



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Bruna Micaela Magalhães Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no cansaço, demência e perda de memória” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Carlos Rafael Pereira e da Professora Doutora Maria José Pinho Ferreira Miguel Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2019

Bruna Micaela Magalhães Dias

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA E MONOGRAFIA INTITULADA
“FITOTERAPIA NO CANSAÇO, DEMÊNCIA E PERDA DE MEMÓRIA”**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Fitoterapia no cansaço, demência e perda de memória” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Carlos Rafael Pereira e da Professora Doutora Maria José Pinho Ferreira Miguel Gonçalves e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Eu, Bruna Micaela Magalhães Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014211279, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e Monografia intitulada “Fitoterapia no cansaço, demência e perda de memória” 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, 17 de Junho de 2019.

Bruna Micaela Magalhães Dias

(Bruna Micaela Magalhães Dias)

Agradecimentos

Aos meus pais, os meus grandes pilares, por estarem sempre presentes, por apoiarem as minhas decisões, pelas palavras de força, pela confiança, pela educação que me deram e pelos valores que me transmitiram. Obrigada por terem acreditado em mim.

Aos meus irmãos e a todos os meus amigos, pelo incentivo, pela preocupação, pelos momentos de descontração, pelos conselhos, sugestões e por preencherem a minha vida de pura felicidade e boa disposição.

À Professora Doutora Maria José, pela orientação e dedicação prestada na elaboração desta monografia, pelas sugestões e críticas, pela sua competência e por se ter demonstrado sempre disponível para me ajudar. O meu muito obrigada.

A todos os membros da Farmácia Central Soudos, por me receberem e integrarem na equipa, por toda a experiência transmitida e por me fazerem sentir sempre em casa.

A todos os docentes com quem tive o privilégio de contactar ao longo do meu percurso académico, por todo o conhecimento transmitido, o qual foi essencial para a minha formação.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para que este meu objetivo fosse alcançado.

A Coimbra, um especial e enorme obrigada por me ter feito crescer como pessoa.

A todos, muito, muito obrigada!

Resumo

A profissão farmacêutica não se resume apenas à detenção de conhecimentos científicos, esta engloba diversas funções em diversas áreas. No âmbito da unidade “Estágio Curricular”, tive oportunidade de realizar um estágio em farmácia comunitária que me elucidou sobre o papel fundamental do farmacêutico na prestação de cuidados primários de saúde à população, dado que este não se limita apenas à dispensa medicamentos, como também promove o seu uso racional e ainda aconselha os utentes, contribuindo para o seu bem-estar. Assim, o relatório de estágio apresentado neste documento, para além de abordar a descrição das atividades realizada neste contexto, refere também as diversas tarefas realizadas pelo farmacêutico nas mais diversas áreas.

Posteriormente, na monografia será abordado o tema “Fitoterapia no cansaço, demência e perda de memória”, pois com o avançar da idade, ocorre uma reduzida capacidade de resposta ao *stress*, associada ao declínio gradual da performance física e mental, bem como uma diminuição da taxa metabólica, da imunidade e da atividade hormonal. O uso de produtos fitoterapêuticos como uma alternativa medicinal neste sentido aumentou exponencialmente nos últimos anos, uma vez que as plantas medicinais constituem uma importante fonte de novas entidades químicas ou de novos compostos ativos, que são frequentemente usados como materiais de partida para análogos semissintéticos com propriedades farmacológicas aperfeiçoadas. Assim, a monografia terá como objetivo, dar a conhecer muitos dos benefícios das plantas e dos seus metabolitos, nomeadamente da *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Bacopa monnieri* L., *Rhodiola rosae* L., *Vinca minor* L. e *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis.

Palavras-chave: Farmacêutico, Fitoterapia, Cansaço, Demência, Memória.

Abstract

The pharmaceutical career is not limited to the possession of scientific knowledge, it includes several functions in several areas. Within the scope of the "Internship" curricular unit, I had the opportunity to undertake an internship in community pharmacy that elucidated me about the fundamental role that a pharmacist plays in the provision of primary health care to the population, since this is not limited to dispensing medicines, but also promoting their rational use and advising users, contributing to their well-being. Thus, the internship report presented in this document, besides addressing the description of the activities carried out in this context, also refers to the various tasks performed by the pharmacist in the most diverse areas.

Subsequently, in the monograph the theme "Phytotherapy in tiredness, dementia and memory loss" will be approached, because with the aging process, there is a reduced capacity to respond to stress, associated to the gradual decline of physical and mental performance, as well as a decrease in metabolic rate, immunity and hormonal activity. The use of phytotherapeutic products as a medicinal alternative in this sense has increased exponentially in recent years, since medicinal plants are an important source of new chemical entities or new active compounds, which are often used as starting materials for semi-synthetic analogues with improved pharmacological properties. Thus, this monograph aims to introduce many of the benefits of plants and their metabolites, namely *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Bacopa monnieri* L., *Rhodiola rosea* L., *Vinca minor* L. e *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis.

Keywords: Pharmacist, Phytotherapy, Tiredness, Dementia, Memory.

Lista de Abreviaturas

Parte I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ANF - Associação Nacional das Farmácias
DCI - Denominação Comum Internacional
FCS - Farmácia Central de Soudos
GIS - Gestão de Informação em Saúde
MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica
NEF/AAC - Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra
OTC - *Over the counter*
SI - Sistema informático
SNS - Sistema Nacional de Saúde

Parte II - MONOGRAFIA INTITULADA “FITOTERAPIA NO CANSAÇO, DEMÊNCIA E PERDA DE MEMÓRIA”

ACh - Acetilcolina	DV - Demência Vascular
AChE - Acetilcolinesterase	GBA - <i>Ginkgo biloba</i> L.
AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides	GMPc - Guanosina monofosfato cíclico
AMPc - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico	HupA - Huperzina A
BCCAO - Oclusão da artéria carótida comum bilateral	IL - Interleucina
BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro	LPS - Lipopolissacarídeo
ChAT - Colina acetiltransferase	MMP-3 - Metaloproteinase da matriz
COX-2 - Ciclooxigenase-2	Nrf2 - Fator nuclear eritróide 2
CREB - cAMP response element binding protein	PDE - Enzima fosfodiesterase
DA - Doença de Alzheimer	PKA - Proteína cinase A
	ROS - Espécies reativas de oxigénio
	SNC - Sistema Nervoso Central
	TNF- α - Fator de necrose tumoral

Índice

Resumo	IV
Abstract	V
Lista de Abreviaturas	VI
Parte I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	
Introdução	2
1. PONTOS FORTES.....	3
1.1. Recursos Humanos	3
1.2. Prestação de serviços farmacêuticos.....	3
1.3. Atendimento ao público.....	4
1.4. Integração nas diversas tarefas e na equipa	5
1.5. Automedicação.....	5
2. PONTOS FRACOS	7
2.1. Insegurança e timidez.....	7
2.2. Associação de princípios ativos a marcas.....	7
2.3. Produtos Esgotados.....	7
2.4. Horário	7
2.5. Utentes Fidelizados	8
3. OPORTUNIDADES	8
3.1. Sistema Informático e Novo Módulo de Atendimento.....	8
3.2. Introdução geral à gestão de uma farmácia	9
3.3. Cursos E-learning e Ações de Formação	9
3.4. Contacto com armazenistas, distribuidores grossistas e delegados de informação médica	10
4. AMEAÇAS.....	10
4.1. Fraco conhecimento de certos grupos de produtos e pouco contacto com o mercado de trabalho ao longo do curso	10
4.2. Desvalorização do estatuto de estagiário por parte dos utentes.....	11
4.3. Promoções e flutuações nos preços dos medicamentos e produtos de saúde.....	11
4.4. Pedidos de cedência de MSRM sem receita.....	11
Casos Clínicos	13
Conclusão.....	14

Parte II - MONOGRAFIA INTITULADA “FITOTERAPIA NO CANSAÇO, DEMÊNCIA E PERDA DE MEMÓRIA”

Introdução.....	17
O rendimento intelectual com o avançar da idade e a perda da capacidade cognitiva e de memória.....	19
Mecanismos de envelhecimento cognitivo e potenciais alvos terapêuticos.....	20
Doença do Alzheimer e demência associada.....	23
Consequências do cansaço e do stress no rendimento intelectual.....	24
Fitoterapia: Plantas e respetivos constituintes ativos.....	26
1. <i>Ginkgo biloba</i> L.....	26
1.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	26
2. <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer.....	28
2.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	28
3. <i>Bacopa monnieri</i> L.....	30
3.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	31
4. <i>Rhodiola rosea</i> L.....	33
4.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	33
5. <i>Vinca minor</i> L.....	35
5.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	36
6. <i>Huperzia serrata</i> (Thunb.) Trevis.....	37
6.1. Principais benefícios dos constituintes naturais.....	38
Conclusão.....	40

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Introdução

A qualificação conferida pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) dá acesso à profissão de Farmacêutico e permite integrar os estudantes em torno dessa identidade profissional comum. O farmacêutico sendo um agente de saúde, tem a responsabilidade de executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, desenvolvendo acções de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde pública.

Desta forma, a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Assim, o estágio curricular representa o culminar da formação académica adquirida ao longo de cinco anos, o qual proporciona uma oportunidade de aplicação desses mesmos conhecimentos, sendo fundamental para o desempenhar de uma função exemplar.

Realizei o meu estágio na Farmácia Central de Soudos (FCS), que se localiza no Largo do Forno, na freguesia de Assentiz, Torres Novas. É uma farmácia familiar que se encontra num local de fácil acesso pedonal e automóvel, localizando-se junto da nacional N349 que liga Ourém a Torres Novas. Os motivos que me levaram a escolher esta farmácia foram, desde logo, a sua localização e as boas referências que possui, não só ao nível dos serviços prestados, como também da própria equipa.

O seguinte relatório baseia-se numa análise em formato SWOT (do inglês *Strenghts*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*), a qual inclui observações sobre os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças encontradas ao longo deste estágio e durante a realização das mais diversas tarefas.

I. PONTOS FORTES

I.1. Recursos Humanos

A equipa da FCS é constituída pela Dra. Laurinda Alberto, Diretora-Técnica; pelo Dr. Carlos Pereira, Proprietário da farmácia; pelo farmacêutico Dr. Rafael Pereira; e pelos Técnicos de farmácia Isabel Cardoso, Henrique Pereira e Leonel Santos.

A boa disposição e prontidão constantes são comuns a toda a equipa, e contribuem em grande parte, para a satisfação e fidelização dos utentes. De realçar a entreatajuda que se verifica durante a realização de todas as tarefas, com vista a promover a máxima rentabilidade do serviço.

O sistema de gestão de qualidade da farmácia inclui um processo organizado, em que ocorre a divisão de responsabilidades entre os vários membros da equipa. Esta delegação é importante para manter a motivação geral, pelo que as principais funções, para além da cedência de medicamentos e da prestação dos vários serviços de saúde, incluem:

- abertura e encerramento da farmácia;
- ordenação e verificação do receituário;
- controlo de psicotrópicos e estupefacientes;
- dispensa de medicamentos e de produtos de saúde a lares, com entrega presencial dos mesmos;
- distribuição de medicamentos ao domicílio, aos utentes com menores capacidades de deslocação;
- receção e gestão de encomendas (incluindo notas de devolução e receção de notas de crédito), com constante reposição de *stock*.

Apesar de todos os elementos da equipa possuírem vastos anos de experiência, que lhes confere uma sólida base de conhecimentos gerais técnico-científicos, há uma constante aposta no aperfeiçoamento destes conhecimentos de modo a personalizar e individualizar o atendimento, para corresponder às necessidades de cada utente.

I.2. Prestação de serviços farmacêuticos

Durante o estágio na FCS tive oportunidade de contactar com os vários tipos de serviços de saúde que existem, pois para além de este ser um local de dispensa de medicamentos, há também espaço para prestar cuidados de saúde aos utentes, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida dos mesmos.

De entre os serviços farmacêuticos prestados, destaco a recolha de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso, através do programa VALORMED, a medição de

parâmetros bioquímicos e fisiológicos, a preparação de alguns manipulados, as consultas de nutrição e dietética, a realização de primeiros socorros e de curativos, e a divulgação de campanhas de informação, nomeadamente da última petição pública por parte da Associação Nacional das Farmácias (ANF) à Assembleia da República a solicitar a aprovação de um programa legislativo dirigido ao setor, que envolveu a distribuição de folhetos aos utentes e a subscrição de um documento, o qual alertava para o risco de encerramento de quase 25% da rede de farmácias.

