.dermaclub.com.br/noticia/camu-camu-a-poderosa-fruta-repleta-de-antioxidantes-pode-fazer-muito-pela-sua-pele-e-organismo\\_a4094/](https://www.dermaclub.com.br/noticia/camu-camu-a-poderosa-fruta-repleta-de-antioxidantes-pode-fazer-muito-pela-sua-pele-e-organismo_a4094/)

**Romã**              <https://www.chabeneficios.com.br/cha-das-cascas-de-roma-veja-seus-beneficios/>

Ana Luísa Guerra Soeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "*Superfrutos* e os seus Benefícios para a Saúde" referentes à Unidade Curricular "Estágio"

Sob a orientação da Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro, Dr.<sup>a</sup> Maria José Martins e da Dr.<sup>a</sup> Almerinda Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SETEMBRO 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Luísa Guerra Soeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012153494, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "*Superfrutos e os seus Benefícios para a Saúde*" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2018.

Ana Luísa Guerra Soeiro

(Ana Luísa Guerra Soeiro)

## **AGRADECIMENTOS**

A toda a minha família pelo incentivo e apoio incondicional porque sem eles nada disto seria possível.

A todos os que se cruzaram no meu percurso académico e que de uma maneira ou de outra contribuíram para que estes anos fossem únicos e especiais.

A toda a equipa da Farmácia Martins pela hospitalidade, boa disposição e dedicação.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Trás-os-Montes e Alto Douro pela disponibilidade, aprendizagem e pela forma carinhosa com que me receberam.

À Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto pela disponibilidade, ajuda e orientação.

À Cidade dos Estudantes, a ti Coimbra.

ndice

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas</b>	5
<b>1. Introdução</b>	6
<b>2. Farmácia Martins</b>	7
<b>3. Análise SWOT</b>	7
<b>3.1. Pontos Fortes</b>	7
3.1.1. Localização do espaço	7
3.1.2. Prescrição por DCI	7
3.1.3. Atividades de <i>Back Office</i>	8
3.1.4. Sifarma 2000®	8
<b>3.2. Pontos fracos</b>	9
3.2.1. Ausência de preparação de medicamentos manipulados	9
3.2.2. Homogeneidade dos utentes	9
3.2.3. Dificuldades no aconselhamento em algumas áreas	10
<b>3.3. Oportunidades</b>	10
3.3.1. Diversidade de serviços prestados na farmácia	10
3.3.2. Atendimento ao público	11
3.3.3. Entregas ao domicílio	11
3.3.4. Aconselhamento farmacêutico	13
<b>3.4. Ameaças</b>	14
<b>4. Casos Clínicos</b>	15
<b>5. Conclusão</b>	16
<b>6. Bibliografia</b>	17

## **Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

<b>Lista de Abreviaturas</b>	19
<b>1. Introdução</b>	20
<b>2. Caracterização do Centro Hospitalar</b>	21
<b>3. Análise SWOT</b>	21
<b>3.1 Pontos Fortes</b>	21
3.1.1. Dispensa de Fatores Estimulantes da Hematopoiese	21
3.1.2. Dispensa Hemoderivados	22
3.1.3. Dispensa de medicamentos em regime de Ambulatório	22
3.1.4. Validação das prescrições médicas	23
3.1.5. Ensaios clínicos	24
<b>3.2. Pontos Fracos</b>	24
3.2.1. Inexistência de preparação de nutrição parentérica	24
3.2.2. Inexistência de reconciliação da terapêutica	25
<b>3.3. Oportunidades</b>	25
3.3.1. Visita aos diferentes serviços	25
3.3.2. Acompanhamento das atividades na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos	27
3.3.3. Farmacocinética clínica	28
3.3.4. Participação em formações do CHTMAD	28
<b>3.4. Ameaças</b>	29

3.4.I. Crise económica e cortes no sector da saúde _____	29
4. Conclusão _____	30
5. Bibliografia _____	31
<b>Parte III – Monografia</b>	
Lista de Abreviaturas _____	34
Resumo _____	36
Abstract _____	37
1. Introdução _____	38
2. "Superfrutos" e saúde _____	39
2.1. <i>Annona muricata</i> _____	39
2.2. <i>Euterpe oleracea</i> _____	42
2.3. <i>Lycium barbarum</i> _____	45
2.4. <i>Morinda citrifolia</i> _____	49
2.5. <i>Myrciaria dúbia</i> _____	54
2.6. <i>Punica granatum</i> _____	56
3. Interações com Medicamentos _____	61
4. Alguns Produtos Comercializados em Portugal _____	62
5. Conclusão _____	64
6. Bibliografia _____	65



## **Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

### **Farmácia Martins**

### **Lista de Abreviaturas**

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MG** – Medicamento Genérico

**MSNRM** – Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**MG** – Medicamento Genérico

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

Em 2016 e 2017, realizei estágio de verão na Farmácia Martins, localizada em Montalegre, no âmbito do programa “Estágio de Verão da Universidade”. Considero este tipo de iniciativa muito enriquecedora, pois permitem não só aplicar, em contexto de trabalho, conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico, mas também adquirir alguma experiência em confronto com situações práticas.

Por conseguinte, escolhi a Farmácia Martins para realização do meu estágio curricular do 5º ano, por ter tido uma boa experiência aquando da realização dos estágios anteriormente referidos.

O meu estágio curricular decorreu no período entre o dia 10 de janeiro e o dia 30 de abril de 2018, sob orientação da Diretora Técnica, Dr<sup>a</sup>. Maria José Martins.

O presente Relatório de Estágio tem como objetivo abordar, de forma crítica, o meu desempenho e as várias atividades por mim desenvolvidas ao longo do estágio sob a forma de uma análise Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats (SWOT).

Além disso, serão também apresentados casos clínicos práticos e de aconselhamento farmacêutico. Pretende-se assim, demonstrar que o farmacêutico, além de ser um especialista do medicamento, apresenta um papel fundamental, na área da saúde pública e que a farmácia comunitária, já não é um espaço onde se faz, apenas, a dispensa de medicamentos. Trata-se, efetivamente, de um espaço onde é garantida a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, mas também e, cada vez mais, um espaço de saúde, que disponibiliza serviços personalizados, como a realização de avaliações fisiológicas e bioquímicas. O objetivo é, sem dúvida, a melhoria da qualidade de vida dos utentes, permitindo a verificação da adesão à terapêutica e promoção de hábitos de vida saudável.

## **2. Farmácia Martins**

A Farmácia Martins está localizada na vila de Montalegre, no Distrito de Vila Real, Região Norte e sub-região do Alto Trás-os-Montes. É sede de um município subdividido em 25 freguesias que abrange uma grande extensão, estando as aldeias que o constituem muito dispersas. Estas são habitadas maioritariamente por população idosa. Apesar de ter pontos turísticos espalhados por todo o concelho e ao longo de todo ano, é no verão que se nota maior presença de turistas, assim como de emigrantes.

Montalegre é uma vila que tem investido em infraestruturas e eventos, (sextas feiras 13, feira do fumeiro, são alguns exemplos), que lhe permitem ser polo turístico e assim, colmatar a desertificação do concelho.

## **3. Análise SWOT**

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Localização do espaço**

A Farmácia Martins apresenta algumas vantagens como estar situadas a poucos metros do centro de saúde e de uma superfície comercial, com lugares de estacionamento.

Considero esta localização como um ponto forte, uma vez que, aumenta a afluência de utentes, não apenas da população idosa que constitui o maior público, como também todos os utentes que saem do centro de saúde (aberto 24 horas) e que veem esta farmácia como uma vantagem para satisfazer as suas necessidades.

Esta localização torna-se uma mais-valia na medida que permitem ao farmacêutico contactar com uma maior diversidade de casos clínicos, contrariando a tendência de a maioria dos casos clínicos estarem relacionados com medicação crónica.

#### **3.1.2. Prescrição por DCI**

De acordo com o Decreto de lei n.º 11/2012 de 8 de março, a partir de 2012, a prescrição de medicamentos passou a ser feita por Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e apresentação, com indicação da posologia<sup>1</sup>.

Com a ajuda da prescrição por DCI a dificuldade em associar o nome comercial à substância ativa tornou-se um obstáculo ultrapassável, na medida em que, na formação académica abordam-se as substâncias ativas e não os nomes comerciais o que poderia comprometer o desempenho a nível do atendimento. Assim, a prescrição por DCI facilitou a interpretação das receitas, permitindo agilizar mais rapidamente a resposta a várias questões colocadas pelo utente no imediato sobre o fármaco em questão.

### 3.1.3. Atividades de *Back Office*

Desde cedo me foi inculcido a importância das atividades de *back office* para um bom funcionamento da farmácia. Assim tive oportunidade de realizar um conjunto de tarefas que fazem parte do *back office*.

A receção de encomendas foi talvez das primeiras tarefas que realizei autonomamente. Nesta tarefa, após a confirmação do fornecedor, verifica-se se os produtos enviados correspondem aos produtos pedidos, e se estes não se encontram danificados. Para cada produto, é verificada a data de validade e o preço. Penso que esta tarefa é uma mais-valia no início do estágio, uma vez que nos ajuda a conhecer os produtos existentes na farmácia. Posteriormente, a arrumação dos devidos produtos deve ser feita seguindo a regra "*first in, first out*", para uma melhor gestão de *stock* e suas validades. O controlo das validades e *stocks* foi também uma das atividades realizadas ao longo do período de estágio.

Tive também oportunidade de acompanhar o processo de encomendas diário, realizado através do Sifarma 2000®.

### 3.1.4. Sifarma 2000®

O Sifarma 2000® é um *software* utilizado pela maior parte das farmácias portuguesas. Destaca-se por ser um programa útil e intuitivo que alia a componente da gestão à componente do atendimento.

Este sistema permite fazer uma gestão desde a entrada do produto até à saída. O controlo de *stocks* e a gestão de prazos de validades dos produtos são alguns dos exemplos de informações que podemos obter a partir deste programa. É também uma ferramenta importante ao nível do atendimento, uma vez que disponibiliza uma base de dados com informação científica, como posologia, indicações terapêuticas, precauções, contraindicações e possíveis interações medicamentosas, otimizando o atendimento em caso de dúvida.

Permite ainda, um acompanhamento do histórico clínico de cada doente com a criação de fichas individuais de cliente.

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é, de facto, uma ferramenta imprescindível para a gestão e funcionamento de uma farmácia.

### **3.2. Pontos Fracos**

#### **3.2.1. Ausência de preparação de medicamentos manipulados**

Como ponto fraco destaco a inexistência de preparação de medicamentos manipulados durante o meu período de estágio, não permitindo que adquirisse experiência nesta área, pois não observei processos galénicos ou de formulações. Tal facto, é totalmente compreensível em virtude da farmácia não receber muitos pedidos de medicamentos manipulados. Esta situação não seria economicamente viável, tendo em conta o elevado investimento nas matérias-primas e ainda pelo facto de grande parte destas não poderem ser utilizadas dentro do prazo recomendado.

Assim, sempre que a farmácia é confrontada com um pedido destes medicamentos recorre a outra farmácia com maior quantidade de preparações.

#### **3.2.2. Homogeneidade dos utentes**

O município de Montalegre é constituído por inúmeras aldeias muito marcadas pela imigração.

Além disso, os jovens saem da sua terra natal para prosseguir os seus estudos, acabando por a maioria não regressar. Com exceção do período de férias ou em dias marcantes para a vila, como as famosas sextas-feiras 13, feira do fumeiro, entre outros eventos, a população que procura a farmácia é a população mais idosa.

Como tal, não é de admirar que a maior parte dos atendimentos que realizei tenham sido com idosos. Para esta situação muito contribuiu também, o facto de a maioria dos idosos serem polimedicados devido aos diversos problemas de saúde precisando, portanto, de medicação crónica.

É de referir, ainda, que esta faixa etária exige uma atenção redobrada, pois são pessoas com baixa literacia, com algumas dificuldades socioeconómicas e por vezes apresentam situações de fragilidade física e psicológica necessitando que o farmacêutico lhe

transmita alguma confiança e se certifique que não tenham qualquer dúvida no que diz respeito à terapêutica.

### **3.2.3. Dificuldades no aconselhamento em algumas áreas**

Durante o estágio, devo referir que houve áreas em que não me senti tão confortável no aconselhamento ao utente. Estas prendem-se com a oferta de produtos dermocosméticos devido à variedade de marcas e inúmeras gamas dentro da mesma marca.

Os colírios são outro produto em que tive dificuldade no aconselhamento, uma vez que, o tratamento de problemas oftálmicos é muito específico.

Os dispositivos médicos foram outra área pouco abordada ao longo do plano curricular obrigatório, visto que, apenas os alunos que escolhem a opcional de 5º ano têm oportunidade de aprofundar conhecimentos nesta área, o que, na minha opinião representa uma falha ao nível curricular.

No entanto, estas dificuldades são facilmente ultrapassadas com a prática e com a ajuda de formação contínua que nos atualizam e ajudam a aprofundar diversas temáticas de modo a aconselharmos os nossos utentes de uma forma mais segura e responsável.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Diversidade de serviços prestados na farmácia**

A Farmácia Martins oferece uma grande diversidade de serviços o que permite ao estagiário adquirir conhecimentos em diferentes áreas e serviços prestados pela farmácia.

Na área de atendimento ao público, a farmácia Martins possui, uma balança onde é possível medir o peso, a altura, o índice de massa corporal (IMC) e o índice de gordura corporal, existindo também um medidor da pressão arterial. A medição da glicemia e do colesterol total são feitos num gabinete destinado a um atendimento mais privado.

Enquanto estagiária tive também a oportunidade de avaliar parâmetros fisiológicos e bioquímicos e fornecer todos os resultados sobre os mesmos, assim como, aconselhar o mais adequadamente possível, cada utente perante cada situação apresentada. Estas atividades permitiram que colocasse em prática muitos dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso, tornando-me mais ágil, ao longo do estágio e aumentando a autoconfiança na avaliação destes parâmetros.

Considero estes serviços uma mais-valia para a farmácia, na medida que, fortalecem a imagem deste estabelecimento como um espaço de saúde e permitem estabelecer uma ligação mais próxima e de confiança entre o utente e o farmacêutico. Através destes serviços, é possível verificar a adesão do doente à terapêutica, e averiguar se este toma a medicação corretamente, permitindo esclarecer possíveis dúvidas que os utentes tenham sobre a medicação.

É preponderante ter consciência que estas medições esporádicas dos parâmetros não constituem diagnósticos, mas apenas um possível sinal de alerta, por isso, é muito importante não alarmar os utentes mas consciencializá-los para esse facto.

### **3.3.2. Atendimento ao público**

Logo no início do estágio foi-me transmitido um sentido de responsabilidade e um grande estímulo no atendimento ao utente. O facto de a faculdade organizar estágios extracurriculares, permitiu que desde cedo houvesse uma maior confiança depositada em mim, uma vez que já tinha uma perceção do funcionamento da farmácia.

Os primeiros atendimentos foram feitos com acompanhamento e ainda com alguma insegurança da minha parte. Contudo, foram-me incutidas determinadas características que me permitiram diminuir o receio que sentia, sempre que atendia os utentes. Simpatia, respeito, sensibilidade, segurança, capacidade de concentração e sentido de responsabilidade são cruciais tanto para ganhar a confiança dos utentes, o que lhes permite recorrer à farmácia sempre que tenham dúvidas como para criar laços de fidelização.

Ao longo do estágio e cada vez com mais prática, todas as inseguranças foram sendo minimizadas e pude verificar que atendia cada vez mais utentes e de diferentes casos clínicos.

O facto de ter tido a oportunidade de contactar diretamente com os utentes, permitiu que o estágio se tornasse mais enriquecedor, pois o conhecimento teórico quando colocado em prática, é vivenciado mais intensamente e torna-nos capazes de perceber o valor da profissão.

### **3.3.3. Entregas ao domicílio**

Um dos serviços prestados pela farmácia Martins são as entregas ao domicílio. Montalegre é um concelho que além de ter uma grande dimensão é muito disperso e por



isso houve a necessidade de criar um sistema de entregas para satisfazer as necessidades dos utentes.

Durante o estágio surgiu a oportunidade de acompanhar durante dois dias esta atividade. Nos dias de consulta, nas extensões do Centro de Saúde, o farmacêutico ou técnico está no local a recolher as receitas que os utentes necessitam. Quando o técnico/farmacêutico regressa à farmácia avia as receitas recebidas e prepara as encomendas.

