



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

David Coimbra Pratas Oliveira Pires

RELATÓRIOS DE ESTÁGIOS E MONOGRAFIA
INTITULADA “POTENCIALIDADES DA
FITOTERAPIA NA ATENUAÇÃO DE EFEITOS
ADVERSOS DE TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS”

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Potencialidades da fitoterapia na atenuação de efeitos adversos de tratamentos oncológicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Ana Margarida Pestana, da Eng. Olga Maria Jesus Santos e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

David Coimbra Pratas Oliveira Pires

Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “Potencialidades da fitoterapia na atenuação de efeitos adversos de tratamentos oncológicos” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Ana Margarida Pestana, da Eng. Olga Maria Jesus Santos e do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, David Coimbra Pratas Oliveira Pires, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017242073, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades da fitoterapia na atenuação de efeitos adversos de tratamentos oncológicos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 1 de setembro de 2022.



(David Coimbra Pratas Oliveira Pires)

AGRADECIMENTOS

Ao fim de 5 anos, é com muito orgulho que chego à reta final deste percurso. Chego plenamente orgulhoso do meu esforço, dedicação, insistência e resiliência. Orgulhoso pelas adversidades que enfrentei e venci. Orgulhoso do caminho que percorri. Apesar de todos os obstáculos, continuei a jornada. E continuarei...

Esta jornada não foi feita sozinha e, com muita humildade e gratidão, quero agradecer a quem fez parte desta:

À equipa da Farmácia Loureiro, em especial à minha orientadora Dra. Ana Margarida Pestana, por todos os ensinamentos transmitidos, por todo o apoio prestado e por todo o carinho com que me trataram;

À Tilray Portugal, em especial à Eng. Olga Santos, por me terem recebido amavelmente na empresa e terem-me mostrado a essência de uma indústria farmacêutica sem precedentes;

Ao Professor Doutor António Paranhos por toda a disponibilidade e paciência no auxílio da redação da monografia;

Ao 99, os meus amigos de sempre e para sempre, por todas as horas de conversa infinita que moldaram o meu ser;

À Enfarmilia, por serem os melhores colegas de curso que poderia desejar e os melhores amigos que alguém poderia encontrar na Cidade dos Estudantes. Que todos tenham muito sucesso e felicidades na vida futura;

À minha Joaquina, pela paciência, coragem e carinho que sempre me transmitiu, principalmente nos momentos mais apertados;

À Nadi, por ser a minha eterna companheira de escrita;

Por último, mas não menos importante, à minha família. À minha mãe e ao meu pai, por serem os pilares da minha vida. À minha irmã, por estar sempre no local certo. Aos meus avós, por serem a minha maior inspiração e o meu porto seguro. Para todos estes, um agradecimento não é suficiente. Tudo o que alcancei e espero vir ainda alcançar deve-se a eles e sem eles nada disto seria possível.

O mais sincero obrigado.

ÍNDICE

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	6
Lista de Siglas e Acrónimos.....	7
1. Introdução.....	7
2. Análise SWOT.....	8
2.1. Pontos Fortes.....	8
2.1.1. Estágio Faseado.....	8
2.1.2. Equipa profissional e pronta a ajudar.....	9
2.1.3. Kaizen™.....	9
2.1.4. Gestão e Organização da farmácia.....	10
2.1.5. Rastreiros e Consultas promovidos.....	11
2.2. Pontos Fracos.....	11
2.2.1. Potencial poluente do negócio de farmácia comunitária.....	11
2.3. Oportunidades.....	12
2.3.1. Localização Privilegiada.....	12
2.3.2. Serviços Prestados.....	12
2.3.3. Bom funcionamento e articulação entre as diferentes farmácias do mesmo grupo.....	13
2.4. Ameaças.....	13
2.4.1. Testagem de antigénio do COVID-19.....	13
3. Casos Práticos.....	13
4. Conclusão.....	16
5. Bibliografia.....	17
PARTE 2 - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	18
Lista de Siglas e Acrónimos.....	19
1. Introdução.....	19
2. Análise SWOT.....	20
2.1. Pontos Fortes.....	20
2.1.1. Empresa de renome a nível internacional.....	20
2.1.2. Elevado experiência e conhecimento no âmbito da planta de Cannabis e o mercado inerente a ela.....	21
2.1.3. Valores e princípios defendidos pela política da empresa.....	21
2.2. Pontos Fracos.....	22
2.2.1. Limitadas formas farmacêuticas comercializadas.....	22

2.2.2. Organização.....	22
2.3. Oportunidades.....	23
2.3.1. Manuseamento de matérias-primas com elevada regulação	23
2.3.2. Possibilidade de testemunhar uma indústria farmacêutica singular	23
2.3.3. Diversidade de tarefas efetuadas	24
2.4. Ameaças	24
2.4.1. Inexistência de uma estratégia para rentabilizar o período de estágio	24
2.4.2. Falta de autonomia	25
2.4.3. Dificuldade de acesso a técnicas	25
2.5. Conclusão	25
3. Bibliografia.....	26
PARTE 3 - MONOGRAFIA: POTENCIALIDADES DA FITOTERAPIA NA	
ATENUAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS...	27
Lista de Siglas e Acrónimos.....	28
Resumo	28
Abstract.....	29
1. Introdução.....	30
2. O cancro e os tratamentos oncológicos	31
2.1 Principais efeitos adversos dos tratamentos.....	32
3. A Fitoterapia na atenuação de efeitos adversos.....	34
3.1. Plantas medicinais	34
3.1.1. <i>Cannabis</i> spp	34
3.1.2. <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.....	37
3.1.3. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	39
3.2. Compostos bioativos derivados de plantas medicinais.....	41
3.2.1. Curcumina	41
3.2.2. Resveratrol	42
3.2.3. Flavonoides	44
4. Conclusão.....	46
5. Bibliografia.....	47
6. Anexos.....	52

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

farmácia
loureiro



Lista de Siglas e Acrónimos

MNSRM: Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM: Medicamento sujeito a receita médica

OTC: *Over-the-Counter*

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Após cinco anos de estudo, o estágio em farmácia comunitária constitui uma excelente oportunidade de colocar em prática os conhecimentos teóricos que aprendi. Para além disso, ainda fomenta o ganho de competências e experiência para o futuro mercado de trabalho, uma vez que possibilita o contacto direto com a realidade desta vertente profissional.

A farmácia comunitária é a vertente que coloca o profissional num contacto mais direto com o utente. Esta proximidade constitui uma posição privilegiada para a mediação de áreas variadas, como: a otimização e gestão da terapêutica, administração de diversas vacinas e injetáveis, deteção de fatores de risco relevantes em certas patologias, promoção de um estilo de vida saudável e o uso consciente de medicação por parte do consumidor final. Assim, o farmacêutico comunitário tem um papel de ampla relevância junto da comunidade que serve, não só a nível de prevenção e tratamento, mas também sendo muitas vezes o primeiro ponto de contacto entre o utente e o Sistema de Saúde.

O meu estágio curricular teve lugar na Farmácia Loureiro, com início a 10 de janeiro até dia 30 de abril, sob orientação da Dra. Ana Margarida Pestana. A minha escolha desta farmácia recai sobre o sentimento pré-estabelecido do serviço de excelência e profissionalismo de toda a equipa, a localização privilegiada da mesma e valorização do legado criado pela Dr. Graça Lídia Loureiro de Castro Gonçalves, diretora técnica.

Neste relatório pretendo fazer uma análise SWOT deste meu estágio, explorando os pontos fortes e fracos do mesmo, com também das oportunidades e ameaças.

2. Análise SWOT

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Estágio faseado• Equipa profissional e pronta a ajudar• <i>Kaizen</i>TM• Gestão e Organização da farmácia• Rastreios e Consultas promovidos	<ul style="list-style-type: none">• Potencial poluente do negócio de farmácia comunitária
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Localização privilegiada• Serviços Prestados• Bom funcionamento e articulação entre as diferentes farmácias do mesmo grupo	<ul style="list-style-type: none">• Testagem de antigénio do COVID-19

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Estágio Faseado

O estágio curricular na Farmácia Loureiro foi evoluindo por fases.

Num primeiro momento, estive destacado no *back office*. Comecei por reposição de stocks, arrumação e organização, receção de encomendas, devoluções, quebras de stock, confirmação de validades e também colaborei em auditorias de stocks. Todo este trabalho manifesta-se importante para a familiarização e compreensão não só da farmácia em si, como também dos sistemas informáticos usados na mesma: o *Sifarma 2000* e o “novo” *Sifarma*. Posteriormente, esta fase ainda demonstra mais relevo aquando do atendimento ao público.

Seguidamente, de modo gradual e faseado, comecei a assistir a atendimentos dos meus colegas, ajudando em pequenas coisas como ir buscar medicação ao *back office*. Nesta fase constatei como o deveria proceder ao atendimento, absorvendo informações úteis como as perguntas que se devem fazer, a padronização das etapas de um atendimento organizado ou as especificidades do aconselhamento dos produtos e medicamentos e a forma de

relacionamento com o utente. Os meus colegas demonstraram um grande altruísmo, respondendo a qualquer possível dúvida que me pudesse surgir.

Mais à frente, de igual modo gradual, comecei a efetuar os meus próprios atendimentos, com supervisão de um dos farmacêuticos, que me auxiliavam a todos os momentos. Quando me senti mais confiante e seguro de mim mesmo, realizei, então, de forma autónoma, os atendimentos, tentando pôr sempre em prática todo o conhecimento e informação que adquiri previamente. Novamente, sempre que me surgia alguma dúvida, algum farmacêutico estaria disponível para me auxiliar. Ao longo do tempo, sinto que evoluí bastante em termos de comunicação e da prestação do serviço em si.

No final, desempenhei ainda a algumas tarefas individualizadas, destacadas para cada membro da equipa como: a verificação diária do termohigrómetro e verificação da organização de stocks no *back* e *front office*. Estas tarefas aumentaram o meu sentido de responsabilidade e integração na própria equipa.

2.1.2. Equipa profissional e pronta a ajudar

A Farmácia Loureiro apresenta uma equipa organizada, respeitadora e altruísta.

É constituída por cinco farmacêuticos e dois técnicos, que, em todos os momentos, deram-me autonomia suficiente para errar, voz para perguntar, auxílio e apoio constante. Certamente, esta disponibilidade refletiu-se no meu desenvolvimento profissional. Senti que durante todo o meu percurso fui extremamente bem recebido e orientado, transmitindo conhecimentos e conselhos que considero fundamentais para o sucesso de um futuro profissional de saúde.

2.1.3. Kaizen™

A metodologia *Kaizen™* nasce por Masaaki Imai que apresenta a esta visão ao mundo ocidente pelo seu livro. A palavra significa melhoria constante, junção de “kai” (mudança) e “zen” (para melhor) (*KAIZEN™*, 2022).

A implementação desta filosofia levou a que se notasse uma organização e harmonia sublime na Farmácia Loureiro. Com ela conseguiu-se: a harmonizar a organização de stocks, tanto no *back* como no *front office*; otimização de todas áreas/espacos; redução de tempo de possível procura durante o atendimento, partilha de toda a informação e dados pela equipa,

refletindo-se num conhecimento geral das situações que, porventura, pudessem vir a acontecer; e deste modo, aumentar a produtividade, empenho e eficiência de toda a equipa.

Sinaléticas potencialmente básicas, como, por exemplo, um quadro de tarefas, onde cada membro da equipa era identificado com “X” e o restante pessoal estaria a par do seu propósito, promovendo, assim, a interajuda; ou pequenas reuniões quase diárias, onde o propósito é expor a informação de forma simples e sucinta, são exemplos de ações com potencial melhoria de funcionamento e gestão da farmácia.

Em suma, esta metodologia assume-se bastante vantajosa para cada profissional dentro da instituição, e, assim, melhorar globalmente e notoriamente o funcionalmente desta.

2.1.4. Gestão e Organização da farmácia

A disposição de todo o stock da farmácia está muito bem organizado. No *back office* todos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão dispostos, por ordem alfabética, em gavetas próximas dos balcões, facilitando e agilizando assim o processo de “espera” durante o atendimento. Todo o stock em excesso, é colocado num armário mais distante, também por ordem alfabética, facilitando muito a reposição de stocks. Os produtos com formas farmacêuticas ditas “alternativas”, estavam todos juntos também (por exemplo, xaropes e soluções orais ou injetáveis). Ainda no *back office* existe uma zona própria onde são colocadas as encomendas em receção, por distribuidora (mais uma vez, para agilizar o processo).

