



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Ana Maria Marques Nunes da Silva

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Maria do Carmo Moço e Monografia intitulada “Dispositivo médico à base de plantas medicinais, com atividade hemostática para hemofílicos. Sim ou não?” orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação de prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Maria Marques Nunes da Silva

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Maria do Carmo Moço e Monografia intitulada “Dispositivo médico à base de plantas medicinais, com atividade hemostática para hemofílicos. Sim ou não?” orientada pela Professora Doutora Maria da Graça Campos referente à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023

Eu, Ana Maria Marques Nunes da Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016226302, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Dispositivo médico à base de plantas medicinais, com atividade hemostática para hemofílicos. Sim ou não?” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de fevereiro de 2023.

---

(Ana Maria Marques Nunes da Silva)

## **Agradecimentos**

Este percurso, que conta com uns bons pares de anos, ficará eternamente gravado na minha memória e, como tal, não posso deixar de agradecer a quem acompanhou todo este processo.

À Professora Doutora Maria da Graça Campos, pela orientação e ajuda ao longo de todo o caminho, que se mostrou sempre disponível em todas as etapas, não só da monografia como do percurso académico.

À Dra. Maria do Carmo, à Dra. Ana Fonseca, à Dra. Jéssica Lopes, à Dra. Inês Lucas, à Dra. Inês Mó, à Dra. Márcia Bastos, ao Dr. João Aveiro, ao Dr. Daniel Silva e à D. Júlia Lourenço, agradeço de uma forma especial, pois desde cedo me acolheram como uma deles e transmitiram-me conhecimentos que farão de mim uma melhor profissional.

Aos meus pais, que me deram todas as bases e valores que me fizeram chegar até aqui. Nunca me deixaram desistir, mesmo quando era essa a minha vontade. Dizer que sou grata por vocês nunca será suficiente.

Ao meu irmão, que desde cedo me mostrou que com esforço e dedicação tudo é possível. Estando longe, esteve sempre por perto.

À Catarina, que foi o meu braço direito desde o primeiro dia, a que mais acreditou em mim quando eu não era capaz. Sempre me motivou, ouviu e ajudou, sem colocar qualquer questão ou problema. Fomos um do início ao fim.

Ao Rui, que sempre me apoiou incondicionalmente. O amor e carinho estiveram sempre presentes.

À Joana, que apareceu tarde, mas não tarde demais. Em tão pouco tempo foste capaz de demonstrar que amigas como tu existem poucas. E à Beatriz, que me fez sentir que poderia ser eu própria desde a primeira interação.

À Gregs, que não foi só uma amiga, foi também uma segunda mãe. Obrigada por todas as horas que perdeste a ouvir-me e por todos os puxões de orelhas. Acima de tudo, obrigada por me emprestares o local onde passei mais tempo a estudar durante todo o curso.

Aos ausentes, que um dia também estiveram presentes de alguma forma neste percurso e o marcaram como apenas cada um soube fazer. Sem estes também não teria sido possível.

Por fim, mas não menos importante, aos meus companheiros de 4 patas: Betty, Cookie, Brownie e Zezinho. Os meus eternos companheiros em momentos de estudo e na vida.

Deste longo caminho levo memórias muito bonitas e conhecimentos que com certeza me acompanharão para sempre. A todos, o meu mais sincero obrigada!

## Índice

### PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS.....	8
1- INTRODUÇÃO .....	9
2 - CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOÇO.....	10
3 - ANÁLISE SWOT .....	11
3.1 Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ).....	11
3.1.1 Localização da farmácia.....	11
3.1.2 Plano de Estágio .....	12
3.1.3 Utentes.....	13
3.1.4 Equipa Técnica.....	13
3.1.5 Farmácia Apoteca Natura.....	14
3.1.6 A diversidade de produtos e serviços e a automatização .....	14
3.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	15
3.2.1 A necessidade de complementar a aprendizagem teórica para melhorar o atendimento e a gestão da farmácia comunitária.....	15
3.2.2 Medicamentos esgotados .....	16
3.2.3 Receitas médicas manuais.....	16
3.3 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	17
3.3.1 Horário alargado.....	17
3.3.2 Formação .....	17
3.3.3 Programa VALORMED®.....	18
3.3.4 Sistemas informáticos.....	18
3.3.5 A solidez da Equipa e a Gestão da Farmácia .....	18
3.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ).....	19
3.4.1 Medicamentos esgotados e rateados.....	19
3.4.2 A competitividade do mercado farmacêutico - FC.....	19
3.4.3 Tempo de espera.....	20
3.4.4 Dependência do Estado e da conjuntura económica.....	20
4. CASOS PRÁTICOS .....	22
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	27

### PARTE II - MONOGRAFIA "DISPOSITIVO MÉDICO À BASE DE PLANTAS MEDICINAIS, COM ATIVIDADE HEMOSTÁTICA PARA HEMOFÍLICOS. SIM OU NÃO?"

LISTA DE ABREVIATURAS.....	29
RESUMO .....	30
ABSTRACT .....	31
1. INTRODUÇÃO .....	32
2. HEMOFILIA – CARATERIZAÇÃO DA DOENÇA.....	32
2.1 Diagnóstico.....	34
2.2 Tratamento existente.....	36
2.2.1 Medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration).....	36
2.2.1.1 Medicamentos aprovados para a Hemophilia A.....	37
2.2.1.2 Medicamentos aprovados para a Hemophilia B .....	37
2.2.1.3 Medicamentos aprovados para a Doença de von Willebrand .....	37
2.3 Custos da terapêutica .....	37
3. ANKAFERD BLOOD STOPPER.....	38
3.1 Mecanismo de ação .....	39

3.2	Composição <sup>[16]</sup> .....	40
3.3	Caraterização das plantas medicinais.....	40
3.3.1	<i>Alpinia officinarum</i> Hance .....	41
3.3.1.1	Ação farmacológica.....	41
3.3.1.2	Indicações .....	41
3.3.1.3	Contraindicações .....	41
3.3.2	<i>Glycyrrhiza glabra</i> .....	41
3.3.2.1	Ação farmacológica.....	42
3.3.2.2	Indicações .....	42
3.3.2.3	Contraindicações .....	42
3.3.3	<i>Thymus vulgaris</i> .....	42
3.3.3.1	Ação farmacológica.....	43
3.3.3.2	Indicações .....	43
3.3.3.3	Contraindicações .....	43
3.3.4	<i>Urtica dioica</i> .....	43
3.3.4.1	Ação farmacológica.....	44
3.3.4.2	Indicações .....	44
3.3.4.3	Contraindicações .....	44
3.3.5	<i>Vitis Vinifera</i> .....	44
3.3.5.1	Ação farmacológica.....	44
3.3.5.2	Indicações .....	45
3.3.5.3	Contraindicações .....	45
3.4	Formas farmacêuticas em que é comercializado <sup>[27]</sup> .....	45
3.5	Aplicações práticas.....	46
3.6	Custos.....	47
3.7	Comercialização .....	48
4.	ASPETOS REGULAMENTARES .....	48
5.	CONCLUSÃO.....	49
6.	BIBLIOGRAFIA .....	51

## PARTE I

### Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação da Dra. Maria do Carmo Moço



## ***Lista de Abreviaturas***

**ANF** – Associação Nacional de Farmácias

**ARS** – Administração Regional de Saúde

**DM** – Diabetes *Mellitus*

**EC** – Estágio Curricular

**FC** – Farmácia Comunitária

**FIP** – Federação Internacional Farmacêutica

**FM** – Farmácia Moço

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**PIM** – Preparação Individualizada de Medicação

**SPMS** – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

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



## **I. INTRODUÇÃO**

"Transformando a saúde global" foi o tema para a comemoração do Dia Mundial dos Farmacêuticos em 2020, de acordo com a Federação Internacional Farmacêutica (FIP) com o intuito de dar visibilidade ao papel dos farmacêuticos nos sistemas de saúde, e ao seu contributo para garantir o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, bem como a tecnologias de saúde e aos serviços de assistência farmacêutica.<sup>(2)</sup>

A saúde global é um conceito abrangente que se sobrepõe aos interesses e perspectivas de cada país, sendo independente de fronteiras físicas ou administrativas, de culturas ou de língua<sup>(1)</sup> e pressupõe uma ação articulada, baseada numa perspectiva alargada e multidimensional<sup>(3)</sup>.

No contexto da saúde global importará olhar para o papel das farmácias comunitárias, o seu valor e o papel do medicamento. Tratando-se, para muitos utentes, no primeiro local de apoio em cuidados de saúde. A OMS (Organização Mundial de Saúde) reiterou a importância das farmácias comunitárias no aconselhamento regular à comunidade, na dispensa de medicamentos, nomeadamente com os serviços de entrega ao domicílio.

Próximas da população, as farmácias comunitárias têm um papel fundamental no combate ativo à desinformação e na manutenção da saúde das populações. Progressivamente, a atividade do farmacêutico começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, vindo a desenvolver serviços de apoio essencialmente à comunidade servida pela farmácia, passando assim a usar-se, mais frequentemente, a designação de Farmácia Comunitária. Hoje, o espectro de atividades exercido pelo farmacêutico comunitário é amplo, com um cada vez maior leque de serviços disponibilizado à população.

Qual deve ser o perfil de um farmacêutico?

Deverá possuir sólida formação teórica, histórica e quantitativa; formação cultural ampla que possibilite a compreensão das questões farmacêuticas no seu contexto social e ambiental; capacidade de tomada de decisões e de resolução de problemas, numa realidade diversificada e em constante transformação.

Assim, o Estágio Curricular (EC) em Farmácia Comunitária (FC) sendo uma das etapas do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), é essencial para possibilitar a consolidação da aprendizagem teórica recebida ao longo do curso, pela conexão que potencia dos

conhecimentos formativos e teóricos à realidade da atividade profissional, para quem, como eu, optei por pautar o meu futuro, pelo contacto com o público, o utente.

Foi, assim, com vontade de consolidar conhecimentos, aprender a contactar com o utente, que focada em crescer enquanto futura farmacêutica que iniciei o meu estágio na Farmácia Moço (FM), sob a orientação da Dra. Maria do Carmo Moço proprietária e Diretora Técnica da Farmácia, entre setembro de 2022 e janeiro de 2023, num total de 839 horas.

O presente relatório foi elaborado através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) a fim de apresentar uma apreciação crítica do EC, dar a conhecer aquilo que levo desta fase de aprendizagem e de consolidação de conhecimentos, para o meu futuro profissional, culminando com a apresentação de alguns casos práticos que foram surgindo ao longo da realização do EC.

## **I. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA MOÇO**

Desde 2012 que a FM se encontra na Avenida Fernando Namora n.º252, em Coimbra, contudo, a sua génese ocorreu em Almalaguês, contando já com 30 anos de existência. Atualmente, no espaço onde anteriormente era a farmácia, situa-se a Farmamoço, parafarmácia cuja proprietária é também a Dra. Maria do Carmo Moço. Este espaço permanece ativo, pois destina-se a manter algumas das necessidades da região, permitindo a venda de MNSRM (Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica), suplementos alimentares e alguns produtos de dermocosmética.

O acesso à farmácia é feito pela rua, que para além de se localizar num sítio com capacidade de estacionamento, permite também acesso a utentes com mobilidade reduzida, que se faz através de uma rampa.

A Farmácia é constituída por 2 pisos, o rés do chão e o -1. O rés do chão da FM, que é o piso principal e onde se encontra a zona de atendimento com 5 balcões, 2 gabinetes de atendimento personalizado ao utente, sendo que um deles possui instalações sanitárias, um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados e onde se realiza a preparação individualizada da medicação (PIM), o gabinete da Diretora Técnica e a área destinada ao armazenamento e controlo dos medicamentos. No piso inferior, encontra-se, então, a zona de receção de encomendas, a copa e a zona de armazenamento secundário.

A área de armazenamento encontra-se dividida de acordo com a ordem alfabética e com a forma farmacêutica, excetuando os genéricos que se encontram numa zona

perpendicular. Existe, ainda, um frigorífico que assegura que os medicamentos termolábeis mantenham as condições essenciais de armazenamento e segurança a que são sujeitos.

A área de atendimento ao público é composta por diversos lineares, todos eles pensados de forma que o utente tenha acesso direto a produtos mais direcionados com a Dermocosmética, com a saúde oral, alguns suplementos alimentares, deixando que atrás dos balcões de atendimento estejam expostos MNSRM, medicamentos de uso veterinário e suplementação alimentar, para que esta não seja dispensada sem um prévio aconselhamento farmacêutico.