No dia seguinte, o técnico/farmacêutico procede à entrega dos medicamentos aos vários utentes das aldeias que a extensão abrange, utilizando o carro que a farmácia possui para este efeito.

Num desses dias tive a oportunidade de visitar uma idosa que vivia sozinha e, a quem, de 15 em 15 dias se preparava a medicação. Trata-se de uma idosa polimedicada que antes da equipa da farmácia lhe preparar a medicação tinha os valores da glicemia alterados. Verificou-se que não fazia uma correta adesão à terapêutica e não tinha cuidados com a sua alimentação.

Neste momento os seus valores encontram-se controlados, uma vez que se avalia a glicemia com frequência. Este tipo de cuidados traz benefícios para a saúde pública: estabelecem-se ligações fortes de confiança entre os doentes, há oportunidade de verificar a adesão da terapêutica aos idosos, esclarecem-se as dúvidas sobre essas ou outras patologias, fornecem-se conselhos tanto farmacológicos, como não farmacológicos. O serviço de levar a farmácia a casa das pessoas aumenta assim, a acessibilidade de medicamentos a toda a população e acaba, igualmente, por dar um pouco de alegria aos idosos que se sentem sozinhos recebendo desta forma um pouco de conforto e acompanhamento.

Este tipo de serviços é de extrema importância em zonas rurais e isoladas, tendo em conta que, a população destas aldeias é maioritariamente idosa, vive sozinha, muitos não sabem ler e não têm como ir à vila, pois o meio de transporte existente, neste caso, é um autocarro que circula em certas aldeias, apenas de 15 em 15 dias. Assim sendo, este serviço aumenta a acessibilidade dos medicamentos a toda a população.

#### 3.3.4. Aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico é de extrema importância no atendimento dos utentes, pois além de ser o local onde o doente toma contacto com o medicamento, é o último que o utente tem com profissionais de saúde, antes de iniciar a terapêutica.

Deste modo, os farmacêuticos desempenham um papel crucial enquanto orientadores de uma automedicação responsável, recomendando terapêuticas não farmacológicas e fornecendo medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM).

Relativamente à dispensa de MSRM, o farmacêutico no ato da dispensa deve fornecer todas as informações necessárias para promover a adesão à terapêutica desde a indicação terapêutica do medicamento, posologia, o modo de administração e garantir que não restam dúvidas ao utente.

No que diz respeito à dispensa de MNSRM esta pode ser apresentada através de duas situações: a automedicação, quando o utente sabe qual o produto que pretende ou por indicação farmacêutica.

No caso de automedicação o farmacêutico deve certificar-se que o produto pretendido é indicado para o utente em questão e, caso esta situação não se verifique, deverá sugerir-lhe outras opções, que podem passar por medidas não farmacológicas.

É importante ter consciência que a automedicação através de MNSRM implica ter alguns cuidados de forma a garantir a eficácia do tratamento e a saúde do doente. Por esse motivo, sempre que o utente recorre a MNSRM, deve ser informado acerca das indicações, contraindicações, posologia e duração do tratamento. Deve-se ter sempre presente que, por vezes, a função do farmacêutico passa por não dispensar o produto pedido.

No caso de indicação terapêutica, o farmacêutico deve realizar uma correta avaliação da situação que tem à sua frente e proporcionar a melhor opção. O farmacêutico tem o dever de procurar saber quais os sintomas do utente, a frequência, mas também o seu histórico clínico e hábitos de vida relevantes para que, mais facilmente indique o MNSRM adequado.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Diversos laboratórios genéricos**

Com o aparecimento dos medicamentos genéricos, muitos foram os laboratórios que apostaram nesta produção pela facilidade de colocação no mercado.

Os medicamentos genéricos são medicamentos semelhantes aos de marca, ou seja, contêm a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que os medicamentos que serviram de referência. Podemos reconhecê-los através da sigla “medicamento genérico” (“MG”), visível numa das faces exteriores da embalagem.

Este tipo de medicamentos traz uma grande vantagem para os utentes sobretudo ao nível do preço. Contudo, a quantidade de laboratórios existentes, o facto de haver uma panóplia de nomes comerciais para a mesma substância ativa torna-se um problema, na medida em que os utentes não estão totalmente informados sobre o assunto, principalmente a população mais idosa e que habita nas zonas rurais.

Esta situação causa muita confusão aos utentes podendo levar à troca de medicações, dificuldades na posologia, troca de embalagens, duplicação da terapêutica tendo em conta que muitas caixas de medicamentos do mesmo laboratório são semelhantes.

Outra dúvida por parte dos utentes consiste na garantia de qualidade destes medicamentos. Como são mais baratos, pode existir uma certa resistência relativamente ao paradoxo preço-qualidade.

Este facto também leva a uma insegurança do utente e uma desconfiança sobre o farmacêutico, pois muitos têm dúvidas sobre a medicação que este lhe dispensa, se é a mesma que o médico lhe prescreve. Cabe portanto, ao farmacêutico desmistificar o medicamento genérico e a marca comercial.

## 4. Casos Clínicos

### Caso Clínico I

Um jovem com cerca de 20 anos recorreu à farmácia com queixas de dor de garganta e nariz congestionado.

Questionei o jovem se tinha febre, se sentia dor ao engolir e se estava a tomar alguma medicação. Respondendo afirmativamente à segunda pergunta, resolvi aconselhar umas pastilhas Strepfen® para o alívio da dor de garganta que têm na sua constituição flurbiprofeno, elemento que possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.

Aconselhei-o a dissolver lentamente uma pastilha na boca. A posologia recomendada é de uma pastilha a cada 3-6 horas (máximo de 5-6 pastilhas num período de 24 horas).

Recomendei ainda, o uso de Água do Mar para lavagem nasal e descongestionamento do nariz e hidratação.

### Caso Clínico 2

Uma senhora com cerca de 30 anos recorre à farmácia para solicitar um medicamento para a diarreia. Depois de a questionar percebi que as dejeções tinham começado no dia anterior, não tinha febre, não tinha sangue nas dejeções nem nenhuma patologia associada. Assim indiquei o uso de Imodium Rapid.

O Imodium Rapid<sup>2</sup> está indicado no tratamento sintomático de diarreias agudas e crónicas. É constituído por cloridrato de loperamida que, por um lado, reduz o peristaltismo propulsivo e por outro, aumenta o tempo de trânsito intestinal tornando as dejeções menos frequentes. Expliquei, ainda que o Imodium Rapid são comprimidos orodispersíveis, ou seja, que se colocam na língua e se dissolvem na boca não sendo necessária a ingestão de qualquer líquido para a sua toma.

A dose inicial é de 2 comprimidos (4 mg), seguida de 1 comprimido (2 mg) após cada dejeção diarreica, sendo a dose máxima para as diarreias agudas e crónicas de 8 comprimidos por dia. Aconselhei também a hidratação oral que nestes casos é fundamental.

## 5. Conclusão

O estágio curricular surge como o culminar de 5 anos, de formação académica, sendo uma oportunidade de aplicação e consolidação de conhecimentos adquiridos durante a componente teórica.

O contacto com a realidade da farmácia comunitária permitiu-me verificar a extrema importância do papel do farmacêutico na sociedade.

As farmácias são portas abertas, onde os farmacêuticos estão disponíveis, para satisfazer as necessidades dos utentes que as procuram.

Sensibilizar a população para o uso racional dos medicamentos, prestar os esclarecimentos e aconselhamento com a máxima qualidade, são algumas das funções do farmacêutico que vão para além da venda do medicamento. O farmacêutico é um agente de saúde pública cada vez mais multifacetado.

Concluo este estágio com o sentido de dever cumprido. Foi uma experiência muito enriquecedora pelo enorme crescimento a nível pessoal e profissional. Foi ainda, gratificante perceber que a sociedade em geral reconhece a importância da profissão e recorre por vezes à farmácia como primeira opção, sendo por isso necessário uma formação contínua e atualizada para irmos ao encontro das necessidades dos utentes.

## 6. Bibliografia

1. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA. Lei n.º 11/2012 de 8 de março. **16**, (2012) I.ª Série [Acedido a 30 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/542271/details/maximized>
2. INFARMED. Imodium Rapid- RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (2016) [Acedido a 10 de abril de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4444&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm)

## **Parte 4 – Relatório de Estágio em Farmácia < cgd]hUf**

**Centro Hospitalar Trás-os-A** cbhYgY'5`hc'8ci fc

## **Lista de Abreviaturas**

**CAUL** – Certificados de Autorização de Utilização de Lote

**CHTMAD** – Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

**EPE** – Entidade Pública Empresarial

**FEFO** – *Fist Expired First Out*

**FIFO** – *First in First out*

**GHAF** – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SF** – Serviços Farmacêuticos

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**TSDT** – Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica

**UCPC** – Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos



## I. Introdução

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra prevê, no quinto ano, que o aluno realize um estágio curricular de seis meses, o qual pode ser dividido entre a farmácia comunitária e outra área do medicamento como a farmácia hospitalar.

O farmacêutico hospitalar enquanto membro de uma equipa multidisciplinar de saúde, desempenha um papel extremamente importante no que diz respeito ao circuito do medicamento. É da responsabilidade deste, a obtenção, preparação e distribuição do medicamento a todos aqueles que necessitam do mesmo, garantindo sempre que possível o máximo rigor e segurança.<sup>1</sup>

Este relatório foi elaborado no âmbito do estágio curricular do MICF, tendo sido realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD), EPE, em Vila Real. O estágio teve início a 2 de maio e término a 29 de junho, num total de 270 horas, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Almerinda Alves.

Tal como preconizado nas Normas Orientadoras de Estágio do MICF, o presente relatório constitui uma análise crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras. Esta reflexão está elaborada segundo uma análise SWOT fundamentada em Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

## **2. Caracterização do Centro Hospitalar**

O Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, é uma entidade pública empresarial (EPE) e está inserido na administração regional de saúde do Norte. Apresenta-se constituído por cinco unidades hospitalares: o Hospital de S. Pedro, em Vila Real, onde está localizada a sede social, o Hospital D. Luiz I, no Peso da Régua, o Hospital Distrital de Chaves, em Chaves, o Hospital de Proximidade de Lamego, em Lamego e a Unidade de Cuidados Paliativos em Vila Pouca de Aguiar<sup>2</sup>.

O estágio decorreu na unidade de Vila Real, no hospital de S. Pedro, localizado na freguesia de Lordelo. Os Serviços Farmacêuticos localizam-se no piso I do Edifício F. A Unidade Central de Preparação de Citotóxicos (UCPC) situa-se no edifício do Centro Oncológico, no Edifício H, por uma questão de proximidade.

## **3. Analise SOWT**

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Dispensa de Fatores Estimulantes da Hematopoiese**

Os despachos n.º 3/91 de 8 de Fevereiro alterado pelo Despacho n.º 11 619/2003 de 22 de Maio, e n.º 10/96 de 16 de Maio, (Acesso à Hormona Eritropoietina para os doentes insuficientes renais crónicos) e n.º 9 825/98 de 13 de Maio (Acesso ao medicamento Eritropoietina Humana Recombinante), reconhecem a prescrição, distribuição e a comparticipação destes medicamentos aos doentes renais crónicos, tanto internados como a fazer diálise em centros extra hospitalares<sup>3</sup>.

No CHTMAD, os SF dispensam diariamente fatores estimulantes da hematopoiese para os doentes da hemodiálise. Todos os dias, de manhã, chega à farmácia a requisição vinda do serviço de hemodiálise com a medicação específica para cada doente daquele dia. A dispensa destas substâncias é da responsabilidade dos farmacêuticos, que, após validar a requisição, dispensam a mesma, devidamente etiquetada com a identificação do doente, numa mala refrigeradora rotulada com a inscrição “Nefrologia – Hemodiálise”, registando sempre o lote de cada um dos fatores estimulantes da hematopoiese, uma vez que se trata de medicamentos biológicos. Mais tarde estes são debitados por doente. Esta foi uma das tarefas que realizei mais frequentemente durante o estágio, sempre sob a supervisão da farmacêutica responsável.

### 3.1.2. Dispensa de Hemoderivados

Os hemoderivados por serem derivados do plasma humano possuem risco biológico e por isso são sempre acompanhados de certificados de análise e certificados de autorização de utilização de lote (CAUL) emitidos pelo Infarmed e que asseguram a sua segurança.

De acordo com o Despacho Conjunto n.º 1051/2000 (2ª série) de 14 de Setembro, publicado no Diário da República n.º 251 de 30 de Outubro 2000, a distribuição de hemoderivados segue um sistema especial de distribuição, mais propriamente a distribuição individualizada, a qual consiste em distribuir a medicação por doente e para um período de tempo previamente definido<sup>4</sup>.

A prescrição dos hemoderivados requer a utilização de um impresso próprio, o Modelo n.º 1804 da INCM (Imprensa Nacional – Casa da Moeda) (Anexo I) devidamente preenchido pelo médico prescriptor e pelo farmacêutico, de forma a assegurar a rastreabilidade dos lotes administrados a cada doente.

Este modelo é constituído por duas vias, a “Via Farmácia”, que permanece arquivada nos SF, e a “Via Serviço”. Esta requisição é enviada aos SF, após ser devidamente preenchida pelo médico e acompanhada do número de autocolantes com a identificação do doente igual ao número de unidades pretendidas. Na requisição o Farmacêutico, após validar a prescrição e atribuir um número de série, deve registar o nome, dose, quantidade, lote, laboratório fornecedor e número de registo de certificado do CAUL. A entrega do medicamento no serviço faz-se acompanhar com a via dirigida ao serviço a que se destina. O enfermeiro que receciona deve assinar como recebido, devolvendo a “Via Farmácia” e conservando a “Via Serviço”, a qual, após o término do tratamento, é arquivada no processo do doente. A medicação que não é administrada deve ser enviada aos SF e registada no modelo.

Tive oportunidade de acompanhar a dispensa de medicamentos hemoderivados, e realizar tarefas como a análise das requisições e preenchimento das mesmas, tendo também procedido ao débito informático na aplicação Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF) por doente, apercebendo-me, assim, do alto nível de controlo dos Hemoderivados.

### 3.1.3. Dispensa de medicamentos em regime de Ambulatório

A distribuição do medicamento em Regime de Ambulatório possibilita ao doente continuar o tratamento em ambiente familiar, reduzindo, dessa forma, o custo do internamento hospitalar e o risco inerente a um internamento (como a ocorrência de infeções nosocomiais)<sup>3</sup>.

A dispensa da medicação é da responsabilidade do farmacêutico que tem o dever de identificar o doente, o médico e a conformidade da receita. Na dispensa da medicação é fundamental prestar ao utente informação sobre a via e forma de administração dos medicamentos, condições de armazenamento e quantidade cedida. Segundo a Circular Normativa do INFARMED n.º 01/CD/2012 está estabelecido um limite de dispensa para um máximo de 30 dias, exceto a terapêutica antirretrovírica que é dispensada para um período mínimo de 90 dias, salvo indicação clínica em contrário, garantindo, assim, um seguimento adequado da resposta ao tratamento e impedindo o recurso a consultas médicas desnecessárias ou a deslocações clinicamente injustificadas às instituições hospitalares, de acordo com o Despacho n.º 13447-B/2015<sup>5</sup>.

Ao longo do estágio tive oportunidade de estar presente no ambulatório o que me permitiu estabelecer um contacto direto com o utente e conhecer as patologias e medicamentos abrangidos no regime de ambulatório. Neste sentido, pude efetuar o registo de saída dos medicamentos no GHAF, dispensar a medicação e fornecer as informações necessárias aos doentes. Este tipo de dispensa é de extrema importância, uma vez que, permite uma vigilância e controlo que são exigidos pelas características próprias das patologias e pela potencial carga tóxica dos fármacos, assim como possibilita um acompanhamento constante ao longo do tratamento, podendo verificar-se melhorias ou regressões e detetar possíveis reações adversas à medicação.