No *front office*, há uma organização e gestão cuidada de cada espaço. A metodologia seguida é a gestão de categorias. Todas as áreas expostas estão dedicadas a uma tipologia de produto, por exemplo OTCs, dermocosmética, Saúde Dentária, “bebés e mamãs”, etc. Dentro da categoria geral, há uma subdivisão por cada “função” ou objetivo do produto. Por exemplo, na área de OTC, os suplementos alimentares estavam todos juntos, assim como os descongestionantes nasais. Havia casos em que a marca tinha todos os seus produtos juntos. Um exemplo claro onde esta premissa foi colocada em prática tratava-se da área da dermocosmética que, ao invés da organização por categoria de produto, era por marca (Vichy®, La Roche Posay®, Bioderma®, etc). Desta forma, os critérios de exposição do produto tem elevada relevância na gestão da farmácia, promovendo o maior volume de vendas e estimulando as vendas cruzadas ou por impulso.

2.1.5. Rastreios e Consultas promovidos

Em regime de simbiose, várias empresas externas efetuam rastreios gratuitos na farmácia. É o caso da Evollu™, por exemplo. Esta associação torna-se benéfica para ambas as partes. Para a parte que nos interessa, a farmácia, aumenta a rentabilidade do negócio, estimula a venda e promove um contacto mais direto com o utente, aumentando assim a fidelização.

De igual modo, a farmácia promove consultas específicas, como por exemplo, de pedologia ou de nutrição. Mais uma vez, existe uma relação de duplo benefício, uma vez que o profissional tem um local onde pode praticar o seu ofício, auxiliando-se a clientela frequente e, por outro lado, a farmácia dinamiza os serviços que oferece e promove, assim, a venda e a rentabilidade da mesma.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Potencial poluente do negócio de farmácia comunitária

Este ponto não é especificamente aplicado à Farmácia Loureiro, mas ao negócio das farmácias em geral.

Na conjuntura atual, cada vez se torna mais fundamental e essencial o respeito e cuidado pela saúde ambiental. No entanto, durante o meu estágio em Farmácia Comunitária constatei com algumas situações que considero que possam ser revistas num futuro.

Um dos melhores e mais fortes exemplos seria a distribuição e entregas de encomendas por parte das distribuidoras. As encomendas chegam em “banheiras” onde os medicamentos e outros produtos estão dispostos no interior do recipiente. Estas são seladas com abraçadeiras de plástico, para garantir que não existe qualquer hipótese de abertura durante o transporte. Diversas vezes, em encomendas de maior volume, ainda havia uma abraçadeira maior a “unir” todas as banheiras. Este dispositivo de plástico poluente não constitui mais nenhuma função, sendo descartado assim que a encomenda chegue ao seu destino final. No decorrer de uma semana, só na Farmácia Loureiro era recolhido e simultaneamente descartado vários quilos de plástico.

Outro exemplo, são os imensos papeis que vêm, em encomendas. Muitos deles, não sendo faturas, não constituem função absolutamente nenhuma para a farmácia.

Em suma, apesar da Farmácia Loureiro proceder à reciclagem de todos os materiais recicláveis e até à reutilização dos mesmos, considero que toda a situação adjuvante poderia ser evitada com a implementação de medidas mais protecionistas do ambiente em si, prevenindo assim o uso excessivo e talvez indevido destas substâncias perigosas para o ambiente.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Localização Privilegiada

A farmácia é localizada numa pequena zona comercial, na aldeia de Antanol. No entanto, esta localização destaca-se pela proximidade da cidade de Coimbra, ficando situada numa transversal da estrada Nacional I. Este conjunto de fatores faz com que a Farmácia Loureiro tenha uma clientela muita heterogeneidade, de diferentes faixas etárias e contextos socioeconómicos. Assim, era usual haver utentes habituais (que possuíam ficha de cliente, por exemplo), como clientela que estava só de passagem. Esta heterogeneidade acabava por permitir o desenvolvimento de um atendimento mais cuidado, consoante o desafio inerentemente apresentado. Desta forma, procurei sempre adaptar-me à pessoa a que estava a prestar um serviço, procurando perceber as necessidades do utente e oferecendo a melhor maneira de satisfazer as necessidades.

2.3.2. Serviços Prestados

A Farmácia Loureiro oferece uma panóplia de serviços para além da dispensa habitual de medicamentos. Administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, pressão arterial, colesterol ou triglicéridos, testes de gravidez e de infeção urinária, Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e entrega de medicamentos ao domicílio. Também se realizavam testes antigénio ao Covid-19.

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de participar na PIM, realizar medições da pressão arterial, de assistir à administração de injetáveis e realização de testes ao Covid-19.

Todos estes serviços prestados constituem uma mais-valia, pois enaltecem o papel de proximidade e acessibilidade que a farmácia pretende transmitir e salienta o papel de profissional de saúde que o farmacêutico possui, diferenciando-o dos demais.

2.3.3. Bom funcionamento e articulação entre as diferentes farmácias do mesmo grupo

A Farmácia Loureiro insere-se num grupo cuja administração articula-se de forma exímia. Existe uma relação de proximidade e cooperação entre todas as farmácias do mesmo. Assim, promove-se o diálogo e interajuda.

Deste modo, tive a oportunidade de contactar diariamente com outras farmácias e com outros farmacêuticos. Desta forma, e quase naturalmente, acredito que criei uma aptidão para responder de forma eficaz e competente aos desafios propostos. Também considero que melhorei bastante a minha comunicação ao longo dos 4 meses que estive nesta farmácia.

2.4. Ameaças

2.4.1. Testagem de antigénio do COVID-19

O meu estágio em Farmácia Comunitária realizou-se de 10 de janeiro a 30 de abril. Durante este período o governo português decretou a possibilidade de as farmácias fazerem testagem ao COVID-19 com participação total. A Farmácia Loureiro aderiu a esta possibilidade.

Deste modo, principalmente nos meses de janeiro e fevereiro, a farmácia vivia um ambiente de grande afluência, o que obrigava a ter, normalmente, dois colaboradores destacados para a testagem. Assim, apesar dos esforços constantes por parte da equipa, os restantes serviços acabariam por ficar afetados. De igual modo, aquando da minha chegada, o acompanhamento pode não ter sido o idealizado pela equipa, devido à conjuntura que se fazia viver. No entanto, apesar de todos os desafios inerentes, senti que a equipa fez um esforço para me acolher e transmitir o conhecimento e ensinamentos necessários.

3. Casos Práticos

I-

Indivíduo do sexo masculino, da faixa etária dos 30 aos 35 anos, dirige-se à farmácia com queixas de dores associadas a um entorse no tornozelo, que contraiu quando praticava

ténis com um amigo. Refere ainda que está a tomar o medicamento Ananase® logo após às refeições, mas que este não está a sortir qualquer efeito.

Ananase® é um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) cujo princípio ativo é a Bromelaína. Esta substância é extraída do talo ou do fruto do ananás (*Ananas comosus*). É, então, indicada para processos edematosos, de natureza inflamatória, nomeadamente, lesões musculares desportivas. A bromelaína é composta por enzimas proteolíticas e é-lhe atribuído poder anti-inflamatório e anti-edematoso. (Infarmed, 2018) Estas enzimas reduzem a vasodilatação, aumentando a permeabilidade capilar e a migração leucocitária, levando assim, à reabsorção de derrames e drenagem do foco inflamatório. No entanto, devido à sua atividade proteolítica, é útil como adjuvante da digestão, quebrando ligações proteicas e de outros nutrientes. Assim, ao tomar logo após as refeições, o MNSRM vai se alocar ao auxílio da digestão, e não a verdadeira função anti-inflamatória pretendida.

Depois de prestar uma breve explicação, recomendei a toma do Ananase® entre refeições, aproximadamente uma hora antes das mesmas, até a um máximo de quatro vezes ao dia. Recomendei que não deveria exceder os 7-10 dias sem aconselhamento médico e, se não houver melhorias, deveria consultar um.

O utente levou mais uma caixa de Ananase®.

2-

Senhor de idade avançada, nos seus 70s anos, queixa-se de sangramento constante e persistente quando se corta ao barbear. Refere ainda que é muito difícil de estancar as feridas e perde muito sangue.

Questionei se fazia alguma medicação ao qual me respondeu que tomava o medicamento Cartia®. O princípio ativo deste medicamento é o ácido acetilsalicílico, pertencente ao grupo terapêutico dos antiagregantes plaquetários. (INFARMED, 2022) Estes têm a capacidade de provocar a maior fluidez do sangue, diminuindo a agregação plaquetária. Deste modo, quando existe uma hemorragia, é bastante provável ela demorar mais tempo a estancar. Assim, acaba por ser natural esta reação.

Aconselhei, então, um lápis hemostático. Este produto pode ser usado quando existe um corte e serve para este estancá-lo o mais rapidamente possível.

3-

Rapaz, com cerca de 25 anos, requer a pílula do dia seguinte para a sua namorada.

Questionei há quanto tempo tinha sido a relação sexual e o motivo de recorrer à contraceção de emergência, ao que me responde: “na noite anterior, o preservativo rasgou-se”.

Neste caso, atendendo ao mesmo, cedi uma pílula contendo levonogestrel visto que a relação ocorreu há menos de 72h.(INFARMED, 2021) A toma do medicamento deverá ser o mais rapidamente possível. No caso de ocorrer a expulsão involuntária (vómitos ou diarreia), até 3 horas do após a administração, deverá se tomar-se outro comprimido imediatamente.

Expliquei que é normal aparecer alguns efeitos secundários como tonturas, cefaleias, náuseas e dor abdominal.

4-

Senhora, na faixa etária dos 40 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir algum suplemento alimentar que reforçasse o seu sistema imunitário para o inverno. Tinha ouvido falar nas propriedades da equinácea, pelo que andava procurando algo que a incluísse na formulação.

A equinácea é uma planta medicinal nativa da América do Norte, não pertencente à flora endémica portuguesa. A equinácea está associada, principalmente, na ajuda da prevenção de infecções virais no trato respiratório superior, como a constipação comum. Estudos bem projetados sugerem que esta é eficaz para a prevenção, mas não para tratamento. (Percival, 2000)

Assim, um suplemento onde se associasse extrato de equinácea com vitamina C seria uma indicação possível, pois esta combinação iria gerar o reforço do sistema imunitário pretendido.

Como a senhora não tomava mais nenhuma medicação pré-existente, a administração deste suplemento seria seguro.

5-

Jovem adolescente dirige-se à farmácia acompanhado da progenitora. Queixa-se que, no final do dia de escola, sente os olhos muito cansados, irritados e apresentam vermelhidão. Depois de uma breve interação, apercebi-me que usa lentes de contacto mensais e que causam muito desconforto “quando chega a casa” e que “parece que querem saltar”.

Com este prognóstico, provavelmente estará a ocorrer uma reação de irritação ocular causada por fatores externos, como a lentes de contacto. Neste caso, aconselhei gotas de lubrificação oculares indicadas especialmente para estas situações, como Yeloin®. Trata-se de um colírio com 2% de Ectoína e 0,2% de Ácido Hialurônico. As propriedades viscoelásticas do Ácido Hialurônico, em caso de danos, reduzem o atrito durante o piscar. Ainda podem ser utilizadas com lentes de contacto e é também indicado para crianças. Para terminar aconselhei também a retirar as lentes, substituindo pelos óculos sempre que possível, para evitar a acumulação de cansaço e indiquei que, se os sintomas persistissem, deveria consultar um oftalmologista.

4. Conclusão

Considero que o estágio em Farmácia Comunitária foi uma exímia oportunidade para colocar em prática os conhecimentos que adquiri ao longo de cinco anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Para além disso, dispus do meu primeiro contacto com o mundo profissional, o que considero ter sortido um efeito bastante benéfico, não só a nível de ganho de experiência como de responsabilidade adquirida.

Acredito que dei sempre o meu melhor no trabalho que realizei, tentado sempre aprender mais e mais, tal facto que se consegui verificar com o avançar do tempo.

Constatei, também, com o papel fulcral que o farmacêutico comunitário tem na saúde pública, sendo este o contacto mais direto entre o utente e o Sistema Nacional de Saúde (SNS).

Destaco ainda a função fundamental que a equipa da Farmácia Loureiro desempenhou no sucesso deste estágio. Só com toda a disponibilidade, conselhos, ajudas e ensinamentos transmitidos é que conseguiria obter uma experiência tão enriquecedora como esta.

Em suma, o meu balanço acaba por ser bastante positivo, apesar de alguns contratempos. Toda a aprendizagem e treino adquiridos irão, certamente, ser uma mais-valia no meu futuro profissional e adjuvante no crescimento pessoal.

5. Bibliografia

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento Ananase. (2018).

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento- Levonorgestrel 1.5mg. (2021).

INFARMED - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Cartia. (2022).

KAIZEN™ - [Em linha], atual. 2022. [Consult. 2 mai. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>.