O horário de funcionamento da FM ocorre de segunda a sexta-feira das 9h às 21h30, aos sábados das 9h às 20h e aos feriados das 9h às 19h. Contudo, de 20 em 20 dias, a FM tem a responsabilidade de assegurar um turno de serviço, em conformidade com as regras impostas pela Administração Regional de Saúde (ARS), estando aberta 24 horas, ocorrendo os atendimentos a partir da 0h através do postigo, até às 9h do dia seguinte.

A equipa atualmente é constituída por 7 farmacêuticos: Dra. Maria do Carmo Moço (diretora técnica), Dr. João Aveiro, Dra. Inês Lucas, Dra. Inês Mó, Dra. Ana Fonseca e Dra. Márcia Bastos, por 1 técnico de farmácia, o Dr. Daniel Silva e, ainda, pela empregada de serviços gerais, a D. Júlia Lourenço.

## **2. ANÁLISE SWOT**

Análise SWOT é uma abreviação das palavras em inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities and Threats*, que significam forças, fraquezas, oportunidades e ameaças, respetivamente. A função desta ferramenta é avaliar os ambientes interno e externo de uma empresa ou organização.

De modo geral, a Análise SWOT, é uma ferramenta proveniente da Gestão Estratégica, muito utilizada para analisar cenários e estabelecer planos de ação a médio e longo prazo.<sup>(5)</sup>

### **3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)**

#### **3.1.1 Localização da farmácia**

Começo por destacar a excelente localização da farmácia, com estacionamento, junto de uma via estruturante da cidade de Coimbra (localizada na Avenida Fernando Namora, n.º 252) num polo habitacional de grande extensão e, na passagem natural para muitos dos concelhos do distrito de Coimbra.

Esta situação geográfica privilegiada permite, assim, o contacto diversificado com utentes com realidades pessoais muito díspares, diferentes faixas etárias e níveis habilitacionais, o que é absolutamente motivador, pela dinâmica e espírito inovador a que obriga, mas que permite fidelizar os utentes dos concelhos vizinhos.

A atual localização da Farmácia Moço em Coimbra, data de 2012 e, tem a sua génese, como já referido, há cerca de 30 anos em Almalaguês, uma localidade próxima da cidade, sita em meio rural e, onde a Dra. Maria do Carmo Moço que, desde 1991, é a sua proprietária e mantém a parafarmácia “Farmamoço”, tendo continuado a privilegiar a população daquela localidade com a presença assídua de colaboradores da sua equipa.

### **3.1.2. Plano de Estágio**

O Plano do EC foi definido e estruturado pela minha orientadora, Dra. Maria do Carmo, de modo a proporcionar-me a mais vasta e abrangente experiência e aprendizagem em contexto de trabalho, permitindo, deste modo, densificar os conhecimentos teóricos aprendidos ao longo da minha formação académica na FFUC.

Sendo o atendimento ao público a valência mais exigente de uma farmácia comunitária, tendo presente a necessidade de articular o conhecimento dos MNSRM, MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica), suplementos alimentares e produtos de dermocosmética com as expectativas e exigências do utente, a primeira fase do EC decorreu preferencialmente em *back-office*, na receção das encomendas, gestão e controlo de *stocks* e prazos de validade, permitindo adquirir conhecimentos sobre a forma como a farmácia se encontra organizada. É muito importante que o farmacêutico conheça muito bem a organização da farmácia, a forma como os medicamentos e outros produtos são armazenados, bem como, os prazos de validade, respeitando a regra do “*first in, first out*”. No entanto, sempre me foi permitido ir acompanhando, progressivamente, a tarefa de dispensa de medicamentos e outros produtos, junto da minha orientadora ou outros colaboradores da farmácia, por forma a aprender o funcionamento dos programas informáticos existentes e a forma de proceder no aconselhamento aos utentes.

Importante, também, como atividade preparatória do atendimento aos utentes, foi a preparação dos pedidos para entrega domiciliária. Sendo progressiva a integração da tarefa de atendimento ao público, esta foi mais célere, tendo presente que de março a maio de 2022, tinha realizado um estágio de verão antecipado, na mesma farmácia e, desse modo, já tinha absorvido muito conhecimento.

Também a formação contínua foi privilegiada pela minha orientadora que, sem qualquer distinção dos restantes colaboradores, me facultou acesso a variadíssimas ações de formação, de elevado potencial, permitindo a familiarização com as diversas marcas e produtos.

Foi-me dada a oportunidade de preparar alguns manipulados, de acompanhar o fecho da faturação mensal e posterior sequência para os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e Associação Nacional de Farmácias (ANF) para a contabilização das participações, tendo ainda participado ativamente no inventário anual que decorreu durante o mês de novembro.

Foi também determinado e cumprido no Plano de Estágio o contacto com atividades de determinação de parâmetros analíticos de utentes, como a pressão arterial, da glicémia e do colesterol total.

### **3.1.3 Utentes**

Como atrás já abordamos, por força da sua localização geográfica e da excelência da sua gestão, o fluxo de clientes é constante e sempre muito elevado.

A diversidade das faixas etárias, das patologias e das condições sócio económicas dos utentes permitem ter contacto com quase todas as situações, senão mesmo todas, com que um farmacêutico se pode deparar numa farmácia comunitária, o que permite uma aprendizagem ímpar.

Não menos importante, o contacto com utentes tão variados permite aprender todas as formas de comunicar e criar *feedback*, mantendo sempre o profissionalismo, adaptando a linguagem a toda a tipologia de utentes, o que tornou a experiência do EC uma enorme mais-valia para a minha vida futura, não só enquanto farmacêutica, mas, também, enquanto cidadã.

### **3.1.4 Equipa Técnica**

A Equipa de profissionais da Farmácia Moço é altamente qualificada e dinâmica, apesar de jovem, é detentora de elevado profissionalismo, com uma assinalável capacidade de ter um contacto enfático com os utentes e, não menos importante, de ter laços sólidos nas suas relações interpessoais, são uma verdadeira equipa.

O rigor e o profissionalismo estão sempre presentes, não se perdendo a capacidade de se apoiarem mutuamente e, desse modo, fazerem com que o utente confie na sua farmácia.

Senti por parte da minha orientadora e de todos os colaboradores da farmácia que os valores da exigência, da qualidade do atendimento e do serviço estão sempre em primeiro lugar, mas que o partilhar e ensinar para comigo foram sempre uma prioridade.

### **3.1.5 Farmácia Apoteca Natura**

Existem no concelho de Coimbra três farmácias Apoteca Natura, uma delas a FM, sendo muito relevante esta vertente fitoterapêutica.

É uma vantagem para os utentes tendo presente que eleva o grau de exigência na promoção da saúde de forma abrangente, com o foco no utente na sua integralidade, acentuando a vertente da sustentabilidade e o papel do farmacêutico no âmbito da saúde.

A FM disponibiliza produtos Apoteca Natura e Aboca, como sejam: drenantes naturais, promotores do normal funcionamento intestinal, *sprays* e pastilhas protetoras da garganta, entre outros, potenciando a adoção de comportamentos de utilização de terapêuticas naturais.

### **3.1.6 A diversidade de produtos e serviços e a automatização**

Começamos por referir que um ponto forte do EC foi, sem dúvida, o aconselhamento farmacêutico que é praticado na FM, todos os meus colegas, permitiram-me, com enorme qualidade, transpor para a prática os conhecimentos teóricos que a formação na FFUC me forneceu ao longo dos anos.

O aconselhamento farmacêutico na FM é muito exigente, tendo presente a enorme diversidade de produtos e serviços que tem para disponibilizar ao utente.

Um especial enfoque para a venda de produtos cosméticos, que fazem parte de um mercado em crescimento, com uma diversidade de marcas assinalável de enorme qualidade e com algumas de preços acessíveis, chegando, assim, a um leque mais abrangente de utentes. Destaco marcas como a Soha<sup>®</sup>, Phyto<sup>®</sup>, la Roche Posay<sup>®</sup>, Bioderma<sup>®</sup>, SkinCeuticals<sup>®</sup>, Martiderm<sup>®</sup>, Isdin<sup>®</sup> e Uriage<sup>®</sup>, com os representantes das mesmas a visitarem a farmácia e a efetuarem formação com grande regularidade, para melhorar o aconselhamento aos utentes.

Também a preparação de alguns medicamentos manipulados (fórmula oficial ou magistral com ajuste terapêutico para utentes em determinadas situações especiais), cujo regime aplicável consta do Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, é uma mais-valia da Farmácia.

De realçar, que a Farmácia Moço tem instalações e equipamentos de excelência que, sendo inovadores, potenciam uma qualidade de atendimento que muito agrada aos utentes, mas também aos seus colaboradores, como sejam, o sistema informático Sifarma2000<sup>®</sup>, o sistema Safepay<sup>®</sup> (equipamento utilizado para pagamentos em dinheiro, com registo dos movimentos efetuados e realizando automaticamente o troco) e o equipamento Timedi<sup>®</sup> (Automatic Tablet Dispensing and Packaging system) para a PIM.

## **3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1 A necessidade de complementar a aprendizagem teórica para melhorar o atendimento e a gestão da farmácia comunitária**

Embora sejam aplicáveis as normas e regras de gestão transversais a qualquer empresa, existem especificidades que só com a prática em FC é possível compreender na sua plenitude.

A gestão de *stocks* é muito exigente, sobretudo em épocas de escassez de alguns medicamentos no mercado, obrigando a farmácia a estar sempre atenta ao rateio por parte dos armazenistas, de forma a assegurar a medicação aos seus utentes. No entanto, isto nem sempre é possível, pois, a quantidade de medicamentos rateados que chega à farmácia não é suficiente para suprimir as necessidades dos seus utentes.

O preço dos medicamentos é sujeito a revisão trimestral, o que por vezes também gera algumas dificuldades no ato de atendimento, uma vez que o preço que o utente paga pelos seus medicamentos pode alterar de um trimestre para o outro. Estas alterações, obrigam a uma maior atenção por parte de um estagiário não familiarizado com estes procedimentos, que começa logo na receção de encomendas, de forma a evitar os constrangimentos no processo de atendimento.

É também relevante a alteração frequente das embalagens dos medicamentos, quando o utente é comprador regular, nomeadamente para aqueles que tomam a medicação em função do conhecimento prévio que têm da embalagem. Nestes casos é muito importante informar corretamente o utente para evitar erros na toma da medicação.

Outras áreas onde, como estagiária, encontrei algumas dificuldades foi na puericultura, dispositivos médicos, produtos de uso veterinário, nutrição, pela grande diversidade de produtos existentes no mercado.

Especificamente na área da puericultura, a FM detém uma vasta gama de produtos para recém-nascidos (chupetas, biberões, sopas, leites, papas, fraldas) onde os pais, fruto até de inexperiência, quando se trata do primeiro filho, solicitam aconselhamento recorrente.

### **3.2.2 Medicamentos esgotados**

As farmácias, que estão com falta de vários MSRM, estão a ter dificuldades em encontrar soluções para os medicamentos esgotados. São exemplos medicamentos utilizados para o tratamento da *Diabetes Mellitus* (DM), patologias cardiovasculares e antibióticos.

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED) reconheceu a rutura nas substâncias propranolol e no semaglutido.

No caso especial do medicamento Inderal® 10mg e 40mg (o que se tornou mais problemático por se tratar de uma molécula única) apesar de o Governo ter permitido o recurso à disponibilização de um lote espanhol de Propranolol Accord®, não foi suficiente para suprir as necessidades, o que levou a que muitos utentes tivessem que se dirigir ao médico para alteração da molécula, e alguns não tiveram a mesma adesão, queixando-se de efeitos secundários que até então não conheciam ou até mesmo, porque não foi uma troca eficaz, como seria desejado.

A falta de medicamentos agravou-se com o tempo mais frio e com a chuva. As farmácias reportaram falta de paracetamol em xarope para crianças devido ao aumento das infeções respiratórias, bem como de outros MSRM cuja forma farmacêutica é em solução oral, como é o caso do ibuprofeno, desloratadina e amoxicilina.

Também a FM não ficou imune a esta situação que decorreu em todo o país, sendo que as falhas se notaram, para além dos acima referidos nos seguintes: Ozempic® em todas as dosagens comercializadas, Edistride®, Lorenin® 1mg e 2,5mg, Eflexor XR® em todas as dosagens comercializadas, Cardura GITS 4mg, Nasomet®, Rivotril® 2mg e Zithromax®. Dezenas são os que ficaram fora desta referência.

### **3.2.3 Receitas médicas manuais**

Ainda que cada vez mais raro, seja por falta ou quebra de sistemas informáticos seja por inadaptação do prescriptor ou prescrições feitas no domicílio, as receitas manuais são ainda uma realidade muito presente, dificultando o atendimento.