#### **3.1.4. Validação das prescrições médicas**

A validação das prescrições médicas é uma das funções principais dos farmacêuticos que implica uma avaliação crítica de toda a terapêutica prescrita ao doente, sendo fundamental, perceber todas as características do doente (idade, sexo, parâmetros bioquímicos), possíveis interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Desta forma a validação permite detetar erros de prescrição, entre os quais duplicações de terapêutica, erro de doses, inexistência do medicamento prescrito entre outros. Caso haja deteção de erros, os farmacêuticos alertam o médico por via telefónica, pessoalmente ou por via de alertas no sistema informático sendo este último a forma mais comum. Após a validação pelos farmacêuticos, os TSDT procedem à preparação dos medicamentos em unidose. Existem alguns medicamentos prescritos que se encontram nos Pyxis<sup>®</sup> e que por isso não são validados para a unidose mas sim para os Pyxis<sup>®</sup> onde são retirados pelos enfermeiros ou médicos no serviço quando necessário. Exemplo desta situação são os medicamentos

prescritos em SOS. Depois de perceber esta temática com a observação e explicação desta tarefa por parte de alguns farmacêuticos tive a oportunidade de validar prescrições sob a sua supervisão.

### **3.1.5. Ensaio clínico**

Ensaio clínico define-se como sendo qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e ainda identificar os efeitos indesejáveis destes medicamentos, analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva inocuidade e/ou eficácia <sup>6</sup>.

O farmacêutico tem um papel preponderante na área dos ensaios clínicos, uma vez que é responsável por garantir o cumprimento dos requisitos relativos ao circuito e armazenamento dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração garantindo a respetiva segurança, responsabilidade, transparência e rastreabilidade <sup>6</sup>.

Os SF são responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, tendo o dever de elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental contendo elementos relativos à receção, ao armazenamento, à dispensa e à administração do medicamento experimental<sup>6</sup>.

No CHTMAD decorrem atualmente treze ensaios clínicos nas especialidades de Oncologia (três), Cardiologia (quatro), Neurologia (dois) e Hepatologia (quatro), todos de fase III, ou seja, o medicamento é exclusivamente administrado a pessoas doentes. Cada doente que participa num ensaio clínico no CHTMAD é proposto pelo médico (investigador) o qual está encarregado de explicar detalhadamente todo o procedimento incluindo os riscos do processo.

O contacto com esta área permitiu-me consolidar conhecimentos na área de ensaios clínicos, uma vez que acompanhei, na prática, o papel preponderante do farmacêutico na segurança e responsabilidade sobre o medicamento experimental no ensaio clínico.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Inexistência de preparação de nutrição parentérica**

Apesar da preparação de nutrição parentérica fazer parte das competências do farmacêutico hospitalar, atualmente, no CHTMAD não é realizada esta atividade uma vez

que a indústria farmacêutica, neste momento, já oferece um variadíssimo leque de opções para a nutrição parentérica o que, aliado ao reduzido número de doentes com necessidade deste tipo de nutrição, não justifica a sua preparação no CHTMAD. Assim em alternativa à preparação, são usadas bolsas bi ou tri-compartimentadas, adquiridas diretamente da indústria, de diferentes composições em macro e micronutrientes.

Quando é necessária uma bolsa mais específica, principalmente para o serviço de Neonatologia, que não é comercializada faz-se um pedido ao Hospital de São João, com o qual foi estabelecido um protocolo, sendo da responsabilidade deste último a sua preparação.

### **3.2.2. Inexistência de reconciliação da terapêutica**

O aumento da esperança de vida tem conduzido a um envelhecimento gradual da população e conseqüentemente, ao aumento da prevalência de doenças crónicas e ao aumento da população polimedicada. A reconciliação da medicação consiste na análise da medicação total de um doente, com o objetivo de evitar discrepâncias, nomeadamente omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e contribuindo para a prevenção de incidentes relacionados com a medicação. Assim, seria necessário recolher toda a história medicamentosa do doente antes do internamento, identificar, posteriormente, as discrepâncias e corrigi-las<sup>7,8</sup>.

No meu ponto de vista, esta atividade seria importante, uma vez que se evitaria erros de medicação e reentradas hospitalares, o que contribuiria tanto para o bem-estar e segurança do doente, como para a sustentabilidade do serviço nacional de saúde.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Visita aos diferentes serviços**

A reposição dos Pyxis<sup>®</sup> não é uma tarefa diretamente relacionado com as competências do farmacêutico, no entanto, o facto de ter acompanhado algumas farmacêuticas na realização desta tarefa permitiu-me visitar vários serviços do hospital, entre os quais Bloco Operatório, Medicina Interna, Neonatologia, Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, Oncologia, Psiquiatria, Urgência, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Unidade de Cuidados Intensivos Intermédios.

O sistema de dispensa de medicamentos semiautomático, Pyxis<sup>®</sup>, permite a definição de níveis mínimos e máximos de *stock* em cada serviço do hospital onde se encontram,

baseados na rotação de cada fármaco em cada serviço. Diariamente é possível tirar uma listagem de todos os medicamentos que são necessários repor através da consola geral de controlo de todo o sistema, situada nos SF.

Durante o processo de reposição dos medicamentos, efetuada por um farmacêutico, é necessário ter em especial atenção as datas de validade, a fim de assegurar os princípios FEFO (*First Expired First Out*) e FIFO (*First in First out*). Deste modo, os produtos são armazenados de modo a que o prazo de validade mais curto ou o produto que foi recebido nos SF há mais tempo seja mais facilmente visível.

Este equipamento possui diferentes tipos de gavetas com diferentes níveis de segurança. Deste modo, as de baixa segurança permitem aceder aos diferentes medicamentos presentes na mesma gaveta e a mais do que uma unidade de cada medicamento. As de média segurança só permitem aceder a um tipo de medicamento, podendo retirar-se mais do que uma unidade e as de alta segurança só abrem um compartimento de cada vez, e apenas contém uma unidade desse medicamento. Estas últimas são destinadas a medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Pode também ter um frigorífico associado, se, no serviço em que esteja presente, necessite de ter medicamentos de frio no Pyxis®. Tem ainda associado um sistema biométrico para identificação do utilizador que vai repor ou retirar a medicação permitindo controlar os movimentos.

A preparação dos medicamentos necessários para repor num determinado Pyxis® foi uma tarefa constante durante o meu estágio, sendo uma mais-valia, no sentido em que, fiquei a conhecer quais os fármacos existentes, os mais utilizados em cada serviço, e pude ainda constatar que há fármacos que são mais específicos de determinados serviços consoante as patologias e o tipo de terapêutica utilizada.

Além de ter visitado os serviços nos quais acompanhei a reposição dos Pyxis®, e onde os responsáveis mostraram total disponibilidade para nos fazerem uma breve visita e explicarem o seu funcionamento, tive também oportunidade de visitar o serviço de nefrologia onde nos foi explicado todo o processo e funcionamento da hemodiálise e de tudo o que está diretamente relacionado com este processo, assim como de uma mais recente, que me era desconhecida - a hemodiálise peritoneal, um sistema de diálise seguro e higiénico que pode ser realizado em casa. Trata-se de uma técnica dirigida especialmente aos doentes que ainda conseguem e desejam ter uma vida autónoma, ativa e independente apesar do tratamento.

Penso que esta recetividade de outros profissionais de saúde e a disponibilidade da equipa farmacêutica em nos mostrar os diversos serviços do hospital que não estão diretamente relacionados com a área de atuação da farmácia hospitalar foi positiva a vários níveis, uma vez que reforça a nossa bagagem enquanto profissionais de saúde.

### 3.3.2. Acompanhamento das atividades na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos

Durante o estágio tive a oportunidade de passar cerca de duas semanas na Unidade Centralizada de Preparação de Citostáticos (UCPC) onde é realizada a preparação de citotóxicos. Neste local estão dois farmacêuticos e dois TSDT, sendo um operador e outro membro de apoio. Na UCPC é produzida a medicação necessária para o Hospital de Dia, para o Internamento da Unidade de Oncologia dos CHTMAD e para a Unidade Hospitalar de Macedo de Cavaleiros. São, também, preparados medicamentos biológicos de administração intravenosa para outros serviços do CHTMAD.

A UCPC é constituída por três zonas essenciais: zona negra, correspondente à área exterior circundante à camara de fluxo laminar vertical; zona cinzenta que corresponde à antecâmara onde se encontra a pressão positiva e por fim zona branca que diz respeito ao local onde se encontra a câmara de fluxo laminar, estando sujeita a pressões negativas. Em traços gerais, o farmacêutico da UCPC é responsável pela receção e arrumação de medicamentos, controlo de *stock* e dos prazos de validade, validação das prescrições médicas, elaboração do rótulo e material necessário à preparação da medicação, validação da preparação dos citostáticos, reavaliação das preparações devolvidas e decisão quanto ao seu destino. A preparação dos citostáticos é realizada por um TSDT, sendo duplamente verificada pelo TSDT de apoio, garantindo que o medicamento preparado corresponde à folha de prescrição<sup>9,10</sup>.

Como a área de oncologia não foi tão explorada ao longo destes cinco anos, as semanas passadas na UCPC foram as mais desafiantes e enriquecedoras. Tive a oportunidade de contactar com os diferentes protocolos de tratamento, de elaborar os rótulos correspondentes à medicação a preparar, assim como os cálculos das concentrações de fármacos, dos volumes, permitindo o contacto com novos medicamentos e as suas características, tais como a sua estabilidade. Tive ainda a oportunidade de entrar na sala limpa/zona branca, devidamente protegida, onde pude acompanhar os TSDT na preparação dos citostáticos.



Foi também na UCPC onde tive a percepção do quão fundamental é a intercomunicação entre os diferentes profissionais para um tratamento de qualidade aos doentes.

### **3.3.3. Farmacocinética clínica**

A farmacocinética clínica tem como objetivo primordial uma correta administração de fármacos resultante da medição de níveis séricos desse fármaco, o que se traduz por um controlo terapêutico individualizado. Esta monitorização das concentrações farmacológicas séricas permite administrar a dose necessária de um determinado fármaco sem o perigo de sobredosagem ou subdosagem<sup>3</sup>. Esta situação assume uma maior relevância quando se trata de classes de medicamentos com reduzido valor de índice terapêutico ou com demonstrada variabilidade de comportamento cinético<sup>3</sup>.

No CHTMAD, as avaliações séricas de fármacos são efetuados no laboratório de análises clínicas do hospital por requisição do médico. Posteriormente, o médico procede à interpretação dos valores laboratoriais obtidos, ajustando a dose ou posologia, se necessário.

Durante o estágio tive a oportunidade de visitar o laboratório de análises clínicas do hospital, contactar com os diversos equipamentos existentes e proceder à determinação sérica de três imunossupressores: Ciclosporina, Tacrolimus e Sirolimus, o que aumentou o meu conhecimento nesta área.

### **3.3.4. Participação em formações do CHTMAD**

Durante o meu estágio no CHTMAD foi-me dada a oportunidade de assistir a formações, que apesar de não serem direccionadas aos farmacêuticos, os temas eram transversais a várias profissões, como foi o caso do congresso de cardiologia e da tertúlia do internato médico. No decorrer do meu estágio não houve no CHTMAD nenhuma formação dirigida especificamente aos farmacêuticos, contudo, tive a oportunidade de contactar com outros profissionais de saúde e ter acesso a novos conhecimentos sobre áreas que também nos dizem respeito indiretamente, até porque “o saber não ocupa lugar”. Este pensamento foi certamente um dos lemas que me incutiram neste estágio e que me acompanhará ao longo da minha vida profissional.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Crise económica e cortes no setor da saúde**

A conjuntura económica que o país atravessa tem provocado alterações na área da saúde. Este facto constitui um grande obstáculo à gestão da aquisição de medicamentos, sendo que, muitas vezes, assiste-se à rutura de *stock* de certos medicamentos, o que foi visível durante o meu período de estágio. Assim, é importante haver uma alta capacidade de gestão da despesa hospitalar, garantindo que o orçamento disponível seja capaz de cobrir todas as necessidades dos doentes. Também os consequentes cortes no setor de saúde têm constituído um entrave a investimentos, à contratação de mais recursos humanos que iriam complementar a equipa, permitindo uma melhor distribuição de tarefas, permitindo um maior foco e disponibilidade para outras atividades dos cuidados farmacêuticos, como por exemplo a reconciliação da terapêutica.

#### **4. Conclusão**

O estágio na farmácia hospitalar foi o culminar de cinco anos de aprendizagem. Devo dizer que estes dois meses foram uma experiência muito enriquecedora, pois pude desempenhar várias funções que são da competência do farmacêutico hospitalar o que proporcionou uma visão mais ampla sobre a profissão e o papel do farmacêutico, em âmbito hospitalar.

Foi também interessante perceber que a realidade hospitalar é diferente da farmácia comunitária, o que me permitiu contactar com áreas que até então não tinha contactado como por exemplo a oncologia.

Posto isto, posso concluir que o estágio em Farmácia Hospitalar foi uma experiência muito positiva tanto a nível profissional como pessoal, permitindo-me adquirir novas competências e consolidar conhecimentos adquiridos na faculdade, e que vão ser sem dúvida fundamentais no meu percurso profissional.

## 5. Bibliografia

1. FARMACÊUTICOS, O. DOS. Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 30 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
2. CENTRO HOSPITALAR DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE. (2012) [Acedido a 30 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://chtmad.com/instituicao.html>
3. BROU, M. H. L. et al. Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* (2005) 69 doi:224 794/05[Acedido a 3 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
4. INFARMED. Despacho conjunto no 1051/2000, de 14 de setembro. - Registo de medicamentos derivados de plasma. *Legis. Farm. Compil.* (2000) 1–4[Acedido 16 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho\\_1051-2000.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf)
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - GABINETE DO MINISTRO. Despacho n.º 13447-B/2015. **2**, (2015) 33902–(2) a 33902–(3) [Acedido a 16 de junho de 2018]. Disponível na Internet:
6. LEI N.º 21/2014. D.R. 1ª Série n.º 75 , Lei da investigação clínica. (2014) pags. 2450-2465[Acedido a 16 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/25344024/details/maximized?p\\_p\\_auth=HD8Xdd8E](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/25344024/details/maximized?p_p_auth=HD8Xdd8E)
7. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE. Reconciliação da medicação. in *Norma 018/2016*, (2016). [Acedido a 20 de junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/direc-trizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182016-de-30122016.aspx>
8. DOMINGO, A. P. S. S. reConCiliação da mediCação: um ConCeito aPliCado ao HosPital. *Rev. Ordem dos Farm.* (2013) 1–2 [Acedido a 20 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.106\\_reconciliacao\\_da\\_medicao\\_um\\_conceito\\_aplicado\\_ao\\_hospital\\_consulta\\_farmaceutica\\_de\\_revisao\\_de\\_medicao\\_9863584205a12ec698cec5.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.106_reconciliacao_da_medicao_um_conceito_aplicado_ao_hospital_consulta_farmaceutica_de_revisao_de_medicao_9863584205a12ec698cec5.pdf)

9. CHTMAD. Preparação e dispensa de citostáticos. *Man. da Qual. dos serviços Farm. do CHTMAD, EPE.* (2010).
10. CHTMAD. Manuseamento de Citostáticos. *Man. da Qual. dos serviços Farm. do CHTMAD, EPE* (2010).