PERCIVAL, Susan S. - Use of echinacea in medicine. **Biochemical Pharmacology**. . ISSN 00062952. 60:2 (2000) 155–158. doi: 10.1016/S0006-2952(99)00413-X.

PARTE 2

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Siglas e Acrónimos

CDB: Canabidiol

GMP: *Good Manufacturing Practice*

IPC: *In-process Control*

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

THC: Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

I. Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para além do obrigatório estágio em farmácia de oficina, oferece outras opções complementares que têm o intuito de fornecer uma melhor e mais valiosa experiência para o futuro profissional mestrado em ciências farmacêuticas no mercado do trabalho.

Um das áreas possíveis é a Indústria Farmacêutica, na qual existem vários departamentos que o farmacêutico pode integrar, dado a sua vasta e completa formação.

Deste modo, depois do meu estágio na farmácia comunitária, enverguei pela Indústria Farmacêutica, na Tilray Portugal, onde fiquei no departamento de Quality.

Tilray é uma empresa farmacêutica com origem no Canadá, pioneira global na produção, investigação e desenvolvimento de preparações e substâncias à base de *cannabis* para fins medicinais e terapêuticos. O projeto nasceu em 2013 e atualmente assume a liderança mundial. É a única empresa de *cannabis* cotada nos mercados da bolsa a nível mundial. As diferentes preparações e substâncias da Tilray são administradas por dezenas de milhares de pacientes em dezoito países dos cinco continentes do mundo, através filiais na Europa, Canadá, Austrália e América Latina, e através de acordos estabelecidos com distribuidores farmacêuticos. Em Portugal, a Tilray fica em Cantanhede, bem no centro da nação, onde construiu uma unidade de produção de *canábis* para uso medicinal, com cerca de 15 mil metros quadrados, em 2019. (*Início - Tilray Portugal*, [s.d.]

A minha escolha pela Tilray recaiu sobre o facto de esta ser uma indústria muito particular, onde teria a oportunidade de contactar com uma matéria-prima tão regulada, sem prejuízo das regras “*Good manufacturing practice*” (GMP) pelas quais a indústria farmacêutica

de rege. Assim, neste relatório pretendo fazer uma análise SWOT onde exponho os pontos fortes (Strenghts), pontos fracos (Weaknesses), oportunidades (Opportunities) e Ameaças (Threats) que considero ter vivido e identificado ao longo dos meus 3 meses de estágio, sob orientação da Eng. Olga Santos.

2. Análise SWOT

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none"> • Empresa de renome a nível internacional • Elevada experiência e conhecimento no âmbito da planta de Cannabis e o mercado inerente à mesma • Valores e princípios defendidos pela política da empresa 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitadas formas farmacêuticas comercializadas • Organização
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> • Manuseamento de matérias-primas com elevada regulação • Possibilidade de testemunhar uma indústria farmacêutica singular • Diversidade de tarefas efetuadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Inexistência de uma estratégia para rentabilizar o período de estágio • Falta de autonomia • Dificuldade de acesso a técnicas

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Empresa de renome a nível internacional

A Tilray Inc. é a indústria líder a nível mundial da pesquisa, cultivo, produção e distribuição de canábis. Fundada em 2013, a Tilray Brands opera em mais de 20 países, em diversas frentes onde a canábis é a matéria-prima de destaque: seja canábis medicinal ou recreacional, produtos alimentares ou alcoólicos. Como indústria farmacêutica, foi a primeira a cumprir os parâmetros GMP (*Good manufacturing practice*) e assim conseguir a introdução

dos produtos no mercado farmacêutico. Ainda é a primeira (e única) empresa de canábis cotada na bolsa de valores, feito que conquistou em 2018.

Posto isto, considereei que a Tilray Portugal poderia proporcionar-me uma grande oportunidade de adquirir conhecimentos no mundo de indústria farmacêutica que consolidaria os conhecimentos adquiridos ao longo do meu Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica.

2.1.2. Elevado experiência e conhecimento no âmbito da planta de Cannabis e o mercado inerente a ela

A planta de *Cannabis* possui propriedades únicas. Apresenta uma biologia singular, repleta de mecanismos biológicos e bioquímicos que originam mais de quatrocentos metabolitos diferentes. O conhecimento destes complexos mecanismos, fornece a mestria necessária para retirar o melhor proveito das plantas com objetivo de “torná-las” substâncias medicamentosas.

O pessoal técnico que contactei durante o meu período de estágio possuíam grande conhecimento e compreensão da bioquímica da planta. Desta forma, havia uma otimização dos processos, tornando, assim, mais rentável não só a produção como as análises de controlo de qualidade. Sendo o mesmo estágio no departamento de qualidade, ocasionalmente deparávamos com resultados irregulares de certos procedimentos analíticos, no entanto, rapidamente a causa do mesmo era entendida, tanto se verificasse a nível analítico, do procedimento ou do produto.

Desde o primeiro momento, incentivaram-me a conhecer e perceber melhor os recursos da planta e os seus metabolismos, o que demonstrou grande utilidade para o meu período na empresa.

Também a nível comercial havia uma grande experiência na área. O conhecimento prévio de cada análise que tínhamos de realizar consoante o país de exportação do produto é um exemplo do mesmo. Assim, haveria, também a este nível, uma otimização do tempo e dos resultados apresentados, nomeadamente a nível da qualidade.

2.1.3. Valores e princípios defendidos pela política da empresa

A Tilray Portugal defende um acesso seguro e de alta qualidade de produtos à base de cannabis medicinal aos pacientes. Demonstra uma política de valores íntegros e dignos onde

o bem-estar do doente é a prioridade fulcral. Deste modo, os colaboradores da empresa são estimulados a defender estes valores, constituindo, assim, uma estratégia de harmonia profissional.

Também a nível condições de trabalho eram ímpares, destacando-se os equipamentos recentes e mais apropriados ou espaços sociais amplos, onde se criava um convívio saudável entre a equipa Tilray, por exemplo.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Limitadas formas farmacêuticas comercializadas

A Tilray Portugal apenas produz e comercializa duas formas farmacêuticas de produtos à base de *Cannabis*: a flor seca e óleo. Estes produtos têm valores de THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) e CBD (Canabidiol) diferentes consoante as necessidades que pretendem satisfazer, como por exemplo uma Flor Seca 18% de THC (a primeira e única forma farmacêutica aprovada pelo Infarmed (INFARMED, 2021)) ou um óleo de com 5% de CBD e 5% de THC. Desta forma, existe limitação do aproveitamento das propriedades que a planta de canábis apresenta e dos princípios ativos que são possíveis retirar da mesma.

Acredito que fosse vantajoso, não só a nível de saúde pública como comercial, a pesquisa e testagem de formas farmacêuticas mais diversificadas, apesar de ser um longo caminho a percorrer, uma vez que as autorizações e regulamentações não seriam obtidas com facilidade e iriam requer elevado número de teste e ensaios clínicos para comprovar a segurança e eficácia dos mesmos.

2.2.2. Organização

A organização é uma preocupação da Tilray Portugal. Refente ao departamento de qualidade, havia elevada quantidade de formulários e documentos a ser preenchidos. Generalidade destes, eram preenchidos manualmente. Este facto não só poderia delongar o tempo requerido, como também aumentar a possibilidade de fomentar erros de interpretação (que poderiam ser significativos).

Com a elevada quantidade de documentos em formato físico, a ordenação e arrumo ficava comprometida, chegando a existir falta de verificação ou até perdas de documentação.

Deste modo, torna-se fulcral a implementação de uma plataforma digital única e segura para toda a empresa. Não só iria aumentar a celeridade dos processos, como diminuir os erros e otimizar a gestão de espaços.

A Tilray Portugal tem estado a trabalhar neste sentido, no entanto, ainda não implementou um software que fosse capaz o suficiente para cumprir tais necessidades.

Outra debilidade em termos da organização da empresa recai sobre o facto de o laboratório de controlo de qualidade não pertencer as mesmas instalações que a restante indústria (fabrica, armazém, estufas, administração, etc). Esta situação causa constrangimentos no envio de amostra e resultados por ambas as partes. Assim, torna-se fulcral que as instalações de toda a Tilray Portugal passem para a mesma edificação, de modo a existir uma maior proximidade e cumplicidade entre todos os departamentos.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Manuseamento de matérias-primas com elevada regulação

Uma das grandes oportunidades que tive o prazer de encarar durante o período em que estagiei na Tilray recaiu sobre a possibilidade de estar em contacto direto com uma substância altamente regulada. Fora das instalações, a flor de *cannabis* é um produto ilegal, considerado um psicotrópico. Tendo em conta conjuntura, foi com grande agrado que aceitei a oportunidade. Os colaboradores da Tilray incentivaram-me sempre a manusear a substância ativa, sem descorar nunca as regras de boas praticas de fabrico e segurança, o que incentivou ainda mais o meu interesse e empenho perante tal desafio.

2.3.2. Possibilidade de testemunhar uma indústria farmacêutica singular

Por todos os pontos já referidos anteriormente, a Tilray é, efetivamente, uma indústria farmacêutica sem precedentes. O facto de tratar uma matéria-prima psicotrópica e altamente regulamentada, como é a *cannabis*, eleva os padrões de segurança e qualidade demonstrados. Assim, a oportunidade de presenciar tal ambiente, expressa grande valor para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. A máxima exatidão dos processos e máximo respeito pela substância em si são recursos e proficiência que acredito que adquiri e aperfeiçoei ao longo deste meu percurso.

2.3.3. Diversidade de tarefas efetuadas

Durante o período como estagiário, tive oportunidade de efetuar variadas tarefas. O meu tempo foi repartido pelo laboratório de controlo de qualidade e pelo IPC (*in process control*).

No laboratório de controlo de qualidade realizei diversas atividades, nomeadamente na área de assistência documental como, preenchimento, gestão e criação de formulários; referente às técnicas laboratoriais em si, acompanhei algumas, como efetuei as menos exigentes e calibrei material; e ainda fiz trabalhos de arrumação e organização documental, limpeza de material segundo as regras GMP e organização da farmacoteca.

No IPC realizei atividades mais focadas no controlo da matéria-prima e do material de acondicionamento. Atividades estas como: a análise de possível existência de matérias contaminantes, tanto na flor fresca como na flor seca ou a análise das condições de segurança e eficiência de matérias de acondicionamento tanto primário como secundário.

A heterogeneidade de trabalhos propostos enriqueceu o meu período de estágio, pois a oportunidade de experienciar diferentes tarefas auxiliaram a formatação das minhas capacidades, mas também das minhas preferências, enquanto futuro profissional.

2.4. Ameaças

2.4.1. Inexistência de uma estratégia para rentabilizar o período de estágio

Durante o período de estágio, senti que não existiu um plano concreto de evolução e rentabilização do tempo. De facto, contrariamente ao estágio de Farmácia Comunitária, não existiu faseamento de tarefas, tendo em conta a exigência das mesmas.

Principalmente no laboratório de controlo de qualidade, sinto que houve alguma forma de proficuidade da mão obra extra que os estagiários providenciavam. Ocasionalmente, efetuava tarefas de baixo rigor técnico, como no próximo momento estaria a acompanhar um técnico analista numa análise complexa, dependendo da disposição de tarefas necessárias a cumprir pelo laboratório.

Esta situação de uma certa incerteza, trouxe-me alguns períodos de confusão e desmoralização da minha parte, pois acabava por se gerar um sentimento que o meu esforço não estava a ser recompensado, nem que havia uma evolução gradual no estágio.

2.4.2. Falta de autonomia

A falta de autonomia foi um dos grandes impasses durante o estágio. Talvez por se tratar de uma indústria que trabalha com uma substância extremamente regulada e restrita, o acesso a documentação privada era comprometido. De facto, não tive acesso a documentação autonomamente, sendo que teria de pedir sempre autorização a um trabalhador efetivo para me dar acesso por ele. Este problema, para além de ser incómodo da minha parte, também sentia que estava a importunar os técnicos analistas com questões que muitas vezes não teriam a ver com os mesmos.

Também o problema de assinaturas de documentação foi uma dificuldade. Até meados do meu período de estágio, não tinha autorização para assinar nada por minha conta e ordem, tendo sempre que pedir a um colaborador para assinar por mim. Esta situação causava inevitavelmente constrangimento, uma vez que, tanto eu não estava a assumir verdadeiramente uma tarefa que efetuei, como o técnico “substituto” estava a comprometer-se inevitavelmente no meu lugar.