No que diz respeito à medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, considero que a avaliação clínica destas medições é de extrema importância visto que possibilita o acompanhamento do estado de saúde dos utentes, permitindo um aconselhamento personalizado consoante os resultados obtidos. Ao longo do tempo fui ganhando independência na prestação de alguns destes serviços, particularmente na medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos, o que me permitiu não só adquirir mais confiança com os utentes, como também obter um nível maior de segurança na realização dos mesmos.

1.3. Atendimento ao público

O farmacêutico sendo um agente de saúde, é da sua responsabilidade executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que digam respeito às análises clínicas ou análises de outra natureza susceptíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as acções de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde. A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. (1)

Desta forma, é fácil entender o papel preponderante que um farmacêutico tem na promoção da saúde pública, dado que este apresenta a capacidade de adequar o seu conhecimento científico a cada situação clínica, o que faz com que muitas vezes a farmácia seja a primeira alternativa a que os utentes recorrem antes de se deslocarem ao hospital.

Inicialmente tentei observar o máximo de atendimentos possível, escutando com atenção todos os aconselhamentos, de modo a perceber qual a melhor forma de abordar os utentes e qual o melhor modo de aplicar os conhecimentos farmacoterapêuticos adquiridos ao longo do curso. Como seria de esperar, senti alguma insegurança durante os primeiros atendimentos, insegurança essa que foi sendo atenuada pela prontidão que toda a equipa demonstrou em me auxiliar no caso do surgimento de dúvidas. Este facto permitiu ainda

gerar uma integração constante na equipa, devido á partilha e discussão de opiniões relativamente às várias situações clínicas.

1.4. Integração nas diversas tarefas e na equipa

Reconheço que todas as capacidades que tive oportunidade de desenvolver desde o primeiro dia, foram consequência da óptima estruturação do plano de estágio, o que contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional, dado que fui adquirindo cada vez mais responsabilidade e independência na realização de todas as tarefas que me eram propostas.

As primeiras semanas do estágio incidiram principalmente na área de receção de encomendas e armazenamento dos produtos. Esta fase do estágio foi bastante importante, uma vez que me permitiu não só familiarizar com o nome comercial de vários fármacos, fazendo a associação com a Denominação Comum Internacional (DCI), como também memorizar os locais de armazenamento específicos de cada produto, o que se revelou muito importante para a eficácia dos atendimentos realizados mais tarde.

Numa segunda fase do estágio, fui acompanhando os atendimentos ao público dos diversos elementos da equipa técnica, o que possibilitou a minha familiarização com o tipo de utentes que frequentavam a farmácia, bem como com o tipo de produtos a aconselhar nas mais diversas situações. De realçar, que todas as informações que me foram transmitidas mostraram ser de fácil compreensão e extremamente úteis, o que foi essencial nos momentos de maior dúvida que surgiram durante os atendimentos.

Numa terceira fase, após ter assistido a muitos atendimentos por parte dos profissionais da FCS e, de ter demonstrado alguma autonomia na realização das tarefas, iniciei aos poucos a execução de alguns atendimentos, sempre com a supervisão de um elemento da equipa. Mais tarde, passei a fazer atendimentos ao público de forma mais autónoma. No entanto, esta etapa foi bastante desafiadora uma vez que a insegurança proveniente da falta de experiência gerava muitas dúvidas no momento do aconselhamento ao doente.

1.5. Automedicação

Com o avanço das tecnologias, é notório o aumento da preocupação pelo bem-estar físico e mental por parte da população em geral, pelo que os seus conhecimentos na área da saúde são cada vez maiores. Desta forma, os pedidos pré-formulados são frequentes e necessitam de uma atenção profissional redobrada, já que a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) pode, por vezes, gerar reações adversas, dependendo do

estado de saúde de cada doente. Assim, é essencial realizar um questionário completo e detalhado, de modo a aconselhar devidamente o utente.

De entre os medicamentos e produtos de saúde de venda livre mais requisitados, destacam-se:

- Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Devido á vasta gama de produtos de dermocosmética, esta foi sem dúvida uma das áreas em que senti mais dificuldade no aconselhamento, pois as bases adquiridas na unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética foram importantes, mas não suficientes, para garantir total independência neste tipo de atendimentos. Por outro lado, a unidade curricular de Gestão de Informação em Saúde (GIS), bem como as formações promovidas anualmente pelo NEF/AAC nesta área, foram essenciais para complementar os meus conhecimentos neste âmbito. Para além disso, ao longo do tempo e com a ajuda de toda a equipa da FCS, consegui desenvolver um atendimento mais robusto, principalmente sobre marcas de renome como a Klorane[®], Avène[®], Uriage[®] e Ducray[®].

- Suplementos e dietéticos

No que diz respeito a este tipo de produtos, considero que o meu aconselhamento foi mais sólido, principalmente em suplementos referente à melhoria do desempenho cognitivo, dado que realizei uma pesquisa exaustiva nesta área, para a realização da monografia.

Para além destes artigos, por consequência da realização de consultas dietéticas na FCS, os produtos de emagrecimento também revelaram uma grande procura.

- Produtos de uso Veterinário

Tendo em conta a localização geográfica da FCS, este tipo de produtos apresentou uma requisição diária recorrente. Destaco o elevado conhecimento da equipa nesta área, já que muitos dos utentes possuem criações de animais e, recorrem com frequência à farmácia para obterem o melhor aconselhamento relativamente aos vários problemas que surgem. Foi bastante comum surgirem pedidos de antiparasitários, tanto externos como internos, sendo que nestes casos é sempre necessário ter em atenção o peso do animal. No que diz respeito a antiparasitários externos, a farmácia dispõe de formulações tanto *spot-on* (Effitix[®], Advantix[®], Advantage[®] e Frontline[®]) como de coleiras. Quanto aos antiparasitários internos os mais aconselhados foram Drontal[®] e Anthelmin[®].

2. PONTOS FRACOS

2.1. Insegurança e timidez

Apesar de anteriormente já ter tido oportunidade de contactar com os membros da equipa da FCS, senti alguma timidez inicial e uma certa insegurança nas minhas capacidades devido ao medo de errar, dado que poderia prejudicar a própria farmácia, mas principalmente devido ao medo de colocar em risco a saúde dos utentes.

Reconheço que o facto de questionar a equipa sempre que me surgiam dúvidas, poderia transmitir alguma da insegurança que sentia, o que por um lado gerou um retardamento no processo de autonomia durante o atendimento e aconselhamento, mas por outro diminuiu o número de erros que poderiam ter ocorrido na realização de todas as tarefas.

2.2. Associação de princípios ativos a marcas

A principal dificuldade que senti durante estes 5 meses de estágio, foi claramente a associação entre os medicamentos de marca e a respectiva DCI e princípio activo. Esta dificuldade foi sendo ultrapassada, primeiramente através da realização da recepção de encomendas, e posteriormente devido á minha constante preocupação em ultrapassar esta barreira, pelo que aproveitei os períodos de menor trabalho para aperfeiçoar os meus conhecimentos neste sentido.

2.3. Produtos Esgotados

No último mês de estágio assisti a uma frequente rutura de stock relativamente a algumas marcas de medicamentos, o que se revelou desagradável durante a fase de atendimento, dado que se tornava bastante complicado satisfazer os pedidos dos utentes, pois muitos deles preferiam sempre dar continuidade ao seu tratamento com a sua medicação habitual, dando quase sempre preferência aos medicamentos já conhecidos comparativamente a outros genéricos. Em conversa com os utentes, a equipa tentava sempre chegar a um consenso, explicando que não existia qualquer diferença terapêutica entre ambos, o que transmitia segurança aos utentes aquando da dispensa dos mesmos.

2.4. Horário

De forma a garantir à população o melhor serviço de saúde, o horário de atendimento da FCS é contínuo das 9h às 20h, de segunda-feira a sábado, excluindo feriados,

o que permite aos utentes a deslocação à farmácia quer durante o horário de almoço, que no período pós-laboral.

Embora considere este aspecto positivo, muitas das vezes ocorriam horas de menor afluência e, portanto, de menor trabalho, principalmente durante o horário de almoço. Este facto era contraditório com as horas de maior afluência, nomeadamente logo após a abertura do estabelecimento e também no período pós-laboral.

2.5. Utesentes Fidelizados

A FCS encontra-se numa zona bastante movimentada que permite a afluência de pessoas que estejam apenas de passagem. No entanto, grande parte dos utentes são fidelizados, já que mais de 50% da população da freguesia de Assentiz constitui uma faixa etária entre os 25 e os 64 anos, o que leva a que a maioria dos utentes sejam idosos a realizar principalmente medicação crónica. Este facto impossibilitou, de certa forma, o surgimento de casos clínicos diferentes com os quais poderia ter tido contacto, de modo a conseguir alargar os meus conhecimentos nas diferentes áreas de saúde.

Ainda assim, considero essencial ajustar o nosso discurso e a atitude durante o atendimento, por forma a este ser compreendido pelos utentes sem conhecimentos farmacoterapêuticos, sendo que os desafios são superiores perante utentes que já dominem o seu regime farmacoterapêutico. De realçar ainda a necessidade, que por vezes surgiu, em dialogar com utentes estrangeiros, quer em inglês, quer em francês.

3. OPORTUNIDADES

3.1. Sistema Informático e Novo Módulo de Atendimento

O programa SIFARMA 2000[®] desenvolvido pela Glintt, constitui o *software* utilizado pela FCS como ferramenta de trabalho diária, sendo um complemento eficaz nos serviços prestados neste espaço de saúde. Este *software* está implementado e validado de forma a evitar erros e a respeitar a confidencialidade de todos os dados, pelo que o consentimento informado é sempre tido em conta. Assim, este programa permite assegurar a proteção e a integridade dos dados no que diz respeito à sua entrada, processamento, armazenamento e transmissão, prevenindo acessos ou modificações dos registos de forma não autorizada. (2)

O SIFARMA apresenta-se como um grande benefício na prestação de serviços aos utentes, uma vez que economiza tempo e permite um maior rigor no atendimento. Uma das grandes vantagens deste sistema informático (SI) é o facto de permitir a verificação dos

medicamentos cedidos, numa última fase do atendimento, de modo a confirmar que o medicamento dispensado é o que realmente consta na receita, diminuindo, desta forma, a ocorrência de erros de dosagem, ou até mesmo do tipo de libertação do fármaco em causa.

A implementação do Novo Módulo de Atendimento do SIFARMA na FCS parecia promissora, dado que este seria um sistema muito mais intuitivo e moderno, que viria facilitar o atendimento ao público. A adaptação da equipa, após a introdução deste novo módulo, foi difícil, muito devido á lentidão do sistema, mas também ao hábito já criado em trabalhar com o SIFARMA. Reconheço que o Novo Módulo de Atendimento, apesar de ser mais claro, apresenta ainda algumas lacunas por preencher, o que dificulta a adaptação ao mesmo.

3.2. Introdução geral à gestão de uma farmácia

Gerir existências é um processo estratégico que exige um conhecimento constante de vários aspectos, de entre os quais o tipo de utente que frequenta a farmácia e as patologias associadas, os hábitos de prescrição dos médicos da região, a época do ano, os produtos mais publicitados no momento, a capacidade de armazenamento da farmácia e as condições de pagamento aos fornecedores. Desta forma, é possível evitar rupturas de *stock*, minimizar o empate de capital e rentabilizar o espaço físico, com o objectivo final de satisfazer os utentes.

Para além disso, ao longo do estágio tive oportunidade de assistir a todas as tarefas a cumprir no final de cada mês, tais como a listagem de vendas suspensas com comparticipação, listagem de quebras, listagem de devoluções por regularizar, faturação ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), recolha de faturas de armazenistas/fornecedores, recolha de documentos bancários e recolha de documentos de despesas gerais, o que me permitiu adquirir noções básicas da gestão de uma farmácia e, perceber que a profissão farmacêutica vai muito para além dos conhecimentos científicos inerentes à própria profissão.

3.3. Cursos *E-learning* e Ações de Formação

Durante o período deste estágio curricular decorreram algumas formações, nomeadamente das marcas Remescar[®], Effitix[®], Klorane[®] e Corega[®], todas lecionadas no espaço da farmácia. Estas formações foram benéficas, no sentido em que contribuíram para um melhor aconselhamento no que diz respeito à dispensa de produtos destas marcas, bem como para uma consolidação dos conhecimentos adquiridos, até então, nestas áreas.