Por um lado, a leitura é dificultada, o que implica um esforço redobrado para evitar quebras de segurança na dispensa dos medicamentos, por outro lado, implica despende mais tempo no atendimento.

Qualquer gralha que possa existir numa receita manual pode também ser um fator crítico para a FC, que, muitas vezes, perde o direito a receber as participações, uma vez que estas são devolvidas, frequentemente, com este tipo de justificações.

### **3.3 Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1 Horário alargado**

A FM tem um horário de atendimento alargado, funcionando de segunda-feira a sexta-feira das 09h às 21h30, aos sábados das 09h às 20h e aos feriados das 09h às 19h.

Este horário permite abranger uma enorme faixa de utentes, aqueles que por força dos seus horários laborais, apenas podem ao final do dia deslocar-se à farmácia, bem como aqueles que, mesmo após o fecho dos centros de saúde às 20h, para situações urgentes, ainda podem recorrer à sua farmácia habitual.

Após as 20h é também o tempo de com maior oportunidade e tranquilidade esclarecer dúvidas, partilhar conhecimentos com os colegas num ambiente de maior conforto.

#### **3.3.2 Formação**

A FM, face ao enorme volume de produtos e serviços que oferece aos seus utentes, garante o acesso dos seus colaboradores a formação permanente e variada, o que permite suprir lacunas no que concerne aos produtos de venda livre e permite ainda que a equipa esteja sempre motivada e informada, para que o utente usufrua do melhor aconselhamento possível.

Foram inúmeras as formações a que tive oportunidade de assistir, sendo de destacar Apoteca Natura, Cantabria Labs, PharmaNord, Uriage, Theá, Nestle, que me permitiram enriquecer ainda mais os meus conhecimentos e aprender até sobre alguns produtos totalmente desconhecidos aquando do início do EC.

A participação nas ações de formação é incentivada de forma permanente pela Dra. Maria do Carmo para todos os colaboradores e estagiários.

### **3.3.3 Programa VALORMED®**

A FM integra a rede de farmácias que participam no programa VALORMED® que permite a gestão de medicamentos fora de utilização ou em fim de validade, bem como, dos resíduos de embalagens vazias, permitindo a recolha e o tratamento seguro.

Este programa que permite a reciclagem dos medicamentos é uma vantagem para a saúde pública e, os utentes da FM, na sua grande maioria fidelizados à mesma, entregam com regularidade embalagens vazias ou fora de validade, o que fazem com enorme consciência social.

### **3.3.4 Sistemas informáticos**

A FM tem em funcionamento, ainda o Sifarma 2000®, mas está em fase adiantada de implementação do novo Módulo de Atendimento, este já quase em exclusivo dedicado a esse fim, o atendimento.

O contacto com ambos os sistemas foi fundamental para perspetivar o futuro, tendo presente que as novas tecnologias nas FC serão uma realidade cada vez mais importantes na sua gestão, facilitando o atendimento e por essa via, a imagem e a eficácia da farmácia e dos seus colaboradores.

Nas FC *“mais tecnologia significa maior complexidade e competitividade”*, acentuando que a COVID-19 acelerou todo o processo de digitalização. *“As farmácias não são as mesmas” e “a tecnologia, o consumidor e a informação levarão as farmácias ao futuro”*.<sup>(4)</sup>

### **3.3.5 A solidez da Equipa e a Gestão da Farmácia**

Apesar de para o utente, o ambiente que encontra na farmácia, seja leve e acolhedor, o grau de exigência que a Dra. Maria do Carmo Moço impõe aos seus colaboradores é determinante para a fidelização e para a segurança do atendimento.

O profissionalismo, a assertividade, a empatia com os utentes, o rigor no trabalho de *BackOffice* são regras inquebráveis e, desse modo, a confiança entre os membros da equipa é uma mais valia quer na segurança do atendimento quer no crescimento do negócio.

### **3.4 Ameaças (*Threats*)**

#### **3.4.1 Medicamentos esgotados e rateados**

Como atrás referimos as farmácias, que estão com falta de várias tipologias de medicamentos, estão a ter dificuldades em encontrar soluções para medicamentos esgotados.

Deveremos sempre ter em consideração que esta situação se fica a dever, nalguns casos, ao mercado mais atrativo para os armazenistas da exportação, por conseguirem margens muito superiores. Trata-se de uma prática que dificilmente pode ser considerada ilegal, mas como conseguem controlar o ciclo do medicamento afetam inequivocamente as FC.

Assim, a situação dos medicamentos esgotados ou rateados, constitui um ponto fraco, mas é, simultaneamente uma ameaça, para a FM ou para qualquer FC.

Apesar de ser uma situação transversal a todas as FC, a FM, face ao elevado volume de utentes fidelizados, sente esta situação de forma particular. Com esta problemática a FM criou estratégias que permitem que o utente, deixando o seu nome e contacto, seja contactado aquando da chegada destes medicamentos que se encontram em falta, sempre com a apresentação da respetiva receita médica.

As falhas de determinados medicamentos podem acarretar uma diminuição da margem de negócio, pela dificuldade em satisfazer as necessidades dos utentes ou, na impossibilidade de os adquirir, levar à perda dos mesmos.

#### **3.4.2 A competitividade do mercado farmacêutico - FC**

O mercado de trabalho sofreu alterações profundas desde 2020. O trabalho remoto, o comércio eletrónico e a automação obrigaram cerca de 25% da população ativa a alterar de alguma forma a sua vida profissional. <sup>(4)(6)</sup>

Surpreendentemente, nas FC tudo parece ter voltado ao estado pré-pandemia. Na verdade, esta realidade pode ser vista de uma forma positiva e de uma forma negativa. O principal desafio das FC será assim, a gestão de recursos humanos. Nas FC fazer mais com menos, é uma tarefa quase impossível.

Os modelos de gestão e as práticas de *marketing* no mercado farmacêutico apresentam sinais de fadiga. Salvo raras exceções, o que um faz é rapidamente copiado pelos seus concorrentes. A miragem do *marketing* digital, a falácia do *e-commerce* em farmácias e a

vertigem das promoções para tudo e a toda a hora, provaram que não basta fazer coisas. É preciso fazer bem as coisas certas. <sup>(9)</sup>

Farmacêuticos e Farmácias precisam de encontrar novas formas de organizar a sua oferta, potenciando o seu conhecimento e as suas competências para criar paradigmas.

No caso da FM, o caminho já foi iniciado, com a receção de dados e informações atuais e originais, permitindo adquirir novas perspetivas do mercado, novas técnicas de gestão e de marketing úteis para melhorar as suas capacidades de análise, planeamento e execução. Mas é um grande desafio para o futuro.

E fulcral será consciencializar os utentes que a qualidade da sua equipa técnica faz a diferença para a promoção da saúde e bem-estar, tendo em consideração o seu profissionalismo e qualificações que permitem um atendimento e aconselhamento personalizado, seguro, responsável e adequado a cada caso concreto.

### **3.4.3 Tempo de espera**

É fundamental acelerar o processo de criação de condições para manter o equilíbrio entre a tecnologia e sistemas implementados e um número de colaboradores adequado, por forma a melhor servir o utente.

Esta situação é particularmente relevante nos períodos de maior afluência à farmácia, como sejam os horários pós-laborais, normalmente a partir das 17h e até às 20h30.

O horário alargado é, sem dúvida, um ponto forte, mas para manter a eficácia no atendimento e a satisfação do utente, urge concentrar neste período um maior número de profissionais possível.

Tempos de espera exagerados não permitem um atendimento ou aconselhamento de exceção, tendo presente que o utente se agitado e impaciente, não tem disponibilidade para escutar de forma adequada.

### **3.4.4 Dependência do Estado e da conjuntura económica**

O presidente da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (Apifarma) alertou, em 2012, para o risco de «*graves desabastecimentos de medicamentos em Portugal*» como consequência da «*baixa descontrolada dos preços*» dos fármacos. <sup>(7)</sup>

O estudo de 2012 concluiu que a exportação paralela é uma das principais causas das falhas de abastecimento do mercado nacional e identificou os armazenistas como «*os principais beneficiados*» com esta prática. <sup>(9)</sup>

Em 2012 e, sobre um eventual aumento dos preços dos medicamentos, a Apifarma considerou não existirem condições para o efeito, face à situação económica que o país vivia, com os efeitos da crise financeira de 2007/2008, o seu efeito dominó, no processo também conhecido como "crise dos subprimes". <sup>(7)</sup>

Em 2023, talvez em determinados medicamentos o aumento do preço venha a ser a única forma de os ter disponíveis, na medida em que a cadeia de valor do medicamento sofre, atualmente, grandes dificuldades financeiras, agora fruto da inflação e da guerra na Ucrânia que afeta a Europa e o mundo.

Um outro estudo de 2016, da Deloitte Consultores, concluiu que as medidas aplicadas em Portugal, ao nível da fiscalização de falhas de abastecimento, não são «*suficientes para mitigar o problema*». <sup>(6)</sup>

Há factos que não podem ser ignorados, para o aumento do consumo de medicamentos com o conseqüente aumento da despesa total e, uma resposta apenas pelo lado da sucessiva redução de preços. Esta situação não pode continuar a ser a única solução, para as FC, que são muito dependentes do medicamento e, não será viável a existência de margens negativas em cenário de elevada inflação e, em resultado desta última, a perda de poder de compra dos utentes que, pode pôr em causa a FC enquanto negócio, mas, também, a saúde e qualidade de vida dos portugueses.

## **4. CASOS PRÁTICOS**

### **CASO I**

Um homem, de cerca de 55 anos, dirigiu-se à Farmácia Moço, com sinais aparentes de reação alérgica, que se manifestavam em todo o corpo sob a forma de borbulhas vermelhas, que lhe causavam desconforto e comichão. Referiu, ainda, que não tinha tomado nada e que se tinha dirigido à farmácia à procura de aconselhamento.

Coloquei algumas questões ao utente, nomeadamente sobre medicação crónica que possa fazer para alguma doença, alimentos que possa ter ingerido que tenham fugido à sua alimentação diária normal e se alguma coisa significativa mudou na sua rotina recentemente. O utente referiu então que era saudável, não fazendo qualquer tipo de medicação diariamente e que apenas tinha alterado o detergente que utilizava para lavar a roupa.

Aconselhei então algumas medidas não farmacológicas como o uso de roupa de algodão para o contacto direto com a pele, uma vez que é um tecido mais bem tolerado, bem como da possível mudança para um detergente hipoalergénico. Como medidas farmacológicas aconselhei a toma de Cetirizina (anti-histamínico oral) 1 vez ao dia, aliado a um creme para o corpo da gama Pruriced da Uriage® (creme à base de calamina), uma vez que este iria ajudar no desconforto e prurido, aliviando os sintomas. Adverti ainda o utente para que a toma da cetirizina cessasse assim que a reação passasse, uma vez que esta apenas deve ser tomada de forma pontual.

O utente permitiu-me ficar com o seu contacto, o que foi crucial para que 3 dias mais tarde o pudesse contactar e me permitiu saber que melhorou totalmente e que as bolhas tinham desaparecido na totalidade.

### **CASO II**

Uma mulher de 35 anos, grávida de aproximadamente 4 meses, dirigiu-se à farmácia e referiu que a medicação atual que faz para os enjoos não só não é eficaz, como lhe provoca tonturas e procura aconselhamento de algo que possa tomar para o efeito com menos efeitos secundários e de preferência o mais natural possível.

Após algumas questões colocadas sobre historial clínico e possíveis alergias, a utente referiu que era saudável e não tomar qualquer tipo de medicação além do Nausefe®. Deste modo aconselhei então um produto que chegou recentemente ao mercado, o Antimetil da Tillman, composto por 500mg de pó de gengibre e que é um suplemento alimentar de origem

natural que ajuda a combater enjoos e náuseas, indicado também para grávidas e mulheres que estejam a amamentar.

Para além disso, sugeri ainda que a toma fosse seguida de acordo com a indicação, 1 de manhã e um a meio do dia ou 2 logo de manhã, não devendo então ser excedida a toma diária.

### **CASO III**

Utente de aproximadamente 55 anos, do sexo feminino, dirige-se à farmácia com queixas de secura vaginal extrema, tendo referido todos os produtos que já tinha utilizado para a mesma e que não tinham resultado. Costumava utilizar Ovestin<sup>®</sup> diariamente, mas uma vez que este estava esgotado já há alguns meses teve de optar por outras opções.