2.4.3. Dificuldade de acesso a técnicas

A descrição dos métodos analíticos e das técnicas estavam disponíveis numa pasta pública, à qual o estagiário tinha acesso. No entanto, a descrição da mesma, frequentemente, não era clara, o que provocava algumas dúvidas. Assim, para compreender determinada técnica, teríamos de recorrer à explicação do técnico analista. Com a sobrecarga de trabalho, por vezes, tornava-se difícil aceder a estes, sem reconhecer o caráter pouco oportuno que abordagem poderia ter para o bom funcionamento do laboratório. Assim, tornava-se uma dificuldade inerente a compreensão plena do que se estava a fazer no momento e o porquê de se estar a fazer. De considerar, ainda, que sempre que abordagem foi feita, o técnico tentava explicar o melhor que conseguia, no entanto, a falta de oportunidade é, de facto, um fator demarcador.

2.5. Conclusão

Em suma, considero que o meu período de estágio na Tilray foi uma aprendizagem enriquecedora, que moldou a minha personalidade profissional para o futuro.

O contacto com uma indústria farmacêutica, com a benesse de se tratar de algo singular, complementou o meu percurso académico no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, principalmente a nível de tecnologia farmacêutica e assuntos regulamentares do medicamento.

Apesar de nem tudo ter cumprido as minhas expectativas pessoais, acredito piamente no valor desta experiência, que levo para o meu futuro como um ensinamento profissional muito valioso.

3. Bibliografia

INFARMED - Informação aos Profissionais de Saúde sobre Produtos à Base de Canábis Medicinal. 2021).

Início - Tilray Portugal - [Em linha] [Consult. 3 ago. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://tilraymedical.pt/>>.

PARTE 3

MONOGRAFIA

POTENCIALIDADES DA FITOTERAPIA NA ATENUAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS DE TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

Sob orientação do Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos

Lista de Siglas e Acrónimos

5-HT1A: Recetor de Serotonina 5-hidroxitriptamina

5-HT3: Recetor 5-hidroxitriptamina 3

A.C.: Antes de Cristo

CBD: Canabidiol

CINV: Náuseas e Vômitos induzidos por Quimioterapia

CIPN: Neuropatia Periférica induzida por Quimioterapia

DNA: *Deoxyribonucleic Acid* (Ácido desoxirribonucleico)

EGCG: Epigalocatequina-3-galato

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

NF-κB: Fator nuclear kappa B

PPAR-γ: Recetor γ ativado por Proliferador de Peroxissoma

RV: Resveratrol

SCK: *Serum Creatine Kinase* (Creatina Quinase Sérica)

SOD: Superóxido Dismutase

THC: Δ9-Tetrahydrocannabinol

Resumo

Nos dias correntes, o cancro descreve-se como uma epidemia. Uma elevada taxa da população mundial é afetada pelo mesmo, que, frequentemente, resulta em morte ou graves lesões, tornando-se um fator de preocupação universal.

Atualmente, os tratamentos convencionais resumem-se à quimioterapia e radioterapia. Apesar de, ao longo dos anos, terem vindo a apresentar uma eficácia gradualmente melhorada, continuam a provocar alguns efeitos adversos, que, muitos deste limitam, ainda mais, a qualidade de vida do doente.

Assim, as propriedades de fitoterapêuticas tomam destaque. Várias plantas e compostos químicos obtidos das mesmas demonstram potencial no alívio e atenuação de efeitos adversos provocados por tratamentos oncológicos.

Na presente monografia, pretende-se verificar a utilidade, segurança e eficácia de determinados compostos, tendo em conta os ensaios clínicos já realizados.

Todavia, os testes são em número limitado, o que sugere que são necessários mais e melhores ensaios clínicos viáveis.

Palavras-chave: Tratamentos oncológicos; Atenuação de efeitos adversos; Cannabis; Aloe vera; Gengibre; Curcumina; Resveratrol; Flavonoides

Abstract

Nowadays, cancer is described as an epidemic. A high rate of the world's population is affected by it, which often results in death or serious injury, making it a factor of universal concern.

Currently, conventional treatments are limited to chemotherapy and radiotherapy. Although, over the years, the treatments have gradually improved in effectiveness, they continue to cause some adverse effects, many of which can limit even more the patient's quality of life.

Thus, the phytotherapeutic properties are highlighted. Several plants and chemical compounds obtained from them show potential in relieving and mitigating adverse effects caused by cancer treatments.

In the present monograph, it is intended to verify the usefulness, safety and efficacy of certain compounds, taking into account the clinical trials already carried out.

However, the tests are limited in number, which suggests that more and better viable clinical trials are needed to be performed.

Keywords: Oncology, treatment, side effects, mitigation, Cannabis, Aloe vera, ginger, curcumin, resveratrol, flavonoids

I. Introdução

A oncologia é o ramo da ciência que estuda tumores. Etimologicamente, a palavra provém da junção dos termos gregos: “*onkos*”, que significa massa, volume, tumor; e “*logia*”, que significa estudo. O vocábulo “cancro” é comumente usado para definir uma doença oncológica. Esta palavra usa-se para designar uma panóplia de doenças que têm como denominador comum o desenvolvimento e crescimento anormal das células. Este desenvolvimento pode ser determinado por vários mecanismos que tem por base uma anomalia no DNA (Koeffler, McCormick e Denny, 1991).

A doença oncológica trata-se duma epidemia dos tempos modernos. Segundo dados do Observatório Global de Cancro de 2018 (Globocan, 2018), registaram-se 58199 novos casos de cancro em Portugal, com um número total de mortos cerca de 29000. O facto da população do nosso país estar cada vez mais envelhecida, segunda dados da PORDATA (PORDATA, 2021), contribui para este crescimento, uma vez que o envelhecimento populacional é o maior fator de risco.

Apesar da taxa de sobrevivência, mundialmente, ter subido, ao longo dos anos (Globocan, 2018), as terapêuticas convencionais existentes demonstram, ainda, algumas limitações. Nestas, incluímos os possíveis efeitos colaterais significativos, que podem comprometer a qualidade de vida dos doentes.

A Fitoterapia baseia-se no estudo das plantas com potencialidades medicinais e o uso das mesmas na terapêutica de diversas doenças. A palavra provém etimologicamente da junção dos termos gregos “*therapeia*” e “*phyton*”, que significam “tratamento” e “vegetal”, respetivamente; ou seja, “terapia pelas plantas”.

Apesar de constar relatos que a esta já utilizada desde os primórdios da humanidade, cerca de 8500 A.C., apenas foi referida literariamente em 1913, pelo médico francês Henri Leclerc, que usou o termo pela primeira vez nos livros “*Précis de Phytothérapie*”. Na fitoterapia moderna verificam-se numerosos ensaios e estudos farmacológicos para certificar a qualidade e segurança da mesma, distanciando-se da conceção tradicional pré-estabelecida.

Existem vários exemplos, com eficácia comprovada, de preparações fitoterápicas em uso. Formulações derivadas das folhas de *Ginkgo biloba* L. para distúrbios menores do sistema nervoso central ou das partes aéreas, e raízes de *Echinacea angustifolia* DC. para o tratamento e prevenção da constipação comum e outras doenças respiratórias, são alguns dos exemplos mais notáveis.

Deste modo, referente ao t3pico dos efeitos adversos ocorrentes de tratamentos oncol3gicos, os fitoterap3uticos e compostos extra3idos de plantas apresentam valor de os suavizar e, tomando assim, relev3ncia para o al3vio dos mesmos. Conseq3entemente, pretendemos analisar o potencial destes, avaliando a sua efic3cia, seguran3a e qualidade para o efeito.

2. O cancro e os tratamentos oncol3gicos

No cancro, ocorre um crescimento e multiplic3o3o anormal e descontrolada das c3lulas, podendo-se espalhar para outros locais do corpo: a met3stase. Este processo pode surgir em virtualmente todas as c3lulas do corpo, que 3 constitu3do por, aproximadamente, 3 trilh3es de c3lulas.

Num ciclo de vida normal, a c3lula saud3vel quando envelhece ou sofre algum dano, morre e outra, posteriormente, toma o seu lugar. Quando este decurso natural 3 comprometido, d3-se um crescimento e multiplic3o3o descontrolada de c3lulas danificadas. Assim, forma-se uma por3o3o de tecido, que chamamos de “tumor”. Estes est3o subdivididos em dois grupos: os benignos, que s3o tumores localizadas e bem definidos, sem a capacidade de invadir outros tecidos; os malignos, mais conhecidos por cancro, que se trata de tumores com capacidade de as c3lulas se deslocarem para outros locais do corpo (por vezes at3 distantes) e criar novo processo oncol3gico.

Existem diferen3as significativas entre uma c3lula saud3vel e uma c3lula cancerosa, tais como: a aus3ncia de resposta a sinais inibidores de crescimento ou de morte celular programada (apoptose), a capacidade de invas3o3o de outros tecidos / 3rg3os, a depend3ncia de outro tipo de nutrientes, etc.

O cancro 3 uma doen3a gen3tica que pode ocorrer devido a fatores como: a erros de na replica3o3o das c3lulas, altera3o3es e danos no DNA (causadas normalmente por fatores nocivos, sejam estes ambientais ou qu3micos) ou por passagem heredit3ria. Normalmente o sistema imunit3rio tem a capacidade de identificar e eliminar estas c3lulas defeituosas, no entanto, 3 medida que envelhecemos, o corpo vai perdendo gradualmente esta capacidade, sendo que o avan3ar da idade 3 um fator de risco.

Atualmente existem bastantes opções de tratamentos oncológicos, sendo que duas se destacam como sendo mais convencionais e, universalmente, mais adotadas: a quimioterapia e a radioterapia.

A quimioterapia consiste na administração de fármacos com capacidade de parar ou retardar o crescimento das células cancerígenas. A quimioterapia tem a capacidade de circular por toda a corrente sanguínea, e, assim, chegar a praticamente todos os lugares do corpo. Existem mais de 100 moléculas diferentes nesta terapêutica, o que estabelece que medicamentos usados nos tratamentos não são sempre os mesmos, podendo estes variar consoante a localização do tumor e o estado de avanço do mesmo. Assim, a quimioterapia é personalizada para cada situação e cada utente. O fundamento subjacente a este tratamento é a interrupção do processo de divisão celular. Como as células cancerígenas têm a capacidade de divisão muito mais célere e frequente, é espectável que a terapêutica atinja com maior relevância estas células, tanto seja por mecanismo de ataque ao centro de controle da divisão celular como por inibição dos processos químicos que induzem esta divisão. No entanto, ao alvejar a divisão celular, quase inevitavelmente irá sortir efeito em células saudáveis, surgindo, assim, as reações adversas. (*Chemotherapy | Cancer in general | Cancer Research UK*, [s.d.]

A radioterapia é o tratamento oncológico que usa altas doses de radiações com o objetivo de matar ou reduzir o tumor. As altas doses utilizadas têm o propósito de danificar o DNA das células cancerígenas e induzir, assim, a sua destruição. Contudo, o efeito não é imediato, levando semanas ou meses até esta indução. Assim, é comum as células cancerígenas demorem algum tempo a morrer, o que pode ocorrer, em certos casos, meses após o término do tratamento. No entanto, a radiação não tem a capacidade de apenas matar e desacelerar o desenvolvimento das células tumorais, pelo que as células saudáveis circundantes também sofrem grave dano, que, conseqüentemente, resulta em efeitos adversos. Tal como a quimioterapia, a radioterapia muda dependendo do tipo e da localização do tumor. Assim, as reações indesejadas variam consoante o local onde a radiação é direcionada. (*Comprehensive Cancer Information - NCI*, [s.d.]).

2.1 Principais efeitos adversos dos tratamentos

Tal como referido anteriormente, os tratamentos oncológicos tradicionais têm, infelizmente, efeitos secundários associados. Apesar de ter havido um decréscimo gradual da ocorrência dos mesmos, ao longo dos anos, ainda se observam reações bastante nefastas.