Para além destas formações, tive também a oportunidade de realizar pequenos cursos *E-learning*, que me foram dados a conhecer através da Dra. Laurinda, os quais podem

ser realizados na plataforma EMFORMA e são promovidos pelo grupo ANGELINI. De entre estas formações *E-learning*, destaco a abordagem dos temas relativos a Gripes, Constipações e Rinites, bem como a disponibilidade de informações sobre Infeções Urinárias, uma vez que estes constituem temas muito recorrentes no dia-a-dia de uma farmácia.

3.4. Contacto com armazenistas, distribuidores grossistas e delegados de informação médica

Na FCS a equipa recorre a vários armazenistas, sendo que a maioria das encomendas são realizadas através da OCP Portugal, a qual efectua três entregas diárias. Aliando a rapidez e pontualidade com a proximidade do armazém à farmácia, a OCP torna-se, portanto, a escolha de eleição. No caso de as encomendas serem efectuadas directamente aos laboratórios, ocorre uma negociação prévia com o representante da marca em questão, onde se estabelece um acordo entre preços, prazos de pagamento e margens de lucro.

Nas situações em que ocorre falha de *stock* ou que a farmácia não dispõe de um determinado medicamento que seja fundamental no momento, a equipa procura resolver essa necessidade o mais rapidamente possível, através de pedidos directos aos fornecedores mais próximos, quer por encomenda instantânea através do programa SIFARMA, quer por linha telefónica. Se o produto se encontra esgotado no fornecedor principal, tenta-se recorrer a outro fornecedor de modo a evitar roturas de *stock*. Em último caso, contacta-se directamente o fabricante de modo a perceber qual o ponto de situação da comercialização do medicamento ou produto em causa.

Desta forma, considero que este contacto foi fundamental para perceber o impacto que o circuito do medicamento tem, no desempenho das funções de uma farmácia de oficina.

4. AMEAÇAS

4.1. Fraco conhecimento de certos grupos de produtos e pouco contacto com o mercado de trabalho ao longo do curso

Considero que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso bastante abrangente e completo, no entanto, no que diz respeito à atividade prática, nomeadamente ao estágio, penso que seria importante ter um contacto mais próximo com esta realidade e não apenas no último ano do curso. Apesar dos alunos terem oportunidade de realizar estágios de verão, na minha opinião seria muito mais interessante se fossem

incluídas, no plano de estudo, mais alternativas que nos proporcionassem um maior contacto com o real mercado de trabalho e, também um maior contato com o público.

Neste sentido, encaro de extrema importância os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de GIS e de Deontologia e Legislação Farmacêutica, as quais preencheram algumas lacunas sentidas ao longo do plano de estudos, particularmente no que diz respeito aos temas de ortopedia e curativos, bem como na adaptação ao sistema informático SIFARMA, respetivamente.

4.2. Desvalorização do estatuto de estagiário por parte dos utentes

Como seria de esperar, decorreram algumas situações em que os utentes preferiram ser atendidos por um dos membros da equipa com os quais já estavam mais familiarizados, uma vez que refletiam neles uma maior confiança. Este facto é completamente compreensível, mas de certa forma frustrante e desanimador, pois considero que com a supervisão de toda a equipa, um atendimento realizado por um estagiário é igualmente profissional e correto, apesar da menor experiência inerente a este estatuto.

Por outro lado, também ocorreram situações opostas, em que o meu desempenho foi totalmente reconhecido, o que se revelou extremamente gratificante.

4.3. Promoções e flutuações nos preços dos medicamentos e produtos de saúde

Cada vez mais, há tendência para optar por medicamentos genéricos ao invés dos de marca, pois em muitos casos a diferença de preço é bastante significativa. Todos os dias surgiam casos em que, era notória a dificuldade e preocupação sentida por parte dos utentes, em garantir a sua capacidade de cobrir as despesas de saúde.

Esta preocupação gera uma atenção constante sobre os preços aplicados pela farmácia, quer em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), quer em produtos OTC's (*over the counter*), o que originava um claro descontentamento aquando da subida de preços, devido a flutuações na comparticipação de medicamentos, em que os utentes acabavam por, de forma errónea, responsabilizar a farmácia.

Este facto, juntamente com a prática de promoções sobre produtos de venda livre noutros espaços de saúde, constituí uma verdadeira ameaça contra a fidelização dos utentes.

4.4. Pedidos de cedência de MSRM sem receita

Dado o elevado número de utentes fidelizados, os pedidos de cedência de MSRM sem receita foram constantes, designadamente anticoncecionais e ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Estes casos são peculiares e bastante debatidos entre os profissionais de saúde,

pois apesar dos utentes lamentarem o facto do custo de uma consulta médica não compensar o custo efetivo do medicamento em causa, estamos a pôr em risco a saúde pública e a saúde do doente, mesmo sabendo que este tipo de terapêutica já possa ser habitual.

Neste tipo de situações, cabe ao farmacêutico demonstrar, de forma alarmante e explícita, que o próprio utente deve ser responsável pela sua saúde evitando ao máximo a automedicação com este tipo de medicamentos.

Casos Clínicos

Caso Clínico I

Homem, com cerca de 75 anos, desloca-se à farmácia e apresenta-se preocupado com o surgimento de várias placas na pele, ligeiramente vermelhas, cobertas por uma crosta esbranquiçada que aparenta ser pele a escamar, apresentando também alguma comichão. Após uma análise rigorosa das placas, pensa-se que poderá ser um caso de Psoríase, pelo que o utente é reencaminhado de imediato para o médico. Este senhor surge passado algum tempo com uma receita de metotrexato, hidroxizina, Daivobet gel[®] (cujos princípios ativos são calcipotriol e betametasona) e ácido fólico.

Tratando-se de uma doença crónica da pele, de natureza autoimune, faz todo o sentido esta prescrição por parte do médico, que combina um imunomodulador e antimetabolito com um anti-histamínico e corticosteroide, não esquecendo a reposição dos níveis de ácido fólico devido à acção do metotrexato. Desta forma, acredito que esta decisão foi a mais correta, levando a que a situação clínica não se agravasse e tivesse a mais rápida resolução.

Caso Clínico II

Mulher, com cerca de 70 anos, após a requisição da sua medicação habitual, refere que se sente sem energia e com alguma falta de memória. Descreve que um familiar lhe sugeriu que tomasse um suplemento alimentar só à base de *Ginkgo biloba* L., uma vez que esse mesmo familiar já tinha por hábito tomar esse tipo de suplementos e notou melhorias significativas. Após conversa com a utente e, tendo em conta o seu histórico clínico, reparei que esta tomava cronicamente Tromalyt, pelo que de imediato sugeri que tomasse outro de tipo de suplemento, á base de vitaminas e minerais, uma vez poderia ocorrer uma potenciação do efeito antiagregante plaquetário do Tromalyt com a toma concomitante de um suplemento á base de *Ginkgo biloba* L.. Isto porque o extrato desta planta apresenta propriedades vasodilatadoras e a capacidade de diminuir a viscosidade sanguínea através da redução da agregação plaquetária.

Conclusão

O estágio curricular constitui, sem dúvida, uma oportunidade essencial de consolidação de todos os conhecimentos adquiridos durante o curso, pois não basta ser apenas possuidor de conhecimento técnico-científico, é também necessário saber pô-lo em prática. No entanto, esta é uma profissão que exige uma aprendizagem constante, e, portanto, há que fomentar a vontade de querer saber sempre mais, de forma a contribuir para a saúde e bem-estar de todos os utentes.

A FCS acolheu-me durante 5 meses e, todos os dias, a equipa demonstrou-se inteiramente disponível para partilhar todos os conhecimentos indispensáveis para que, no final do estágio, pudesse estar apta para desempenhar esta profissão da forma mais autónoma e responsável. Tal não seria possível sem a tolerância por parte de todos, principalmente no esclarecimento de dúvidas que surgiam na realização de algumas tarefas, nomeadamente durante os atendimentos ao público, pois cada utente representava uma nova oportunidade de aprendizagem.

Concluindo, considero que esta experiência foi bastante enriquecedora, no sentido em que me possibilitou ter um contacto mais próximo com toda a realidade que envolve o quotidiano da profissão farmacêutica, numa farmácia e também com os próprios utentes, pelo que o balanço é extremamente positivo e gratificante. Este foi, claramente, apenas o início do meu percurso de aprendizagem enquanto futura farmacêutica.

Bibliografia

1. CÓDIGO DEONTOLÓGICO DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - Ordem dos Farmacêuticos. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. BOAS PRÁTICAS DE FARMÁCIA COMUNITÁRIA: - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. Ordem dos Farmacêuticos. 2015. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

Parte II

MONOGRAFIA INTITULADA “FITOTERAPIA NO CANSAÇO, DEMÊNCIA E PERDA DE MEMÓRIA”

Introdução

Com os avanços científicos emergentes e com o aumento da esperança de vida, o impacto do envelhecimento cognitivo tem assumido um interesse crescente por todo o mundo. É sabido que com o avançar da idade ocorre uma queda no desempenho cognitivo e na vitalidade pessoal e, é com base neste desconforto linear e comum a todas as gerações que, cada vez mais, se verifica um aumento na procura de produtos com ação na prevenção e controlo deste problema.

A recorrência a produtos fitoterapêuticos como uma alternativa medicinal aumentou exponencialmente nos últimos anos. Estima-se que 80% da população mundial depende principalmente de medicamentos tradicionais, para responder às respetivas necessidades de saúde. A terapia à base de plantas é muitas vezes a única alternativa disponível em muitos dos países em desenvolvimento, facto que está relacionado com fatores económicos e culturais subjacentes aos produtos sintéticos. Embora menos de 20% de todas as espécies de plantas tenham sido avaliadas química ou biologicamente, as plantas medicinais constituem uma importante fonte de novas entidades químicas ou de novos compostos ativos, que são frequentemente usados como materiais de partida para análogos semissintéticos com propriedades farmacológicas aperfeiçoadas. (1)

Curiosamente, cerca de 30% dos fármacos foram desenvolvidas a partir de produtos fitoquímicos que existem naturalmente nas plantas e, é neste contexto que a fitoterapia se tem mostrado um setor em nítido crescimento, conseqüente da confirmação das vantagens da utilização de produtos à base de plantas. (1)

A descoberta de novos compostos capazes de atuar simultaneamente em vários alvos terapêuticos, alvos esses que muitas vezes estão interligados no que diz respeito aos mecanismos patológicos de doenças, tem sido um dos objetivos a atingir nas áreas da química e da farmacologia. De acordo com algumas pesquisas, sabe-se que os fármacos direcionados apenas para um alvo específico nem sempre conseguem induzir o efeito desejado no sistema biológico. Isto porque o nosso organismo apresenta a capacidade de desenvolver formas compensatórias nas vias de resposta, o que afeta a eficácia e efetividade dos fármacos. (1)

De fato, um único composto capaz de interagir com múltiplos alvos responsáveis pelo mecanismo de uma doença, apresenta vantagens sobre fármacos que atuam apenas num único ponto. Deste modo, muitos dos produtos naturais constituem alternativas fitoterapêuticas adequadas, sendo uma ótima fonte para a descoberta de novos compostos ativos, devido às suas estruturas químicas diversas e complexas. (1)

A indústria dos suplementos alimentares, desafiada pela sociedade, tem incluído cada vez mais ingredientes à base de plantas nas suas formulações, os quais têm demonstrado propriedades benéficas excelentes. Muitos destes produtos integram extratos de plantas e são hoje uma constante nos expositores das nossas farmácias.

Desta forma, faz todo o sentido uma visão mais atenta acerca deste tema, de modo a que os profissionais de saúde possam atender às necessidades e expectativas de uma sociedade cada vez mais informada e exigente no que diz respeito à saúde em geral, decorrente de uma maior sensibilização acerca das doenças e complicações que afetam o sistema nervoso e a função cognitiva.

O envelhecimento é caracterizado como sendo uma condição em que se verifica uma reduzida capacidade de resposta ao stress, associada ao declínio gradual da performance física e mental, bem como a diminuição da taxa metabólica, da imunidade e da atividade hormonal.(2) Trata-se de um processo biológico muito complexo, que cria um ambiente favorável para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas tais como a Doença do Alzheimer e a Doença de Parkinson.