Após algumas questões sobre medicação que tomava e historial clínico, aconselhei o um suplemento oral de Omega-7 da PharmaNord, ideal para mucosas secas e sensíveis, aliado a isto também o gel hidratante vaginal da Isdin<sup>®</sup> e ainda o Gin Plus<sup>®</sup>, óvulos vaginais que podem ser usados 3 vezes por semana como co-adjuvante no tratamento da secura vaginal, que contém ácido hialurónico, possuindo uma ação cicatrizante e hidratante, dando a indicação de que, caso não fosse suficiente, deveria consultar o seu ginecologista para lhe prescrever uma alternativa hormonal.

### **CASO IV**

Criança, de aproximadamente 6 anos de idade, dirige-se com o pai à farmácia. O pai começa por explicar que desde há 2 dias que têm aparecido de forma regular bolhas pelo corpo da criança, que lhe provocam muita comichão e que libertam algum líquido. O pai refere ainda que tem mais 2 filhos e que nenhum deles nem o próprio têm qualquer tipo de borbulha e que toda a casa foi devidamente aspirada, arejada e que a roupa de cama e pijama foram trocados e lavados.

Uma vez que a criança estava presente, pedi para se dirigirem comigo ao gabinete de apoio ao utente de modo a poder avaliar as borbulhas. O prurido e desconforto sentido pela criança era visível, bem como a existência de várias borbulhas. Fiz algumas perguntas sobre possíveis alergias, bem como da possível mudança de ambiente da criança, como se tinha estado em casa de outras pessoas ou se frequentou algum parque recentemente.

As borbulhas tinham um aparente sinal de picada de inseto, pelo que então aconselhei o Hidrogel anti prurido da gama LETI AT4<sup>®</sup>, desenhada para pele atópica e que pode ser

utilizada a partir dos 3 meses de idade e, ainda o *spray* secante da Bioderma® para ajudar a secar as borbulhas. Como tal sugeri que o *spray* secante poderia ser utilizado logo após o banho, secando bem a pele com uma toalha macia e só depois aplicando o *spray* secante, deixando este atuar durante uns 5 minutos e depois colocar uma camada fina do hidrogel. Referi ainda que este último pode ser reaplicado ao longo do dia de forma a ir aliviando os sintomas.

## **CASO V**

Uma mulher jovem de aproximadamente 20 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de procurar aconselhamento para a pele. Refere que ultimamente tem sentido a pele muito seca e que os cremes que atualmente utiliza não têm resultado e sente necessidade de os reaplicar com frequência.

Perante as informações dadas, tive então particular cuidado em avaliar o estado da pele e verifiquei que a pele se apresentava seca e com alguns sinais de desidratação. Deste modo, comecei por referir como medida não farmacológica, a importância da ingestão de água, 1,5 a 2 L por dia. Ao constatar que o creme que estava a utilizar não era o mais adequado, aconselhei um creme hidratante de uso diário, o Creme de água rico da Uriage® e, ainda, para fornecer uma maior quantidade de água ao rosto, aconselhei para a noite a *Water Sleeping Mask* também da Uriage®, explicando que apenas necessitava de aplicar uma camada fina pelo rosto, deixando atuar durante a noite e ao acordar, era só remover com água e proceder à limpeza facial normal. De seguida, perguntei se era usual a utilização de proteção solar, pelo que a jovem refere que só tem por hábito utilizar protetor solar na altura do verão. Assim, sugeri também o uso de proteção solar diária, explicando os benefícios da mesma, apresentando como opção o *Water Gel* da gama Heliocare, com SPF 50+, uma vez que este pode ser utilizado por todos os tipos de pele e fornece uma proteção imediata e de longa duração.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a realização do EC foi possível perceber quais os grandes desafios da FC na atualidade:

- a) Antecipar as dinâmicas do mercado para 2023/2024;
- b) Incrementar o seu potencial criativo e empreendedor;
- c) Continuar a investir nas competências de *marketing* e de gestão;
- d) Fomentar *soft-skills* para potenciar o desempenho e o trabalho em equipa;
- e) Identificar novas oportunidades de crescimento e preparar os novos desafios, funções e responsabilidades;
- f) Criar condições para manter o equilíbrio entre a tecnologia e sistemas implementados e um número de colaboradores adequado, por forma a melhor servir o utente e a potenciar o crescimento do negócio.

O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante nas últimas duas décadas. O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.

Para além destes e mais serviços centrados no cidadão, a atividade primordial do farmacêutico, e aquela na qual a sua preparação académica lhe aporta certamente uma maior diferenciação face aos restantes profissionais de saúde, sempre foi, continua a ser e será a área do medicamento. O farmacêutico é altamente competente em farmacoterapia, sendo assim determinante o seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde.

Os farmacêuticos comunitários estão empenhados em disponibilizar cada vez mais serviços essenciais à saúde do utente, quer na vertente preventiva quer na vertente terapêutica. Tudo o que ponderei e verti neste Relatório resultou da aprendizagem teórica na FFUC e do confronto com a realidade no âmbito do EC.

A importância do farmacêutico bem preparado e, da FC, são cruciais para os utentes e para a saúde pública.

Durante a realização do EC senti-me altamente motivada por todos, com o papel primordial da minha orientadora Dra. Maria do Carmo Moço e, muito relevante de todos os colegas que me integraram de forma muito competente, empática e afável.

Fui desafiada constantemente a melhorar, aprendi, saio muito mais rica após este EC e, definitivamente, consolidei a minha opção – farmácia comunitária, o contacto com as pessoas é algo que não vou querer prescindir no meu futuro profissional.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 – KOPLAN, J.P., BOND T.C.; MERSON H.M., *et al.* (2009) Towards a common definition of global health; 373:1993-1995. Disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 2 – FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DA INDÚSTRIA DO MEDICAMENTO (IFPMA) (2011) A Indústria Farmacêutica e a Saúde Global: Fatos e Números, 11-51.
- 3 – CUETO, M. (2015) Saúde Global: Uma Breve História. Coleção Temas em Saúde - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, 7-16.
- 4 – PAULINO, VERA (2022) tecnologia significa maior complexidade e competitividade – disponível em <https://www.netfarma.pt> acessado a 15 de dezembro 2022.
- 5 – ROCHA, RICARDO C. (2018) Comunicação Empresarial: uma investigação a partir da análise SWOT, Universidade Fernando Pessoa – Porto.
- 6 – BPSTAT, PORTUGAL (2022) Análise das empresas do setor farmacêutico - 14/10/2022 — EVOLUÇÃO DOS INDICADORES ECONÓMICOS E FINANCEIROS SETOR FARMACÊUTICO EM PORTUGAL, Acessado a 14 de outubro de 2022. Disponível em [BPstathttps://bpstat.bportugal.pt](https://bpstat.bportugal.pt).
- 7 – APIFARMA – (2012) Caracterização e valorização do (des) abastecimento do mercado farmacêutico nacional Deloitte Consultores, S.A. disponível em [http://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma\\_Desabastecimento - Relatório\\_0910212%20\(2\).pdf](http://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma_Desabastecimento_Relatorio_0910212%20(2).pdf). Acessado a 12 dezembro 2022.
- 8 – BARROS, P.P. MARTINS, B. MOURA, A (2012) – A Economia da Farmácia e o Acesso ao Medicamento. NOVA School of Business & Economics – Shaping powerful minds. ANF, disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/files/sccontentdeployer\\_pt/docs/articlefile736.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/files/sccontentdeployer_pt/docs/articlefile736.pdf) Acessado a 14 de dezembro 2022.
- 9 – AGUIAR, A.H. – A farmácia Comunitária: A Farmácia e o farmacêutico Desafios a 10 anos. In AGUIAR, A. H: *et al.* Farmacêuticos 2020 Os desafios da próxima década. Lisboa. 1 Ed. Hollyfar.2012. ISBN:978-98918-2-3 p. 174-184.

## **Parte II**

### **Monografia**

**“Dispositivo médico à base de plantas medicinais, com atividade hemostática para hemofílicos. Sim ou não?”**

## ***Lista de Abreviaturas***

**ABS** – Ankaferd Blood Stopper

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**Comissão E** – The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines

**EMA** – European Medicines Agency

**EMA/HMPC** – European Medicines Agency/Committee on Herbal Medicinal Products

**EU** – União Europeia

**FDA** – Food and Drug Administration

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**RDM** – Regulamento dos Dispositivos Médicos

**SIDM** – Sistema de Informação para Dispositivos Médicos

**UI** – Unidades Internacionais

**VWD** – Doença de von Willebrand

**VWF** – Fator de von Willebrand

## **Resumo**

A hemofilia é uma doença rara, incurável e, muitas vezes, silenciosa, causada pela deficiência de fatores de coagulação no sangue, o que pode transformar ferimentos e lesões comuns em hemorragias perigosas. Manifesta-se quase exclusivamente em homens e caracteriza-se pela ausência ou carência de fator de coagulação, provocando hemorragias frequentes, especialmente a nível muscular e articular.

As atuais abordagens de tratamento permitem que estas complicações sejam prevenidas e que o prognóstico seja favorável. Quanto mais cedo a terapia de substituição de fator de coagulação for iniciada e, quanto mais adaptado o tratamento estiver ao estado clínico do utente, melhor é o prognóstico. A crescente compreensão da patogénese oferece diferentes caminhos para potenciais terapêuticas.

Nesta monografia é possível observar uma revisão narrativa sobre a abordagem terapêutica da hemofilia e da doença de von Willebrand, bem como os custos associados às mesmas, assim como da possível complementaridade com o *Ankaferd Blood Stopper*, um agente hemostático tópico.

**Palavras-chave:** agente hemostático, *Ankaferd Blood Stopper*, hemofilia, hemorragia, fator de coagulação.

## **Abstract**

Hemophilia is a rare, incurable, and often silent disease caused by a deficiency of clotting factors in the blood, which can turn common injuries and lesions into dangerous bleeding. It manifests itself almost exclusively in men and is characterized by the absence or lack of clotting factor, causing frequent bleeding, especially in the muscles and joints.

Current treatment approaches allow these complications to be prevented and the prognosis to be auspicious. The earlier the clotting factor replacement therapy starts and the more adapted the treatment is to the clinical status of the patient, the better the prognosis. The growing understanding of the pathogenesis offers different pathways for potential therapeutics.

In this monography it is possible to observe a narrative review on the therapeutic approach to hemophilia and von Willebrand's disease, as well as the costs associated with them, as well as the possible complementarity with *Ankaferd Blood Stopper*, as a topical hemostatic agent.

**Keywords:** *Ankaferd Blood Stopper*, bleeding, clotting factor, hemophilia, hemostatic agent.

## **1. Introdução**

A hemofilia é uma doença rara que afeta 1 em cada 10 000 pessoas. No âmbito do termo genérico “hemofilia” sabe-se hoje que compreende 3 doenças em particular, a Hemofilia A, a Hemofilia B e a Doença de von Willebrand (VWD).

Para todas elas existe tratamento, autorizado e aprovado pelas entidades reguladoras, que tem por base a administração de fatores de coagulação na corrente sanguínea, por via intravenosa. A hemorragia deve, portanto, ser tratada com a maior brevidade possível, de modo a prevenir e a reduzir riscos como dor e danos severos às articulações, músculos e órgãos, bem como a morte. Assim, todas as abordagens que possam numa destas eventualidades contribuir para reduzir estes riscos deve ser ponderada e avaliada.

O *Ankaferd Blood Stopper* (ABS) é um destes casos e apresenta uma mistura obtida através do extrato de 5 plantas, que aparece, então, como um novo agente hemostático confiável e ideal no controlo de hemorragias, não só em pacientes com parâmetros normais de coagulação, como também em pacientes com hemofilia.

Mesmo sendo um dispositivo médico, as imposições legais são rigorosas e requerem tanta atenção como a entrada de um medicamento no mercado, pois pese embora a facilidade de obtenção por toda a população, este produto requerer monitorização por parte das autoridades reguladoras.

Neste contexto, o presente trabalho visa como principais objetivos a caracterização e diagnóstico da hemofilia e caracterização do ABS, a revisão da terapêutica atualmente existente para a doença, bem como dos custos que estão associados e a abordagem de uma estratégia terapêutica, que tem por base o possível uma avaliação crítica de entrada no mercado português deste dispositivo médico, recorrendo aos estudos de investigação disponíveis na literatura científica.

## **2. Hemofilia – Caracterização da Doença**

O termo “hemofilia” descreve um grupo de distúrbios de coagulação hereditários, nos quais existe uma anomalia permanente no mecanismo de coagulação do sangue. É uma doença que usualmente apenas afeta homens e é transmitida através do cromossoma X. Mulheres com hemofilia são casos mais raros, em que ambos os cromossomas X estão afetados ou um deles inativo<sup>[1]</sup>.