Referente à quimioterapia, os efeitos secundários diferem um pouco de doente para doente, dependendo essencialmente do tipo de medicação que é administrado. No entanto, mesmo em situações cuja medicação seja igual, estas reações podem divergir de pessoa para pessoa. A quimioterapia ao alvejar as células cancerígenas, com o intuito de parar a divisão celular anormal e desregulada, ocasionalmente atinge células saudáveis, que são danificadas. Nestas células estão incluídos diversos tipos como: células sanguíneas, da boca, do sistema digestivo e folículos pilosos, *et cetera*. A fadiga é o principal efeito adverso sentido pelos doentes. A alopecia também é frequentemente descrita, embora este efeito consiga ser previsto consoante a medicação administrada. Distúrbios gastrointestinais são igualmente reportados, como náuseas e enjoos, diarreias ou prisão de ventre. Doenças sanguíneas também são relatadas, uma vez que a medula óssea pode ser afetada durante a quimioterapia e, assim, o processo de formação de novas células sanguíneas ficar comprometido, o que pode proporcionar um diminuto número destas. De igual forma, pode acontecer, ocasionalmente, danos no sistema nervoso, que leva a formigueiros, neuropatias, dormências, sensação de músculos mais enfraquecidos e perdas de equilíbrio, efeitos que podem ser sentidos longos períodos após o término dos tratamentos. (*Side Effects of Chemotherapy | Cancer.Net, [s.d.]*)

Na radioterapia, os efeitos adversos estão intimamente associados ao local onde a irradiação é efetuada. Como o propósito da radioterapia é a destruição de células cancerígenas induzindo dano nuclear, as células circundantes também têm o potencial de ser afetadas. Assim, o principal efeito secundário observado são as alterações na pele, comum a qualquer localização de tratamento. Queimaduras, fotossensibilidade, descamações, pele seca, rigidez são as principais alterações sentidas e reportadas por doentes. A fadiga é, de igual forma à quimioterapia, frequentemente mencionada. Os restantes efeitos secundários descritos, estão intimamente correlacionados com o local onde o tratamento está a ser administrados, com por exemplo: perda de cabelo, boca seca e dificuldade na deglutição, quando o tratamento é na cabeça e pescoço; falta de ar e dormência peitoral, associada a tratamentos aos pulmões ou costas; ou perda de apetite, náuseas e vômitos, associados a tratamentos no sistema digestivo. (*Side Effects of Chemotherapy | Cancer.Net, [s.d.]*)

Atualmente, ainda não se consegue prevenir ou atenuar eficazmente estas reações adversas. Esforços têm sido realizados neste sentido pela comunidade científica, o que se verifica com um menor número de efeitos observados. No entanto, ainda há uma grande margem de progressão. Assim, a fitoterapia toma destaque, uma vez que demonstra teórico interesse neste quadro.

3. A Fitoterapia na atenuação de efeitos adversos

3.1. Plantas medicinais

3.1.1. *Cannabis* spp

Cannabis ou marijuana é o termo generalista para descrever plantas do género *Cannabis* e as suas preparações bioativas.

A utilização de *Cannabis* encerra uma longa e detalhada história. A origem do seu uso provém da Ásia central ou no oeste da China. A suposta função curativa da mesma é reportada há milénios. O primeiro documento onde esta é referenciada remonta a 2800 A.C., quando o imperador Shen Nung (considerado o pai da medicina chinesa) a inclui na sua farmacopeia. As propriedades terapêuticas desta planta são mencionadas nos textos antigos de diversos povos como os hindus, gregos e romanos. Nestes registos sugere-se o uso de *cannabis* no tratamento de uma vasta gama de diferentes condições, como artrite, depressão, inflamação, dor, falta de apetite e asma.

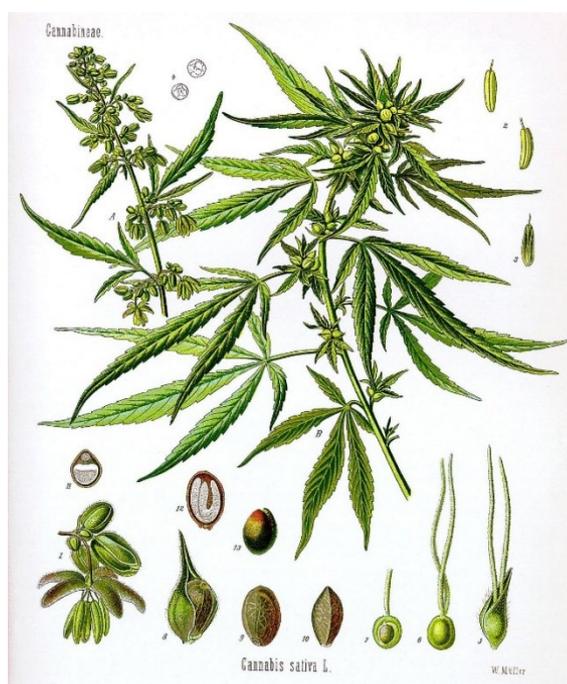


Fig. 1 - *Cannabis sativa* L. (Retirado de Brandt et al., 1887)

Sabe-se hoje que a planta de *Cannabis* contém mais de 400 metabolitos identificados, no entanto, dois apresentam maior bioatividade: delta9-tetrahidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD). A concentração destes compostos depende do tipo do cultivar e das condições a que a mesma é sujeita.

O corpo humano tem a capacidade de produção de endocanabinoides, que são bioativos lípidos, maioritariamente derivados do ácido araquidónico. Estes ligam-se principalmente aos recetores CB1 e CB2, os quais estão presentes, praticamente, em todo o cérebro e sistema nervoso periférico. A ligação destes canabinoides aos recetores, leva à ativação da proteína G, que afeta várias funções celulares. Além disso, muito dos metabolitos dos endocanabinóides ativam vários outros recetores envolvidos na inflamação, assumindo, assim, destaque como reguladores do processo inflamatório. Deste modo, os fitocanabinoides (canabinoides presentes na planta) conquistam interesse para o uso medicinal, uma vez que têm elevada afinidade para os recetores CB1 e CB2. O THC, sendo o principal metabolito da planta (Hillig; Mahlberg, 2004), liga-se diretamente a estes recetores. Já o CBD não apresenta tanta afinidade, no entanto, bloqueia a ligação à proteína que transporta os endocanabinóides para serem hidrolisados, prolongando, assim, a ativação do recetor CB1. Detém, também, a capacidade de modular outros recetores, como o recetor de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT1A) ou o recetor γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR- γ). Acredita-se que o CBD tenha maior valor terapêutico comparativamente ao THC, devido a não possuir efeitos psicotrópicos. Deste modo, identificamos o uso de cannabis como uma abordagem promissora para a gestão da sintomatologia referente a contextos oncológicos e seus tratamentos, que associamos à bioatividade multifacetada que manifesta em diversos tecidos.

A náusea e os vômitos são alguns dos principais efeitos secundários induzidos pela quimioterapia. De facto, reporta-se que 40 – 70 % dos pacientes experienciem náusea durante tratamentos oncológicos de quimioterapia moderada a altamente emetogénica (Escobar *et al.*, 2015). O mecanismo pelo qual ocorre este efeito colateral é conhecido: os agentes quimioterápicos estimulam a libertação excessiva de serotonina, esta liga-se aos recetores 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT3) no nervo vago próximo aferente, que, por sua vez, envia informações ao cérebro relativas ao excesso químico presente e, assim, promove diretamente o vômito (Janelins *et al.*, 2013). Acredita-se que o CBD pode atuar tanto como modulador do recetor 5-HT3, como um agonista dos 5-HT1A, o que acaba por reduzir a quantidade de serotonina, diminuindo assim, potencialmente, as náuseas e vômitos (Yang *et al.*, 2010). De facto, os principais antiméticos usados no cancro são os antagonistas 5-HT3. Adicionalmente, evidências pré-clínicas, com testes em animais, sugerem que o sistema endocanabinóide desempenha papel na regulação de náuseas e vômitos. Num ensaio realizado com murganhos, comprovou-se que o THC reduziu os efeitos eméticos de terapêutica com cisplatina. Efetivamente, vários pacientes alegam que a cannabis reduz sintomas de enjoos; no entanto,

existem poucos ensaios clínicos que sustentam esta hipótese. O exemplo mais marcante recai na experiência, efetuada no século 21, onde Duran e colaboradores (2010) recrutaram 16 pacientes oncológicos que sofriam náuseas ou vômitos induzidos por quimioterapia, apesar de estarem sob efeito de medicação padrão. Estes pacientes foram aleatoriamente selecionados: um grupo administrava um spray oral contendo THC e CBD; o outro um composto placebo. Concluiu-se que, o grupo de tratamento com cannabis, experienciou menos náuseas e vômitos do que aqueles sujeitos ao medicamento placebo (Duran *et al.*, 2010). Porém, a maioria dos estudos realizados remonta às décadas de setenta e oitenta, sendo que a cannabis não foi comparada aos regimes antieméticos modernos. Logo, não podemos considerá-la vantajosa em relação às terapêuticas atuais.

A perda de apetite também faz parte da sintomatologia associada a efeitos secundários de tratamentos oncológicos. Esta perda tem potencial de se tornar perigosa se houver uma perda de massa significativa associada. Adicionalmente, a radioterapia em doentes de tumores localizados na cabeça ou pescoço pode provocar distorção de sabores e alterações da mucosa, o que pode justificar, ainda mais, a perda de apetite. É sabido que os endocanabinoides têm função na regularização de apetite, através de várias vias bioquímicas no cérebro, destacando-se, por conseguinte, a cannabis como possível adjuvante neste problema. No entanto, a maior parte da pesquisa de fitocanabinoides como estimulante alimentar foi realizada em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), que muitas vezes sofrem de perda de peso e apetite. Conclui-se, então, que a principal limitação desta utilização está associada à falta de estudos focados em doentes oncológicos, da eficácia e segurança da utilização da mesma.

Outro grande problema que os doentes sofrem é a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (CIPN). Esta síndrome é causada pela deterioração de sistema nervoso periférico resultante da ação de diversos de agentes quimioterápicos incluindo: os compostos de platina, os taxanos, os vinca-alcalóides, a talidomida e o bortezomib. A CIPN costuma estar associada às terminações nervosas das mãos e dos pés, e tem como sintomas principais a discriminação sensorial anormal, vibração, variações de temperatura e dor (Fehrenbacher, 2015). O próprio mecanismo de ação e solução deste flagelo é ainda desconhecido pela comunidade científica, o que torna a atuação destes sintomas um desafio. A cannabis surge como possível solução devido à afinidade que demonstra nos recetores CB1/CB2. Num estudo (Pascual *et al.*, 2005), um composto agonista CB1/CB2 reduziu a hiperalgesia térmica induzida por paclitaxel e a alodinia em ratos. Este efeito foi, posteriormente, revertido pelo uso de um antagonista CB1, sugerindo, assim, significado clínico dos recetores CB1 e CB2 na neuropatia. Vários estudos controlados por placebos sugerem que a cannabis tem um papel no alívio da sintomatologia

associada à neuropatia. No entanto, tal como no caso da perda de apetite, não há estudos efetuados em doentes de quimioterapia, apenas em paciente com HIV, trauma/cirurgia ou diabetes, que relatam uma melhoria em relação ao placebo. Concluimos que a CIPN é uma síndrome com tratamento difícil e complexo e, atualmente, o uso de cannabis como composto benéfico não está comprovado, precisando assim de mais estudos elucidativos para o uso seguro e eficaz nesta problemática.

Apesar de a cannabis ser normalmente bem tolerada pelos pacientes, tem alguns efeitos secundários importantes. O THC, composto psicoativo, é associado a paranoia e ataques de pânico, principalmente observados em utilizadores pela primeira vez e doses elevadas (Hall; Solowij, 1998). Também está associado a perdas cognitivas, como a perda de memória e atenção. Por outro lado, o CBD apesar de não ter efeitos adversos a nível neurológico, está relacionado com casos de diarreia e sonolência. Alergias também já foram reportadas com efeitos variados como rinite, conjuntivite e asma quando vaporizada ou inalada, dermatite e urticaria em contacto direto com a pele e sua ingestão pode levar a anafilaxia (Decuyper *et al.*, 2017). A longo prazo também apresenta diversas reações colaterais como deficiências no trato respiratório ou problemas cardiovasculares.

Em suma, a pesquisa já realizada parece demonstrar os benefícios diversos que a cannabis tem sobre os doentes oncológicos e a gestão de adversidades resultantes de tratamentos variados. No entanto, ainda não existem dados disponíveis no sentido de padronizar o tratamento, dose ou sistema de entrega ideal. Assim, é necessário e fundamental haver uma pesquisa mais aprofundada e justificada, no sentido de evidenciar as propriedades da cannabis. De modo preferencial, estes estudos deveriam ser realizados com a maior brevidade possível, pois a cannabis apresenta potencial para assumir rapidamente um grande papel na medicina na próxima década.

3.1.2. *Aloe vera* (L.) Burm.f.

Aloe vera (L.) Burm.f. é uma espécie de planta suculenta da família *Asphodelaceae*. Trata-se de um fitoterapêutico natural, frequentemente usado em áreas como a cosmética. Esta planta é reconhecida há séculos devidos às supostas propriedades medicinais e cuidadoras da pele. O nome deriva da palavra árabe “*Alloeh*” que significa “substância amarga brilhante”, enquanto “*vera*” que em latim significa “verdadeiro”. A planta tem sido usada durante milénios por vários povos: na Grécia antiga, era considerada panaceia universal; no Egipto, Cleópatra usava-a como parte do seu regime regular de beleza. O primeiro registo surgiu por

Dioscorides, no famoso tratado “De Materia Medica”. Só na década de 30 é que foi demonstrada oficialmente a sua eficácia, quando foi usada com sucesso na dermatite por radiação grave crónica.