## **Parte III – Monografia**

**"*Superfrutos* e os seus Benefícios para a Saúde"**

**Lista de Abreviaturas**

**AA** – Ácido Ascórbico

**AA-2βG** – ácido 2-O-β-D-glicopiranosil-L-ascórbico

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**ALT** – Aspartato Aminotransferase

**ALP** – Fosfatase Alcalina

**AP – I** - *Activator Protein 1*

**Apo** – Apolipoproteína

**AST** – Alanina Aminotransferase

**Bcl-2** – *B-cell lymphoma 2*

**CAT** – Catalase

**COX** – Cicloxigenase

**DDPH** – 1,1-difenil-2-picril-hidrazil

**ECA** – Enzima Conversora de Angiotensina Sérica

**EROs** – Espécies Reativas de Oxigénio

**GSH-Px** – Glutationa Peroxidase

**HAEP** – Extrato Hidroalcoólico do Fruto *Punica granatum*

**HDL** – Lipoproteína de alta densidade

**HeLa** – Células de Cancro do Colo do Útero

**HT-29** – Linha Celular do Cancro do Cólon

**8OHdG** – 8-hidroxi-desoxiuanosina

**ICAM-I** – Molécula de Adesão Intercelular-I

**LDL** – Lipoproteína de Baixa Densidade

**LBPs** – Polissacarídeos de *Lycium barbarum*

**LOOHs** – Hidroperóxidos Lipídicos

**MDA** – Malondialdeído

**MHC** – Complexo Principal de Histocompatibilidade

**MTC** – Medicina Tradicional Chinesa

**NF- $\kappa$ B** – Fator Nuclear kappa B

**NVPO** – Náuseas e Vômito no Pós-operatório

**PARP-I** – *Poly [ADP-ribose] polymerase I*

**PCR-as** – Proteína C-reativa de Alta Sensibilidade

**PMN** – Células Polimorfonucleares

**SAR** – Radicais Superóxido

**SOD** – Superóxido dismutase

**SpI** – *Specificity Protein*

**STAT** – *Signal Transducers and Activators of Transcription*

**SW-480** – Linha Celular do Cancro Cólon e Reto

**TAC** – Capacidade Antioxidante Total

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral – alfa

**UA** – Urolitina A

**UB** – Urolitina B

**UFC** – Unidades Formadoras de Colónias

**VEGF** – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

**VCAM-I** – Moléculas de Adesão de Celular Vascular-I

**VLDL** – Lipoproteína de muito Baixa Densidade



## Resumo

O interesse por uma alimentação saudável e preventiva de numerosas doenças, com o objetivo de obter uma saúde a longo prazo, tem aliciado a procura de novos produtos por parte dos mercados e da indústria para responder a essas necessidades. Os "superfrutos" são uma fonte de compostos bioativos caracterizados pela sua excelente capacidade antioxidante e por possuírem um variado leque de benefícios para a saúde. Por isso são um potencial alvo para o desenvolvimento de novos produtos e de terapêuticas à base de produtos naturais.

A presente monografia tem como objetivo abordar os benefícios de alguns frutos, que podem ser considerados "superfrutos" devido às suas propriedades biológicas, nomeadamente *Annona muricata*, *Euterpe oleracea*, *Lycium barbarum*, *Morinda citrifolia*, *Myrciaria dubia*, *Punica granatum*. Desta forma, serão também abordados os seus principais constituintes ativos, bem como potenciais interações com medicamentos e eventual toxicidade. Far-se-á ainda, uma breve abordagem a alguns produtos comercializados em Portugal.

**Palavras-Chave:** Superfrutos, *Annona muricata*, *Euterpe oleracea*, *Lycium barbarum*, *Morinda citrifolia*, *Myrciaria dubia*, *Punica granatum*.

## **Abstract**

The interest in a healthy diet which may prevent numerous diseases for a long-term health has stimulated the demand of the markets and industry for new products. The “*superfruits*” are a source of bioactive compounds that are characterised by their excellent antioxidant ability and by having a wide range of benefits for health. Therefore, they are a potential target for the development of new products and therapies based on natural products.

The objective of the present monograph is to address the health benefits of some fruits which can be considered “*superfruits*” thanks to their biological properties, namely *Annona muricata*, *Euterpe oleracea*, *Lycium barbarum*, *Morinda citrifolia*, *Myrciaria dubia*, *Punica granatum*. This way, their main active compounds, as well as the potential interactions with medicines and eventual toxicity, and, also, a brief approach to these products marketed in Portugal will be addressed.

**Keywords:** *Superfruits*, *Annona muricata*, *Euterpe oleracea*, *Lycium barbarum*, *Morinda citrifolia*, *Myrciaria dubia*, *Punica granatum*.

## I. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde existe uma forte e crescente evidência de que um consumo suficiente de frutas e vegetais são um componente importante de uma dieta saudável que ajuda a prevenir muitas doenças e a promover a saúde, se, consumido diariamente em quantidades adequadas. Contudo, estima-se que uma grande parte da população mundial não os consuma em quantidades suficientes<sup>1</sup>.

A fruta é uma ótima fonte de vitaminas, minerais, hidratos de carbono simples e fibra solúvel, assim como uma fonte importante de antioxidantes<sup>2</sup>. Existem vários estudos que fundamentam as propriedades das frutas oriundas da Europa e América do Norte no que respeita aos seus benefícios para a saúde e o seu valor nutricional. Já os frutos de países Asiáticos ou da América do Sul, não sendo tão populares a nível mundial, carecem de estudos. Estes frutos crescem em certas condições climáticas, em ecossistemas específicos, onde são cultivados em pequena escala, e sobre os quais são pouco conhecidos os seus benefícios. Atualmente, a saúde a longo prazo é uma preocupação constante e, por isso, a procura por alimentos mais saudáveis é uma realidade. Este facto serviu de mote ao aparecimento do termo "*superfruto*"<sup>3</sup>, uma estratégia de marketing para promover os valores nutricionais e terapêuticos dessas frutas, que não possuem popularidade a nível mundial. Como consequência tem trazido um maior interesse em realizar diversos estudos sobre a identificação e quantificação de vários grupos de fitoquímicos e relacioná-los com os possíveis benefícios para a saúde assim como a eventual toxicidade destes alimentos. A pesquisa sobre propriedades e caracterização destes frutos abre portas à sua comercialização a nível mundial, assim como a sua integração em medicamentos e em outros produtos de saúde à base de plantas<sup>3</sup>.

Em Portugal, a maior parte dos produtos à base de plantas, onde se incluem produtos à base de frutos, são comercializados como suplementos alimentares. De acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho, os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas comercializadas em forma doseada” sendo regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV)<sup>4</sup>.

Com esta monografia pretende-se fazer uma abordagem aos principais benefícios para a saúde e aos valores nutricionais de seis frutos, que apresentam atualmente uma grande popularidade na Europa, e que são vulgarmente denominados de "superfrutos". Serão também abordados os seus principais constituintes, bem como potenciais interações com medicamentos e eventual toxicidade, e, ainda, uma breve abordagem destes produtos comercializados em Portugal.

## **2. "Superfrutos" e saúde**

Os "superfrutos" caracterizam-se por possuírem um alto teor de fitoquímicos com atividades antioxidantes (particularmente ácidos fenólicos e flavonoides). De entre os diversos frutos que podem ser classificados como "superfrutos", o presente trabalho abordará a graviola, o açai, o goji, o noni, o camu-camu e a romã que têm sido objeto de vários estudos que comprovam a sua eficácia e cada vez mais se encontram comercializados. No entanto, é de realçar que o consumidor nem sempre tem acesso a uma informação sistematizada e credível sobre a sua eficácia e segurança.

### **2.1. *Annona muricata***

*Annona muricata* L. pertence à família Annonaceae, e é conhecida como graviola e guanabana. Está distribuída nas regiões tropicais da América Central e do Sul, África Ocidental e Sudeste Asiático. Trata-se de uma pequena árvore que pode atingir cerca de 5 a 10 m de altura e 15 a 83 cm de diâmetro. O fruto é uma baga ovoide comestível, de cor verde com uma polpa branca e cremosa com um aroma e sabor característico. As diferentes partes de *A. muricata* são amplamente utilizadas na medicina tradicional de muitos países para curar várias doenças<sup>5</sup>.

#### **Constituintes ativos**

Os compostos predominantes são as acetogeninas, seguidas por alcaloides, fenóis entre outros compostos. As acetogeninas são consideradas os principais compostos bioativos da família das Annonaceae, mais de 120 acetogeninas foram identificadas em extratos etanólicos, metanólicos ou outros orgânicos de diferentes órgãos e tecidos de *A. muricata* tais como folhas, caules, casca, sementes e casca de fruta. A anonacina é a acetogenina mais relatada tanto em folhas como no fruto. Os alcaloides descritos em *A. muricata* são principalmente do tipo isoquinolina (anomurina, benziltetra-hidro-isoquinolina, anomuricina), aporfina (anonaina, isolaurelina e xilopina) e protoberberina<sup>5</sup>.

A presença de flavonoides e compostos antioxidantes lipofílicos, como tocoferóis e tocotrienóis, têm sido descritos como estando presentes na polpa do fruto. Outros compostos como vitaminas e carotenóides foram encontrados em folhas, sementes e polpa do fruto. Nas sementes foi também descrita a existência da amida N-p-coumaroil-tiramina, e de ciclopeptídeos com efeitos anti-inflamatórios e antitumorais. No que respeita às folhas os principais compostos descritos são a quercetina e o ácido gálgico<sup>5</sup>.

### **Principais propriedades biológicas**

Estudos sobre as propriedades medicinais do fruto são escassos, as folhas e sementes da *A. muricata* são os principais órgãos estudados, talvez por serem os mais tradicionalmente utilizados. Os estudos relacionam os extratos de folhas de *A. muricata* com as propriedades antimaláricas, gastroprotetoras e anticancerígenas nomeadamente no cancro da mama, do colon e do fígado.

#### Atividade analgésica e anti-inflamatória

Um estudo<sup>6</sup> procurou investigar os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios do extrato liofilizado dos frutos de *A. muricata* em roedores. A atividade analgésica foi avaliada utilizando os testes de contorção de murganhos, formalina e placa quente, enquanto a ação anti-inflamatória foi investigada usando o edema de pata de rato induzido por carragenina e o teste de edema de orelha induzido por xileno.

O pré-tratamento com *A. muricata* produziu uma inibição dose-dependente de contorções abdominais induzidas por ácido acético, assim como diminuiu a dor induzida por formalina que foi comparativamente semelhante à inibição da dor produzida pelo fármaco de referência, a morfina. No entanto, o efeito analgésico produzido pela *A. muricata* foi revertido pelo pré-tratamento com naloxona (antagonista do recetor opioide) o que sugere que a ativação de recetores opioides e/ou um aumento endógeno dos opioides podem estar envolvidos no efeito analgésico do extrato. No ensaio placa quente, o pré-tratamento de murganhos com extrato de frutos de *A. muricata* antes da exposição à dor, induzida por calor, aumentou o limiar de dor do animal. Em suma, o extrato do fruto de *A. muricata* protegeu os murganhos contra estímulos nocivos induzidos por produtos químicos e térmicos, os quais foram evidenciados a partir dos testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético, formalina e placa quente<sup>6</sup>.

O pré-tratamento com *A. muricata* produziu inibição significativa no tempo do edema induzido por carragenina. O efeito da *A. muricata* foi eficaz até 6 horas após a injeção de carragenina similar ao efeito do diclofenac (anti-inflamatório não-esteróide). Além disso, o edema de orelha induzido por xileno foi também significativamente reduzido pelo pré-tratamento com *A. muricata*, resultado semelhante com o efeito da prednisolona (fármaco anti-inflamatório esteróide). Foi também realizado um ensaio *in vitro* no qual se verificou um efeito inibitório da *A. muricata* nas atividades da ciclooxigenase COX (COX-1 e COX-2)<sup>6</sup>.

Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram que *A. muricata* possui atividades analgésica e anti-inflamatória em vários modelos. O efeito analgésico envolve interação com mecanismos periféricos e sistema opioide, enquanto a propriedade anti-inflamatória envolve a inibição da atividade de COX<sup>6</sup>.

### **Toxicidade**

Na Ilha de Guadalupe tem-se registado um elevado número de casos atípicos de Parkinson que têm sido relacionados com o consumo de frutos e derivados de *A. muricata*. Esta hipótese foi apoiada por um estudo “caso-controlo”, o qual demonstrou que o número de doentes com Parkinsonismo atípico era maior no grupo que consumia frutas, infusões e decocções de folhas desta planta do que no grupo de doentes com Parkinsonismo Idiopático ou no grupo controlo<sup>7</sup>.

Foi realizada uma análise qualitativa das acetogeninas nos extratos aquoso e metanólico das folhas assim como na polpa de frutos de *A. muricata* e néctar comercial. Posteriormente foi quantificada a acetogenina mais abundante, a anonacina<sup>7</sup>.

A quantificação mostrou que a anonacina representou aproximadamente 70% de todas as acetogeninas nos extratos. A polpa do fruto e o néctar apresentaram concentrações de anonacina 100 vezes maiores do que nas preparações aquosas de folhas. Embora a biodisponibilidade de acetogeninas e o seu metabolismo ainda não seja totalmente conhecido, sabe-se que a anonacina pode atravessar a barreira hematoencefálica uma vez que foi detetada anonacina não metabolizada no parênquima cerebral de ratos tratados cronicamente com anonacina<sup>7</sup>.

Como indicador da sua toxicidade estima-se que as quantidades de anonacina ingerida num ano, pela ingestão de uma fruta ou sumo por dia, foram comparáveis à dose que provocou neurodegeneração disseminada nos gânglios da base e mesencéfalo a ratos que receberam esta substância pura através de via intravenosa.

Embora as evidências permaneçam circunstanciais, a toxicidade crónica como resultado do consumo de *Annonacea* pode constituir um sério problema de saúde pública. Médicos das populações potencialmente vulneráveis estão cada vez mais em alerta para a sintomatologia dessa doença, que necessita de mais investigação<sup>7</sup>.

## **2.2. *Euterpe oleracea***

*Euterpe oleracea* Mart. pertence à família *Arecaceae*, e é popularmente conhecido como açai. É nativo da América central e do Sul, amplamente distribuído por toda a bacia do rio Amazonas<sup>8</sup>.

O fruto do açai possui um formato arredondado e pesa cerca de dois gramas. Apenas 17% do fruto é comestível (polpa e casca), o restante representa o caroço, contendo a semente oleaginosa. A cor do fruto maduro é escura, roxo a quase preto. Após a retirada do caroço, de um modo manual ou mecânico, obtém-se a polpa que pode ser consumida ao natural ou numa variedade de bebidas e preparações alimentares, como licor, geleia, gelados e doces<sup>9</sup>.

### **Constituintes ativos**

Os frutos são constituídos por flavonoides (31%), seguidos de ácidos fenólicos (23%), lignóides (11%) e antocianinas (9%)<sup>3</sup>. A elevada quantidade de antocianinas na polpa de açai é responsável pela determinação da cor roxa, e também pela atividade antioxidante do açai, sendo a cianidina-3-glicosídeo e a cianidina-3-rutinosídeo as antocianinas com maior presença na polpa da fruta do açai<sup>10</sup>.

### **Principais propriedades biológicas**

#### Atividade antioxidante

Para proteger contra os efeitos tóxicos das espécies reativas de oxigénio (EROs), a célula desenvolveu sistemas de defesa antioxidante, que pode ser enzimático ou não enzimático. O sistema enzimático antioxidante compreende enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px). Estes são sintetizados no organismo, eliminando as moléculas prejudiciais produzidas pelo organismo no processo metabólico. O SOD decompõe o superóxido em peróxido de hidrogénio. O CAT reduz o peróxido de hidrogénio em água. O GSH-Px reduz todos os peróxidos lipídicos orgânicos. Estas enzimas podem combater os danos celulares causados pelos radicais livres de oxigénio, bem como reparar as células danificadas<sup>11</sup>.

Um estudo<sup>12</sup> avaliou o efeito do consumo de polpa de açaí na prevenção de danos oxidativos, medindo a atividade de enzimas antioxidantes e biomarcadores de oxidação de proteínas em mulheres. Este estudo *in vivo* descreveu uma redução na produção de EROs pelas células polimorfonucleares (PMN) das mulheres após a ingestão de açaí. Houve também um aumento da atividade da CAT e da capacidade antioxidante total (TAC) nas mesmas células. O CAT é parte da principal defesa antioxidante da célula e a sua atividade pode ser melhorada por compostos dietéticos que melhoram os sistemas antioxidantes. A TAC parece refletir a capacidade de um indivíduo de neutralizar os radicais livres. Além disso, houve uma redução da concentração sérica dos grupos carbonilo (marcador do dano oxidativo das proteínas) e um aumento dos grupos tiol (um marcador de capacidade antioxidante) no soro total, o que confirma que o açaí previne o dano oxidativo. Em suma, os efeitos antioxidantes do açaí podem advir da neutralização dos radicais livres, impedindo o ataque deste a outras moléculas e/ou da modulação de enzimas envolvidas no *stress oxidativo*<sup>12</sup>.