Os fatores de coagulação são proteínas que se encontram no sangue, com capacidade de controlar hemorragias, sejam elas ligeiras ou severas. Em conjunto, os fatores de coagulação atuam de forma sequencial, permitindo a correta coagulação sanguínea, contudo, quando um deles falha, o coágulo não se forma e a hemorragia não cessa. A anomalia pode ocorrer quando um dos fatores de coagulação existe em quantidade insuficiente ou não existe de todo, sendo nestes casos maior o tempo de coagulação.

As hemofilias são divididas em Hemofilia A e Hemofilia B, que se caracterizam por uma deficiência no fator VIII e no fator IX de coagulação, respetivamente. Ambas partilham a mesma sintomatologia, contudo a severidade da hemofilia está relacionada com o fator de coagulação a que está associada, sendo a B mais grave e também a menos comum<sup>[1],[2]</sup>.

Existe ainda um outro distúrbio sanguíneo, mais frequente que a Hemofilia A e B, percebida, genericamente como hemofilia, a doença de Von Willebrand (VWD). A VWD é uma doença hereditária de coagulação e, ou, congénita da hemóstase, geralmente menos severa, contudo depende do tipo e subtipo em que se insere. Divide-se em 3 tipos principais e 7 subtipos, como se pode observar na Tabela I, sendo que o tipo 3 é o mais grave, podendo provocar hemorragias nos músculos e articulações sem que exista um ferimento propriamente dito<sup>[3][4]</sup>.

**Tabela I.** Classificação da VWD: tipos principais e subtipos. Adaptada da referência<sup>[3]</sup>.

<b>Tipo</b>	<b>Caraterísticas</b>
<b>I</b>	Decréscimo quantitativo em VWF com preservação da razão entre VWF/Ag, VWF/Act e FVIII; distribuição normal de multímeros.
<b>IC</b>	Decréscimo quantitativo em VWF com preservação da razão entre VWF/Ag, VWF/Act e FVIII; aumento da razão VWF/pp comparativamente com VWF/Ag.
<b>2A</b>	Diminuição de atividade de VWF dependente de plaquetas com perda de multímeros de elevado peso molecular.
<b>2M</b>	Diminuição de atividade de VWF dependente de plaquetas com preservação do padrão de multímeros.
<b>2N</b>	Diminuição da ligação ao VWF.
<b>2B</b>	Aumento da ligação ao GPIb $\alpha$ , muitas vezes levando a trombocitopenia.
<b>3</b>	Ausência ou quase ausência de VWF.
<b>VWD plaquetária</b>	Defeito funcional da GPIb $\alpha$ plaquetária, levando a uma ligação excessiva entre as plaquetas e o VWF, com subsequente trombocitopenia e perda de multímeros de elevado peso molecular.
<b>Síndrome de von Willebrand adquirido</b>	Diminuição do VWF e particularmente perda de multímeros de elevado peso molecular como resultado de cisalhamento de forças mecânicas, de adsorção de tumores ou da formação de tumores autoimunes.

\*Act, Atividade; Ag, Antígeno; GPIb $\alpha$ , glicoproteína Ib $\alpha$ ; pp, propeptídeo.

Hemorragias, complicações musculoesqueléticas e outros tipos de sequelas da hemofilia ocorrem com maior prevalência em homens, contudo, também ocorrem num número significativo de mulheres que são portadoras da doença. Os sintomas e as complicações são, por norma, menos comuns em mulheres, o que faz com que muitas das vezes sejam negligenciados e subdiagnosticados<sup>[2]</sup>.

## 2.1 Diagnóstico

A hemofilia deve ser considerada e avaliada em indivíduos que apresentem um historial com qualquer um destes sintomas: contusões fáceis; hemorragias espontâneas que não tenham qualquer razão aparente, principalmente nas articulações, músculos e tecidos moles; hemorragia excessiva após procedimentos cirúrgicos ou trauma.

Nas crianças é particularmente importante ter em atenção os sintomas iniciais que podem ser indicadores de um grau mais severo da doença, como seja o sangramento gengival associado à dentição.

Se este diagnóstico for ponderado como provável, o clínico, que preferencialmente é um hematologista, deverá obter o historial clínico do paciente e o historial familiar para ocorrência de episódios hemorrágicos anormais, de modo a poder avaliar a herdabilidade da doença e assim, auxiliar o utente com um melhor diagnóstico.

O diagnóstico final da doença é baseado no estudo dos fatores de coagulação e do hemograma, que demonstrarão a existência de uma deficiência no fator de coagulação VIII ou IX. A característica fenotípica em hemofílicos é a tendência que estes possuem para que ocorra a hemorragia, pelo que a severidade da doença se correlaciona com o grau de deficiência do fator de coagulação, como se demonstra na Tabela 2<sup>[2]</sup>.

**Tabela 2.** Relação entre a severidade da hemorragia e a quantidade de fator de coagulação. Adaptada da referência.<sup>[2]</sup>

Severidade	Quantidade de fator de coagulação	Episódios hemorrágicos
<b>Severo</b>	<1 UI/dL (<0.01 UI/mL) ou <1% do valor normal	Hemorragia espontânea nas articulações ou músculos, mesmo na ausência de um fator desencadeador.
<b>Moderado</b>	1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) ou 1-5% do valor normal	Hemorragia espontânea ocasional; hemorragia prolongada devido a trauma <i>minor</i> ou cirurgia.
<b>Ligeiro</b>	5-40 UI/dL (0.05-0.40 UI/mL) ou 5-<40% do valor normal	Hemorragia severa devido a trauma <i>major</i> ou cirurgia; hemorragia espontânea é rara.

A VWD, apesar de estar inserida nas hemofilias e de partilhar grande parte da sintomatologia com a hemofilia A e B, possui diferenças significativas. Mais mulheres do que homens exibem sintomas aparentes de VWD. Mulheres com a doença frequentemente apresentam períodos de duração da menstruação mais longos e com hemorragia superior ao normal<sup>[4]</sup>.

Nesta doença, o tipo sanguíneo tem também um papel importante. Pessoas com o tipo O por norma têm níveis mais baixos de fator de von Willebrand (VWF) do que pessoas com o tipo A, B ou AB<sup>[4]</sup>. Contudo, esta não é fácil de diagnosticar. Os níveis de VWF e FVIII podem variar em diferentes alturas, uma vez que a proteína do VWF tem mais do que uma função no organismo. Há uma variedade enorme de fatores que podem fazer aumentar o VWF para valores normais, em casos como a gravidez, amamentação, uso de contraceção oral, após a realização de uma transfusão sanguínea, quando o organismo apresenta algum estado de infeção, após a prática de exercício físico intensivo, entre outros. Além disso, com a idade, os níveis de VWF também tendem a aumentar<sup>[5]</sup>.

Para tal, podem e devem realizar-se testes que comprovem o diagnóstico da doença, como os que se encontram na Tabela 3.

**Tabela 3.** Testes realizados para obtenção do diagnóstico de VWD. Adaptada da Canadian Hemophilia Society.<sup>[5]</sup>

<b>TESTE</b>	<b>PROPÓSITO DO TESTE</b>
<b>Tempo de coagulação</b>	Mede quanto tempo demora a hemorragia a estancar
<b>Atividade do Fator VIII de coagulação</b>	Mede quão bem o fator VIII funciona
<b>Antigénio do VWF</b>	Mede a quantidade de VWF
<b>Atividade do co-fator de ristoceína</b>	Mede quão bem o VWF funciona
<b>Multímeros do VWF</b>	Mede a forma como as moléculas do VWF se agregam (grupos de moléculas de VWF são chamados de múltímeros) e desagregam
<b>Testes de função plaquetária (ex: PFA*-100) *analizador da função plaquetária</b>	Mede a função plaquetária

## 2.2 Tratamento existente

A principal característica clínica da hemofilia é o sangramento espontâneo e/ou traumático prolongado, em particular no sistema muscular e articular, afetando comumente articulações sinoviais, como tornozelos, joelhos e cotovelos. O sangramento é também comum em membranas mucosas, contudo, é menos frequente em tecidos moles, cérebro e órgãos internos.

Sem tratamento adequado, algumas destas hemorragias podem levar a complicações graves, ou mesmo fatais.

O tratamento básico para parar ou prevenir a hemorragia em hemofílicos é a terapia de reposição de fator em concomitância com reabilitação. O objetivo passa não só por controlar o episódio hemorrágico, mas também por evitar que esta reapareça, de modo a prevenir futuras limitações e permitir que o tecido ou órgão volte ao seu estado pré-hemorrágico. Assim, o tipo de agente hemostático utilizado depende do local onde ocorreu a lesão, bem como da severidade da mesma<sup>[2]</sup>.

A terapia de reposição de fator consiste em injeções de concentrados de fator VIII e IX na corrente sanguínea, que podem ser provenientes de duas fontes: plasma humano, que é um componente do sangue; ou através de ADN recombinante.

A maior problemática do tratamento está relacionada com a farmacocinética. O tempo de semi-vida dos fatores de coagulação é atingido entre 12 a 24 horas, o que significa que ao fim de 2 a 3 dias, já nada existe na corrente sanguínea, levando à necessidade de este ser repostado regularmente até controlar por completo a hemorragia, uma vez que o tempo de semi-vida é relativamente curto<sup>[5]</sup>.

O uso generalizado de concentrados de fator em pacientes com hemofilia grave, tem sido uma das notáveis histórias de sucesso na história da medicina. Hoje, esse tratamento permite aos pacientes reverter efeitos negativos e até evitar hemorragias que antes os incapacitariam, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes afetados<sup>[6]</sup>.

### 2.2.1 Medicamentos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*)

Todos os anos a *Hemophilia Federation of America* emite uma edição especial sobre os medicamentos atualmente existentes e aprovados para o tratamento das hemofilias e VWD, bem como das terapias emergentes. A mais recente edição, lançada em 2022, conta com 42

produtos aprovados, divididos por fator de coagulação, onde contém as indicações do fabricante, a especificação do medicamento, o tempo de semivida, o ano da aprovação pela FDA e a indicação terapêutica. Por uma questão de fidelidade terminológica associada à lista, manteremos os nomes na sua versão original (sem tradução).

### **2.2.1.1 Medicamentos aprovados para a Hemophilia A**

A lista conta com 23 medicamentos aprovados pela FDA, ordenados por ordem alfabética, sendo eles Advate, Adynovate, Afstyla, Alphanate, Cyklokapron (injeção de ácido tranexâmico), DDAVP (Desmopressina), Desmopressin Acetate Injection USP (acetato de desmopressina), Eloctate, ESPETOCT, HEMLIBRA, Hemofil M, Humate-P, Jivi, Koate, Kogenate FS, Kovaltry, Novoeight, NUWIQ, Recombinate, Stimate (spray nasal de desmopressina), Wilate, Xyntha, Xyntha Solofuse<sup>[7]</sup>.

### **2.2.1.2 Medicamentos aprovados para a Hemophilia B**

À semelhança da Hemofilia A, também para a Hemofilia B existem alguns medicamentos aprovados pela FDA, cuja lista contém Alphanine SD, Alprolix, BeneFIX, Cyklokapron (injeção de ácido tranexâmico), Idelvion, IXINITY, Profilnine, REBINYN e Rixibis<sup>[7]</sup>.

### **2.2.1.3 Medicamentos aprovados para a Doença de von Willebrand**

Uma vez que tanto a hemofilia A como a VWD têm em comum uma deficiência em fator VIII, alguns dos medicamentos aprovados para a Hemofilia A, são também utilizados para esta patologia.

Os medicamentos atualmente comercializados para a VWD são: Alphanate, DDAVP (Desmopressina), Desmopressin Acetate Injection USP (acetato de desmopressina), Humate-P, Stimate (spray nasal de desmopressina), Vonvendi (único cuja indicação terapêutica é exclusivamente para o tratamento da VWD) e Wilate<sup>[7]</sup>.

## **2.3 Custos da terapêutica**

As hemofilias são consideradas doenças raras, afetando 50 doentes em cada 100 mil habitantes<sup>[8]</sup>. Uma doença rara é aquela que coloca a vida em risco ou que é cronicamente debilitante, apresentando uma baixa prevalência e um alto nível de complexidade. Segundo a União Europeia (EU), uma doença é considerada rara quando afeta, no máximo, 1 em cada 2000 habitantes<sup>[9]</sup>. Assim, sendo a hemofilia uma doença rara, a medicação utilizada no tratamento da mesma tem elevados custos, devido ao número reduzido de doentes.