Assim, este trabalho tem como objetivo, não só fazer uma abordagem às alterações do desempenho mental e físico que decorrem com o avançar da idade, como também dar a conhecer muitos dos benefícios das plantas e dos seus metabolitos na saúde mental e física, de entre as quais a *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Bacopa monnieri* L., *Rhodiola rosea* L., *Vinca minor* L. e *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis.

O rendimento intelectual com o avançar da idade e a perda da capacidade cognitiva e de memória

Existem diversas classificações para o conceito de memória. No entanto quer a memória retrospectiva (que diz respeito à evocação de factos ou acontecimentos ocorridos no passado), quer a memória prospetiva (que envolve a formação, manutenção e execução de intenções futuras), poderão dividir-se também em dois ramos, isto é, a memória a curto e longo prazo. (3)

A memória a curto prazo pode ser definida como o mecanismo que nos permite reter uma quantidade limitada de informação durante um curto período de tempo, tratando-se de uma capacidade limitada com duração finita. (4)

A memória a longo prazo é a capacidade de manter uma informação recente durante um longo período de tempo, estando intimamente relacionada com a memória a curto prazo, já que alguns elementos que são armazenados por um curto período de tempo podem ser convertidos numa recordação a longo prazo através de processos de treino e associação. (4)

Estudos evidenciam que existe uma clara relação entre estes dois tipos de memória e a associação de palavras, imagens ou até mesmo locais. (5) Para além disso, sabe-se que o declínio cognitivo que ocorre com o avançar da idade está principalmente associado a defeitos nos processos de organização da informação, que incluem o alerta para novas informações ignorando irrelevâncias; a concentração, mantendo e dividindo a atenção; e a retenção de informação relevante na memória a longo prazo. (5)

Da mesma forma, certos autores afirmam que a estrutura das habilidades cognitivas se diferencia ao longo da infância e início da adolescência, permanecendo numa organização relativamente diferenciada ao longo da vida adulta, mas entrando em retrocesso com o avançar da idade. Com base nesta hipótese podemos afirmar que o declínio das funções sensoriais, motoras e do Sistema Nervoso Central (SNC) que decorrem com o envelhecimento, contribuem para a desorganização estrutural da capacidade cognitiva. (6) Neste sentido, o desempenho cognitivo nos domínios de velocidade, memória e fluência, foi estudado, concluindo que é possível que os processos fisiológicos relacionados com a idade avançada não afetem apenas os níveis de habilidade cognitiva, mas também a sua organização estrutural. (6)

O padrão de deterioração da memória com o avançar do tempo assemelha-se ao encontrado nas fases iniciais da Doença de Alzheimer (DA), em que é afetada sobretudo a

memória prospectiva e a evocação verbal de conceitos aprendidos, preservando a sua recordação através de pistas contextuais tais como imagens e/ou palavras. (7)

Mecanismos de envelhecimento cognitivo e potenciais alvos terapêuticos

Apesar de ainda existirem incertezas relativamente ao funcionamento do sistema nervoso e do próprio cérebro, sabe-se que são vários os fatores que podem ter influência no desempenho cognitivo pessoal, nomeadamente a própria dieta e o ritmo circadiano.

Estudos de neuroimagem em idosos mostraram que o volume total do cérebro diminui e que o sistema ventricular se expande, comparativamente a exames realizados em jovens. Sabe-se que estas mudanças ao nível cerebral estão associadas ao declínio cognitivo que acompanha o envelhecimento, o que leva a que, de um modo geral, as pessoas mais velhas apresentem um desempenho inferior ao dos jovens nas diferentes tarefas de aprendizagem e memória. (8)

No que diz respeito ao envelhecimento do SNC, este envolve atrofia sináptica, anormalidades do citoesqueleto com aumento da reatividade dos astrócitos e microglia, diminuição da transmissão monoaminérgica em áreas tais como o córtex pré-frontal, núcleo estriado e hipocampo, e a diminuição da proliferação e sobrevivência de neurónios. Verifica-se igualmente uma diminuição na concentração de moléculas envolvidas na sobrevivência dos neurónios e plasticidade sináptica, tais como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento nervoso (NGF). Todas estas mudanças alteram o desempenho cognitivo ao longo do tempo. (8)

Os processos mentais são, assim, os mais afetados pelo envelhecimento e os principais problemas aparecem ao nível da memória relacional, isto é, a memória episódica, cujo rendimento depende criticamente da integridade do hipocampo e das estruturas adjacentes no lobo temporal. (8)

Para além disso, acredita-se tradicionalmente que o desempenho da memória está intimamente ligado à hora do dia em que esta é estimulada, podendo ser adquirida mais facilmente em certos períodos do ciclo circadiano. Por outro lado, sabe-se que a desregulação do SNC, que muitas vezes decorre com o avançar da idade, tem efeitos negativos no ritmo circadiano o que conseqüentemente leva a alterações nas estruturas periféricas envolvidas na formação da memória, como o hipocampo. (9)

Notavelmente, tanto a memória a longo prazo quanto a ritmicidade circadiana são prejudicadas com o avançar da idade, o que sugere a existência de mecanismos moleculares

comuns em ambos os processos. Existe a possibilidade dos genes que regulam o ritmo circadiano, que se encontram localizados nas estruturas relevantes para o processo de memorização, tal como o hipocampo, estarem envolvidos no bloqueio da formação de uma memória de longo prazo dependendo da hora do dia. Consequentemente, o silenciamento de vários genes que regulam o ritmo circadiano em todo o cérebro poderá prejudicar a formação da memória. (9)

Uma das hipóteses que surge entre os vários autores entendidos nesta área, defende que o epigenoma dos neurónios mais velhos se encontra alterado, resultando numa estrutura repressiva da cromatina que impede a expressão génica normal necessária para a formação da memória a longo prazo. (9)

Recentemente foi demonstrado que a acetilação das histonas no cérebro está associada à formação da memória, enquanto a desacetilação tem como consequência falhas na memória. Sabe-se que a histona desacetilase repressiva (HDAC3) restringe a memória a longo prazo, a plasticidade sináptica e a expressão do gene *Per1* (o qual é essencial para a formação da memória a longo prazo) sem afetar os padrões da atividade rítmica circadiana. Deste modo, os iHDAC's (inibidores de histonas desacetilases) podem impedir o desenvolvimento de algumas deficiências na memória, da mesma forma que o gene *Per1* pode ser usado para contrariar as alterações que surgem com a idade tanto na memória a longo prazo quanto na ritmicidade circadiana. (9)

Este facto desafia a hipótese tradicional de que as mudanças circadianas envolvidas na formação da memória são impulsionadas por alterações no relógio circadiano central e, em vez disso, apoia a hipótese de que os genes do relógio circadiano desempenham um papel mais autónomo nas células do hipocampo, possivelmente controlando a formação da memória consoante a altura de dia em que esta é estimulada. (9)

Para uma melhor compreensão do mecanismo envolvido na consolidação da memória, principalmente de eventos dependentes do tempo, torna-se essencial referir também o papel da AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) e da GMPc (guanosina monofosfato cíclico), os quais constituem segundos mensageiros importantes no cérebro. (10)

O efector a jusante da AMPc é a proteína cinase A (PKA), que quando ativada é translocada para o núcleo onde fosforila a proteína de ligação ao elemento de resposta (CREB). CREB (*cAMP response element binding protein*) é um fator de transcrição de 43 kDa que se liga a sítios promotores localizados em genes mediados por CRE específicos, como o BDNF. (11) Descobertas afirmam que a ativação da via cAMP-PKA desencadeia a ativação

destes fatores de transcrição, o que induz a transcrição gênica necessária para consolidar a aprendizagem e a memória. (10)

Foi observado que a atividade e expressão da adenilil ciclase diminuem com a idade, sugerindo que pode haver uma perda de sensibilidade hormonal com o envelhecimento. Se nesta situação a sinalização de AMPc está diminuída em certas áreas do cérebro, a restauração desta sinalização a jusante poderá compensar os défices cognitivos causados por essa alteração na função cerebral. (11)

A via do GMPc está também associada ao desempenho mental, dado que os níveis basais de GMPc se encontram mais elevados no cérebro dos recém-nascidos do que no cérebro de adultos, tendo tendência a diminuir com a idade. Pensa-se que este declínio é uma consequência do aumento da expressão de PDE (enzima fosfodiesterase) dependentes do GMPc. (10)

A PDE4 é uma enzima intracelular chave que estimula a inflamação através da diminuição dos níveis de AMPc e mantém a homeostase alterando a produção de mediadores pró e anti-inflamatórios. Estudos demonstraram que os inibidores da Fosfodiesterase-4 melhoram défices de memória, *stress* oxidativo, neuroinflamação e alterações neuropatológicas em modelos de murinhos com demência consequente da doença do Alzheimer. Desta forma, conclui-se que os inibidores da PDE-4 podem ser explorados como um potencial alvo terapêutico na demência devido aos seus efeitos anticolinérgicos, antiamilóides, antioxidantes e anti-inflamatórios conseguidos através do aumento da fosforilação da CREB e da neurogênese no hipocampo. (10) Por outro lado, como a PDE4 é altamente expressa no centro emético do cérebro, um dos efeitos secundários da inibição desta enzima nesta região, passa pela ativação da área postrema com consequente produção de uma resposta emética. (11)

Muitos dos mecanismos iniciais que são interrompidos no envelhecimento normal também estão presentes nos estágios iniciais e posteriores da DA. Uma vez que nesta situação se verifica a ocorrência de morte neuronal, a melhor esperança para as terapias com PDE4 seria interromper a progressão da doença através do aumento da neurogênese ou diminuição da apoptose. Elevações na sinalização de AMPc aumentam a neurogênese e melhoram a memória, o que revela o papel essencial da PDE4 nos défices cognitivos causados pela perda neuronal. (11)

Desta forma, podemos concluir que o *stress* oxidativo e a neuro-inflamação contribuem para a demência relacionada com o envelhecimento, pois como consequência ocorre uma deficiência colinérgica associada à perda de memória. (10)

Doença do Alzheimer e demência associada

A doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais frequente, caracterizada por apresentar distúrbios de memória e de outras habilidades cognitivas, bem como perda neuronal e neuro-inflamação. (12)

As complicações celulares mais comuns que decorrem da DA passam pela acumulação de emaranhados neurofibrilares a nível intraneuronal e deposição extracelular de peptídeos beta-amilóide ($A\beta$), os quais constituem um fragmento proteolítico da proteína precursora amilóide no cérebro. Sabe-se que existe uma correlação positiva e diretamente proporcional entre os $A\beta$ e o processo de neuro-inflamação. (12)

A acumulação de $A\beta$ no hipocampo ativa alguns mediadores neuro-inflamatórios, como a ciclooxigenase-2 (COX-2), a interleucina-1 β (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF- α), o que origina um comprometimento da memória com consequências prejudiciais para os neurónios. A hipótese da cascata β -amilóide postula também que a deposição do peptídeo β -amilóide induz a fosforilação da proteína tau, que causa a morte de neurónios e diminuição de sinapses, levando por fim ao surgimento dos sintomas clínicos da doença. (12)

Numa função cerebral normal, as células da glia, incluindo os astrócitos e as células da microglia, desempenham papéis críticos no suporte e na proteção dos neurónios. Quando as células da glia são ativadas por radicais livres, inicia-se o processo inflamatório que resulta na morte de células neuronais devido á produção de fatores pró-inflamatórios e neurotóxicos, tais como o óxido nítrico (iNOS), COX-2, e várias citocinas. (13)

Embora a ativação da microglia seja a defesa imune inata no SNC, a ativação excessiva destas células pode gerar também respostas inflamatórias, através da produção dos compostos neurotóxicos supracitados. Assim, o bloqueio da sobre-ativação microglial poderá ser uma estratégia possível para inibir o dano neurodegenerativo mediado por citocinas pró-inflamatórias tóxicas. (13)

Para além disso, dado que a acetilcolina (ACh) constitui um neurotransmissor essencial para uma função cognitiva normal, ao inibir a acetilcolinesterase (AChE) é possível aumentar a atividade colinérgica e aliviar os sintomas cognitivos consequentes da DA. (13)

Estas observações sugerem que na DA há um agravamento do desempenho da memória espacial antes de ocorrer morte neuronal e mudanças morfológicas. Portanto, se as alterações bioquímicas precedem as mudanças anatómicas estas podem representar um potencial alvo terapêutico (11), nomeadamente regulando a inibição da acetilcolinesterase; promovendo a antioxição e a ausência de radicais livres, com o aumento dos níveis de superóxido dismutase (SOD), o que inibe danos no DNA; estimulando processos anti-

inflamatórios, pois a neuroinflamação gerada pelas células da microglia, macrófagos e citocinas está envolvida na lesão e apoptose dos próprios neurónios; inibindo a agregação de A β e a hiperfosforilação da proteína tau. (12)

Tendo em conta todos estes fatores, uma das formas de prevenir e atrasar o progresso de doenças neurodegenerativas poderá também incidir sobre uma dieta enriquecida em antioxidantes, tais como polifenóis, flavonóides, vitaminas e/ou ácidos gordos do tipo ómega-3.