#### Atividade hipocolesterolémica

Um estudo<sup>13</sup> avaliou a atividade antioxidante e os efeitos hipocolesterolémicos da ingestão de polpa de açaí em ratos alimentados com uma dieta padrão ou uma dieta hipercolesterolémica. Os ratos alimentados com uma dieta hipercolesterolémica apresentaram níveis aumentados de colesterol total e não-HDL e diminuição dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). No entanto, após complementar a dieta com açaí verificou-se uma redução do colesterol total e não-HDL. A suplementação com açaí induziu uma redução significativa na atividade do SOD apenas nos ratos hipercolesterolémicos, indicando uma associação entre dieta hipercolesterolémica e o tratamento com açaí. Além disso, a suplementação com açaí aumentou a atividade da paraoxonase, enzima que inibe a oxidação do HDL, tanto no grupo controle como no grupo hipercolesterolémico. Estes resultados sugerem que o consumo de açaí melhora o estado antioxidante e tem efeito hipocolesterolémico num modelo animal de hipercolesterolémia induzida por dieta<sup>13</sup>.

Um ensaio clínico<sup>14</sup> teve como objetivo avaliar os efeitos do consumo de açaí sobre lípidos plasmáticos, apolipoproteínas, transferência de lipídios para HDL e alguns biomarcadores do *stress oxidativo* num grupo de 40 mulheres saudáveis. O consumo de polpa de açaí não alterou parâmetros antropométricos, pressão arterial sistêmica, glicose,



insulina nem colesterol total, LDL e HDL, triglicéridos e apolipoproteína (apo) B, mas aumentou a concentração de apo A-I. A apo A-I é fundamental durante a formação e metabolismo das HDL, bem como na esterificação do colesterol e no transporte reverso do colesterol que são largamente exercidos pela HDL. A maior parte da apo A-I no plasma é encontrada na fração HDL. Assim a concentração desta apo é considerada um marcador do conteúdo de HDL. Além disso, o consumo de açaí reduziu as EROs, o LDL-ox e o malondialdeído (MDA) e aumentou a atividade da paraoxonase I. No geral, a TAC foi aumentada. Os resultados indicam que o açaí tem ações benéficas no metabolismo do HDL plasmático e na defesa antioxidante. Deste modo, o açaí pode ter um papel geral benéfico contra a aterosclerose<sup>14</sup>.

#### Atividade antiproliferativa

O cancro é uma neoplasia maligna cada vez mais frequente em todo o mundo e, apesar dos avanços no desenvolvimento de medicamentos, ainda é necessário desenvolver novos fármacos que podem ter por base produtos naturais. Para esse fim tem-se realizado estudos que visam estabelecer o potencial terapêutico de produtos naturais contra várias doenças, nomeadamente o cancro<sup>15</sup>.

Um estudo<sup>15</sup> avaliou a atividade de inibição do crescimento celular em células de cancro de cólon SW-480, HT-29 e em células de fibroblasto não-maligno de cólon CCD-18Co pelo extrato polifenólico de açaí. Os resultados mostraram que o extrato polifenólico de açaí inibiu preferencialmente crescimento de células SW-480 e concluiu que os mecanismos envolvidos na supressão do crescimento de células do cancro de cólon incluem proteção contra a produção de EROS, regulação negativa de fator nuclear kappa B (NF-κB) e consequentemente de VCAM-1 e ICAM-1, assim como a regulação negativa de fatores de transcrição de proteínas específicas Sp1, B-cell lymphoma 2 (Bcl-2), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e survivina por polifenóis. O extrato polifenólico de açaí também ativou a via pro-apoptótica mitocondrial que resultou na libertação do citocromo c, clivagem da caspase-3 e degradação da PARP-1<sup>15</sup>. Assim, os polifenóis bioativos do açaí caracterizam-se por regular etapas distintas do processo apoptótico e/ou a expressão de proteínas reguladoras, como a regulação negativa de Bcl-2 e clivagem de caspase-3<sup>16</sup>.

### Atividade antimicrobiana

Um estudo recente<sup>17</sup> aponta para uma atividade antimicrobiana de um extrato metanólico de polpa de açaí. O extrato metanólico de polpa de açaí mostrou atividade antimicrobiana contra células planctónicas de *S. aureus*, e verificou a redução do biofilme de *S. aureus*. Foram observadas também, interações sinérgicas estatisticamente significativas entre o extrato e alguns antimicrobianos, ciprofloxacina, gentamicina, clorafenicol, não tendo sido observadas com a eritromicina, visto que esta, não apresentou atividade antimicrobiana. Este facto sugere que o extrato pode fornecer contribuições positivas para a terapia medicamentosa, no entanto serão necessários mais estudos para o isolamento e caracterização dos constituintes ativos com potenciais atividades antimicrobiana<sup>17</sup>.

### **Toxicidade**

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta cerca de 6 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo. Embora a transmissão por insetos triatomíneos tenha sido controlada, existem outros meios de transmissão que mantêm a infeção. A transmissão oral é uma realidade e tornou-se um dos mais importantes modos de transmissão da perspetiva da saúde pública<sup>18</sup>.

Existem surtos onde está presente uma relação direta entre a incidência da doença e o consumo do fruto açaí. A infeção por *T. cruzi* em alimentos na natureza dá-se de forma acidental e por falta de cuidados higiénicos durante a colheita, armazenamento, transporte ou preparação da polpa de açaí quando os triatomíneos infetados pelo *T. cruzi* são transportados para a máquina de processamento juntamente com os frutos<sup>19</sup>.

Devem ser tomadas medidas de prevenção da contaminação, através da implementação de procedimentos operacionais padronizados, boas práticas de fabrico e, eventualmente, análise de perigos e controlo de pontos críticos<sup>20</sup>.

### **2.3. *Lycium barbarum***

O *Lycium barbarum* L. pertence à família das Solanaceae. *L. barbarum* possui muitos nomes populares, porém os mais utilizados são “wolfberry”, “boxthorn”, “gouqizi”, “fructus lycii” ou “goji berry”. Desde o início do século que a planta se tornou conhecida a nível global como goji. Cresce naturalmente na Ásia, principalmente no noroeste da China<sup>21</sup>.

A baga tem forma fusiforme com ápice agudo, com um comprimento que varia de 6-20 mm e diâmetro de 3-8 mm, com pericarpo vermelho a vermelho-escuro.<sup>21</sup> A polpa é carnuda e macia, com um sabor amargo e doce. O fruto pode ser consumido fresco ou seco, na forma de sumo ou adicionado ao chá ou vinho, pode também ser processada para fazer tinturas, pós e comprimidos. A dose recomendada de bagas secas varia entre 5 e 12 g<sup>22</sup>.

Há mais de 2000 anos que o *L. barbarum* tem sido usado na Medicina Tradicional Chinesa. Segundo esta as bagas de *L. barbarum* têm a capacidade de manter a acuidade visual e de fortalecer a atividade do fígado, dos rins e dos pulmões, aumentando e equilibrando o “Yin” e o “Yang” no corpo<sup>23</sup>. As indicações que derivam do efeito nutritivo Yin incluem visão turva, dor abdominal, infertilidade, tosse seca, fadiga, tontura e dor de cabeça. As bagas são também usadas na medicina popular para aumentar a longevidade<sup>22</sup>.

### **Constituintes ativos**

Os polissacarídeos de *Lycium barbarum* (LBPs) são os principais constituintes ativos, e por isso são responsáveis pela ampla gama de atividades farmacológicas. Estima-se que 5%-8% dos frutos secos correspondam a estes polissacarídeos<sup>23</sup>.

Os carotenoides são o segundo maior grupo de metabolitos do *L. barbarum*, sendo a zeaxantina predominante (83%),  $\beta$ -criptoxantina (7%), mutatoxantina (1,4%) e  $\beta$ -caroteno (0,9%). Os frutos contêm ainda vitaminas, em particular riboflavina, tiamina e um análogo estável ácido ascórbico denominado ácido 2-O- $\beta$ -D-glicopiranosil-L-ascórbico (AA-2 $\beta$ G), sendo o teor até 0.5% do fruto seco, possui também aminoácidos entre os quais a betaína, cerebrosídeos e  $\beta$ -sistosterol e ainda um alto teor de compostos fenólicos.<sup>23,11</sup>

### **Principais propriedades biológicas**

#### Atividade Antioxidante

No envelhecimento, os eliminadores de radicais livres diminuem e os radicais livres aumentam e acumulam-se, causando oxidação de ácidos gordos insaturados, que originam um grande número de peróxidos lipídicos que reduzem a fluidez da membrana. O produto final da peroxidação lipídica é MDA, que apresenta citotoxicidade<sup>11</sup>. Vários estudos<sup>24</sup> demonstram que após administração de LBPs os níveis de SOD, CAT e GSH-Px aumentaram assim como a TAC e a concentração de MDA no sangue reduziu. Assim *L. barbarum* tem a

capacidade de inibir o dano oxidativo dos radicais livres induzidos pelo envelhecimento e de proteger os tecidos do ataque de radicais livres<sup>24</sup>.

Também o AA-2βG, análogo de vitamina C estável, é um importante componente antioxidante dos frutos do *L. barbarum*. Os derivados de ácido ascórbico (AA) 2-O-substituídos, possuem atividade de eliminação de radicais. Vários estudos avaliaram as atividades antioxidantes de AA-2βG e AA usando sistemas modelo *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, os ensaios de eliminação de radicais demonstraram que o AA-2βG era capaz de eliminar o I, I-difenil-2-picril-hidrazil (DDPH) e o peróxido de hidroxilo e inibir a hemólise induzida pelo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> melhor do que o AA. AA-2βG e AA tiveram capacidades semelhantes de eliminação de OH, mas o AA-2βG foi incapaz de eliminar os radicais O<sub>2</sub><sup>-</sup> e a sua capacidade de eliminar o nitrito (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) foi inferior à do AA. A capacidade global de redução *in vitro* de AA-2βG também foi significativamente menor que a de AA<sup>11,25</sup>.

Além disso, estudos<sup>25</sup> *in vivo* demonstraram que AA-2βG é capaz de proteger o fígado contra lesão hepática aguda induzida por CCl<sub>4</sub> em murganhos, modelo usado para avaliar a atividade antioxidante *in vivo*, onde foi verificado que os níveis séricos de aspartato aminotransferase (ALT) e alanina aminotransferase (AST) (marcadores de lesão hepática) nos animais pré-tratados com AA-2βG foram reduzidos significativamente assim como as concentrações de MDA no fígado. Houve também um aumento na atividade da SOD em comparação com os não tratados. Estes dados demonstram a capacidade do AA-2βG para proteger o fígado da lesão aguda induzida por CCl<sub>4</sub> através de um mecanismo envolvendo atividade aumentada de SOD e uma redução ou remoção da produção de radicais livres<sup>25</sup>.

Em suma, estes resultados sugerem que o AA-2βG é um importante componente antioxidante da fruta de goji, e que as capacidades antioxidantes do AA-2βG são comparáveis às do AA. Os resultados demonstraram que AA-2βG foi capaz de sequestrar vários oxidantes e inibir a hemólise oxidativa induzida por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *in vitro*. Além de que AA-2βG protegeu o fígado de uma lesão aguda induzida por CCl<sub>4</sub> *in vivo*<sup>25</sup>.

Além disso, o AA-2βG não conseguiu eliminar os radicais aniões superóxido no entanto teve um efeito de eliminação do DPPH inesperadamente elevado *in vitro*. Estes resultados sugerem que o AA-2βG presente nas bagas de goji, pode partilhar propriedades mecânicas antioxidantes semelhantes mas distintas com AA<sup>11</sup>.

### Efeito citotóxico e antiproliferativo

Estudos recentes utilizando uma elevada dose de vitamina C administrada por via oral e endovenosa demonstraram citotoxicidade seletiva contra células tumorais tanto *in vitro* como *in vivo*, sugerindo que vitamina C possui atividade antitumoral. No entanto, a vitamina C é altamente solúvel em água e, embora seja facilmente absorvido, não é facilmente armazenado no organismo, o que dificulta intervenções terapêuticas. Sendo o AA-2βG um análogo estável da vitamina C, pode ser uma alternativa para substituir a vitamina C.

Posto isto, um estudo<sup>26</sup> investigou o efeito citotóxico e antiproliferativo de AA-2βG contra células de cancro do colo do útero (HeLa) *in vitro*. Semelhante à vitamina C, a morte celular induzida seletivamente por AA-2βG reprimiu a proliferação de células HeLa pelo mecanismo de apoptose celular e bloqueio do ciclo celular induzido através de um mecanismo de estabilização da proteína p53.

Os resultados indicaram que o mecanismo da atividade anti tumoral mediada por AA-2βG e vitamina C regula negativamente a expressão de proteínas envolvidas na apoptose e proliferação celular e, conseqüentemente, induz a apoptose de célula HeLa e a interrupção do ciclo celular, sugerindo que AA-2βG e vitamina C podem partilhar um mecanismo similar de indução da apoptose de células HeLa<sup>11,26</sup>.

### Modulação imunológica

A desregulação imunológica é um fator que contribui para patologias relacionadas com a idade e sua morbidade e mortalidade associadas. Vários estudos mostraram que os polissacarídeos podem regular as respostas imunes inatas e adaptativas. Assim, os LBPs podem contribuir marcadamente para a modulação imunológica<sup>11</sup>.

Alterações relacionadas com a idade no número e função de macrófagos têm sido relacionadas com maior suscetibilidade à infeção, respostas diferenciais à lesão tecidual e maior progressão tumoral em modelos de roedores. LBPs podem ativar macrófagos, uma vez que os LBPs aumentaram significativamente a expressão das moléculas CD40, CD80, CD86 e do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II nos macrófagos peritoneais. Além disso, as LBPs aumentaram significativamente as capacidades endocíticas e fagocíticas dos macrófagos *in vivo*. Estes resultados indicam que os LBPs aumentam a imunidade inata ativando macrófagos. O mecanismo baseia-se na ativação dos fatores de

transcrição NF-kappaB e AP-I para induzir a produção e a regulação de TNF- $\alpha$  de moléculas co-estimulatórias de MHC de classe II<sup>11</sup>.

#### Atividade antidiabética

Um estudo<sup>27</sup> revela que os LBPs possuem uma atividade antidiabética. Neste foram utilizados murganhos diabéticos induzidos por aloxana que apresentaram sintomas hiperglicêmicos evidentes, que, quando administrados por via oral de LBP produziram uma diminuição significativa da concentração da glucose tendo sido mais a dose eficaz a dose de 40 mg/kg do que a de 20 mg/kg<sup>28</sup>.

A diabetes, por vezes, também está associada à hiperlipidemia. Assim, neste estudo, também foi avaliado o perfil lipídico: o colesterol total e os triglicéridos diminuíram significativamente nos murganhos diabéticos após a suplementação de LBPs. Estes efeitos podem ser devidos à baixa atividade das enzimas de biossíntese de colesterol e/ou baixo nível de lipólise que estão sob o controlo da insulina. Assim, o *L. barbarum* pode ser um adjuvante no controlo da diabetes<sup>27</sup>.

#### Efeito protetor da mácula da retina

A zeaxantina é um dos principais carotenoides da região macular da retina que, aliado ao seu poder antioxidante, evita o stress oxidativo nos tecidos da retina. Estudos epidemiológicos indicam que há uma relação inversa entre o consumo da xantofila e as cataratas e a degeneração macular relacionada com a idade. A ingestão deste fruto devido à sua composição em carotenoides tem a capacidade de aumentar a concentração e a densidade do pigmento macular sendo a zeaxantina um bom protetor da mácula da retina<sup>11</sup>.

#### **2.4. *Morinda citrifolia***

*Morinda citrifolia* L. conhecida como noni pertence à família Rubiaceae. Apesar de ser nativa do sudeste asiático, as suas sementes têm a particularidade de conseguirem flutuar, explicando, em parte, a sua ampla distribuição nas ilhas do Indo-Pacífico, nomeadamente na Polinésia Francesa<sup>28</sup>. A árvore pode atingir cerca de 6m de altura, o fruto é oval e carnudo com uma superfície irregular, possuindo, quando madura, um odor rançoso semelhante ao ácido butírico. A polpa é suculenta e amarga, levemente amarelada ou esbranquiçada e gelatinosa quando o fruto está maduro<sup>29</sup>.