A maioria dos custos com a doença estão relacionados com os fatores de coagulação, entre 50 e 90%, dependendo da severidade e do tipo, representando alguns dos medicamentos com maior despesa a nível hospitalar<sup>[8][10]</sup>.

Nos Estados Unidos, a média anual por paciente ronda os \$130 000, em que os fatores de coagulação representam 72% dos custos totais.

Em Portugal, dados do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) demonstraram que entre 2008 e 2013 os custos relacionados com medicamentos hemostáticos aumentaram em 167.5%, representando uma média anual de aproximadamente 4% do custo total nacional de medicamentos de uso hospitalar<sup>[11]</sup>.

Sendo que estão aproximadamente 800 pessoas registadas com hemofilia em Portugal, é possível calcular uma previsão média dos custos de cada pessoa, por ano, em fatores de coagulação. Deste modo, um estudo realizado em 2015 na cidade do Porto, estimou este custo para doentes com hemofilia A e hemofilia B, anualmente. No que concerne a hemofilia A, foi possível determinar que para casos severos os custos anuais rondam os 77.000€ euros, para casos moderados 8500€ e para casos ligeiros 790€. Para a hemofilia B a média rondou os 112.000€ e, para casos ligeiros, há uma diferença significativa, sendo que os custos calculados rondam os 10.000€. Em ambas as formas mais severas de cada patologia, hemofilia A e hemofilia B, os custos associados aos fatores de coagulação representam 92 e 93%, respetivamente<sup>[10]</sup>.

A despesa do estado, entre 2010 e 2016 ultrapassou os 30 milhões de euros anuais<sup>[8]</sup>.

Numa perspetiva de associar a esta temática ferramentas terapêuticas que possam ajudar a reduzir a possibilidade de situações mais graves, desencadeadas por feridas ligeiras, iremos discutir nos próximos pontos deste texto o dispositivo médico ABS, que poderá alegadamente ser usado nestes casos, se for provada a sua total segurança.

### **3. ANKAFERD BLOOD STOPPER**

O *Ankaferd Blood Stopper*, mais conhecido como ABS, é um extrato padronizado de extratos de plantas nomeadamente *Alpinia officinarum* Hance, *Glycyrrhiza glabra* L., *Thymus vulgaris* L., *Vitis vinifera* L. e *Urtica dioica* L., que tem sido utilizado na medicina tradicional turca como agente hemostático tópico.

São inúmeras as publicações existentes que comprovam a eficácia do ABS como agente hemostático no controlo de hemorragias em pacientes tanto saudáveis, como com doenças

sistêmicas, pacientes com deficiências nos fatores de coagulação, como é o caso dos hemofílicos e, em indivíduos, que devido à medicação que fazem diariamente para o controlo de outras patologias, estão em risco hemorrágico, como por exemplo os que tomam aspirina ou varfarina.

Este dispositivo médico, que atualmente já é comercializado em alguns países europeus e na Turquia, tem demonstrada a sua eficácia no controlo de hemorragias externas, sangramento perioral e em hemorragias nas mucosas, como é o caso das hemorragias gastrointestinais.

Segundo o INFARMED, “O termo "dispositivo médico" engloba um vasto conjunto de tecnologias e produtos que são destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. No entanto, os dispositivos médicos devem atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas, por isto se distinguindo dos medicamentos”<sup>[12]</sup>.

Atendendo a estes requisitos, iremos fazer uma avaliação crítica do produto em análise.

### **3.1 Mecanismo de ação**

Sabe-se que cada uma das plantas que compõem o ABS tem algum efeito na proliferação celular, dinâmica e mediadores celulares, no endotélio, células sanguíneas e angiogénese, contudo, o mecanismo de ação ainda não se encontra totalmente definido<sup>[13]</sup>.

Quando adicionado ao plasma ou sêrum, o ABS induz a rápida formação de uma rede de proteínas e ocorre agregação de eritrócitos. Demonstra ainda, o seu efeito hemostático através da modulação da função plaquetária<sup>[14]</sup>. Há então a formação de uma rede de proteínas encapsuladas que providencia pontos essenciais para a agregação eritrocitária.

A rede formada pelo ABS atua sobre todo o processo de hemóstase fisiológico sem afetar especificamente nenhum fator de coagulação. O ABS interage com as proteínas do sangue, especialmente o fibrinogénio- $\gamma$  e a protrombina, para formar uma rede proteica única, afetando assim todo o mecanismo fisiológico da hemostasia. Outra propriedade exclusiva do ABS é a capacidade de obter hemostasia por meio do modelo clássico de coagulação sem interferir na cascata de coagulação e na função plaquetária<sup>[15]</sup>.

### 3.2 Composição <sup>[16]</sup>

O ABS, como acima referido, é constituído por uma mistura de extratos secos preparados com os fármacos vegetais, que se seguem. A composição para 100 mL de produto é:

- *Glycyrrhiza glabra* (extrato seco da folha) – 9g
- *Vitis vinifera* (extrato seco da folha) – 8g
- *Alpinia officinarum* (extrato seco da folha) – 7g
- *Urtica dioica* (extrato de raiz seco) – 6g
- *Thymus vulgaris* (extrato seco das partes aéreas) – 5g

### 3.3 Caracterização das plantas medicinais

“Em sentido genérico, consideram-se como plantas medicinais todas aquelas cujo uso pelas populações ao longo dos tempos foi reconhecido pelo seu efeito benéfico para a saúde”<sup>[17]</sup>.

A utilização das plantas medicinais começou há centenas de anos, de forma empírica. Atualmente, com todo o interesse pela fitoterapia, foi possível criar fármacos de origem vegetal e utilizá-los em misturas complexas e em diversas formas farmacêuticas. O estudo das plantas medicinais é essencial, não só em relação à sua constituição, como também do ponto de vista da ação farmacológica.

Estas matrizes vegetais, além dos princípios ativos, possuem um grande número de outros compostos que podem afetar a sua ação farmacológica. Como tal, para que possa ser possível uma melhor compreensão do efeito do ABS, é essencial caracterizar cada uma das plantas medicinais e respetivos fármacos vegetais, que fazem parte deste composto de forma individual, permitindo assim entender as vantagens que o tornam tão atrativo.

Para que possam ser utilizadas em Medicamentos à base de plantas em contexto europeu, é importante que estejam validadas na European Medicines Agency/Committee on Herbal Medicinal Products (EMA/HMPC) em monografias específicas que incluem informação sobre eficácia e segurança. No que respeita à qualidade, podem recorrer às monografias nas Farmacopeias oficiais, possuindo ensaios de identificação e de pureza, identificação microscópica e macroscópica e, ainda, a dosagem dos constituintes que são mais representativos do fármaco<sup>[18]</sup>.



### **3.3.1 *Alpinia officinarum* Hance, folhas**

*Alpinia officinarum* ou galanga, não tem monografia da EMA/HMPC. O principal constituinte é o óleo essencial do rizoma seco, constituído por monoterpenoides e sesquiterpenoides, compostos fenólicos como curcumina e flavonoides, fitoesteróis livres e sob a forma heterosídica e fibra<sup>[17]</sup>. O seu uso na medicina tradicional chinesa é relatado desde os primeiros tempos e, na Europa, desde a idade média<sup>[19]</sup>.

#### **3.3.1.1 Ação farmacológica**

Os constituintes do rizoma da galanga têm atividade espasmódica, anti-inflamatória, citostática, antiviral e antibacteriana. No entanto, a principal aplicação deste fármaco vegetal é como estimulante do apetite e das secreções digestivas<sup>[18]</sup>. Na medicina tradicional chinesa o rizoma tem sido utilizado para o alívio de dores de estômago, tratamento de constipações e na redução de edema<sup>[19]</sup>.

As folhas, embora não façam parte desta formulação, possuem um flavonoide na sua composição, galangina, com ação anti-inflamatória, antioxidante e com propriedades anticancerígenas. Contudo, esta ação depende do método de extração realizado. Apesar de desconhecido o seu mecanismo celular, sabe-se que os compostos fenólicos e flavonoides são capazes de penetrar a camada hidrofóbica da membrana celular, causando a rutura da membrana lipídica.<sup>[19]</sup>

#### **3.3.1.2 Indicações**

A Comissão E (The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines), tem como indicações aprovadas a falta de apetite e as dispepsias hiposecretoras.

Possui ainda outros usos populares em dismenorreias, prevenção de vômitos e náuseas e ainda contra a dor de dentes<sup>[18]</sup>.

#### **3.3.1.3 Contraindicações**

Não são conhecidas contra-indicações.

### **3.3.2 *Glycyrrhiza glabra*, folhas**

Nesta formulação são as folhas que fazem parte da mistura. No entanto, para este fármaco comumente conhecido como Alcaçuz, o que está validado são as raízes e rizomas do terceiro ou quarto ano, colhidos no Outono, não mondados (monografia da EMA/HMPC

/Assessment finalised, 2022). Como principais constituintes tem saponósidos triterpénicos (3 a 5%, dos quais o mais importante é o ácido glicirrízico), flavonas e isoflavonóides, triterpenos, hidroxycumarinas, amido, oses (glucose) e holósidos (sacarose)<sup>[17]</sup>. A informação sobre os constituintes das folhas é escassa.

### **3.3.2.1 Ação farmacológica**

O uso tradicional desta planta, refere-se apenas à raiz, e é usada como antitússico, mucolítico e expetorante, ações que se atribuem à glicirrizina. Possui ainda ação antiulcerosa, devido ao efeito anti-inflamatório e espasmolítico e, atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[18]</sup>.

Um dos componentes ativos da planta com maior atividade é a isoliquiritigenina (ISL), um flavonoide natural, que demonstrou ter impacto inibitório direto em casos de cancro do cólon, cervical, da mama e da próstata, promovendo a apoptose<sup>[20]</sup>.

### **3.3.2.2 Indicações**

A Comissão E, tem como indicações aprovadas a tosse, bronquite e gastrites.

Tradicionalmente a planta é utilizada como tisana laxante devido à sua ação antiespasmódica. Também é utilizada como digestiva no caso de dispepsias e flatulência. Topicamente, o ácido glicirrízico pode ser utilizado em inflamações da pele e faz parte de formulações farmacêuticas indicadas para a irritação cutânea, prevenção de cáries e de inflamações da mucosa orofaríngea<sup>[21][18]</sup>.

### **3.3.2.3 Contraindicações**

Hipertensão arterial, doenças acompanhadas de hiperestrogenismo ou tumores estrogénio dependentes e diabetes (pelo teor em glúcidos)<sup>[17]</sup>.

### **3.3.3 *Thymus vulgaris*, partes aéreas**

O tomilho, nome vulgar pelo qual a planta é conhecida, tem como partes utilizadas reconhecidas na sua monografia, o óleo essencial e as partes aéreas floridas. O óleo essencial, flavonóides derivados do apigenol, ácidos fenólicos, taninos e saponósidos triterpénicos, são os seus principais constituintes<sup>[17]</sup>. Na EMA tem duas monografias aprovadas, uma para o óleo essencial<sup>[22]</sup> e outra para o fármaco vegetal<sup>[23]</sup>.

### **3.3.3.1 Ação farmacológica**

O tomilho possui atividade antiespasmódica que se deve em parte ao óleo essencial que contém timol e carvacol e, também às flavonas metoxiladas. Este fármaco vegetal possui atividade expetorante, uma vez que o seu óleo essencial fluidifica as secreções e favorece a sua eliminação. Tem também atividade antissética, essencialmente devido aos compostos fenólicos. Está ainda reportada atividade anti-inflamatória, na aplicação tópica do óleo essencial<sup>[18]</sup>.

### **3.3.3.2 Indicações**

Os usos aprovados pela Comissão E são sintomas de bronquite e coqueluche e ainda para catarros da parte superior do aparelho respiratório<sup>[17]</sup>. Foi também descrita a utilidade de um creme com extrato de tomilho em casos de líquen escleroso vulvar e também a aplicação de óvulos contendo óleo essencial de tomilho, para o tratamento de candidíases vaginais<sup>[18]</sup>.

### **3.3.3.3 Contraindicações**

Os preparados à base de tomilho estão contraindicados em casos de hipersensibilidade a algum dos seus componentes<sup>[18]</sup>, na gravidez, amamentação e a crianças com menos de 6 anos, quando administrado pela via interna e, ainda, topicamente a crianças menores de 6 anos ou com alergias respiratórias<sup>[17]</sup>. Medicamentos com óleo de tomilho não devem ser usados em pacientes alérgicos ao óleo de tomilho. Pacientes com feridas abertas, lesões cutâneas extensas ou doenças cutâneas agudas, febre alta, infecção grave ou problemas graves com circulação, pressão alta ou insuficiência cardíaca não devem tomar banhos quentes completos com óleo essencial de tomilho. Medicamentos com óleo de tomilho não devem ser aplicados no rosto<sup>[22]</sup>.

### **3.3.4 *Urtica dioica*, raiz**

São as raízes da *Urtica dioica* que se utilizam para a formulação em análise e que estão validadas na monografia da EMA<sup>[24]</sup>. Também conhecida como Urtiga, esta planta possui como constituintes das partes aéreas floridas flavonoides, carotenóides, sais minerais, ácidos orgânicos, mucilagens, provitamina A, entre outros. Nas raízes, os principais constituintes são os taninos e os linhanos, contudo possui também fitosteróis, ceramidas, monoterpenóides, lectinas, polissacáridos e sais minerais<sup>[17]</sup>.

### **3.3.4.1 Ação farmacológica**

As raízes, *in vitro*, demonstraram ter capacidade de união da globulina fixadora de hormonas sexuais aos recetores prostáticos<sup>[18]</sup>.

### **3.3.4.2 Indicações**

Os usos aprovados pela Comissão E para as partes aéreas floridas e folhas incluem: interna e externamente na terapêutica de suporte no reumatismo; internamente como diurético e anti-inflamatório das vias urinárias. Para as raízes, a urtiga está indicada como diurético para dificuldades de micção em casos de hiperplasia benigna da próstata (graus I e II)<sup>[17]</sup>.

A monografia da EMA, como uso tradicional das partes da planta, indica que esta apenas deve ser utilizada em maiores de 12 anos<sup>[18]</sup>. As partes aéreas floridas demonstraram ter, *in vitro*, ação anti-inflamatória, diurética, hipoglicemiante, analgésica e anestésica local.

### **3.3.4.3 Contraindicações**

Devido ao seu possível uso como diurético, este está contraindicado em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, salvo por prescrição e controlo médico<sup>[18]</sup>. No caso da formulação em causa é irrelevante pois não se usa via oral.

### **3.3.5 Vitis vinífera L., folhas**

O fármaco constituído pelas folhas da videira ou parreira, como é usualmente conhecida esta planta, está validado<sup>[25]</sup>. De entre os principais constituintes das folhas destacam-se os taninos e os flavonoides.

Nesta planta as sementes são ricas em óleo vegetal com 20 a 25% de ácidos gordos insaturados e ácidos saturados sobre a forma de glicéridos e, ainda, fitosteróis, polifenóis, tocoferóis e procianidinas<sup>[17]</sup>.

#### **3.3.5.1 Ação farmacológica**

Tradicionalmente as folhas são utilizadas pelo seu efeito como venotónico, vasoprotetor devido à ação das antocianinas e como adstringente.

Os estudos desta planta estendem-se também às sementes que possuem ação antioxidante, anti-inflamatória e vasoprotetora, pela ação das procianidinas<sup>[18]</sup>. O óleo das sementes é hipolipemiante e, também, antioxidante. Os polifenóis demonstraram ter atividade antimicrobiana, antifúngica e antiviral, em particular o resveratrol, que demonstrou a sua

eficácia contra o fungo *Candida albicans*. Também na prevenção da obesidade e da diabetes *mellitus* tipo 2, os polifenóis demonstraram a sua ação enquanto anti-inflamatório e antioxidante<sup>[26]</sup>.

### 3.3.5.2 Indicações

Aprovadas pela EMA, como uso bem estabelecido, o extrato seco das folhas está indicado para o tratamento da insuficiência venosa crónica e sintomas da mesma. Como uso tradicional, está indicada para o alívio de sintomas de mau estar e pernas cansadas, relacionado com transtornos venosos leves, para o alívio sintomático do prurido e ardor associado às hemorroidas e também para o alívio de sintomas de fragilidade capilar cutânea<sup>[18]</sup>.

### 3.3.5.3 Contraindicações

Não são conhecidas contraindicações.

## 3.4 Formas farmacêuticas em que é comercializado <sup>[27]</sup>

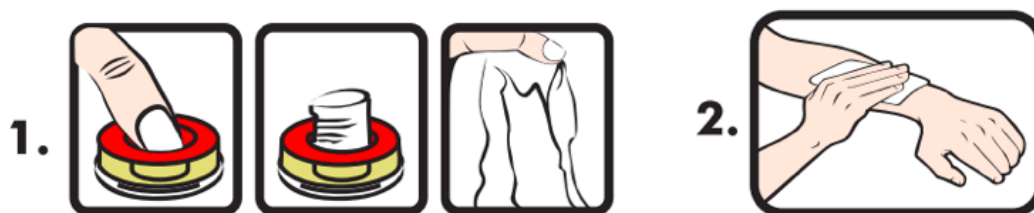
Atualmente o ABS é comercializado sobre 5 formas: *Wet Tampon*, *Absorbable Wet Tampon*, *Push&Stop Tampon*, *Ampule* e *Spray*.

*Wet Tampon* consiste numa compressa embebida em ABS, comercializada em diferentes tamanhos, sendo eles 2,5cm × 7cm, contendo 3mL de ABS; 5cm × 5cm, contendo 5mL de ABS; 5cm × 7,5cm, contendo 10mL de ABS e, ainda, 20cm × 20cm, contendo 100mL de ABS. Este produto é comercializado em caixas contendo, cada uma, 12 unidades, descartáveis e estéreis.

*Absorbable Wet Tampon*, também existe em diversos tamanhos, cada um contendo diferentes quantidades de produto, dependendo do tamanho da compressa, contudo, o produto em vez de estar embebido na compressa, está dentro de uma seringa estéril, para ser aplicado primeiro de forma tópica e, só depois, colocando a compressa por cima, também esta esterilizada. É vendido em embalagens individuais de 1cm × 2,5cm, 2cm × 2,5cm, 2,5cm × 5cm, 5cm × 5cm, 5cm × 10cm, contendo uma seringa com 0,5mL, 1mL, 2,5mL, 5mL e 10mL, respetivamente.

*Push&Stop Tampon* é um dispositivo que se ativa quando colocado numa superfície dura e utilizando alguma pressão. Dentro do dispositivo encontra-se um tecido seco, comprimido, que, através da pressão colocada no botão *push*, vai sendo gradualmente embebido em produto após ser libertado. À semelhança dos anteriores, é também comercializado em 2

tamanhos diferentes: 15cm x 15cm, contendo 2mL de ABS e, 18cm x 22cm, contendo 3,5mL de ABS (Ver Figura 1).



**Figura 1.** Apoio visual às instruções de utilização do mecanismo *Push&Stop*. Adaptado da referência.  
[27]

As ampolas são comercializadas em embalagens que têm cada uma 24 unidades e, cada ampola contém 2 mL de produto. Contudo, o *ABS Ampule*, prevê a sua utilização para hemorragias externas que possam ocorrer em tratamentos ortodônticos e em hemorragias secundárias após cirurgia.

Por fim, e tal como o nome indica, o *ABS Spray* tem o intuito de ser pulverizado diretamente no local da hemorragia, podendo ser utilizado em todo o tipo de episódios hemorrágicos, contudo, a sua utilização mais frequente é em procedimentos dentários e em hemorragia intraoral. Existem 5 comercializações possíveis, em 5mL 10 mL ,25 mL, 50 mL e 100 mL.

### 3.5 Aplicações práticas

Como promissor agente hemostático, o ABS tem sido alvo de diversos estudos de modo a comprovar a sua eficácia nas mais diversas áreas da medicina, providenciando uma rápida hemostasia, independentemente dos fatores de coagulação sanguíneos, isto é, a sua eficácia tanto é comprovada em pacientes com parâmetros normais de hemograma, como em hemofílicos.

Sendo a pele o maior órgão do corpo humano, está sujeita à presença de microrganismos. O local de aplicação do ABS é maioritariamente utilizado sobre este órgão, pelo que, para além da vantagem enquanto agente hemostático, este é também um importante agente antimicrobiano<sup>[16]</sup>. Os microrganismos e corpos estranhos são responsáveis por atrasar a cicatrização e podem resultar numa predisposição para a ocorrência de infeções. Deste modo, também a sua eficácia enquanto agente microbiano foi comprovada, comparando o ABS com diferentes agentes utilizados para cicatrização<sup>[28]</sup>.

Sendo vasto o campo de utilização do ABS, a sua eficácia tem vindo a ser largamente demonstrada em pacientes que realizaram extração de dentes. Tendo descrito previamente a gravidade da hemofilia, perceber até que ponto este dispositivo seria eficaz nesta área terapêutica foi de extrema importância. Hemorragias excessivas, principalmente em pacientes com distúrbios hemorrágicos descontrolados, são um grande desafio para os profissionais de saúde<sup>[29]</sup>.

A hemóstase é importante e essencial em cirurgias orais e uma das maiores problemáticas que os médicos dentistas enfrentam. Um dos métodos de eleição para controlo de hemorragia após cirurgia oral é a administração de adrenalina<sup>[30]</sup>. O ABS pode vir a ser um novo método no controlo hemorrágico. Diversos são os estudos onde a sua eficácia é demonstrada, no entanto, mais uma vez, para além do controlo do crescimento de microrganismos e da facilidade de cicatrização quando comparado com os métodos tradicionais, demonstra ser também eficaz na prevenção de infeções, que estão frequentemente associadas à extração de dentes<sup>[31]</sup>. A capacidade do ABS em induzir hemostasia local com a formação de uma rede de proteínas não o torna apenas um agente hemostático eficaz, mas também confere propriedades anti-infecciosas e moduladoras de cicatrização, que também elas são cruciais nas intervenções periodontais<sup>[32]</sup>.

Num estudo realizado em 2012, foi avaliada a eficácia do ABS após a extração de dentes a pacientes com hemofilia A. Nesse mesmo estudo, 3 dos 4 pacientes aos quais foi aplicado o produto topicamente no local da extração, foi possível observar que a hemorragia foi controlada no espaço de 10 a 20 minutos. Apenas 1 paciente, diagnosticado com hemofilia severa e ao qual foi realizada a extração de 3 dentes em simultâneo, foi necessária uma reaplicação de ABS. Contudo, a reaplicação do produto foi eficaz e a hemorragia cessou. Foi então possível concluir, com base nos dados obtidos, que o ABS reduziu significativamente a duração da hemorragia pós cirurgia oral e, ainda, que foi um fator chave na cicatrização do local de extração<sup>[33]</sup>. Importante também referir, que neste estudo, o ABS foi administrado em concomitância com os fatores de coagulação, pelo que, para garantir a total eficácia do dispositivo, serão necessários mais ensaios controlados, utilizando apenas o ABS.

### **3.6 Custos**

Os atuais custos da terapêutica da hemofilia levaram à necessidade de encontrar alternativas ou técnicas para os protocolos hemostáticos atuais.

Na Turquia, o custo de 1000 UI (Unidade Internacional) de FVIII custa aproximadamente \$555, enquanto 1 ml de ABS custa por volta dos \$6<sup>[33]</sup>. O que pode efetivamente ser uma opção em casos *minor*, se realmente eficaz, pelo menos em prevenção imediata. Por exemplo, um jovem de 16 anos, diagnosticado com hemofilia A e após cirurgia de circuncisão, necessitou de 95.000 UI de FVIII de modo a tentar controlar o episódio hemorrágico. Não se tendo debelado a hemorragia, recorreu-se ao ABS. Este demonstrou a sua eficácia quando aplicado topicamente no local da hemorragia, apenas após alguns minutos e, com apenas 1 única administração. Os custos da terapêutica com fatores de coagulação rondaram os \$50 000 e o custo do ABS foi de aproximadamente \$150<sup>[34]</sup>.

Num outro ensaio, foi avaliada a eficácia vs custo. O uso de ABS em procedimentos orais a cerca de 113 pacientes, na Turquia, os custos da sua utilização foram calculados e, tendo em conta que foram utilizados quase 72,5mL de ABS, o custo total ficou em 98€<sup>[32]</sup>.

Face aos dados, é possível observar que antes da aplicação da terapêutica existente para a doença, há um claro custo-benefício em causa. Não só porque os fatores de coagulação são administrados e metabolizados pela via sistémica, o que acarreta custos adicionais em termos de material para administração e recursos humanos, mas também porque o ABS, para além de mais barato, pode ser uma alternativa eficaz, reduzindo tempos de espera de preparação de medicação, efeitos secundários e diminui a possibilidade de uma possível hospitalização.

### **3.7 Comercialização**

Atualmente, para além de ser utilizado no seu país de origem, a Turquia, o ABS é comercializado na Itália, sob a forma farmacêutica de *Wet Tampon*, em todas as dosagens existentes, como dispositivo médico<sup>[35]</sup>. Assim, uma vez que pelo menos uma das formas farmacêuticas existentes já é comercializada na EU, preenche então os requisitos impostos pela mesma para entrada no mercado europeu.

## **4. Aspetos regulamentares**

O INFARMED, I.P enquanto autoridade competente, tem a obrigação de supervisionar e regular todos os dispositivos médicos, aplicando o Regulamento dos Dispositivos Médicos (RDM).

Para que um produto possa entrar no mercado como dispositivo médico deverá cumprir certos requisitos, que devem ser respeitados, bem como um conjunto de



procedimentos a ser observados, que incluem: investigação clínica, avaliação da conformidade, demarcação de produto fronteira, colocação no mercado, entre outros.

Os dispositivos médicos são agrupados em função da categoria em que se inserem e, a cada uma das categorias, são aplicadas normas específicas que devem ser cumpridas.<sup>[36]</sup>

O primeiro passo passa por aceder ao portal SIDM (Sistema de Informação para Dispositivos Médicos) de modo a registar o produto. Este portal surgiu como forma de responder à legislação nacional que é aplicada, bem como às normas exigidas pelas diretivas europeias<sup>[37]</sup>. Todos os dispositivos médicos a serem introduzidos no mercado português devem seguir todos os requisitos exigidos pelo Anexo I do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho.

Uma vez que o fabricante não dispõe de uma sede na EU, está obrigado a designar, para cada dispositivo, um mandatário que o represente. O objetivo deste mandatário passa por responder, em nome do fabricante, a todas as questões que as autoridades regulamentares possam precisar de ver respondidas<sup>[38]</sup>.

Os importadores, só podem colocar no mercado da EU, dispositivos que estejam presentes no regulamento 2017/745 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 5 de abril de 2017. Para tal, precisa, entre outros tantos requisitos, que o dispositivo em causa tenha declaração emitida pela EU sobre a conformidade do mesmo<sup>[39]</sup>.

A entrada de um dispositivo médico no mercado não é fácil, requer um conjunto de procedimentos que devem ser criteriosamente cumpridos, tendo sempre por base a regulamentação europeia. No entanto, o diploma nacional que assegura a execução do RDM encontra-se em circuito legislativo desde 26 de maio de 2021, pelo que podem vir a ser feitas alterações significativas neste processo.

## **5. Conclusão**

Atualmente a solução para o controlo hemorrágico num paciente com hemofilia reside quase exclusivamente da utilização de fatores de coagulação. O presente trabalho teve então como objetivo avaliar a função hemostática do *Ankaferd Blood Stopper*, de modo a perceber se a sua introdução no mercado português como dispositivo médico seria vantajosa, em alguma das formas farmacêuticas em que foi desenvolvido.

São inúmeras as áreas em que o ABS pode ser aplicado, ambulâncias, centros de saúde, hospitais, clínicas dentárias, unidades de saúde, forças de segurança, kits de primeiros socorros, escolas, até mesmo em casa.

Se, por um lado, os custos que estão associados anualmente à terapêutica da hemofilia são bastante elevados, os custos do ABS são significativamente menores, embora a aplicação seja realizada em situações diferentes. Existindo a possibilidade de este ser introduzido no mercado, as vantagens são inúmeras e preventivas de acidentes mais complexos. Contudo, não é possível descartar nunca a terapêutica atual e, é fulcral conhecer na totalidade o mecanismo de ação do ABS.

Embora a eficácia dos demais agentes hemostáticos seja importante na homeostasia, também é necessário ter em consideração que a correta cicatrização tecidual e a viabilidade tecidual são de igual importância e não devem ser descartadas. O profissional de saúde e o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e máximo conhecedor do medicamento e produtos farmacêuticos, tem então a responsabilidade e o dever de garantir que todas as etapas de todos os processos são cumpridas. Como tal, todas as ferramentas possíveis para ajudar estes doentes devem ser avaliadas, embora nada possa ser tomado como garantido, sem que existam dados suficientes que comprovem a eficácia e a segurança dos produtos desenvolvidos pela indústria e também por ela comercializados.

Pelas razões elencadas, a introdução no mercado deste composto enquanto dispositivo médico seria um ponto muito valioso a considerar para os hemofílicos, permitindo-lhes controlar hemorragias antes de recorrer à atual terapêutica em situações de menor risco logo no início, possibilitando também aos hospitais diminuir as despesas anuais. Porém, será essencial realizar mais estudos em pacientes com esta patologia, de modo a garantir a sua segurança.

## 6. Bibliografia

- [1] Associação Portuguesa de Hemofilia, «Distúrbios hemorrágicos», 2013. <https://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/> (Acedido nov. 10, 2022).
- [2] Srivastava, A. et al., «WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition», *Haemophilia*, vol. 26, n. S6, pp. 1–158, Ago. 2020, doi: 10.1111/hae.14046.
- [3] Connell, N. T., et al., «ASH 2021 guidelines on the management of von willebrand disease», *Blood Adv*, vol. 5, n. 1, pp. 301–325, 2021, doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2020003264.
- [4] World Federation of Hemophilia, «About Bleeding Disorders », <https://wfh.org/about-bleeding-disorders/>. <https://wfh.org/about-bleeding-disorders/> (Acedido Nov. 10, 2022).
- [5] Canadian Hemophilia Society, «Diagnosis of von Willebrand disease », <https://www.hemophilia.ca/diagnosis-of-von-willebrand-disease/>, 2018. (Acedido nov. 17, 2022).
- [6] Simsek, C., Selek, S., Koca, M., e Haznedaroglu, I. C., «Proteomic and transcriptomic analyses to explain the pleiotropic effects of Ankaferd blood stopper», *SAGE Open Med*, vol. 5, p. 205031211772256, Dez. 2017, doi: 10.1177/2050312117722569.
- [7] Ritcey, A., Lawton, M., Chadwick, D., e Larson, J., «Current Products - Hemophilia Federation of America», [https://www.hemophiliafed.org/datetime/HFA\\_Datetime\\_2022\\_Special/](https://www.hemophiliafed.org/datetime/HFA_Datetime_2022_Special/), 2022. Acedido: jan. 14, 2023.
- [8] Ramos, I., «A realidade da hemofilia em Portugal», 2016.
- [9] Direcção C - Saúde Pública e Avaliação de Riscos, «COMISSÃO EUROPEIA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE E DA DEFESA DO CONSUMIDOR CONSULTA PÚBLICA DOENÇAS RARAS: OS DESAFIOS DA EUROPA».
- [10] Rocha, P., Carvalho, M., Lopes, M. e Araújo, F., «Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia», *BMC Health Serv Res*, vol. 15, n. 1, Out. 2015, doi: 10.1186/s12913-015-1134-3.
- [11] «INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.» <https://www.infarmed.pt> (Acedido jan. 20, 2023).
- [12] INFARMED, «Dispositivos Médicos», 2016. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos> (Acedido jan. 11, 2023).

- [13] Goker, H., et al., «Haemostatic Actions of the Folkloric Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper®», 2008. doi: 10.1177/147323000803600121.
- [14] Öner, A. F. et al., «New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor», *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 16, n. 6, pp. 705–707, Dez. 2010, doi: 10.1177/1076029609337313.
- [15] Chopra, A., e Sivaraman, K., «Ankaferd blood stopper: A novel hemostatic agent with unique antimicrobial, antineoplastic and regenerative properties», *Journal of Research in Pharmacy*, vol. 23, n. 5. Marmara University, pp. 777–784, 2019. doi: 10.35333/jrp.2019.24.
- [16] Tasdelen Fisgin, N., et al., «Antimicrobial activity of plant extract Ankaferd Blood Stopper®», *Fitoterapia*, vol. 80, n. 1, pp. 48–50, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.fitote.2008.09.006.
- [17] Proença da Cunha, A., Pereira da Silva, A., e Rodrigues Roque, O., *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*, 4ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian, 2012.
- [18] Vanaclocha, B. e Cañigüeral, S., *FITOTERAPIA Vademécum de prescripción*, 5ª edição. Elsevier España, S.L.U, 2019.
- [19] Basri, A. M., Taha, H., e Ahmad N., «A review on the pharmacological activities and phytochemicals of *Alpinia officinarum* (Galangal) extracts derived from bioassay-guided fractionation and isolation», *Pharmacognosy Reviews*, vol. 11, n. 21. Medknow Publications, pp. 43–56, jan. 01, 2017. doi: 10.4103/phrev.phrev\_55\_16.
- [20] Wahab, S., et al., «*Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology», *Plants*, vol. 10, n. 12. MDPI, dez. 01, 2021. doi: 10.3390/plants10122751.
- [21] Marisa, R., Assessor, D., Calapai, G., e Delbò, M., «Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix». Available: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [22] E. Medicines Agency, «Thyme oil herbal summary», 2020. Available: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
- [23] HMPC, «Community herbal monograph on *Thymus vulgaris* L. and *Thymus zygis* L., herba», 2013. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document\\_library/landing/document\\_library\\_search.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/document_library_search.jsp&mid=)

- [24] HMPC, «Community herbal monograph on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, radix», 2010. Available: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [25] E. Medicines Agency, «Herbal medicine: summary for the public What are the HMPC conclusions on its medicinal uses?», 2017. Available: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
- [26] Prathiksha, Ms., e Hegde, K., «A Review on *Vitis vinifera* L.: The Grape», *Int. J Pharm Sci Rev Res*, pp. 142–145, mai. 2022, doi: 10.47583/ijpsrr.2022.v74i01.023.
- [27] «Ankaferd Blood Stopper - ABS», <https://ankaferd.com/en>. <https://ankaferd.com/en> (Acedido nov. 14, 2022).
- [28] Hancioğlu, S., Demirel, B. D., Biçakci, Ü., Gün, S., Aritürk, E., e Aritürk, N., «Histopathological and mechanical effects of ankaferd blood stopper® on wound healing in rats: An experimental model», *Turk J Med Sci*, vol. 50, n. 5, pp. 1428–1433, 2020, doi: 10.3906/sag-2004-177.
- [29] Satar, N. Y. G., Akkoc, A., Oktay, A., Topal, A., e Inan, K., «Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats», *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol. 24, n. 5, pp. 518–524, Jul. 2013, doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e9498.
- [30] Adiloğlu, S., Aktaş, A., Öz, A. Z., e El, H., «Hemostatic effects of adrenaline and ankaferd (Blood stopper) during orthodontic attachment bonding», *Turk J Med Sci*, vol. 48, n. 6, pp. 1234–1238, 2018, doi: 10.3906/sag-1807-66.
- [31] Haznedaroglu, I. C., Kurt, M., Onal, I. K., e Aktas, A., «Safety and Efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery geriatric patient review View project Sinus augmentation View project», 2014. Available: <https://www.researchgate.net/publication/228340215>
- [32] Beyazit, Y., et al., «Successful management of bleeding after dental procedures with application of blood stopper: A single center prospective trial», *Journal of Contemporary Dental Practice*, vol. 12, n. 5, pp. 379–384, 2011, doi: 10.5005/jp-journals-10024-1063.
- [33] Kazancioğlu, H. O., Çakir, O., Ak, G., e Zülfikar, B., «Hemofililerde yeni bir hemostatik ajanin (Ankaferd blood stopper) diş çekimi sonrası kanama kontrolüne etkisi: Kontrollü bir klinik çalışma», *Turkish Journal of Hematology*, vol. 30, n. 1, pp. 19–24, 2013, doi: 10.4274/tjh.2012.0036.

- [34] Öner, A. F., et al., «New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor», *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 16, n. 6, pp. 705–707, dez. 2010, doi: 10.1177/1076029609337313.
- [35] «Medical Device ABS», 2013. [https://www.medicaldevices24.com/medical\\_devices/info/abs-ankaferd-blood-stopper-tampon---10mL/461555](https://www.medicaldevices24.com/medical_devices/info/abs-ankaferd-blood-stopper-tampon---10mL/461555) (Acedido jan. 27, 2023).
- [36] Christian Kurrer, «Medicamentos e dispositivos médicos», Nov. 2022. <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/pt/sheet/50/medicamentos-e-dispositivos-medicos> (Acedido jan. 27, 2023).
- [37] «Registo de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico in vitro», 2016. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/registo-de-dm-e-div> (Acedido jan. 27, 2023).
- [38] «Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho», 2009.
- [39] «REGULAMENTO (UE) 2017/ 745 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO - de 5 de abril de 2017», 2017.