Entre os nutracêuticos com potencial terapêutico neste tipo de doenças destacam-se os polifenóis. Estes têm sido considerados moduladores e redutores do *stress* oxidativo e dos processos inflamatórios através do aumento do nível de antioxidantes intracelulares, melhorando desta forma o desempenho cognitivo. (14) Os polifenóis são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, e conseqüentemente melhorar a neurotransmissão, atenuar a expressão proteica, inibir a agregação de proteínas e prevenir a morte neuronal. (15) Já os constituintes fenólicos podem ter interações com os sistemas colinérgicos, monoaminérgicos e purinérgicos, prevenindo danos oxidativos no cérebro e melhorando a função cognitiva e atividades de aprendizagem em condições neurodegenerativas. (15)

Consequências do cansaço e do stress no rendimento intelectual

É fácil concluir que a exaustão gera um comprometimento cognitivo, pois todos nós inevitavelmente, quando sujeitos a situações de *stress* deparamo-nos com um nível de cansaço muito superior ao que estamos habituados num dia normal. Este esgotamento origina um decréscimo no rendimento intelectual relativamente ao desempenho da atenção, da memória de trabalho e da execução de funções físicas e mentais.

Um estudo demonstrou que existe uma redução na ativação do córtex pré-frontal durante a realização de funções exigentes de memória, em doentes submetidos a episódios de *stress* recorrentes, o que fortalece a ideia de que os processos de memória de trabalho no cérebro são afetados pelo *stress* a longo prazo. (16)

Assim, é possível concluir que indivíduos submetidos a uma exaustão acentuada apresentam uma menor capacidade quer na função, quer na velocidade de memorização, na atenção e na capacidade de acompanhamento.

Como forma de atenuar ou de resolver este problema, avaliou-se o efeito do treino da memória, atenção e acompanhamento regular, bem como da prática de exercício físico

no desempenho cognitivo, sendo que todos os fatores demonstraram melhorar a função cognitiva dos doentes. (16)

Este estudo concluiu que a adição de um treino cognitivo na reabilitação do *stress* produz uma melhoria pequena, mas duradoura, no desempenho cognitivo. Já a prática de exercício físico aeróbico levou a uma melhoria direta e imediata no desempenho da memória retrospectiva, no entanto, nenhuma melhoria a longo prazo foi observada. Desta forma, um treino mais extenso e direcionado para as diferentes habilidades cognitivas pode ser a chave para alcançar efeitos mais amplos e duradouros no rendimento intelectual. (17)

Existem também grandes evidências científicas no que diz respeito aos benefícios que os compostos fitoquímicos possuem no nosso organismo. Desta forma, a suplementação com base nesses compostos naturais pode constituir uma linha terapêutica e uma estratégia eficaz contra doenças neurodegenerativas, na melhoria da função cognitiva e no aperfeiçoamento da memória. (14)

Fitoterapia: Plantas e respectivos constituintes ativos

I. *Ginkgo biloba* L.

O extrato das folhas secas de *Ginkgo biloba* L. (GBA), planta que pertence à família *Ginkgoaceae*, está entre o produto fitoterapêutico tradicional mais utilizado em todo o mundo para combater várias complicações ao nível da saúde mental. (18)

De acordo com a EMA, este extrato é considerado um medicamento à base de plantas que se insere no grupo farmacoterapêutico de fármacos anti-demência, já que apresenta propriedades na melhoria do comprometimento cognitivo (associado à idade) e da qualidade de vida, em casos de demência. (19)

Estas indicações terapêuticas são possíveis graças à capacidade dos constituintes desta planta em reduzir a viscosidade sanguínea, reduzir a agregação plaquetária e à presença de efeitos vasodilatadores que originam um aumento do fluxo sanguíneo e melhoria da perfusão cerebral. De notar que todos estes fatores contribuem para o facto das preparações à base de GBA aumentarem a suscetibilidade de sangramento. (19)

Estas propriedades farmacodinâmicas de *Ginkgo biloba* L. só se verificam quando administrada uma dose única diária de 240 mg de extrato de folhas secas desta planta. (19)

I.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

O extrato das folhas secas de *Ginkgo biloba* L. contém uma ampla variedade de fitoquímicos, incluindo terpenóides, lípidos, benzenóides, carotenóides, fenilpropanóides e flavonóides. (20)

Os principais constituintes deste extrato são os flavonóides, dos quais mono-, di- e triglicosídeos, nomeadamente o canferol e a quercetina. Em menor quantidade estão presentes derivados glicosídeos tais como a isoramnetina, miricetina e 3'-metil-mirticetina, bem como biflavonóides não-glicosídeos, de entre os quais catequinas e proantocianidinas. Para além disto, este material vegetal é também constituído por as lactonas terpénicas, particularmente os ginkgólidos A, B, C, J e M e bilobalido. (20)

Foram testados extratos desta planta no tratamento sintomático da insuficiência vascular cerebral leve a moderada (sobre condições de demência degenerativa primária, demência vascular e formas mistas de ambos) associada a sintomas de défice de memória, distúrbios de concentração, depressão, tonturas, zumbidos e cefaleias. (20)

Os resultados indicam que a ação contrátil de *G. biloba* L. pode ser consequência da libertação de catecolaminas presentes em reservas endógenas do organismo, sendo que essa

atividade pode explicar alguns dos efeitos terapêuticos verificados na melhoria da circulação sanguínea cerebral e vasculares periférica, bem como de casos de insuficiência cardíaca. (20)

Estudos *in vitro* demonstraram que tanto os constituintes flavonóides como os terpenóides, presentes no extrato de *G. biloba* L., têm a capacidade de eliminar radicais livres e de inibir a formação de espécies reativas de oxigênio, por redução da peroxidação lipídica induzida pelo sistema NADPH-Fe³⁺ ou causada pela presença da ciclosporina A. (20)

Esta ação antioxidante, aliada à capacidade dos flavonóides em inibir a fosfodiesterase 3',5'-GMP, potencializa os efeitos dos fatores relaxantes derivados do endotélio e permite prolongar a meia-vida deste através da eliminação de aniões superóxido promovendo, desta forma, uma ação de vasodilatação que favorece o aumento do fluxo sanguíneo. (20)

Tendo em conta a estreita relação que existe entre o sistema colinérgico e uma função cognitiva normal, é importante realçar o papel fundamental que estes compostos têm na regulação dos níveis de acetilcolina no cérebro. Sabe-se que aproximadamente 40% dos pacientes com Demência Vascular (DV) apresentaram reduções significativas nos níveis de ACh, e essas alterações foram consideradas responsáveis por disfunções na memória dos doentes. Neste estudo verificou-se que a oclusão da artéria carótida comum bilateral (BCCAo) diminui a expressão de colina acetiltransferase (ChAT), enzima necessária para a síntese de ACh, no prosencéfalo basal de murganhos. Assim, a restauração da expressão de ChAT pode constituir uma abordagem terapêutica útil na DV. (18)

Os resultados clínicos que se obtiveram neste estudo mostraram que o extrato de GBA aumentou significativamente a expressão de ChAT no cérebro de murganhos com BCCAo. Além disso, foi demonstrado que a terapia com GBA inibe a atividade da acetilcolinesterase, o que por sua vez, pode aumentar os níveis de acetilcolina no cérebro. Estes resultados vão de encontro aos relatórios anteriores que indicam melhorias na função cognitiva após a administração de GBA. (18)

Tendo em conta o mecanismo de ação destes compostos activos, é fácil perceber que o uso deste tipo de extratos poderá potencializar a ação de anti-agregantes plaquetares como o ácido acetilsalicílico e o clopidogrel, de anticoagulantes como a varfarina e a heparina, bem como de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o ibuprofeno ou o naproxeno, aumentando, assim, o risco de sangramentos. Para além disso, a administração de GBA poderá, na presença de antidepressivos inibidores da monoamino oxidase (iMAO), intensificar a ação farmacológica destes e, também, dos seus efeitos secundários, de entre os quais, cefaleias e tremores. (21)

Por último, pensa-se que altas concentrações de *G. biloba* L. poderão reduzir a fertilidade em homens e mulheres. (21)

2. *Panax ginseng* C.A. Meyer

A raiz seca de *Panax ginseng* C.A. Meyer, ou Ginseng Asiático, constitui um medicamento tradicional à base de plantas utilizado de forma recorrente no tratamento de sintomas de astenia, tais como fadiga e fraqueza. Dados clínicos sugerem que o Ginseng, pertencente à família *Araliaceae*, é usado como um agente profilático e restaurador na melhoria da capacidade física e cognitiva, em casos de exaustão, cansaço e perda de concentração. (22)

Desta forma, percebe-se que o modo de ação do Ginseng é duplo, primeiro porque possui um efeito adaptogénico, produzindo um aumento inespecífico das defesas do próprio organismo contra fatores de *stress* exógenos e contra produtos químicos nocivos (22), o que lhe confere propriedades antioxidantes. Em segundo lugar, porque promove uma melhoria geral no desempenho físico e mental através de efeitos benéficos demonstrados no SNC, no sistema cardiovascular, endócrino e imunológico. (23)

Estas propriedades terapêuticas verificam-se quando é administrada uma dose diária de um extrato de raiz seca de Ginseng, na ordem das 0,5-2 g, obtido por decocção. (24)

2.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

Os principais componentes ativos do *Panax ginseng* C.A. Meyer são os ginsenosídeos, um grupo diversificado de saponinas triterpénicas que são extraídos da raiz desta planta. Existem dois tipos de preparações que podem ser produzidas a partir do Ginseng, o Ginseng Branco e o Ginseng Vermelho. A principal diferença entre estas preparações está na composição em ginsenosídeos, sendo que os mais importantes são os ginsenosídeos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rf, Rg1 e Rg2 e os mais abundantes são os Rb1, Rb2 e Rg1. (22)

Assim, o extrato desta planta contém mais de vinte tipos de ginsenosídeos, sendo que estes compostos isolados mostraram produzir múltiplos efeitos diferentes no mesmo tecido. Além disso, sabe-se que os constituintes não-ginsenosídeos do Ginseng também exercem efeitos farmacológicos no organismo. (23)

Os ginsenosídeos possuem um esqueleto esteróide rígido de quatro anéis trans, com uma cadeia lateral modificada em C-20. Estes compostos diferem uns dos outros pelo tipo, número e local de ligação de açúcares nomeadamente a glicose, maltose, frutose ou sacarose. Estes açúcares podem estar ligados em C-3, C-6 ou C-20, sendo que o local de ligação influencia a atividade biológica da molécula. (23)

Para além disso, estes compostos diferem entre si pelo número e local de fixação dos grupos hidroxilo, o que lhes confere propriedades anfífilas podendo ser intercalados na membrana plasmática. Consequentemente, a orientação de inserção dos ginsenosídeos nas

membranas será influenciada pelo número e local de ligação dos grupos OH polares. Assim, diferenças no número de grupos OH mostraram influenciar a atividade farmacológica da molécula. (23)

O modo de ação destes constituintes ativos do extrato envolve um aumento na síntese e na libertação de acetilcolina, verificando-se também o bloqueio dos efeitos contráteis da norepinefrina e inibição da captação de Ca^{2+} na membrana do tecido cardíaco. A inibição da absorção de Ca^{2+} na membrana muscular em geral, e no músculo liso vascular em particular, contribui para que ocorra vasodilatação, o que origina melhorias no fluxo sanguíneo cerebral e periférico. (22)

Deste modo, sabe-se que os ginsenosídeos conseguem modular a transmissão nervosa alterando a disponibilidade dos vários neurotransmissores. Vários autores demonstraram que o extrato de Ginseng inibe a captação de GABA, glutamato, dopamina, noradrenalina e serotonina em murganhos, devido á competição pela ligação aos receptores $GABA_A$ e $GABA_B$. (23)