## Constituintes ativos

O fruto possui na sua constituição flavonoides entre os quais a rutina, quercetina, kaempferol e antocianinas. Possui também iridóides sendo o ácido asperulosídico um dos mais importantes, lenhanos, antraquinonas, cumarinas sendo a escopoletina a mais descrita, minerais como o potássio, terpenos, vitamina C e E<sup>30</sup>. Além disso, o noni também contém proxeronina, o precursor da xeronina, um alcaloide capaz de modificar a estrutura molecular de proteínas inativas específicas, regulando assim o enrolamento adequado para enzimas ativas.<sup>3,31</sup>. Apesar de ser conhecido do potencial da xeronina como agente terapêutico, sua existência é controversa, pois a sua estrutura não foi estudada. Estudos estruturais e bioquímicos sobre a xeronina até ao momento não estão disponíveis na literatura<sup>31</sup>.

## Principais propriedades biológicas

### Atividade antioxidante

O stress oxidativo induzido pelo fumo do cigarro leva à formação de radicais superóxidos (SAR), bem como hidroperóxidos lipídicos (LOOHs) e ao seu produto de decomposição, MDA, que causam dano oxidativo ao ADN. Para avaliar a atividade antioxidante do sumo de noni do Taiti foi realizado um ensaio clínico<sup>32</sup> que mediu os níveis de SAR e LOOHs em adultos que fumavam mais de 20 cigarros por dia, antes e após o consumo do sumo. Foi verificada uma diminuição dos valores de SAR e LOOHs após 4 semanas de ingestão diária do sumo de noni. De notar que no grupo que tomou placebo também houve, embora menor, uma diminuição de SAR, uma vez que o placebo escolhido continha sumo de uva e mirtilo, cujos frutos também possuem atividades antioxidantes<sup>32</sup>.

### Atividade antidislipidémica

A dislipidemia tem emergido como um crescente problema de saúde, uma vez que constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose e suas complicações como o enfarte do miocárdio, aneurismas e a doença arterial periférica. Um estudo<sup>33</sup> avaliou os efeitos do sumo de noni no perfil lipídico sérico em ratos dislipidémicos induzido por dieta rica em gordura. O tratamento com sumo de noni causou uma diminuição significativa no colesterol total sérico médio, TG, LDL e VLDL. Apesar de se ter verificado um aumento do HDL, não se pode inferir sobre os valores de HDL, uma vez que a dieta hipercolesterolemia possuía óleo de

coco e este é conhecido por aumentar o HDL<sup>33</sup>. Estes resultados podem ser devidos a vários mecanismos, sendo a inibição da biossíntese lipídica uma hipótese possível. A presença de atividade antioxidante de sumo de noni também pode contribuir para este efeito, além disso, a contribuição de outros mecanismos desconhecidos não pode ser descartada<sup>33</sup>.

Um outro estudo<sup>34</sup> foi desenvolvido para investigar o efeito do sumo de noni sobre o colesterol sérico, triglicéridos, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as) e homocisteína em fumadores. Sabe-se que existe uma relação direta entre o fumo do cigarro e a dislipidemia e a inflamação sistêmica. Embora os mecanismos moleculares da toxicidade do fumo do tabaco ainda não sejam totalmente compreendidos, acredita-se que o *stress* oxidativo mediado por radicais livres desempenhe um papel central. O *stress* oxidativo, medido pela concentração sérica de MDA, está positivamente correlacionado com níveis elevados de triglicéridos e colesterol nos fumadores. Além de o fumo aumentar o *stress* oxidativo, os radicais livres são responsáveis também pelo enfraquecimento das defesas antioxidantes, como a diminuição da atividade da enzima paraoxonase<sup>34</sup>.

O colesterol total, LDL, triglicéridos, PCR-as e homocisteína séricos foram reduzidos nos fumadores dentro de 4 semanas após a ingestão de sumo de noni. O placebo, que foi desprovido de iridóides, não influenciou significativamente os perfis lipídicos no sangue ou a PCR-as, o que sugere que estes são responsáveis por alguns dos efeitos do sumo de noni observados neste estudo<sup>34</sup>.

#### Atividade antiparasitária

O tratamento da leishmaniose utiliza atualmente antimoniais pentavalentes, anfotericina B ou pentamidina, que envolvem administração parenteral por períodos prolongados, causando desconforto aos doentes, além de que, vários efeitos secundários têm sido descritos, como artralgia, mialgia, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, anorexia, náuseas e vômitos. Esses efeitos secundários e o crescente número de casos de resistência aos tratamentos atuais contra a leishmaniose demonstram a necessidade de pesquisas sobre novas opções de tratamento que sejam mais eficazes e menos tóxicas<sup>35</sup>.

Um estudo<sup>35</sup> teve como objetivo avaliar a atividade anti-*Leishmania in vitro* contra a forma amastigota axênica de *L. amazonensis*, e a capacidade de induzir peróxido de



hidrogénio ( $H_2O_2$ ) em macrófagos peritoneais de murganhos BALB /c do sumo de *M. citrifolia*. A indução de EROs e azoto é um importante mecanismo utilizado pelos hospedeiros contra patógenos microbianos intracelulares, como *Leishmania*. O  $H_2O_2$  é uma fonte importante de radicais hidroxilo e outras EROs, que os macrófagos produzem em maior quantidade.

Os resultados apontaram para uma atividade anti-*Leishmania* do sumo do fruto de *M. citrifolia* contra *L. amazonensis* amastigotas axênicos e o aumento da produção de  $H_2O_2$  e de NO, por macrófagos peritoneais. No entanto, apesar de ter sido verificada a produção de peróxido de hidrogénio induzida pelo sumo de noni em macrófagos peritoneais de BALB/c, o sumo de *M. citrifolia* não induziu a produção de  $H_2O_2$  em macrófagos infetados com *L. amazonensis*<sup>35</sup>.

#### Atividade antifúngica

Um estudo<sup>36</sup> investigou a atividade antifúngica do sumo liofilizado da *M. citrifolia* em *Candida albicans*. A atividade antifúngica do extrato de *M. citrifolia* contra *C. albicans* foi testada *in vitro* em várias concentrações e para diferentes tempos de contato. *C. albicans* é um fungo responsável por infeções orais por candidíase. O estudo permitiu concluir que o extrato de *M. citrifolia* possui efeito antifúngico sobre *C. albicans* e o efeito inibitório varia com a concentração e o tempo de contacto. Quanto maior a concentração do extrato do fruto e quanto maior o tempo de contacto, maior o efeito inibitório. Assim, os resultados apontam para um potencial terapêutico do extrato de *M. citrifolia* contra infeções por *Candida in vivo*<sup>36</sup>.

#### Atividade gastroprotetora

A esofagite de refluxo e a úlcera gástrica são doenças gastrintestinais comuns, encontradas em todas as idades e são cada vez mais reconhecidas como problemas de saúde significativos. Foi realizado um estudo<sup>37</sup> com o objetivo de avaliar a atividade farmacológica de um extrato aquoso do fruto noni e da escopoletina pura na mesma dose equivalente presente no extrato aquoso do fruto em ratos. Foi avaliado o efeito do extrato aquoso e da escopoletina em modelos inflamatórios gastro-esofágicos (esofagite ácida por refluxo, gastrite aguda induzida por etanol e serotonina e úlcera gástrica crónica induzida por ácido acético) assim como os efeitos nos parâmetros bioquímicos gástricos e na motilidade gastrointestinal<sup>37</sup>.

O estudo mostrou que a extrato aquoso do fruto inibiu efetivamente o aparecimento de esofagite de refluxo e o desenvolvimento de úlcera gástrica aguda e crônica induzida em ratos com eficácia comparável à de um inibidor de bomba de prótons anti secretor potente padrão (lansoprazol). Exerceu também uma maior eficácia prócinética quando comparada com um agente prócinético padrão (cisaprida, um agonista do recetor 5-HT4 da serotonina) na aceleração do esvaziamento gástrico e trânsito intestinal em ratos. Os resultados também mostraram que estes efeitos benéficos observados do extrato aquoso do fruto podem ser explicados por um dos seus principais componentes biológicos ativos, a escopoletina. Assim, o extrato aquoso de noni e o seu biomarcador, escopoletina, surgem como potenciais agentes preventivos e terapêuticos para a inflamação gastro-esofágica<sup>37</sup>.

#### Atividade Antiemética

As náuseas e o vômito no pós-operatório (NVPO) são um dos efeitos colaterais mais comuns associados à cirurgia e anestesia. Uma vez que na medicina tradicional, *M. citrifolia* é defendido como benéfico para prevenção e tratamento de náusea e vômito, foi realizado um ensaio clínico<sup>38</sup> com o objetivo de avaliar a sua eficácia na prevenção de NVPO em doentes considerados de alto risco após vários tipos de cirurgia. O estudo demonstrou a propriedade antiemética de *M. citrifolia*, sendo a dose de 600mg de extrato aquoso de noni (equivalente a 20g de frutos secos de noni) a dose mínima que efetivamente reduziu a incidência de náusea no pós-operatório até 6 horas<sup>38</sup>.

#### **Toxicidade**

O sumo de noni foi autorizado na União Europeia em 2003 para utilização como um novo ingrediente alimentar em bebidas de fruta pasteurizadas. No entanto, existem casos clínicos em que o sumo de noni poderá estar relacionado com casos de toxicidade hepática. Em 2006 a EFSA reavaliou a segurança do sumo de noni, o Painel de Nutrição, Novos Alimentos e Alergénios Alimentares (NDA) avaliou 4 casos que foram relatados de uma possível relação direta entre o consumo de sumo de noni e a hepatotoxicidade, assim como os dados fornecidos pelo fabricante, tendo concluído que, com base nas informações disponíveis, é improvável que o consumo de sumo de noni, nos níveis observados de ingestão, induza efeitos adversos no fígado humano. O Painel conclui que, com base nas informações disponíveis, não pode ser estabelecida uma relação causal entre a ocorrência de hepatite aguda nos quatro casos relatados e o consumo de sumo de noni<sup>39</sup>.

## 2.5. *Myrciaria dubia*

*Myrciaria dubia* Kunth McVaugh, conhecido por camu-camu, pertence à família *Myrtaceae*, é oriunda da região da amazônia, onde cresce espontaneamente ao longo das margens de rios e lagos na bacia amazônica<sup>40</sup>. Trata-se de uma pequena árvore, com cerca de 1 a 3m, com frutos globulares de diâmetro de 1.0–3.2cm. Estes têm uma casca fina e brilhante e uma polpa suculenta e extremamente ácida que envolve de uma a quatro sementes. A fruta não é normalmente consumida no seu estado natural devido à sua alta acidez, exceto pelos povos indígenas que habitam os territórios naturais da fruta, em vez disso, é consumido na forma de sumos, geleias ou licores<sup>41</sup>. O seu interesse comercial tem aumentado devido ao seu alto teor de vitamina C e por isso têm sido desenvolvidas alternativas para preservar o valor nutricional do fruto. Assim, o processo de desidratação tem sido o processo de eleição para não evitar perdas durante o armazenamento e no processamento<sup>41,42</sup>.

### Constituintes ativos

Os frutos camu-camu possuem um elevado teor de vitamina C que pode chegar a 6 g/100 g de polpa fresca, fazendo com que seja uma das fontes naturais mais ricas de vitamina C no mundo<sup>43</sup>. É também uma fonte de minerais, como sódio, potássio, cálcio, zinco, magnésio, manganês e cobre. Os frutos contêm também uma variedade de aminoácidos, ácidos orgânicos (como ácido cítrico, ácido isocítrico e ácido málico) e ácidos gordos (predominantemente ácido esteárico, linoleico e oleico). Os frutos de camu-camu são uma fonte importante de uma variedade de compostos bioativos, entre os quais compostos fenólicos (flavonóides, ácidos fenólicos, taninos)<sup>41</sup>. A catequina é o flavonoide mais abundante enquanto o ácido elágico é o ácido fenólico mais detetado no camu-camu<sup>3</sup>. Entre os carotenoides e seus derivados descritos em camu-camu, a luteína é predominante, seguido de  $\beta$ -caroteno e zeaxantina<sup>3</sup>.

### Principais propriedades biológicas

#### Atividades antioxidantes e anti-inflamatória

Foi realizado um ensaio clínico<sup>44</sup> com o objetivo de demonstrar os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios de camu-camu. Foram utilizados dois grupos de fumadores, tendo um tomado diariamente 1050mg de comprimidos de vitamina C, outro 70mL de sumo de camu-camu contendo 1050mg de vitamina C, como suplemento dietético durante 7 dias.

No grupo que tomou o sumo de camu-camu, ao fim dos 7 dias, verificou-se que os marcadores de *stress* oxidativo, os níveis urinários de 8-hidroxi-desoxiguanosina (8OHdG) e os níveis séricos de EROs diminuíram significativamente, assim como os níveis dos marcadores inflamatórios, proteína C-reativa de alta sensibilidade, interleucina-6 e interleucina-8, ao contrário do grupo da vitamina C onde não foi observada nenhuma alteração. Embora o conteúdo de vitamina C seja equivalente, os autores concluíram que o camu-camu possui atividades antioxidantes e anti-inflamatórias mais poderosas do que a ingestão diária de 1050mg de vitamina C. Existem dois mecanismos possíveis, primeiro, o facto de o camu-camu conter substâncias antioxidantes além da vitamina C como os carotenoides e as antocianinas que são potenciais antioxidantes ou a existência de outro conteúdo desconhecido que age como substâncias antioxidantes e/ou anti-inflamatórias no fruto. Por outro lado, o camu-camu também contém elevados níveis de potássio e este está associado ao aumento da absorção intestinal de vitamina C. Assim, este pode também ser um mecanismo possível para elucidar estes resultados. Serão necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos subjacentes das propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do fruto camu-camu<sup>44</sup>.

#### Atividade anti-obesidade

A prevalência de pessoas com obesidade está a crescer rapidamente em todo o mundo, por isso é cada vez mais importante considerar o papel dos alimentos no processo de prevenção e tratamento da obesidade<sup>43</sup>.

Um estudo<sup>43</sup> concluiu que após um tratamento com a polpa de camu-camu durante quatro semanas em ratos houve uma redução do peso corporal, bem como uma redução do tecido visceral e do tecido epididimário. Na análise do perfil lipídico, a polpa de camu-camu reduziu o colesterol total, o que pode estar relacionado com o aumento verificado da quantidade de gordura eliminada nas fezes. Verificou-se, ainda uma redução dos triglicéridos, um aumento do HDL e redução do VLDL. A glicose também foi reduzida durante o período de observação, quando comparada ao grupo de controlo. Verificou-se igualmente a redução da concentração de TNF- $\alpha$  no grupo que ingeriu a polpa do camu-camu. As principais fontes de TNF- $\alpha$  são os tecidos adiposos viscerais e subcutâneos, o que reforça a relação direta entre a concentração de TNF- $\alpha$  e a obesidade. Estudos recentes afirmam que este facto leva a uma maior sensibilidade à insulina<sup>43</sup>. Os autores atribuíram estes resultados aos compostos fenólicos entre os quais a quercetina e à fibra alimentar, encontrados no camu-

camu. Deste modo, constatou-se que o fruto pode ser importante no controlo de doenças ligadas à obesidade, embora sejam necessários mais estudos para clarificar os mecanismos inerentes. No entanto, é de referir que neste estudo houve um aumento nas atividades de AST, ALT e fosfatase alcalina (ALP) o que pode ser indicativo de lesão hepática ou toxicidade do fruto <sup>43</sup>.

### **Toxicidade**

Existe um caso<sup>45</sup> publicado onde há evidência de possível toxicidade após consumo de camu-camu. Um homem de 45 anos, do sexo masculino, foi internado por apresentar prurido, icterícia escleral e urina escura, acompanhada de febre e vômitos. O doente revelou ter ingerido diariamente uma colher de uma preparação contendo camu-camu como suplemento alimentar. Estudos laboratoriais revelaram que os valores de ALT, AST, ALP, gama glutamil transpeptidase e bilirrubina total estavam elevados. Apresentava hemograma completo normal. Os testes para causas virais (vírus da hepatite A, B, C e E; Vírus de Epstein Barr; e citomegalovírus), metabólicas ou autoimunes de lesão hepática foram negativos. A colangiografia por ressonância magnética não mostrou anormalidades. Não houve evidência de colestase. Nenhum hepatócito necrótico, eosinofilia ou granulomas epitelioides estavam presentes. Não houve fibrose identificável. Uma biópsia hepática demonstrou lesão hepatocelular centrolobular compatível com toxicidade medicamentosa de origem não muito recente. A exclusão de outras causas e o diagnóstico histológico foram compatíveis com a toxicidade do fármaco, tornando o camu-camu a causa mais provável da hepatite aguda. Sinais clínicos e laboratoriais de lesão hepática melhoraram gradualmente após a cessação do consumo de camu-camu<sup>41,45</sup>.