Fig. 2 – Imagem da espécie *Aloe vera* (L.) Burm. F.
(Retirado de TONY PERNAS, USDI National Park Service).

Atualmente, a *Aloe vera* é normalmente usada no tratamento de queimaduras devido a propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas (Surjushe, Vasani e Saple, 2008). O mecanismo de ação desta planta não é totalmente conhecido, mas acredita-se que está envolvido na inibição da cicloxigenase. As propriedades anti-inflamatórias poderão estar associadas a esta inibição. A *Aloe vera* também parece desempenhar papel na agregação de leucócitos e plaquetas, provocando assim uma diminuição da vasoconstrição e contribuindo para a cicatrização de feridas (Heggie et al., 2002).

Muitas vezes os doentes oncológicos também são sujeitos a radioterapia que pode provocar reações secundárias associadas a queimaduras, prurido ou eritema. Deste modo, esta planta demonstra potencial no tratamento de reações secundárias da radioterapia.

Todavia, nos estudos desenvolvidos, não existe uniformidade quanto à utilidade desta planta. Efetivamente, foram realizados quatro estudos com doentes de cancro da mama sujeitos a terapêutica de radiação, dos quais os resultados apresentados não evidenciavam benefícios no controlo das adversidades criadas pela radiação. Por outro lado, um estudo mostrou que gel de *Aloe vera* usado com sabão neutro pode ser eficaz, especialmente com doses cumulativas de radiação (Farrugia et al., 2019) e outro revelou que a planta pode reduzir a dermatite induzida por radiação quando usado profilaticamente (Haddad et al., 2013). Estes estudos têm todos um denominador em comum: uma pequena amostra de doentes. Para

estudos futuros, uma maior amostragem seria requerida, para, desta forma, comprovar a eficácia, ou falta dela, da *Aloe vera*. Outra falha significativa depreende-se pelo facto destes estudos não especificarem a melhor forma de administração nem a quantidade ideal a usar, dados que seriam de acrescida importância para uma possível comercialização desta planta como prática recorrente.

Sumariamente, com base nos estudos publicados até ao momento, a literatura divide-se quanto à eficácia de *Aloe vera* no alívio de efeitos colaterais da radiação, não havendo, portanto, concordância dos resultados.

3.1.3. *Zingiber officinale* Roscoe

Zingiber officinale Roscoe é o nome científico do gengibre, uma planta da família *Zingiberaceae* originária da ilha de Java, Índia e China. O botânico William Roscoe nomeou a planta, numa publicação de 1807. A parte da planta mais “reconhecida” e consumida é o rizoma, que apresenta uma tonalidade castanha por fora e um amarelo âmbar no interior.



Fig. 3 - *Zingiber officinale* Roscoe (Retirado de Brandt et al., 1887)

Tradicionalmente, o rizoma do gengibre, para além do uso comum como condimento alimentar, tem sido associado como agente curativo por séculos. O chá de gengibre, feito com porções fervidas do rizoma fresco é usado no tratamento contra gripes, tosses e constipações. No Japão, massagens com óleo de gengibre são tratamentos tradicionais famosos para problemas de coluna e articulações. Na medicina tradicional chinesa, esta raiz é chamada de

“Gan Jiang” e é usada contra a perda de apetite, membros frios, diarreia, vômitos e dor abdominal, aquece os pulmões e transforma as secreções. Nesta medicina alternativa, também é usada contra a difusão erétil, devido à sua conhecida ação na circulação sanguínea. De facto, uma pesquisa da Unicamp realizada em coelhos, comprovou estes efeitos. Na medicina Ayurvédica, o *Zingiber officinale* era conhecido como “medicamento universal”. (Jahan *et al.*, 2021)

Quimicamente falando, o gengibre tem diversos componentes variados na sua composição. Entre eles: shogaols, gingerol e zingerone, que são biologicamente ativos e muitos dos efeitos farmacológicos relatados devem-se a estes (Baliga *et al.*, 2011).

Tal como já foi referido anteriormente nesta monografia, náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (CINV) são dos efeitos secundários de tratamentos oncológicos mais descritos e recorrentes. O gengibre apresenta atividade antiemética, que pode ser utilizada e explorada para a prevenção deste impacto negativo. Efetivamente, resultados de estudos, tanto *in vitro* como em animais, sugerem que o gengibre exerça efeitos antagonistas de 5-HT₃, que é o principal alvo foco na terapêutica de combate à CINV. O primeiro ensaio surge em 1989, quando demonstrou que os 6-, 8- e 10-gingerols inibem contrações induzidas por 5-HT₃ em porquinhos-da-índia (Yamahara *et al.*, 1989). No entanto, anos mais tarde, Abdel-Aziz e colaboradores (2006) provam que o estudo tem limitações severas. Segundo estes autores, no ensaio anteriormente referido é utilizada a serotonina com o objetivo de induzir as contrações, e não um agonista seletivo para os recetores 5-HT₃. Assim, existe a possibilidade do gengibre tenha inibido as contrações por outros recetores sensíveis à serotonina, fazendo com que o mecanismo de ação seja pouco claro. (Abdel-Aziz *et al.*, 2006) Com o objetivo de tentar provar a eficácia nos recetores 5-HT₃, efetuou-se um estudo decorrente onde se utilizou um agonista seletivo para induzir contrações no íleo isolado de rato. Os resultados indicaram que fitoquímicos presentes no gengibre inibiram significativamente as contrações induzidas por este agonista (Abdel-Aziz *et al.*, 2006).

Outros estudos, realizados tanto em animais como em humanos, sugerem que o gengibre também modula a taxa de esvaziamento gástrico e motilidade gastrointestinal. Todavia, nenhum dos estudos efetuados recai sobre doentes submetidos a quimioterapia e, assim, a aplicabilidade dos resultados encontra-se comprometida.

O stress oxidativo tem sido de igual forma associado à CINV. Acredita-se que um dos processos iniciais da CINV, passa pela criação de radicais livres devido aos agentes quimioterápicos, que, por sua vez, leva à libertação de neurotransmissores provenientes das células enterocromafins. O conhecimento dos potencialidades da planta levou a que fosse

estudado o efeito antioxidante do gengibre, ao qual se identificou que os seus constituintes isolados do rizoma demonstram eficácia (Masuda *et al.*, 2004). No entanto, não há ensaios clínicos em humanos claros ou mesmo estudos em animais que demonstrem que os extratos de gengibre podem modular o CINV por meio de um efeito antioxidante.

Em suma, podemos concluir que o gengibre apresenta uma ampla gama de compostos com potencial elevado na prevenção deste efeito nocivo, tendo capacidade, na teoria, de atuar por diversos mecanismos. No entanto, a literatura referente a CINV é bastante ambígua, apesar dos resultados favoráveis apresentados na generalidade. Conclui-se que, semelhantemente às restantes plantas e fitoquímicos apresentados nesta monografia, são necessários estudos e ensaios viáveis que corroborem os benefícios desta planta para o efeito em causa, pois os ensaios já realizados demonstram-se deveras promissores.

3.2. Compostos bioativos derivados de plantas medicinais

3.2.1. Curcumina

Curcuma longa L. é o nome científico do açafrão-das-índias, uma planta pertencente à família *Zingiberaceae* com a capacidade de produzir variados compostos, incluindo flavonoides, alcalóides, taninos e ácidos fenólicos. Destes últimos, destaca-se o polifenol hidrofóbico denominado curcumina. Este metabolito já é utilizado em diversos quadros clínicos como distúrbios inflamatórios, síndrome metabólica, doenças hepáticas ou neurodegenerativas, mas é na oncologia que toma principal destaque.

No sentido de atenuação de efeitos secundários da quimioterapia, descobriu-se que a curcumina tem a capacidade de inibir alguns destes efeitos. Estudos recentes demonstram que o uso concomitante de cisplatina (um agente antineoplásico comumente utilizado) com curcumina, baixa consideravelmente a ocorrência de efeitos colaterais. Este facto é explicado pelo aumento dos níveis de superóxido dismutase (SOD), uma enzima responsável pela hepatoproteção (Choudhari *et al.*, 2019). Também demonstra-se eficaz na diminuição da nefrotoxicidade, principalmente através da regulação negativa da expressão de creatinina, num estudo realizado em murganhos (Kumar *et al.*, 2017). De igual modo, em células tratadas com doxorubicina, também se verifica com aumento de SOD juntamente com a inibição da expressão do marcador cardiotoxico SCK (Tan; Norhaizan, 2019). Num estudo realizado para avaliar o sistema de entrega da lectina da curcumina em 160 pacientes com tumores sólidos, a fim de avaliar a eficácia no alívio os efeitos secundários de drogas quimioterápicas, os

resultados revelam que a curcumina pode prevenir o aparecimento de efeitos colaterais relacionados com agentes citostáticos. Tal efeito é atribuído, principalmente, à capacidade da curcumina de regular negativamente as vias inflamatórias (Belcaro *et al.*, 2014).

No entanto, e apesar da curcumina se mostrar eficaz e segura, apresenta baixa solubilidade em água, baixo perfil farmacocinético e elevada instabilidade. Por essas razões, o seu potencial terapêutico ainda é objeto de estudo. Mesmo quando administrada em doses elevadas, demonstra biodisponibilidade baixa. Este facto deve-se ao composto dispor de uma baixa absorção pelo intestino delgado, extensa biotransformação de fase I e II e rápida eliminação pela vesícula biliar (Vareed *et al.*, 2008). A fim de superar a baixa absorção/biodisponibilidade da curcumina, foram postas em prática diferentes estratégias que visam aumentar a solubilidade da curcumina, melhorar seu perfil farmacocinético e aumentar a captação celular.

Em suma, apesar da curcumina demonstrar bastante potencial na capacidade de inibição de efeitos indesejáveis de terapêutica oncológica, ainda há um longo caminho a percorrer no sentido de expor a sua utilidade e biodisponibilidade. Para isto, são necessários mais e melhores ensaios, tanto *in vitro* como clínicos, para garantir a eficácia do mesmo.

3.2.2. Resveratrol

O resveratrol (RV) trata-se de um polifenol natural encontrado em algumas frutas e plantas comumente consumidas pelo ser humano, como amendoins, pistachios ou mirtilos. Este metabolito é produzido como mecanismo de defesa, uma vez que está associado à proteção da planta a deficiências físicas e dos ataques microbiológicos nocivos, que podem ser provocados por invasão bacteriana ou fúngica.

Este composto passou a ser profundamente investigado pelos seus benefícios após um estudo publicado em 1992 (Renaud; De Lorgeril, 1992) conhecido como o “Paradoxo Francês”. Tal estudo demonstrou que o consumo moderado de vinho tinto (rico em RV) está associado a efeitos protetores contra doenças coronarianas, sendo assim um caso clássico de hormese. Desde então, para além do efeito cardioprotetor, também tem sido explorado o seu efeito antienvhecimento e uso na oncologia.

RV pode ser bastante vantajoso como protetor nos tratamentos convencionais. Como tem um elevado poder antioxidante, poderá esta ser uma estratégia a explorar. Num estudo realizado em murganhos, o tratamento com resveratrol inibiu a ativação da sinalização NF- κ B

induzida por drogas quimioterápicas, onde atenua a produção de citocinas pró-inflamatórias e exerce efeitos preventivos contra o comprometimento cognitivo (Shi *et al.*, 2018). Também exibe um efeito radioprotetor dependente da antioxidação, que é sustentado por outro teste feito a murganhos, onde se verificou a redução da atividade mutagênica em células da medula óssea (Carsten *et al.*, 2008). O RV ainda tem a capacidade de estimular a produção de micronúcleos, provavelmente através da indução da expressão de enzimas desintoxicantes de fase II (Liu *et al.*, 2021).

Contudo, o uso de RV como forma farmacêutica é bastante limitado devido a vários problemas que enfrenta. Apresenta uma baixa biodisponibilidade: a ingestão oral de 25 mg, esta revelou-se extremamente baixa. Em ensaio, verificou-se que apenas vestígios (<5,0 ng/mL) de RV não metabolizado podem ser detetados no plasma. Apesar de mais de 70% do resveratrol ser absorvido pelo trato gastrointestinal, ele é, posteriormente, metabolizado por três vias metabólicas distintas, levando à sua biodisponibilidade muito baixa. A conjugação extremamente rápida no intestino ou fígado parece ser o fator limitante da taxa na determinação da biodisponibilidade (Walle *et al.*, 2004). No entanto, apesar de sua baixa biodisponibilidade, metabolismo e eliminação relativamente rápidos, o RV apresenta uma eficácia biológica considerável. Esta pode ser resultado da conversão em metabolitos sulfatados e glicuronídeos e/ou da ligação/desconexão às proteínas plasmáticas, sendo que são dois potenciais aspectos primários na entrega de RV no local do órgão alvo. (Boocock *et al.*, 2007).