Um estudo clínico duplo-cego e controlado por placebo avaliou o efeito de um extrato padronizado de Ginseng sobre o desempenho psicomotor, em 16 indivíduos saudáveis. Estes indivíduos foram submetidos a duas administrações diárias de 100 mg de extrato, durante 12 semanas. Vários testes foram realizados de modo a analisar o desempenho cognitivo e físico, os quais concluíram que o extrato apresentou resultados favoráveis na atenção, processamento, na função motora e no tempo de reação auditiva. (22)

Por outro lado, um outro estudo aberto com 133 indivíduos testou os efeitos adversos no organismo, provocados pela ingestão de grandes quantidades de extrato. Foram relatados casos de hipertensão, nervosismo, irritabilidade, erupções cutâneas e insónia. (22)

Os resultados de vários estudos em animais mostraram que os ginsenosídeos Rb1, Rg1 e Re previnem défices de memória induzidos pela escopolamina, uma substância anticolinérgica com efeitos antagonistas nos recetores muscarínicos. Desta forma, o Rb1 mostrou aumentar a captação de colina nas terminações nervosas colinérgicas e facilitar a libertação de acetilcolina no hipocampo. (23)

De facto, vários estudos demonstraram que o composto K está presente nos extratos de Ginseng, e que este tem a capacidade de ativar a via de sinalização do Nrf2 (fator nuclear eritróide 2). Como a biodisponibilidade dos ginsenosídeos é baixa, tem sido testado um processo de biotransformação microbiana para originar o composto K, o qual é prontamente absorvido no intestino. Isto porque, um dos fatores cruciais na regulação do nível intracelular de ROS (espécies reativas de oxigénio) é a indução de enzimas antioxidantes através da via de sinalização do Nrf2. Assim, o composto K apresenta a

vantagem de induzir a translocação nuclear do Nrf2, aumentando positivamente a concentração de enzimas antioxidantes na célula. (25)

O Nrf2 é reconhecido por defender as células do *stress* oxidativo. Sob condições fisiológicas normais, o fator de transcrição Nrf2 está presente na forma de heterodímero no citoplasma, associado à proteína Keap1 (também conhecido como inibidor natural do Nrf2). Quando a célula é exposta a estímulos negativos, tais como ROS, alguns resíduos de cisteína da proteína Keap1 são oxidados dando origem a uma alteração conformacional desta proteína, com consequente libertação do Nrf2 e translocação do mesmo para núcleo. (25)

As moléculas de Nrf2 livres associam-se a proteínas, formando um heterodímero e, por conseguinte este heterodímero liga-se ao elemento de resposta antioxidante ou ao elemento de resposta eletrofílica, localizados na região promotora dos genes alvos que codificam proteínas necessárias para a síntese de enzimas antioxidantes, dando início ao processo de transcrição dos mesmos. (25)

Assim, os resultados destas investigações sugerem que os ginsenosídeos conseguem não só melhorar os processos de aprendizagem e memória, como também aumentar a neurogénese através da neuroprotecção induzida pelo aumento da concentração de enzimas antioxidantes no organismo. (23)

Quanto às interações com medicamentos e, tal como o que acontece com os extratos de GBA, estudos sugerem que o Ginseng poderá reduzir a ação anticoagulante de vários fármacos, bem como a acção anti-agregante plaquetária, por inibição da formação do Tromboxano A2, e a acção anti-inflamatória de AINEs. Por outro lado, o Ginseng apresenta baixa toxicidade aguda, subaguda e crónica. (21)

Segundo relatos clínicos, sabe-se que esta planta poderá ter efeitos sobre a pressão arterial, visto que altera a efetividade de fármacos bloqueadores dos canais de cálcio. Adicionalmente poderá interferir no metabolismo de fármacos que sejam metabolizados pela CYP450 e, conseqüentemente aumentar a concentração destes no sangue, podendo aumentar o seu efeito ou intensificar as reações adversas. Para além disso, os extratos de Ginseng podem aumentar o efeito estimulante da cafeína, teofilina e teobromina. (21)

3. *Bacopa monnieri* L.

Bacopa monnieri L., também conhecida como *Herpestis monnieri* L., tem sido uma planta utilizada na medicina Ayurveda durante séculos. Pertencente à família *Scrophulariaceae*, tem sido tradicionalmente usada não só como um estimulante cerebral na melhoria do desempenho da memória, da aprendizagem e da concentração, mas também como um

agente anti-inflamatório, sedativo e antiepiléptico. Pesquisas recentes têm avaliado a eficácia desta planta no desempenho cognitivo e os resultados apoiam e confirmam as afirmações tradicionais da medicina Ayurveda descritas anteriormente. (26)

Para além disso, um ensaio clínico limitado, com duração de um mês, avaliou 35 pacientes com diagnóstico de ansiedade e demonstrou que a administração do extrato das folhas de Bacopa resultou numa diminuição significativa dos sintomas de ansiedade, níveis de ansiedade, níveis de fadiga mental, e conseqüentemente, num aumento da capacidade de formação de memória de curto prazo. (26)

As doses diárias tradicionais de Bacopa são na ordem das 510 g no caso de se tratar de um extrato de pó não padronizado, enquanto para extratos padronizados em 20% de bacosídeos A e B, a dosagem é de 200-400 mg diárias para adultos e 100-200 mg para crianças, por dia. (26)

3.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

Os compostos responsáveis pelos efeitos farmacológicos desta planta incluem alcalóides, saponinas e esteróis. As saponinas triterpenóides e os bacosídeos A e B são os constituintes responsáveis não só pela capacidade da Bacopa em aumentar a transmissão de impulsos nervosos, como também são responsáveis pela competência de reparação neuronal, aumentando a atividade da quinase, a neurogênese e a restauração da atividade sináptica. (26)

Os bacosídeos atuam no organismo por intermédio de vários mecanismos, nomeadamente através do aumento dos níveis da glutathione peroxidase, promoção da vasodilatação, e da regulação de processos de fosforilação ou desfosforilação da membrana, o que origina um aumento no *turnover* de proteínas e de RNA em certas regiões do cérebro, como no hipocampo. No entanto, sabe-se que o extrato de Bacopa pode atuar não apenas revertendo os défices colinérgicos no córtex frontal e no hipocampo, mas também inibindo a neurodegeneração colinérgica, diminuindo os níveis de norepinefrina e aumentando os níveis de 5-hidroxitriptamina no hipocampo, hipotálamo e córtex cerebral. (27)

Pesquisas *in vitro* demonstraram que extratos de Bacopa promovem um efeito protetor contra danos no DNA em astrócitos e em fibroblastos humanos, devido às suas propriedades antioxidantes, por inibição da atividade da lipoxigenase e eliminação de radicais livres. No final deste estudo, os resultados indicaram uma melhoria significativa no processo de aprendizagem, na consolidação da memória e na velocidade de processamento da informação no grupo de tratamento, em comparação com o placebo. Estes resultados podem ser consequência das propriedades antioxidantes de Bacopa em proteger as células

neuronal do córtex pré-frontal, do hipocampo e do corpo estriado contra a citotoxicidade e, também, dos seus benefícios sobre o sistema colinérgico. (26)

Foram realizados outros estudos em modelos animais, nos quais o extrato de Bacopa demonstrou inibir a libertação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 a partir de células da microglia e, inibir as enzimas associadas a processos inflamatórios no cérebro. (28)

A citocina IL-6 é uma pequena glicoproteína sinalizadora, produzida no SNC por astrócitos e células da microglia, que está envolvida em muitas funções celulares, incluindo a proliferação e diferenciação celular, bem como a sobrevivência e apoptose das células. Esta citocina é produzida muito rapidamente principalmente por monócitos e macrófagos ativados após um estímulo, e coordena a resposta inflamatória necessária para eliminar os fatores patogénicos e melhorar o tecido danificado. (28)

Enquanto a IL-6 é geralmente considerada uma citocina pró-inflamatória, cuja superexpressão tem um efeito negativo, vários estudos sugerem que níveis mais baixos de IL-6 podem ser anti-inflamatórios e regular a sobrevivência neuronal. Desta forma, a superexpressão de IL-6 está associada a vários distúrbios do SNC, incluindo a doença de Alzheimer, e a distúrbios psíquicos como depressão e esquizofrenia. (28)

Durante este estudo foi também possível verificar que o extrato de Bacopa possui a capacidade de inibir significativamente a atividade da enzima MMP-3 (metaloproteinase da matriz) e da caspase 1 e 3. A caspase-1 é ativada após a ligação ao NLRP3, um complexo multiproteico que desempenha um papel fundamental na imunidade inata, ativando citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina 1- β , IL-18 e IL-33. A caspase-3 é uma caspase executora e assume um papel importante na apoptose celular. Quando as células da microglia se encontram ativadas e na presença de citotoxicidade, a caspase-3 supra-regulada pode levar à morte celular. (28)

A regulação positiva da MMP-3 constitui um sinal precoce na neuroinflamação estimulada por lipopolissacarídeos (LPS), precedendo e contribuindo para a ativação do TNF- α . Os níveis elevados de MMP-3 também podem ativar as células da microglia, dando origem à produção concomitante de ROS e a danos na barreira hematoencefálica. Por conseguinte, a microglia ativada pode induzir a montagem do complexo caspase-1- NLRP3, que por sua vez ativa citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e IL-6. (28)

Deste modo, o extrato de Bacopa pode constituir uma fonte promissora de novas terapias para o tratamento de muitos distúrbios do SNC incluindo doenças neurodegenerativas e distúrbios psíquicos, como depressão, ansiedade e esquizofrenia, uma vez que limita a neuroinflamação mediada pelo TNF- α e pelas citocinas no SNC. (28)

No que diz respeito a possíveis interações com outros medicamentos, foi demonstrado que esta planta possui um leve efeito sedativo, recomendando-se, por isso, algum cuidado aquando da combinação com outros fármacos sedativos. Além disso, uma vez que o extrato de *Bacopa* parece estimular a atividade da hormona T4, este pode potencializar o efeito de fármacos estimulantes da tiróide. (26)

Embora as doses terapêuticas de *Bacopa* não estejam associadas a nenhum efeito colateral conhecido, são ainda necessários mais estudos de modo a definir um limiar de segurança para a administração de extratos desta planta, uma vez que pouco se conhece no que diz respeito aos seus efeitos tóxicos. (26)

4. *Rhodiola rosea* L.

Rhodiola rosea L. é uma planta da família *Crassulaceae*, internacionalmente conhecida como Raiz de Ouro, Raiz Dourada ou Raiz do Ártico, cujo extrato seco de rizoma e raíz constitui um medicamento tradicional à base de plantas para alívio temporário de sintomas de stress, fadiga e sensação de fraqueza, contribuindo para o aumento da vitalidade. (29)

Alguns estudos relatam que *R. rosea* L. apresenta também a capacidade de melhorar a função de aprendizagem e memória em modelos animais. (30)

Estas propriedades terapêuticas verificam-se quando administrada uma dose diária única de extrato seco de *Rhodiola rosea* L. na ordem das 144-200 mg em Adultos e Idosos. A utilização deste extrato em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não é recomendada. (29)

4.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

O extrato de *R. rosea* L. contém substâncias biologicamente ativas que incluem flavonóides e glicosídeos fenólicos, mais especificamente os salidrósidos e rosavinas. É graças a estes compostos que *R. rosea* L. possui a capacidade de diminuir a fadiga mental, melhorando o desempenho cognitivo e a função neuro-motora. (31)

Sabe-se que os salidrósidos possuem não só a capacidade de proteger os neurónios do stress oxidativo, ativando várias enzimas antioxidantes, entre as quais a tioredoxina (TRX), Heme oxigenase I (HO-1) e peroxiredoxina I (PRXI), como também reduzem a expressão de proteínas proapoptóticas (BAX) e aumentam os níveis de proteínas antiapoptóticas (BCL-XL). Uma vez que a apoptose neuronal no hipocampo está intimamente relacionada com DA, podemos concluir que os salidrósidos melhoram o défice

cognitivo associado à DA, dado que impedem a ativação da caspase 3, aumentando o rácio BAX / BCL-2 e revertendo a perda neuronal no hipocampo. (32)

Para além disto, o dano mitocondrial tem sido um dos focos de muitos estudos já que as condições neurodegenerativas são muitas vezes acompanhadas de perturbações no metabolismo energético das células. Assim, verificou-se que os salidrósidos reduziram significativamente o dano celular, o que indica que os salidrósidos protegem e melhoram a função mitocondrial. (32)