### **2.6. *Punica granatum***

*Punica granatum* L. conhecida como romã, pertence à família *Lythraceae*. Além das regiões nativas que se estendem do Irão ao Himalaia no norte da Índia, Mediterrâneo e Médio Oriente, atualmente a romã é cultivada na África subtropical, assim como na Califórnia, Arizona nos Estados Unidos da América e México<sup>46</sup>. É uma árvore que pode atingir oito metros de altura, sendo o seu fruto uma baga comestível com cerca de 5-12 cm de diâmetro com forma hexagonal arredondada, pele avermelhada e cerca de 600 sementes, cada uma cercada por uma polpa de água designada como arilo variando de cor branca a vermelha ou roxa<sup>47</sup>. As sementes são incorporadas numa branca e esponjosa polpa adstringente designado por pericarpo<sup>47</sup>. A romã tem sido apreciada ao longo dos séculos por

diferentes culturas devido às suas propriedades, tendo sido considerada na medicina Ayurveda, como "uma farmácia inteira" devido às imensas propriedades que lhe são atribuídas<sup>48</sup>.

### **Constituintes ativos**

O pericarpo constitui quase 50% do peso do fruto e é uma fonte rica de constituintes bioativos, como compostos fenólicos nomeadamente, flavonoides e elagitaninos. Também contém vários minerais, principalmente potássio, azoto, cálcio, fósforo, magnésio e sódio, além de polissacarídeos complexos. Os restantes 50% do fruto são constituídos por sementes (constituindo 10% do peso do fruto) e arilo (constituindo 40% do peso do fruto). As sementes de romã possuem fortes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias devido ao alto conteúdo de taninos hidrolisáveis e antocianinas. Vários ácidos orgânicos, como ácido ascórbico, ácido cítrico e ácido málico, também estão descritos como presentes no revestimento das sementes, enquanto os arilos contêm água (85%), açúcares (10%), principalmente frutose, glicose e pectina (1,5%). Os arilos são também uma fonte rica de compostos bioativos, como flavonoides, principalmente antocianinas. O óleo de semente de romã consiste principalmente em ácido linoleico conjugado, esteróis, esteroides e cerebrosídeos, um componente chave das bainhas de mielina de mamíferos, fazem também parte da constituição do óleo de semente. As folhas de romã contêm alguns taninos para além de conter glicosídeos de apigenina<sup>48</sup>.

### **Principais propriedades biológicas**

#### Atividades cardioprotetoras

Um estudo<sup>49</sup> foi realizado com o objetivo de relacionar o consumo de sumo de romã por hipertensos durante 2 semanas, com o efeito na pressão sanguínea e na atividade da enzima conversora de angiotensina sérica (ECA), tendo-se verificado uma diminuição de 36% na atividade sérica da ECA e uma redução de 5% na pressão arterial sistólica<sup>49</sup>.

Outro estudo<sup>50</sup> avaliou os efeitos da ingestão de sumo de romã, durante duas semanas, na pressão arterial de hipertensos. Os resultados implicaram uma redução significativa tanto da pressão arterial sistólica (5%) como da diastólica (4,5%) em comparação ao grupo controlo que consumiu água em vez de sumo de romã. Além disso, o mesmo estudo verificou que o consumo de sumo de romã estava associado a reduções significativas na VCAM-I sérica. As moléculas de adesão endotelial, incluindo E-selectina, ICAM-I e

VCAM-I, desempenham um papel crucial nas fases iniciais da aterosclerose; a redução de VCAM-I sugere as vantagens do sumo de romã contra a disfunção endotelial e a inflamação vascular<sup>50</sup>.

Sob condições de *stress* oxidativo, ocorre a destruição acelerada do óxido nítrico (NO), que geralmente está associada ao início e ao desenvolvimento de uma série de doenças cardiovasculares. Como o NO é um potente agente antioxidante e anti-inflamatório em virtude da sua capacidade de reagir e remover certas EROs, uma diminuição nos níveis de NO endotelial significa maior *stress* oxidativo e maior destruição do NO. Os antioxidantes melhoram as ações biológicas do NO, protegendo o NO contra a destruição oxidativa por espécies reativas de oxigênio. Considerando que o sumo de romã é rico em antioxidantes, entre os quais antocianinas, foi realizado um estudo<sup>51</sup> com o objetivo de comparar o consumo deste com outros produtos que possuem atividade antioxidante (sumo de uva, sumo de laranja, sumo de mirtilo, vinho tinto e branco) pelos efeitos protetores sobre o NO que exercem quando submetidos a condições de *stress* oxidativo. O estudo concluiu que o sumo de romã possui uma atividade antioxidante mais intensa que os outros produtos, o que resulta no aumento das ações biológicas do NO<sup>51</sup>. Os efeitos antioxidantes de sumo de romã devem-se principalmente às antocianinas e taninos hidrolisáveis presentes nos frutos. Pensa-se que cerca de 50% da atividade antioxidante total do sumo de romã é exercida por um elagitanino específico, denominado punicalagina. A hidrólise intestinal da punicalagina produz ácido elágico, sendo este último um forte composto antioxidante<sup>50</sup>.

A acumulação de LDL oxidadas na camada íntima dos vasos tem um efeito inflamatório promovendo um aumento e acumulação de macrófagos e conseqüentemente há uma internalização de LDL-ox levando à formação de células esponjosas repletas de lípidos, sendo o primeiro indício da aterosclerose<sup>52</sup>.

A inibição do *stress* oxidativo nas LDL e nas células arteriais por alguns antioxidantes nutricionais pode atenuar a progressão da aterosclerose. Um estudo<sup>52</sup> demonstrou que, após a incubação *in vitro* de macrófagos com sumo de romã, a absorção celular da biossíntese de LDL-Ox e colesterol celular foi significativamente reduzida paralelamente a uma redução significativa do *stress* oxidativo celular. O sumo de romã contém uma quantidade significativa de polifenóis, que são conhecidos pela sua capacidade antioxidante exercendo um efeito direto sobre o metabolismo do colesterol nos macrófagos, reduzindo a

captação celular de LDL-Ox e inibindo a biossíntese de colesterol celular. Ambos os processos levam eventualmente a uma redução na acumulação de colesterol nos macrófagos e na formação de células esponjosas e conseqüentemente numa atenuação do desenvolvimento da aterosclerose, como demonstrado em murganhos ateroscleróticos após o consumo de sumo de romã<sup>52</sup>.

Num estudo<sup>53</sup> realizado em murganhos hipercolesterolémicos, foram observadas reduções na formação de células esponjosas de macrófagos, epítomos específicos da oxidação e na área de lesão em regiões de lesões propensas ateroscleróticas tanto em FEP como em murganhos tratados com sumo de romã. Estes resultados permitiram concluir que a ingestão de sumo de romã enriquecido com punicalagina aumentou a expressão da eNOS e desacelerou a progressão da aterosclerose, o que confirma a correlação entre os efeitos antioxidantes e suas propriedades antiaterogênicas<sup>53</sup>.

Em suma, o sumo de romã tem mostrado efeitos cardioprotetores e vasculoprotetores através de vários mecanismos de ação: elevada capacidade antioxidante, aumento das ações biológicas do óxido nítrico, diminuição da captação de LDL oxidado pelos macrófagos, diminuição da pressão arterial sistólica com a diminuição da conversão de angiotensina.

#### Atividade antibacteriana

Tem sido estudado o potencial do extrato de *P. granatum* no controlo de patógenos orais responsáveis por cáries, estomatites e doenças periodontais.

Foi avaliado o efeito antibacteriano em microrganismos de placa dentária de um extrato hidroalcoólico do fruto *P. granatum* (HAEP) em comparação com um colutório bucal de clorhexidina<sup>54</sup>. O ensaio foi realizado com sessenta pessoas saudáveis com aparelho ortodôntico fixo, as quais foram aleatoriamente separados em três grupos de 20: o grupo controlo bochechou com água, um segundo grupo com um colutório bucal de clorhexidina de 15 mL e um terceiro grupo bochechou com uma solução de HAEP de 15 mL. Foi verificado que HAEP diminuiu o número de unidades formadoras de colónias (UFC) de bactérias da placa bacteriana 84%, enquanto a clorhexidina inibiu 79% e no grupo controlo apenas houve inibição de 11%. HAEP e clorhexidina foram eficazes contra *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, e espécies de *Proteus*, bem como *E. coli*<sup>54</sup>.



Foi realizado um outro ensaio clínico<sup>55</sup> para encontrar o efeito do sumo de romã em microrganismos de placas dentárias, tendo sido determinado o número médio de unidades formadoras de colónias de microrganismos de placas dentárias (*Streptococcus mutans* e *Lactobacillus*) antes e após o uso do sumo de romã. Nesse estudo, os resultados mostraram que após a lavagem com 30 ml de sumo de romã, este foi eficaz contra microrganismos de placa dentária diminuindo a UFC em 32%<sup>55</sup>.

O efeito antibacteriano da romã deve-se à presença de taninos hidrolisáveis e polifenóis, como punicalagina e ácido gálico. Estes componentes específicos atuam na membrana celular bacteriana e aumentam a rutura da parede celular bacteriana, impedem a adesão de bactérias à superfície do dente, precipitam proteínas e inibem várias enzimas bacterianas<sup>56</sup>.

#### Atividade Antiproliferativa

O estrogénio estimula a proliferação de células de cancro de mama e o crescimento de tumores sensíveis ao estrogénio. A enzima aromatase, que converte o androgénio em estrogénio, desempenha um papel fundamental na carcinogénese da mama e por isso é considerada um alvo terapêutico para tratar o tipo de cancro da mama hormono-dependente. A romã é uma fonte rica em elagitaninos, estes são hidrolisados em ácido elágico que é convertido em urolitinas pela microbiota intestinal antes da sua absorção pelas células intestinais. Um estudo<sup>57</sup> foi realizado com o objetivo de avaliar a atividade antiaromatase de um conjunto de metabolitos derivados de elagitaninos, urolitina A (UA), UA metilada, UA dimetilada, UA acetilada, urolitina B (UB), UB metilada, UB acetilada e sulfato UB (UBS) e análogos sintéticos num ensaio microssomal e num ensaio de aromatase. A cinética da interação foi também determinada e avaliada a capacidade dos metabolitos da ET em inibir a proliferação celular induzida pela testosterona na linhagem celular de cancro de mama que sobreexpressa a aromatase MCF-7.

Utilizando um ensaio de aromatase microssomal, foi rastreado o conjunto de compostos derivados de elagitaninos. Entre estes, a UB mostrou inibir mais eficazmente a atividade da aromatase num ensaio com células vivas. Os ensaios de proliferação também determinaram que o UB inibiu significativamente a proliferação de células MCF-7aro induzida pela testosterona. Os outros compostos derivados de elagitaninos também exibiram atividade antiproliferativa, mas em menor grau que o UB. Isto indica que a inibição da

aromatase e, portanto, a produção de estrogénio na célula, é um mecanismo através do qual a UB pode inibir a proliferação de células de cancro de mama hormono-dependente<sup>57</sup>.

No cancro de próstata, a survivina, proteína inibidora da apoptose, é frequentemente sobreexpressa e está associada a resultados clínicos desfavoráveis à resistência à terapia hormonal, quimioterapia e radioterapia. Com base nessas evidências, a survivina representa um alvo inovador e promissor para o tratamento do cancro de próstata. O extrato de romã mostrou reduzir a expressão da proteína e do gene da survivina e modulou a sua via de sobrevivência nas células do cancro de próstata (C4-2, PC3, ARCaPM). O extrato de romã, efetivamente, inibiu a fosforilação de STAT3-indutor da expressão génica da survivina em Ser727, levando assim à inativação da transcrição de survivina dependente de STAT3. Além disso, o extrato de romã (60mg/kg; 3 vezes/semana durante 12 semanas) induziu a apoptose, reduziu o crescimento de células tumorais C2-4 em metástases esqueléticas em murganhos e aumentou a eficácia do docetaxel em murganhos<sup>58</sup>.

### 3. Interações com medicamentos

Apesar da longa história de uso tradicional do goji como alimento em fitoterapia, praticamente não há relatos de efeitos adversos do seu consumo. Apenas alguns casos de reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas semelhantes a urticária ou papuliformes foram documentados. No entanto, atualmente há indícios de uma possível interação medicamentosa entre o *L. barbarum* e a varfarina<sup>22</sup>.

A varfarina é um anticoagulante oral eficaz, no entanto apresenta vários desafios não só devido à sua estreita janela terapêutica e ao risco de hemorragia como à sua predisposição de interações com outros fármacos ou alimentos<sup>59</sup>.

Existem, até ao momento, três casos descritos da interação entre *L. barbarum* e a varfarina: dois nos Estados Unidos da América e outro em Hong Kong. Em ambos os casos o INR aumentou após ingestão de sumo ou chá<sup>60</sup>. De notar que, uma vez que na China é comum usar a medicina ocidental juntamente com a medicina tradicional chinesa a probabilidade de ocorrer interações entre a varfarina e o fruto é maior em comparação com outros países<sup>60</sup>.

O chá de goji poderá interagir com medicamentos como a varfarina pela inibição do citocromo P450 (CYP) 2C9. Foi realizado um bioensaio<sup>61</sup> *in vitro* com o objetivo de caracterizar o efeito dos produtos de goji sobre o metabolismo mediado pelo CYP2C9 / 19-

2D6-, 3A4 / 5 / 7-, 4A11-, CYP19- e flavina monooxigenase (FMO3). Os dados indicaram que tanto o sumo fresco como o sumo comercialmente disponível causaram forte inibição (mais de 75%) da maioria das principais enzimas do CYP450 e moderada inibição do FMO3 (30-60%). No que respeita a extratos aquosos de goji, estes originaram baixa inibição (abaixo de 30%) dessas enzimas. De modo diferente, os extratos etanólicos (80%) demonstraram uma forte inibição do CYP2C9 e 2C19 (acima de 90%). O padrão de inibição do extrato de bagas secas e frescas por *fingerprint* por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) foi semelhante. Desta forma, os produtos de goji (bagas secas e frescas, chá, tintura e sumo) podem inibir as enzimas do metabolismo dos fármacos de fase I e assim afetar a segurança e a eficácia dos produtos terapêuticos<sup>61</sup>.

Em relação ao fruto noni, está descrito um caso de um homem de 49 anos diagnosticado com epilepsia há mais de dez anos medicado com fenitoína. Apesar da sua adesão à terapêutica, apresentava níveis subterapêuticos persistentes de fenitoína, que levava a um descontrolo da doença. O mecanismo proposto incide sobre a possível atividade indutora do sumo de noni no citocromo P450, o que justifica os níveis subterapêuticos apresentados, uma vez que a fenitoína é metabolizado pela CYP2C9. Mais estudos serão necessários para determinar a atividade do sumo de noni sobre as enzimas do citocromo P450<sup>62</sup>.

#### **4. Alguns produtos comercializados em Portugal**

Existe uma diversidade de suplementos alimentares à base dos frutos abordados nesta monografia. Embora estes possam ser encontrados nas farmácias é mais frequente encontrá-los nas ervanárias. A título de exemplo referem-se alguns produtos comercializados em Portugal, em particular na Ervanária Portuense e na loja Celeiro.

A forma mais comum de encontrar as bagas de goji é na sua forma seca, existindo diversas marcas como Fold<sup>®</sup>, BioSamara, Iswari entre outras, no entanto também pode ser encontrado na forma de sumo da marca Optima.

O açai pode ser encontrado na forma de pó da marca Fold<sup>®</sup>, BioSamara, Isware, na forma de sumo da marca Optima<sup>®</sup>, na forma de cápsulas da marca Solgar e existe também em polpa congelada.

O noni surge na forma de sumo, como por exemplo da marca Santiveri<sup>®</sup>, mas também existem casos de associações com outros produtos naturais como por exemplo o

Detox Complex, ampolas que aliam o noni com o mirtilo, alcachofra, chá de java, chá verde, cavalinha, funcho, milho, uva-ursina e aloé-vera.