Como já foi referido anteriormente, tais efeitos biológicos apoiados pelos dados tanto *in vivo* como *in vitro*, estão associados ao efeito hormético, onde baixas concentrações de RV estão associadas a efeitos benéficos, enquanto as altas geralmente têm um efeito tóxico. Justamente e apesar do relevante número de estudos que comprovam as propriedades benéficas e protetoras do resveratrol, não existem ensaios clínicos suficientes que relatem os seus efeitos nocivos, o que se torna uma adversidade significativa numa utilização regulada. Para além deste problema, a falta de definição concreta do mecanismo molecular de ação toma, de igual modo, destaque. Posto isto, exige-se uma urgência de avaliar e investigar melhor os resultados adversos desse composto, apesar dos prós documentados. De igual forma, requer-se uma uniformidade nos ensaios clínicos, a fim de definir seus mecanismos e, *a posteriori*, a utilização na terapêutica e possíveis estratégias para melhorar a biodisponibilidade e absorção do composto.

3.2.3. Flavonoides

Os flavonoides são fitoquímicos naturais que pertencem à classe dos compostos fenólicos. São encontrados em frutas, legumes, sementes, flores, etc. e exercem diversas funções destacando-se a proteção à radiação, a proteção contra microrganismos, ação antioxidante, inibição enzimática, entre outras. Atualmente, estão identificados mais de 4000 compostos desta classe, na natureza, e muitos destes são responsáveis pela coloração da planta.

Albert Szent-Györgyi foi galardoado com o Premio Nobel da Fisiologia ou Medicina em 1930, quando isolou uma substância proveniente das laranja, à qual nomeou “vitamina P”. Mais tarde, verificou-se que este composto era, na verdade, um flavonoide, a rutina. A partir deste momento, esta classe começou a ser cada vez mais estudada, progressivamente.

Os flavonoides são metabolitos secundários das plantas com origem na biossíntese a partir da via chiquimato e da via acetato (Beecher, 2003). Quimicamente, apresentam-se como três anéis fenólicos unidos. A síntese de flavonoides não ocorre no organismo humano, no entanto, apresentam uma série de propriedades farmacológicas que lhes permite atuar em diversos sistemas biológicos e, assim, favorecer a saúde humana.

Aquando da descoberta do potencial radioprotetor do mesmo, houve um interesse crescente nestes compostos e a utilidade que esta função poderia ter como adjuvante nas reações secundárias provocadas por radioterapia. Isoflavonas da soja, catequina de chá verde, ou quercetina da casca externa das cebolas são exemplos dos fitoquímicos mais estudados e que demonstram efeitos protetores contra os danos induzidos pela radiação.

A soja é uma leguminosa originária da China. Apesar de se mostrar muito nutritiva, devido à complexa composição, são as isoflavonas que tomam especial destaque para o efeito em causa. Num ensaio realizado em ratos, a administração oral de 50 mg/kg de peso corporal/dia de isoflavonas de soja diminuiu hemorragias, inflamações e fibroses causadas pela radioterapia (Hillman *et al.*, 2011). Noutro estudo, a administração de isoflavonas por 6 meses a doentes oncológicos de cancro da próstata, bexiga, reto ou tecidos eréteis sob tratamento de radioterapia, diminuiu a sintomatologia associada a efeitos adversos, mensurados pelo próprio doente, consoante a sua qualidade de vida. (Ahmad *et al.*, 2010)

Camellia sinensis (L.) Kuntze é a planta da qual é extraído o chá verde. Neste chá, não há fermentação das folhas durante o processamento, ao contrário do chá preto (proveniente da mesma espécie). É consumido há milénios, desde as civilizações ancestrais chinesa e japonesas. O chá verde é conhecido pelas suas propriedades terapêuticas e também

cosméticas. Entre vários químicos, é rico em catequina, um flavonoide. As catequinas tem um forte efeito antioxidante que pode ser útil para diferentes finalidades, como a radioproteção. A epigallocatequina-3-galato (EGCG), que é a principal catequina do chá verde, tem sido alvo de estudo para este efeito. Num ensaio já remoto, foi relatado um alívio dos sintomas da dermatite com EGCG, causada por radiação após o tratamento no cancro da mama (Ward, 1995). Num estudo mais recente, as doses crescentes de EGCG numa aplicação tópica, diminuíram de forma gradual sintomas adversos relacionados com radioterápica como dor, comichão e sensibilidade (Zhao *et al.*, 2016). Estes efeitos radioprotetores da EGCG podem ser atribuídos à ação de combate aos radicais livres, estabelecendo ligações, reparado danos por estes causados e tendo capacidade de intercalar com o DNA (Richi, Kale e Tiku, 2012).

A quercetina é um flavonoide encontrado numa panóplia de frutas e vegetais, como brócolos, limão, maçã e, com especial destaque, na casca exterior da cebola. Este fitoquímico tem a capacidade de inibição de fibrose cutânea induzida por radiação, que é pode ser uma consequência tardia da mesma. Num estudo efetuado em murganhos, radiação feita com quercetina reduziu a sintomatologia associada a fibroses em pele exposta a radiações (Horton *et al.*, 2013). De facto, este fitoquímico apresenta atividade anti-inflamatória e preventiva do stress oxidativo, como vários estudos indicam (Rotelli *et al.*, 2003). No entanto, demonstrou-se num ensaio efetuado que a gravidade da dermatite induzida por radiação, não foi influenciada pelo uso de quercetina (Horton *et al.*, 2013).

Concluimos que apesar da evolução notória do tratamento por radiação, este ainda demonstra uma elevada taxa de efeitos secundários associados. Atualmente, o único químico radioprotetor disponível com capacidade de combater estas reações adversas é amifostina, no entanto, este fármaco apresenta efeitos colaterais associados com náuseas ou, até mesmo, hipotonia (Szejka, Kołodziejczyk-Czepas e Żbikowska, 2016). Assim, o potencial dos flavonoides como fitoquímicos com capacidades radioprotetoras sobressaem, uma vez que apresentam alguns estudos que corroboram tal teoria. É necessário, então, efetuar mais testes para validar esta capacidade intrínseca e explorar estratégias que possam traduzir estes testes experimentais em cenário clínico.

4. Conclusão

O cancro continua a ser um flagelo dos tempos modernos. A taxa de novas ocorrências de processos oncológicos por ano mantem-se significativamente alta. Apesar de se verificar uma melhoria crescente, ao longo dos anos, da eficácia dos tratamentos oncológicos convencionais, estes apresentam efeitos nocivos consideráveis, que comprometem a qualidade de vida do doente sob terapia. Dentre estes efeitos consideramos: náuseas, neuropatias, queimaduras, dermatites, entre outras.

Atualmente, existem químicos que atuam como protetores destas reações secundárias, no entanto, tais fármacos também apresentam, por si só, efeitos secundários. Assim, a utilização dos mesmos acaba por ser algo de paradoxal.

Neste contexto, o potencial fitoterapêutico e dos fitoquímicos ganha especial destaque. Podemos verificar ao longo desta revisão que as plantas e compostos mencionados são, de facto, seguros, sendo praticamente inócuos e bem tolerados pelo organismo humano. Verificamos, de igual modo, que existem fundamentos teóricos que apoiam a utilização destes produtos para o efeito desejado. No entanto, estes fundamentos são suportados por poucos ensaios clínicos, sendo estes maioritariamente *in vitro* ou em animais. Adicionalmente, em certos estudos realizados existe ainda uma ambiguidade de resultados obtidos, o que cria uma maior entropia.

Em suma, os fitoterapêuticos e fitoquímicos manifestam alto potencial no alívio da sintomatologia associada a estas reações adversas que pode ser verificada por alguns estudos e ensaios já desenvolvidos. No entanto, ainda há um longo caminho a percorrer para estes produtos serem pratica padrão no contexto oncológico. É necessário um maior investimento em mais e melhores ensaios clínicos, no sentido de provar a segurança e eficácia e, posteriormente, explorar métodos e meios para a correta e desejável administração em contexto clínico.

5. Bibliografia

- ABDEL-AZIZ, Heba *et al.* - Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. **European journal of pharmacology**. Netherlands. . ISSN 0014-2999 (Print). 530:1–2 (2006) 136–143. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.049.
- AHMAD, Iftekhhar U. *et al.* - Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer. **Nutrition and cancer**. . ISSN 1532-7914 (Electronic). 62:7 (2010) 996–1000. doi: 10.1080/01635581.2010.509839.
- BALIGA, Manjeshwar Shrinath *et al.* - Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. **Critical reviews in food science and nutrition**. United States. . ISSN 1549-7852 (Electronic). 51:6 (2011) 499–523. doi: 10.1080/10408391003698669.
- BEECHER, Gary R. - Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. **The Journal of nutrition**. United States. . ISSN 0022-3166 (Print). 133:10 (2003) 3248S-3254S. doi: 10.1093/jn/133.10.3248S.
- BELCARO, Gianni *et al.* - A controlled study of a lecithinized delivery system of curcumin (Meriva®) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. **Phytotherapy research : PTR**. England. . ISSN 1099-1573 (Electronic). 28:3 (2014) 444–450. doi: 10.1002/ptr.5014.
- BOOCOCK, David J. *et al.* - Quantitation of trans-resveratrol and detection of its metabolites in human plasma and urine by high performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**. . ISSN 15700232. 848:2 (2007) 182–187. doi: 10.1016/j.jchromb.2006.10.017.
- BRANDT, Wilhelm *et al.* - **Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte : Atlas zur Pharmacopoea germanica, austriaca, belgica, danica, helvetica, hungarica, rossica, suecica, Neerlandica, British pharmacopoeia, zum Codex medicamentarius, s** [Em linha]. Gera-Untermhaus: Fr. Eugen Köhler, 1887 Disponível em WWW:<URL:<https://www.biodiversitylibrary.org/item/10836>>.
- CARSTEN, Ronald E. *et al.* - Resveratrol reduces radiation-induced chromosome aberration frequencies in mouse bone marrow cells. **Radiation research**. . ISSN 0033-7587 (Print). 169:6 (2008) 633–638. doi: 10.1667/RR1190.1.
- Chemotherapy | Cancer in general | Cancer Research UK** - [Em linha] [Consult. 8 ago.

2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/chemotherapy>.

CHOUHDARI, Amit S. *et al.* - Phytochemicals in Cancer Treatment: From Preclinical Studies to Clinical Practice. **Frontiers in pharmacology**. . ISSN 1663-9812 (Print). 10:2019) 1614. doi: 10.3389/fphar.2019.01614.

Comprehensive Cancer Information - NCI - [Em linha] [Consult. 11 jul. 2022]. Disponível em WWW:<URL:https://www.cancer.gov/>.

DECUYPER, I. I. *et al.* - Cannabis sativa allergy: looking through the fog. **Allergy**. Denmark. . ISSN 1398-9995 (Electronic). 72:2 (2017) 201–206. doi: 10.1111/all.13043.

DURAN, Marta *et al.* - Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. **British journal of clinical pharmacology**. . ISSN 1365-2125 (Electronic). 70:5 (2010) 656–663. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x.

ESCOBAR, Yolanda *et al.* - Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**. . ISSN 1433-7339 (Electronic). 23:9 (2015) 2833–2840. doi: 10.1007/s00520-015-2809-3.

FARRUGIA, Carrie-Jo E. *et al.* - The use of aloe vera in cancer radiation: An updated comprehensive review. **Complementary therapies in clinical practice**. England. . ISSN 1873-6947 (Electronic). 35:2019) 126–130. doi: 10.1016/j.ctcp.2019.01.013.

FEHRENBACHER, Jill C. - Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Progress in molecular biology and translational science**. Netherlands. . ISSN 1878-0814 (Electronic). 131:2015) 471–508. doi: 10.1016/bs.pmbts.2014.12.002.

HADDAD, P. *et al.* - Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. **Current oncology (Toronto, Ont.)**. . ISSN 1198-0052 (Print). 20:4 (2013) e345-8. doi: 10.3747/co.20.1356.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. - Adverse effects of cannabis. **Lancet (London, England)**. England. . ISSN 0140-6736 (Print). 352:9140 (1998) 1611–1616. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05021-1.

HEGGIE, Sue *et al.* - A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. **Cancer nursing**. Queensland Radium Institute, Division of Oncology,

- Royal Brisbane Hospital, Australia. Pauline_Rose@health.qld.gov.au. . ISSN 0162-220X. 25:6 (2002) 442–451. doi: 10.1097/00002820-200212000-00007.
- HILLIG, Karl W.; MAHLBERG, Paul G. - A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). **American journal of botany**. United States. . ISSN 0002-9122 (Print). 91:6 (2004) 966–975. doi: 10.3732/ajb.91.6.966.
- HILLMAN, Gilda G. *et al.* - Soy isoflavones radiosensitize lung cancer while mitigating normal tissue injury. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**. . ISSN 1879-0887 (Electronic). 101:2 (2011) 329–336. doi: 10.1016/j.radonc.2011.10.020.
- HORTON, Jason A. *et al.* - Quercetin inhibits radiation-induced skin fibrosis. **Radiation research**. . ISSN 1938-5404 (Electronic). 180:2 (2013) 205–215. doi: 10.1667/RR3237.1.
- Imagem da espécie *Aloe vera* (L.) Burm. F.** Tony Pernas, USDI National Park Service. [Consultado a 02 set. 2022]. Disponível em: <https://bugwoodcloud.org/images/384x256/5280014.jpg>
- JAHAN, Rownak *et al.* - *Zingiber officinale* : Ayurvedic Uses of the Plant and In Silico Binding Studies of Selected Phytochemicals With Mpro of SARS-CoV-2. **Natural Product Communications**. . ISSN 1934-578X. 16:10 (2021) 1934578X2110317. doi: 10.1177/1934578X211031766.
- JANELSINS, Michelle C. *et al.* - Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. **Expert opinion on pharmacotherapy**. . ISSN 1744-7666 (Electronic). 14:6 (2013) 757–766. doi: 10.1517/14656566.2013.776541.
- KOEFFLER, H. P.; MCCORMICK, F.; DENNY, C. - Molecular mechanisms of cancer. **The Western journal of medicine**. . ISSN 0093-0415 (Print). 155:5 (1991) 505–514.
- KUMAR, Parveen *et al.* - TNF- α , IL-6 and IL-10 expressions, responsible for disparity in action of curcumin against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Molecular and cellular biochemistry**. Netherlands. . ISSN 1573-4919 (Electronic). 431:1–2 (2017) 113–122. doi: 10.1007/s11010-017-2981-5.
- LIU, Yong Qiang *et al.* - Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. **Phytomedicine**. . ISSN 1618095X. 80:2021) 153402. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153402.
- MASUDA, Yuki *et al.* - Antioxidant properties of gingerol related compounds from ginger.

- BioFactors (Oxford, England)**. Netherlands. . ISSN 0951-6433 (Print). 21:1–4 (2004) 293–296. doi: 10.1002/biof.552210157.
- PASCUAL, David *et al.* - A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. **Pain**. United States. . ISSN 0304-3959 (Print). 118:1–2 (2005) 23–34. doi: 10.1016/j.pain.2005.07.008.
- PORDATA - Página 1 de 4. **PORDATA**. 2021) 1–4.
- RICHI, Benila; KALE, Raosaheb K.; TIKU, Ashu B. - Radio-modulatory effects of Green Tea Catechin EGCG on pBR322 plasmid DNA and murine splenocytes against gamma-radiation induced damage. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**. ISSN 1383-5718. 747:1 (2012) 62–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2012.04.002>.
- ROTELLI, Alejandra Ester *et al.* - Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. **Pharmacological research**. Netherlands. . ISSN 1043-6618 (Print). 48:6 (2003) 601–606. doi: 10.1016/s1043-6618(03)00225-1.
- SHI, Dong-Dong *et al.* - Resveratrol, a natural polyphenol, prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Involvement of cytokine modulation and neuroprotection. **Neurobiology of disease**. ISSN 0969-9961. 114:2018) 164—173. doi: 10.1016/j.nbd.2018.03.006.
- Side Effects of Chemotherapy | Cancer.Net** - [Em linha] [Consult. 3 set. 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/chemotherapy/side-effects-chemotherapy>>.
- SURJUSHE, Amar; VASANI, Resham; SAPLE, D. G. - Aloe vera: a short review. **Indian journal of dermatology**. . ISSN 1998-3611 (Electronic). 53:4 (2008) 163–166. doi: 10.4103/0019-5154.44785.
- SZEJK, Magdalena; KOŁODZIEJCZYK-CZEPAS, Joanna; ŻBIKOWSKA, Halina Małgorzata - Radioprotectors in radiotherapy - advances in the potential application of phytochemicals. **Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)**. . ISSN 1732-2693. 70:0 (2016) 722—734. doi: 10.5604/17322693.1208039.
- TAN, Bee Ling; NORHAIZAN, Mohd Esa - Curcumin Combination Chemotherapy: The Implication and Efficacy in Cancer. **Molecules (Basel, Switzerland)**. . ISSN 1420-3049 (Electronic). 24:14 (2019). doi: 10.3390/molecules24142527.
- VAREED, Shaiju K. *et al.* - Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy

human subjects. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.** . ISSN 1055-9965 (Print). 17:6 (2008) 1411–1417. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2693.

WALLE, Thomas *et al.* - HIGH ABSORPTION BUT VERY LOW BIOAVAILABILITY OF ORAL RESVERATROL IN HUMANS. **Drug Metabolism and Disposition.** 32:12 (2004) 1377 LP – 1382. doi: 10.1124/dmd.104.000885.

WARD, J. F. - Radiation mutagenesis: the initial DNA lesions responsible. **Radiation research.** United States. . ISSN 0033-7587 (Print). 142:3 (1995) 362–368.

YAMAHARA, Johji *et al.* - Active components of ginger exhibiting anti-serotonergic action. **Phytotherapy Research.** 3:1989).

YANG, Keun-Hang *et al.* - The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine_{3A} receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.** . ISSN 1521-0103 (Electronic). 333:2 (2010) 547–554. doi: 10.1124/jpet.109.162594.

ZHAO, Hanxi *et al.* - Phase I study of topical epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in patients with breast cancer receiving adjuvant radiotherapy. **The British journal of radiology.** ISSN 1748-880X (Electronic). 89:1058 (2016) 20150665. doi: 10.1259/bjr.20150665.

6. Anexos

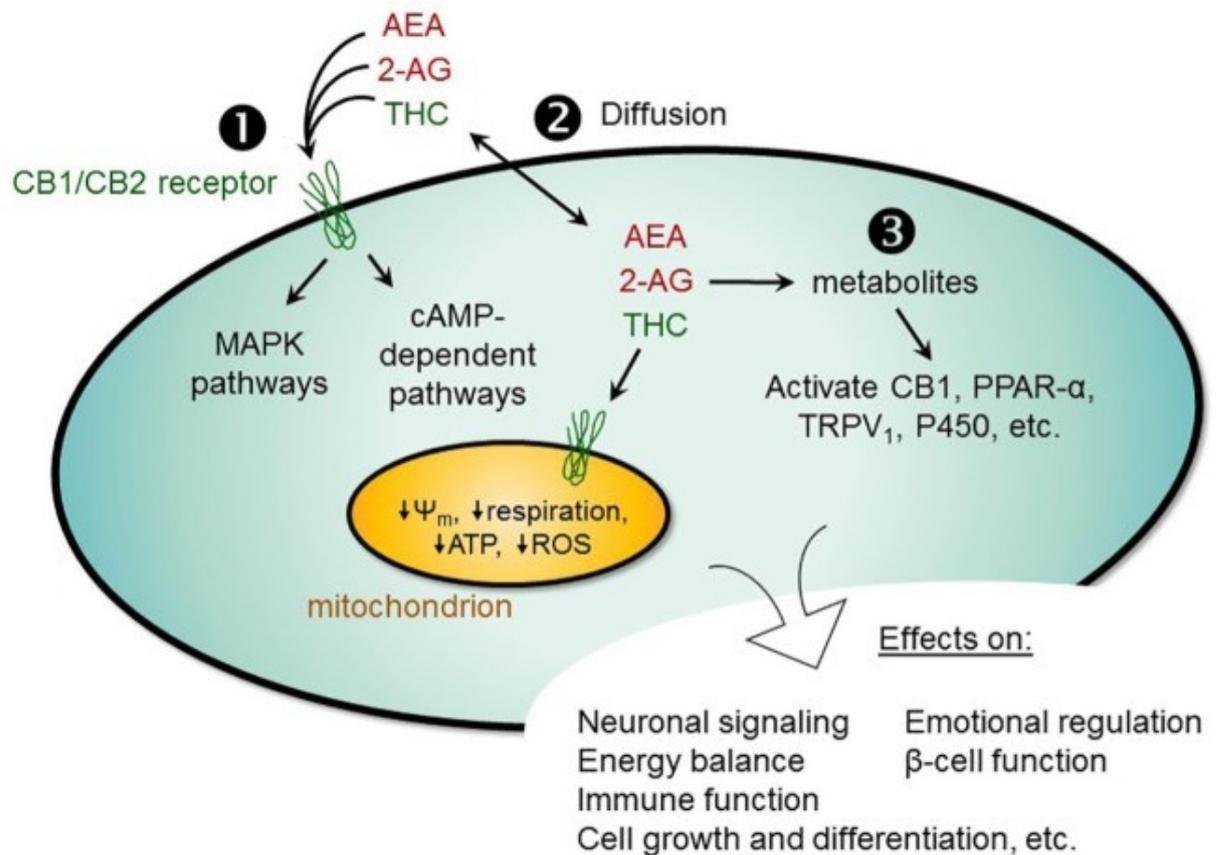


Figura 1 – Mecanismos pelos quais os canabinóides podem afetar os sintomas associados ao cancro e à quimioterapia. 1- Ligação a um recetor canabinóide. 2- O THC e outros canabinóides lipofílicos podem se difundir livremente através da membrana celular, onde são então transportados intracelularmente. Os canabinóides lipofílicos também se difundem livremente nas membranas das vesículas intracelulares. 3- Os canabinóides são hidrolisados em vários metabólitos que podem se ligar ao CBI e outros recetores. [Retirado de Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Kamen, C. S., Tejani, M. A., Janelins, M. C., Morrow, G. R., & Peppone, L. J. (2019). Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, 1758835919866362. <https://doi.org/10.1177/1758835919866362>]

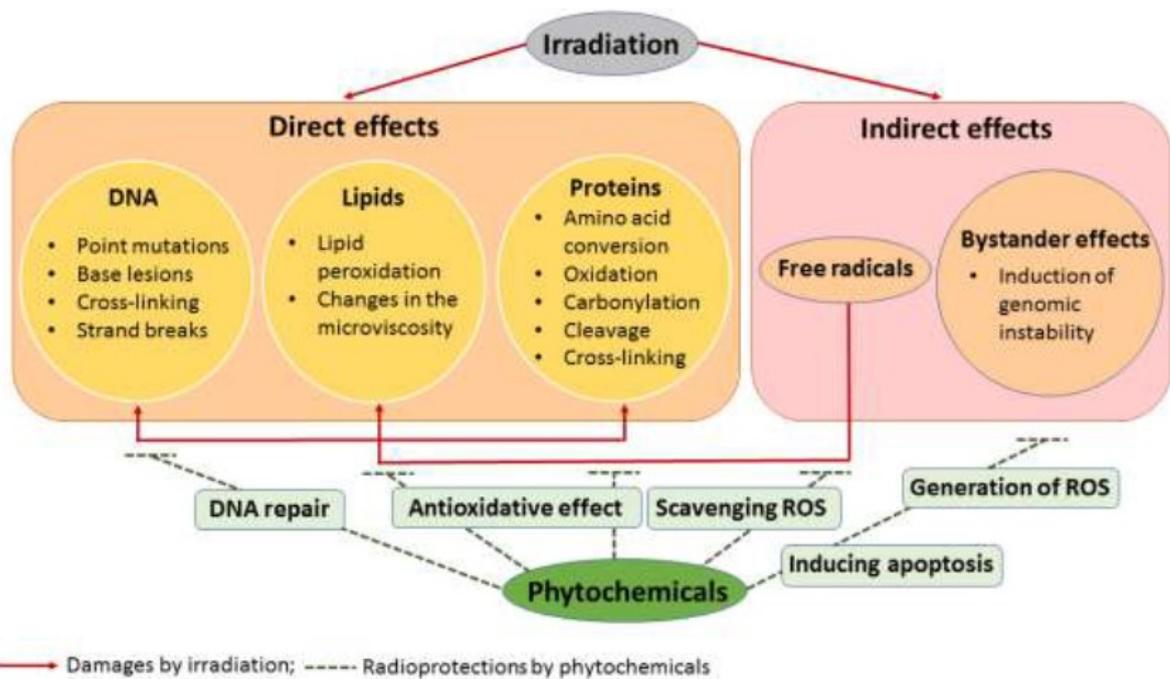


Figura 2 - Danos celulares por radiação e mecanismos de proteção por parte dos fitoquímicos [Retirado Fischer, Nicolas; Seo, Ean-Jeong; Efferth, Thomas (2017). Prevention from radiation damage by natural products. **Phytomedicine**, (), S0944711317301678-. doi: 10.1016/j.phymed.2017.11.005]