Um dos mecanismos que parece estar na origem da atividade benéfica do extrato de *Rhodiola* contra o stress, pode estar associado ao eixo hipotálamo-hipófise e à regulação de mediadores-chave da resposta ao stress, incluindo o cortisol. Desta forma, resultados de estudos em animais indicam que o efeito do aumento da vitalidade pode ser consequência de alterações na secreção de cortisol, provavelmente devido à ativação do neuropeptídeo Y por parte dos salidrósidos. (31)

Alguns dados indicam que *R. rosea* L. pode também estimular a síntese, transporte e atividade de recetores opióides e de peptídeos como as β -endorfinas, originando uma melhoria não só no desempenho cognitivo, como também na resistência e performance da atividade física, uma vez que o sistema opióide está envolvido na modulação da tolerância á dor. (31)

Recentemente, um estudo duplo-cego randomizado avaliou os efeitos do extrato de *Rhodiola rosea* L. sobre o desempenho mental, a capacidade física e as alterações dos biomarcadores de stress oxidativo, em estudantes saudáveis do sexo masculino, os quais receberam uma dose de 600 mg de extrato por dia (RR), ou placebo (PL). (31) Antes da suplementação e após 4 semanas de suplementação, os estudantes foram submetidos a testes psicomotores para avaliação do tempo de reação simples e do tempo de reação de escolha. Ao mesmo tempo, foram obtidas amostras de sangue antes e após os testes, de modo a avaliar o perfil hormonal (cortisol, testosterona e hormona de crescimento), os biomarcadores de stress oxidativo (hidroperóxidos lipídicos, capacidade antioxidante total e superóxido dismutase) e a presença ou ausência de dano muscular (creatina quinase). (31)

Os resultados deste estudo concluíram que a ingestão de *R. rosea* L. encurtou o tempo de reação e o tempo total de resposta nos estudantes, observando-se um aumento relativo no número de respostas corretas do grupo RR quando comparado com o grupo PL. Além disso, a suplementação com este extrato conduziu a um aumento da capacidade antioxidante total do plasma. (31)

O papel dos antioxidantes fenólicos na eliminação de radicais livres tem sido muito investigado nos últimos tempos. Algumas vias de resposta celular adaptativa das células

nervosas já foram descritas anteriormente e podem incluir a ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear-kB (NF-kB) ou o fator Nrf2. Pensa-se que estes mecanismos de ação são os responsáveis pela melhoria do desempenho mental associado ao avanço da idade e às doenças neurodegenerativas, mas também pela melhoria do desempenho cognitivo em geral. (31)

No que diz respeito aos efeitos secundários do uso deste tipo de extratos, apenas se sabe que deve sempre haver especial precaução em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, bem como em casos de fertilidade, gravidez ou aleitamento, uma vez que não há segurança estabelecida nestas situações. Na ausência de dados suficientes, o uso durante a gravidez e lactação não é recomendado. Quanto a interações medicamentosas, nenhuma foi relatada até então e, adicionalmente, não foi notificado nenhum caso de sobredosagem. (29)

5. *Vinca minor* L.

A vinpocetina é um éster etílico sintético da apovincamina, um alcalóide da vinca obtido a partir das folhas da *Vinca minor* L., planta que pertence à família *Apocynaceae*, e descoberto nos finais da década de 60. Embora utilizada na terapia tradicional há mais de vinte anos, a sua eficácia no tratamento do comprometimento cognitivo não foi ainda aprovada por nenhum órgão regulador. Vários estudos têm sido realizados no sentido de reivindicar a variedade de efeitos potencialmente importantes deste composto no cérebro. (33). Alguns ensaios clínicos também demonstraram que a vinpocetina é considerada uma substância segura e não-tóxica, que possui uma incrível variedade de benefícios funcionais e estruturais para melhorar não só a saúde, como também as funções cognitivas no homem. (34)

Para avaliar a eficácia e segurança da vinpocetina sobre o comprometimento cognitivo consequente de Doença Vascular, doença de Alzheimer, de uma condição mista, ou de outras demências, procedeu-se à revisão de vários ensaios clínicos randomizados, sem ocultação, duplo-cegos nos quais um extrato de vinpocetina foi administrado por mais do que um dia em doentes nestas condições, e comparados com um grupo controlo. Os estudos incluídos na revisão envolveram um total de 583 pessoas com demência, tratados com vinpocetina ou placebo. Os resultados mostraram benefícios no desempenho cognitivo associados à administração de um extrato seco, em pó, de vinpocetina numa dose de 30-60 mg diárias, em comparação com o placebo. (33)

5.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

Sabe-se que a vinpocetina, o constituinte ativo extraído da planta *Vinca minor* L., possui várias ações farmacológicas e bioquímicas, de entre as quais a estimulação da vasodilatação cerebral (que por sua vez aumenta a tolerância do organismo em eventos de hipóxia ou isquémicos), a atividade anticonvulsante, efeitos inibitórios sobre a PDE (propriedade que melhora o fluxo sanguíneo e inibe a agregação trombocitária) e, efeitos neuroprotetores diretos. (34)

Estes efeitos benéficos parecem estar relacionados com a inibição dos canais de sódio neuronais dependentes da voltagem, com a inibição indirecta de algumas cascatas moleculares consequentes da elevação dos níveis de cálcio intracelular e, em menor grau, com a inibição da recaptação de adenosina. (34)

Os mecanismos de ação da Vinpocetina incluem, em primeiro lugar, a inibição dos Canais de Sódio dependentes da voltagem, o que impede a acumulação de sódio intracelular, diminuindo os efeitos de toxicidade resultantes do *stress* oxidativo. Este facto, por sua vez, regula as operações do canal de cálcio (Ca^{2+}), prevenindo concentrações anormalmente altas de Ca^{2+} intracelular após alterações no fluxo sanguíneo em casos de hipóxia ou isquemia, ou ambos. (34)

Acredita-se que esta inibição (dos canais de Na^+) e a redução (dos níveis de Ca^{2+} intracelular) moderam a excitotoxicidade de neurotransmissores, como o glutamato. Desta forma, a vinpocetina pode impedir o início de cascatas moleculares intracelulares que poderiam originar danos irreversíveis nos neurónios. (34)

Em segundo lugar, a vinpocetina parece inibir a PDE promovendo um aumento na concentração de AMPc e diminuição de GMPc, facto que pode ser responsável pelos benefícios na circulação cerebral e na diminuição da agregação plaquetária observada após administração de um extrato de vinpocetina. (34)

Em terceiro lugar, este composto tem a capacidade de inibir a absorção de adenosina. Em estados de hipóxia ou isquemia, ocorre um grande declínio de ATP que pode levar ao aumento da concentração de adenosina extracelular. Por sua vez, a adenosina reduz a atividade do canal de Ca^{2+} , o que inibe a libertação excessiva de glutamato, podendo dar origem a um dano excitotóxico. (34)

Em quarto lugar, a vinpocetina, tal como a vitamina E, tem a capacidade de eliminar eficazmente radicais hidroxilo e de inibir a peroxidação lipídica, apresentando, desta forma, propriedades antioxidantes. (34)

Quanto aos efeitos neuroprotetores, estes podem ser resultado da inibição seletiva da GMPc-PDE (fosfodiesterase 5) que origina uma diminuição dos níveis intracelulares de

GMPc no músculo liso vascular, provocando efeitos de vasodilatação e consequente aumento do fluxo sanguíneo cerebral. (34)

Numa meta-análise de estudos randomizados e controlados foram avaliados os efeitos da vinpocetina sobre 731 doentes com disfunções cognitivas degenerativas, usando para tal, várias escalas de testes psicométricos, onde se avaliou a capacidade de fala e movimento, coordenação e força musculares, e capacidade sensorial e perceptiva. Os resultados conseguiram demonstrar um efeito altamente benéfico da vinpocetina nas funções cognitivas e motoras. (34)

No que diz respeito á tolerabilidade deste extrato, a vinpocetina demonstrou ser bem tolerada, não sendo observados efeitos adversos significativos em ensaios clínicos. Alguns estudos constataram a presença de rubor, erupções cutâneas ou problemas gastrointestinais menores em alguns doentes. No entanto, esses efeitos secundários não justificaram a descontinuação da suplementação, já que vários estudos clínicos indicaram que a administração de vinpocetina é segura a longo prazo. (34)

Assim, é possível concluir que este composto melhora o desempenho cognitivo, mais propriamente a memória, uma vez que contribui para o aumento do metabolismo cerebral através do aumento do fluxo sanguíneo (vasodilatação), do aumento do consumo de glicose e oxigénio no cérebro, do aumento da produção de ATP em células cerebrais e do aumento dos níveis de neurotransmissores envolvido na memória, nomeadamente a noradrenalina, dopamina e serotonina. (35)

Tendo em conta os mecanismos de acção em que se baseia o efeito terapêutico do extrato desta planta, sabe-se que pode ocorrer inibição da agregação plaquetária, pelo que deve ser evitada a toma concomitante de extratos de *Vinca minor* L. com fármacos que fluidifiquem o sangue. (36)

6. *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis

De facto, hoje em dia a medicina tradicional chinesa apresenta um vasto repertório de plantas com especial interesse para a indústria farmacêutica, como é o caso de *Huperzia serrata*, membro da família *Huperziaceae*. (1)

Também conhecida como Musgo Chinês, a *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis (37) é constituída por alcalóides potentes que possuem um grande interesse farmacoterapêutico. (38) Os alcalóides de *Lycopodium*, principalmente a huperzina A (HupA), foram isolados desta planta, pela primeira vez, em 1986 e constituem uma opção terapêutica promissora em vários distúrbios agudos e crónicos. (1)

O principal interesse terapêutico descrito para HupA está direcionado para a melhoria da função cognitiva e para o tratamento de demências associadas ao déficit de acetilcolina, incluindo a doença de Alzheimer. (1)

Conseqüentemente, o uso clínico da HupA tem sido cada vez mais reconhecido, não apenas pela ampla gama de aplicações terapêuticas, mas também por não apresentar efeitos adversos relevantes descritos até ao momento, sendo bem tolerada em humanos mesmo em doses acima das requeridas clinicamente. (1)

Na verdade, tal como se sucede com outros inibidores da AChE, os efeitos adversos induzidos pelas dosagens terapêuticas da HupA estão relacionados com a estimulação do sistema colinérgico, mas tendem a manifestar-se com uma intensidade mais baixa. Esses efeitos adversos incluem tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, desconforto gastrointestinal, dores de cabeça, entre outros. (1)

Em 1997, a HupA foi classificada pela Food and Drug Administration (FDA) como um suplemento dietético, e foi comercializada nos Estados Unidos da América num extrato em pó sob um formato de comprimido ou cápsula, numa dose de 200-400 g, ingerida duas vezes ao dia. (1)

6.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

A huperzina A parece melhorar eficazmente a aprendizagem e o comprometimento da memória associados ao avanço da idade em animais e humanos, sendo também promissora no tratamento de várias patologias devido á sua capacidade anti-inflamatória, anti-nociceptiva e neuroprotetora. (1)

Até à data, tem sido repetidamente provado que a HupA é um potente inibidor da AChE e antagonista dos receptores NMDA cerebrais. Tendo em conta estas propriedades, sabe-se que este composto pode ser utilizado não só como um agente preventivo que diminui e bloqueia o progresso da DA quando esta se encontra num estado inicial, como também apresenta benefícios no tratamento de indivíduos com epilepsia, uma vez que nesta doença se verifica uma superestimulação do receptor de glutamato, particularmente do receptor NMDA. (1)

Muitos foram os autores que avaliaram os efeitos da HupA na atividade da AChE e nos receptores colinérgicos. Um desses estudos concluiu que a HupA tem a capacidade de inibir a atividade da AChE, a longo prazo, no cérebro de murganhos (até 360 min), e de aumentar os níveis de ACh até 40%. O grau de elevação dos níveis cerebrais de ACh após administração de um extrato de HupA foi máximo no córtex frontal (125%) e parietal (105%). (1)

Adicionalmente, vários estudos clínicos foram realizados na China de forma a avaliar o efeito da HupA no desempenho da memória. Um estudo clínico randomizado, multicêntrico, prospectivo e controlado por placebo, procedeu à administração por via oral de uma dose de 0,2 mg de HupA em doentes idosos com DA. Este estudo demonstrou melhorar as funções cognitivas e comportamentais em aproximadamente 58% dos doentes. Outros estudos clínicos demonstraram que a HupA melhora significativamente os défices de memória em idosos com senescência benigna. (1)

Estes resultados são consequência não apenas da acção de HupA sob o sistema colinérgico, mas também dos efeitos do composto na eliminação de ROS e no metabolismo energético. Assim, a HupA demonstra ser útil no tratamento de demência causada quer por disfunção colinérgica, quer por diminuição do fluxo sanguíneo cerebral com consequente desenvolvimento de processos inflamatórios nos tecidos. (1)

Para além disso, os efeitos benéficos da HupA incluem alterações favoráveis na expressão de proteínas relacionadas com o processo da apoptose e na extensão da própria apoptose, ao nível cerebral, promovendo ao mesmo tempo a neurogénese através de mecanismos que envolvem a ativação da quinase. Deste modo, os mecanismos sugeridos parecem estar envolvidos nos múltiplos efeitos neuroprotetores induzidos pela HupA. (1)

No que diz respeito aos efeitos adversos verificados durante o uso de extratos de *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis, um estudo toxicológico relatou um aumento dos níveis séricos de aminotransferases no organismo. Quanto aos sintomas de toxicidade aguda, estes são semelhantes aos de outros inibidores colinérgicos e incluem tremores muscular, salivação, aumento das secreções brônquicas e incontinência. (39)

Conclusão

O desempenho cognitivo em geral representa uma temática que merece toda a nossa atenção, pois nos dias que correm verifica-se uma crescente preocupação no combate ao envelhecimento e à perda de memória. Deste modo, os farmacêuticos como agentes da saúde Pública, ao desenvolverem e apresentarem capacidades que contribuem para a promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento, (40) devem estar informados e atualizados sobre os produtos existentes no mercado, de forma a efetuar um aconselhamento eficaz e seguro na suplementação para a melhoria do desempenho cognitivo.