A graviola pode encontrar-se em sumo (100% de graviola) ou associado a outros compostos, como por exemplo, Graviola Max. Pode também ser encontrado em cápsulas das marcas VitHerbal e Bio-Hera. A casca do fruto e a folha da graviola estão presentes no suplemento alimentar Bio-Gastrina, que contribui para o normal funcionamento do aparelho digestivo.

O suplemento alimentar Prosta-Herb direcionado para a população masculina possui como um dos principais constituintes a romã, assim como o Cardio Complex Sovex® em saquetas, direcionado para a cardioproteção. Além destes a romã também pode ser encontrada em sumo, por exemplo da marca Optima®.

O camu-camu é tipicamente encontrado em pó, por exemplo da marca Fold® ou da Iswari, no entanto, também pode ser encontrado na composição de suplementos alimentares como fonte em vitamina C, como por exemplo, Dente de Leão neo, Nico Neo DEF entre outros.

## 5. Conclusão

Atendendo à definição de “*superfrutos*”, particularmente no que respeita aos seus metabolitos e propriedades biológicas podemos considerar que os frutos de *Annona muricata*, *Euterpe oleracea*, *Lycium barbarum*, *Morinda citrifolia*, *Myrciaria dubia*, *Punica granatum* são considerados “*superfrutos*”. A principal atividade farmacológica destes frutos é a elevada capacidade antioxidante, sem descurar outras atividades farmacológicas características de cada fruto.

O reconhecimento do valor nutricional e medicinal de alguns dos frutos é secular e, além disso, têm sido realizados vários estudos *in vitro* e *in vivo* que demonstram a sua eficácia, o seu mecanismo de ação, as doses, vias de administração e toxicidade, no entanto, estes são muitas vezes limitados e pouco claros. Mais estudos são necessários para reforçar a base de evidências existentes, nomeadamente ensaios clínicos em humanos que são de extrema importância para fornecer evidências de segurança e eficácia.

Atualmente, a procura crescente por hábitos saudáveis e a dificuldade no tratamento de algumas doenças, fez com que a fitoterapia fosse cada vez mais valorizada. No entanto, o facto de a fitoterapia utilizar produtos à base de plantas não é garantia de isenção de algum tipo de risco para a saúde. Assim, o Farmacêutico capacitado de conhecimentos e competências, tem um papel preponderante no aconselhamento adequado aos utentes, aquando da aquisição e utilização destes produtos, ponderando os benefícios e os riscos para o utente.

## 6. Bibliografia

1. WHO. Promoting fruit and vegetable consumption around the world. [Acedido a 2 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fruit/en/>
2. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DOS NUTRICIONISTAS. Alimentação Adequada: Faça mais pela sua Saúde! *Assoc. Port. dos Nutr.* (2011) 23 [Acedido a 20 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.apn.org.pt/documentos/ebooks/AlimentacaoAdequada.pdf>
3. CHANG, S. K., ALASALVAR, C. & SHAHIDI, F. Superfruits: Phytochemicals , antioxidant efficacies , and health effects – A comprehensive review Superfruits: Phytochemicals , antioxidant. (2018) doi:10.1080/10408398.2017.1422111
4. CONSELHO DE MINISTROS. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de Junho. Aproximação das legislações dos Estados Membros respeitantes aos suplementos alimentares. *Diário Da República — I Série-a* (2003) 3724–3728.
5. MONTALVO-GO, E., CORIA-TE, A. V & OBLEDO-VA, E. N. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses , phytochemicals , pharmacological activities , mechanisms of action and toxicity. (2016) doi:10.1016/j.arabjc.2016.01.004
6. ISHOLA, I. O., AWODELE, O., OLUSAYERO, A. M. & OCHIENG, C. O. Mechanisms of Analgesic and Anti-Inflammatory Properties of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) Fruit Extract in Rodents. *J. Med. Food* **17**, (2014) 1375–1382.
7. CHAMPY, P. et al. Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical Parkinsonism in Guadeloupe. *Mov. Disord.* **20**, (2005) 1629–1633.
8. ULBRICHT, C. et al. An evidence-based systematic review of acai (*Euterpe oleracea*) by the natural standard research collaboration. *J. Diet. Suppl.* **9**, (2012) 128–147.
9. NAKATA DA SILVA, A. K., BECKMAN, J. C., DA CRUZ RODRIGUES, A. M. & MELLER DA SILVA, L. H. COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DA POLPA DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea* M.). *Rev. Bras. Tecnol. Agroindustrial* **11**, (2017) 2205–2216.
10. YAMAGUCHI, K. K. D. L., PEREIRA, L. F. R., LAMARÃO, C. V., LIMA, E. S. & DA VEIGA-JUNIOR, V. F. *Amazon acai: Chemistry and biological activities: A review. Food Chemistry* **179**, (Elsevier Ltd, 2015).
11. GAO, Y., WEI, Y., WANG, Y., GAO, F. & CHEN, Z. *Lycium Barbarum*: A Traditional Chinese Herb and A Promising Anti-Aging Agent. **8**, (2017) 778–792.

12. BARBOSA, P. O. et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp dietary intake improves cellular antioxidant enzymes and biomarkers of serum in healthy women. *Nutrition* **32**, (2016) 674–680.
13. DE SOUZA, M. O., SILVA, M., SILVA, M. E., OLIVEIRA, R. DE P. & PEDROSA, M. L. Diet supplementation with acai (*Euterpe oleracea* Mart.) pulp improves biomarkers of oxidative stress and the serum lipid profile in rats. *Nutrition* **26**, (2010) 804–10.
14. PALA, D. et al. Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) dietary intake affects plasma lipids, apolipoproteins, cholesteryl ester transfer to high-density lipoprotein and redox metabolism: A prospective study in women. *Clin. Nutr.* **37**, (2018) 618–623.
15. DIAS, M. M. D. S. et al. Pro-apoptotic activities of polyphenolics from açai (*Euterpe oleracea* Martius) in human SW-480 colon cancer cells. *Nutr. Cancer* **66**, (2014) 1394–1405.
16. RODRIGUES-BAPTISTA, K. C. Anticancer potential, molecular mechanisms and toxicity of *Euterpe oleracea* extract (Açai): A systematic review. (2018) 1–16.
17. DIAS-SOUZA, M. V. et al. *Euterpe oleracea* pulp extract: Chemical analyses, antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus*, cytotoxicity and interference on the activity of antimicrobial drugs. *Microb. Pathog.* **114**, (2018) 29–35.
18. MATTOS, E. C. DE et al. Molecular detection of *Trypanosoma cruzi* in acai pulp and sugarcane juice. *Acta Trop.* **176**, (2017) 311–315.
19. XAVIER, S. C. DAS C. et al. Distl. Xavier, S. C. das C. et al. Distantiae Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A New Epidemiological Feature of Acute Chagas Disease in Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, (2014)antiae Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A New Epidemiological Feature of Acu. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, (2014)
20. PEREIRA, K. S. et al. Chagas' Disease as a Foodborne Illness. *J. Food Prot.* **72**, (2009) 441–446.
21. AMAGASE, H. & FARNSWORTH, N. R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji). *Food Res. Int.* **44**, (2011) 1702–1717.
22. POTTERAT, O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity. *Planta Med.* **76**, (2010) 7–19.
23. CHENG, J. et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of *Lycium barbarum* polysaccharides. *Drug Des. Devel. Ther.* **9**, (2015) 33–78.

24. LI, X. M., MA, Y. L. & LIU, X. J. Effect of the Lycium barbarum polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice. *J. Ethnopharmacol.* **111**, (2007) 504–511
25. ZHANG, Z. et al. Comparative evaluation of the antioxidant effects of the natural vitamin C analog 2-O-β-D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid isolated from Goji berry fruit. *Arch. Pharm. Res.* **34**, (2011) 801–810.
26. ZHANG, Z. et al. Selective suppression of cervical cancer Hela cells by 2-O-β-d-glucopyranosyl-l-ascorbic acid isolated from the fruit of Lycium barbarum L. *Cell Biol. Toxicol.* **27**, (2011) 107–121.
27. JING, L., CUI, G., FENG Q., X. Y. EVALUATION OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF THE POLYSACCHARIDES EXTRACTED FROM LYCIUM BARBARUM. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* **6**, (2009) 579–584.
28. TORRES, M. A. O. et al. One Plant, Many Uses: A Review of the Pharmacological Applications of Morinda citrifolia. *Phyther. Res.* **31**, (2017) 971–979.
29. CHAN-BLANCO, Y. et al. The noni fruit ( Morinda citrifolia L.): A review of agricultural research , nutritional and therapeutic properties. **19**, (2006) 645–654.
30. INADA ALINE CARLA, FIGUEIREDO PRISCILA SILVA, S.-E. R. ET AL. Morinda citrifolia Linn. (Noni) and Its Potential in Obesity-Related Metabolic Dysfunction. (2017) 1–29 doi:10.3390/nu9060540
31. MORAKINYO, D., TOLUWASE, S., FATOKI, H. & OLUSEYI, A. Xeronine structure and function: computational comparative mastery of its mystery. *Silico Pharmacol.* (2017) doi:10.1007/s40203-017-0028-y
32. WANG, M. et al. Antioxidant activity of noni juice in heavy smokers. **5**, (2009) 1–5
33. SHOEB, A., ALWAR, M. C., SHENOY, P. J. & GOKUL, P. Effect of Morinda citrifolia ( Noni ) Fruit Juice on High Fat Diet Induced Dyslipidemia in Rats. **10**, (2016) 6–10.
34. WANG, M. et al. Noni Juice Improves Serum Lipid Profiles and Other Risk Markers in Cigarette Smokers. **2012**, (2012)
35. ALMEIDA-SOUZA, F., DE OLIVEIRA, A. E. R., ABREU-SILVA, A. L. & DA SILVA CALABRESE, K. In vitro activity of Morinda citrifolia Linn. fruit juice against the axenic amastigote form of Leishmania amazonensis and its hydrogen peroxide induction capacity in BALB/c peritoneal macrophages. *BMC Res. Notes* **11**, (2018) 1–7.
36. JAINKITTIVONG, A. & BUTSARAKAMRUHA, T. Antifungal activity of Morinda citrifolia fruit extract against Candida albicans. *YMOE* **108**, (2009) 394–398.
37. MAHATTANADUL, S. et al. Effects of Morinda citrifolia aqueous fruit extract and its biomarker scopoletin on reflux esophagitis and gastric ulcer in rats. *J. Ethnopharmacol.*



- 134**, (2011) 243–250.
38. PRAPAITRAKOOL, S. & ITHARAT, A. *Morinda citrifolia* Linn. for prevention of postoperative nausea and vomiting. *J. Med. Assoc. Thai.* **93 Suppl 7**, (2010) S204–S209
  39. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Opinion on a request from the Commission related to the safety of noni juice (juice of the fruits of *Morinda citrifolia*). *Eur. Food Saf. Auth. J.* **376**, (2006) 1–12.
  40. MANDA, B., HOUS, J., CHLA, A., PINEDO, M. & LOJKA, B. Morphological and genetic diversity of camu- camu [ *Myrciaria dubia* ( Kunth ) McVaugh ] in the Peruvian Amazon ~ mi. (2017) 1–16.
  41. LANGLEY, P. C., PERGOLIZZI, J. V., TAYLOR, R. & RIDGWAY, C. Antioxidant and Associated Capacities of Camu Camu ( *Myrciaria dubia* ): A Systematic Review. *J. Altern. Complement. Med.* **21**, (2015) 8–14.
  42. FRACASSETTI, D., COSTA, C., MOULAY, L. & TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Ellagic acid derivatives, ellagitannins, proanthocyanidins and other phenolics, vitamin C and antioxidant capacity of two powder products from camu-camu fruit (*Myrciaria dubia*). *Food Chem.* **139**, (2013) 578–588.
  43. NASCIMENTO, O. V., BOLETI, A. P. A., YUYAMA, L. K. O. & LIMA, E. S. Effects of diet supplementation with Camu-camu (*Myrciaria dubia* HBK McVaugh) fruit in a rat model of diet-induced obesity. *An. Acad. Bras. Cienc.* **85**, (2013) 355–363.
  44. INOUE, T., KOMODA, H., UCHIDA, T. & NODE, K. Tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*) has anti-oxidative and anti-inflammatory properties. *J. Cardiol.* **52**, (2008) 127–132.
  45. BERTOLI, R., MAZZUCHELLI, L. & CERNY, A. Acute hepatitis associated with the use of natural product camu-camu. **2013**, (2013) 214–216.
  46. WANG, D. et al. Vasculoprotective effects of pomegranate (*Punica granatum* L.). *Front. Pharmacol.* **9**, (2018) 1–15.
  47. RAHIMI, H. R., ARASTOO, M. & OSTAD, S. N. A comprehensive review of *Punica granatum* (Pomegranate) properties in toxicological, pharmacological, cellular and molecular biology researches. *Iran. J. Pharm. Res.* **11**, (2012) 385–400.
  48. POOJA SHARMA I, S. F. M. I AND F. A. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer: An Update. (2017) 1–18 doi:10.3390/molecules22010177
  49. AVIRAM, M. & DORNFELD, L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* **158**, (2001) 195–198.

50. ASGARY, S. et al. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother. Res.* **28**, (2014) 193–9.
51. IGNARRO, L. J., BYRNS, R. E., SUMI, D., DE NIGRIS, F. & NAPOLI, C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide - Biol. Chem.* **15**, (2006) 93–102.
52. FUHRMAN, B., VOLKOVA, N. & T, M. A. Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages. **16**, (2005) 570–576.
53. NIGRIS, F. DE et al. Effects of a Pomegranate Fruit Extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. **73**, (2007) 414–423.
54. MENEZES, S. M. S., CORDEIRO, L. N. & VIANA, G. S. B. *Punica granatum* (Pomegranate) Extract Is Active Against Dental Plaque. *J. Herb. Pharmacother.* **6**, (2006) 79–92.
55. KOTE, S., KOTE, S. & NAGESH, L. Effect of Pomegranate Juice on Dental Plaque Microorganisms (Streptococci and Lactobacilli). *Ancient Science of Life* **31**, (2011) 49–51.
56. THANGAVELU, A. et al. Ancient Seed for Modern Cure - Pomegranate Review of Therapeutic Applications in Periodontics. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* **9**, (2017) S11–S14.
57. ADAMS, L. S., ZHANG, Y., SEERAM, N. P., HEBER, D. & CHEN, S. Pomegranate ellagitannin-derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells In vitro. *Cancer Prev. Res.* **3**, (2010) 108–113.
58. WANG, Y. et al. Pomegranate extract inhibits the bone metastatic growth of human prostate cancer cells and enhances the in vivo efficacy of docetaxel chemotherapy. *Prostate* **74**, (2014) 497–508.
59. GE, B., ZHANG, Z. & ZUO, Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-based Complement. Altern. Med.* **2014**, (2014)
60. ZHANG, J., TIAN, L. & XIE, B. Bleeding due to a probable interaction between warfarin and Gouqizi (*Lycium Barbarum* L.). *Toxicol. Reports* **2**, (2015) 1209–1212.
61. LIU, R. et al. In vitro activity of *Lycium barbarum* (Goji) against major human phase I metabolism enzymes. *J. Complement. Integr. Med.* **13**, (2016) 257–265.
62. KANG, Y., CHEN, M. & LAI, S. Potentially Unsafe Herb-drug Interactions Between a Commercial Product of Noni Juice and Phenytoin- A Case Report. **24**, (2015) 43–46.

# **ANEXOS**

## Anexo I: Requisição de Hemoderivados

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(\*)</sup>)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_ | | | | |

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	<b>Quadro A</b>
N.º Mec. _____ ou Vinheta		
Assinatura _____		
Data ___/___/___		
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>		<b>Quadro B</b>
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		
_____		

<b>REGISTO de DISTRIBUIÇÃO</b> N.º ___/___/___ <i>(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

*(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inactivado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por 2 vias (**VIAFARMÁCIA E VIASERVICO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  
**VIASERVICO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  
**VIAFARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. **Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.**

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  
 b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Número de série \_\_\_\_\_

VIASERVIÇO

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar no processo clínico do doente)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data / / _____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>    <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		<b>Quadro B</b>

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º / _____ (*) <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

*(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inactivado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO <i>(A PREENCHER PELO ENFERMEIRO RESPONSÁVEL PELA ADMINISTRAÇÃO (**))</i>				Quadro D
Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

*(\*\*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento*

**Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)**