Cada vez mais, o uso de extratos de plantas em suplementos alimentares tem demonstrado inúmeros benefícios no que diz respeito ao rendimento intelectual, benefícios esses que superam a utilização de compostos sintéticos, os quais muitas vezes aparentam ser pouco seguros. Posto isto, a fitoterapia tem-se mostrado claramente num setor em crescente desenvolvimento.

Com o objetivo de demonstrar as vantagens relacionadas com o uso de produtos naturais no desempenho e envelhecimento cognitivo, foram selecionadas algumas plantas. Como é evidente, o contributo da Fitoterapia nesta área não se limita apenas às plantas apresentadas nesta monografia, estas foram escolhidas apenas por integrarem um elevado número de produtos comercializados em Portugal e por apresentarem estudos de eficácia comprovados.

Assim sendo, verificou-se que os constituintes dos vários extratos apresentam em comum propriedades antioxidantes e vasodilatadoras, que contribuem para a diminuição da neuroinflamação e para melhorias no fluxo sanguíneo cerebral. Particularmente, a *Ginkgo biloba* L. aumenta significativamente a expressão de ChAT no cérebro e inibe a atividade da acetilcolinesterase, aumentando os níveis de acetilcolina; a *Panax ginseng* C.A. Meyer apresenta efeitos adaptogénicos, produzindo um aumento das defesas do próprio organismo contra fatores de stress exógenos; os constituintes ativos de *Bacopa monnieri* L. demonstram ser eficazes na diminuição de níveis de ansiedade, níveis de fadiga mental, e consequentemente, num aumento da capacidade de formação de memória de curto prazo; o extrato de *Rhodiola rosea* L. contribui para o aumento da vitalidade, possui a capacidade de reduzir a expressão de proteínas proapoptóticas (BAX) e de aumentar os níveis de proteínas antiapoptóticas (BCL-XL); a *Vinca minor* L. promove o aumento do metabolismo cerebral através do aumento do consumo de glicose e oxigénio no cérebro, do aumento da produção de ATP e do aumento dos níveis de neurotransmissores envolvidos na memória; por último,

os constituintes ativos da *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis são potentes antagonistas dos recetores NMDA cerebrais, apresentando por isso, benefícios adicionais no tratamento de doentes com epilepsia.

Concluindo, a descoberta de novos constituintes ativos capazes de modular simultaneamente vários alvos terapêuticos, os quais muitas vezes se encontram interligados nos vários mecanismos patológicos de doenças complexas, constitui um objetivo crescente na área da farmacologia. De facto, muitos dos constituintes naturais referidos anteriormente são agentes de múltiplos alvos devido às suas estruturas químicas diversas e complexas. (1) Desta forma, a fitoterapia no cansaço, demência e perda de memória revela-se um setor alternativo e promissor no tratamento destas condições.

Bibliografia

1. Ferreira A, Rodrigues M, Fortuna A, Falcão A, Alves G. Huperzine A from *Huperzia serrata*: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology. *Phytochem Rev.* 2016;15(1):51–85.
2. Panossian A, Seo E-J, Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine* . 2019;152881. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152881>
3. Algarve UDO. Dissociação entre Memória Prospectiva e Memória Retrospectiva numa População Idosa: Contributo para a Validação do PRMQ. 2013.
4. Breznitz S, Eisenberg N, Sagroun T, Rodriguez C, Shatil E. CogniFit: Memória de trabalho e Memória visual de curto prazo. *CogniFit*. 2019 [cited 2019 Mar 29]. <https://www.cognifit.com/pt>
5. Salthouse TA. Contributions of the individual differences approach to cognitive aging. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci.* 2017;72(1):7–15.
6. Hülür G, Ram N, Willis SL, Warner Schaie K, Gerstorf D. Cognitive dedifferentiation with increasing age and proximity of death: Within-person evidence from the seattle longitudinal study. *Psychol Aging.* 2015;30(2):311–23.
7. Damasceno BP. Envelhecimento cerebral: O problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(1):78–83.
8. Martí Nicolovius M, Arévalo García RM. Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica. *Rev Neurol.* 2018;66(12):415.: <https://www.neurologia.com/articulo/2017516>
9. Kwapis JL, Alagband Y, Kramár EA, López AJ, Vogel Ciernia A, White AO, et al. Epigenetic regulation of the circadian gene *Per1* contributes to age-related changes in hippocampal memory. *Nat Commun.* 2018;9(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05868-0>
10. Kumar A, Singh N. Inhibitor of Phosphodiesterase-4 improves memory deficits, oxidative stress, neuroinflammation and neuropathological alterations in mouse models of dementia of Alzheimer's Type. *Biomed Pharmacother.* 2017;88:698–707. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.059>
11. Iii RTH, Zhang H. Phosphodiesterases: CNS Functions and Diseases. Vol. 17. 2017. 169–199 p. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-58811-7>
12. Wang Z-Y, Liu J-G, Li H, Yang H-M. Pharmacological Effects of Active Components of Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Review. *Am J*

- Chin Med. 2016;44(08):1525–41.
13. Eun CS, Lim JS, Lee J, Lee SP, Yang SA. The protective effect of fermented *Curcuma longa* L. on memory dysfunction in oxidative stress-induced C6 gliomal cells, proinflammatory-activated BV2 microglial cells, and scopolamine-induced amnesia model in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):1–12.
 14. Zahra, Bahaeddin, Traditional Medicine Clinical Trial Research Center University. S, Asal, Yans, Neuroscience Research Center SBU of MS, et al. Dietary supplementation with *Allium hirtifolium* and/or *Astragalus hamosus* improved memory and reduced neuroinflammation in the rat model of Alzheimer’s disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;2–14. <https://mc06.manuscriptcentral.com/apnm-pubs>
 15. Oboh G, Adewuni TM, Ademiluyi AO, Olasehinde TA, Ademosun AO. Phenolic Constituents and Inhibitory Effects of *Hibiscus sabdariffa* L. (Sorrel) Calyx on Cholinergic, Monoaminergic, and Purinergic Enzyme Activities. *J Diet Suppl.* 2018;15(6):910–22. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1406426>
 16. Jonsdottir IH, Nordlund A, Ellbin S, Ljung T, Glise K, Währborg P, et al. Working memory and attention are still impaired after three years in patients with stress-related exhaustion. *Scand J Psychol.* 2017;58(6):504–9.
 17. Malmberg Gavelin H, Eskilsson T, Boraxbekk CJ, Josefsson M, Stigsdotter Neely A, Slunga Järholm L. Rehabilitation for improved cognition in patients with stress-related exhaustion disorder: RECO—a randomized clinical trial. *Stress.* 2018;21(4):279–91. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1461833>
 18. Kim MS, Bang JH, Lee J, Han JS, Baik TG, Jeon WK. *Ginkgo biloba* L. extract protects against chronic cerebral hypoperfusion by modulating neuroinflammation and the cholinergic system. *Phytomedicine.* 2016;23(12):1356–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2016.07.013>
 19. EMA european medicines agency. *Ginkgo. Ginkgo biloba* L., folium. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2015 [cited 2019 Apr 10]. p. 1–3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginkgo-leaf-summary-public_pt.pdf
 20. WHO. *Folium Ginkgo.* WHO. 2018 [cited 2019 Apr 10]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/18.html>
 21. Nicoletti MA. PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. *Infarma.* 2007;19:32–40.
 22. WHO. *Radix Ginseng.* WHO. 2018 [cited 2019 Apr 12]. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/19.html>

23. Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol.* 1999;58(11):1685–93.
24. EMA european medicines agency. Community herbal monograph on *Panax ginseng* C.A.Meyer, radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2014. p. 1–8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf
25. Seo JY, Ju SH, Oh J, Lee SK, Kim JS. Neuroprotective and Cognition-Enhancing Effects of Compound K Isolated from Red Ginseng. Vol. 64, *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2016. 2855–2864 p.
26. Monograph, *Bacopa monniera*. Vol. 9, *Alternative Medicine Review.* 2004 [cited 2019 Apr 13]. p. 79–85.: <http://www.altmedrev.com/archive/publications/9/1/79.pdf>
27. Farooqui AA, Farooqui T, Madan A, Ong JH-J, Ong W-Y. Ayurvedic Medicine for the Treatment of Dementia: Mechanistic Aspects. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2018;2018:1–11.
28. Nemetchek MD, Stierle AA, Stierle DB, Lurie DI. The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. *J Ethnopharmacol.* 2017;197:92–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.073>
29. EMA european medicines agency. Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2012 [cited 2019 Apr 15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea_en.pdf
30. Ma G, Zheng Q, Xu M, Zhou X, Lu L, Li Z, et al. *Rhodiola rosea* L. Improves Learning and Memory Function: Preclinical Evidence and Possible Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9.
31. Jówko E, Sadowski J, Długołęcka B, Gierczuk D, Opaszowski B, Cieśliński I. Effects of *Rhodiola rosea* supplementation on mental performance, physical capacity, and oxidative stress biomarkers in healthy men. *J Sport Heal Sci.* 2018;7(4):473–80.
32. Zhuang W, Yue L, Dang X, Chen F, Gong Y, Lin X, et al. Rosenroot (*Rhodiola*): Potential Applications in Aging-related Diseases. *Aging Dis.* 2018;10(1):134. <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2018.0511>
33. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 Jan 20; <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003119>
34. Jha MK, Rahman MH, Sheikh H. Vinpocetine: A smart drug and a smart nutrient: A review. *Int J Pharm Sci Res.* 2012;3(02):346–52. <http://www.embase.com/search/>

results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368525436%5

35. Sazal Patyar, Ajay Prakash, Manish Modi, Bikash Medhi. Role of vinpocetine in CVD. *Pharmacol Rep.* 2011;36(3):618-28. http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2011/3_618.pdf
36. Thorne Research INC. Vinpocetine. Monograph. *Altern Med Rev.* 2002;7(3):240–3.
37. Ohba T, Yoshino Y, Ishisaka M, Abe N, Tsuruma K, Shimazawa M, et al. Japanese *Huperzia serrata* extract and the constituent, huperzine A, ameliorate the scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015;79(11):1838–44.
38. Yang Y, Wang Z, Wu J, Chen Y. Chemical Constituents of Plants from the Genus *Phlegmariurus*. *Chem Biodivers.* 2016;13(3):269–74.
39. Huperzine A. *Drugs.com*. [cited 2019 May 23]. <https://www.drugs.com/npp/huperzine-a.html>
40. Infarmed AN do M e P de S. *Farmacêuticos*. SNS, serviço nacional de saúde. 2016 [cited 2019 May 30]. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmacuticos>