



Inês de Almeida Rebelo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Benefícios da Fitoterapia nos Doentes Oncológicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Doutora Anabela Fonseca, Doutora Mariana Cosme e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês de Almeida Rebelo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Benefícios da Fitoterapia nos Doentes Oncológicos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Doutora Anabela Fonseca, Doutora Mariana Cosme e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inês de Almeida Rebelo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010145824, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Benefícios da Fitoterapia nos Doentes Oncológicos” 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, 8 de setembro de 2017.

Inês de Almeida Rebelo

(Inês de Almeida Rebelo)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, irmão, avós e tios por toda a paciência, incentivo, carinho e por me transmitirem a força para alcançar os meus objetivos.

À Doutora Anabela Fonseca e aos restantes elementos da Farmácia Gama, por toda a paciência, simpatia, disponibilidade, pelos bons momentos que guardo no meu coração e, sobretudo, pela amizade que construímos.

À Doutora Mariana Cosme, à Senhora Doutora Cláudia Costa e aos restantes elementos dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Viseu por me receberem de braços abertos e com um enorme carinho, pelo cuidado e pela preocupação em me transmitir todos os conhecimentos e também pela amizade.

À Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto, pela orientação exímia, pela simpatia, disponibilidade e compreensão.

Aos meus amigos, por serem a minha segunda família, por nunca me deixarem sentir só e por também me proporcionarem todo o apoio.

À Faculdade de Farmácia pela distinta formação e desafios que me tornaram mais forte e sabedora.

A Coimbra por tudo o que vivi e que aprendi.

A todos os que, não estando e não podendo estar, estarão sempre até que a memória me atraíçoe.

O meu sincero obrigada!

ÍNDICE

Parte I- RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	
LISTA DE ABREVIATURAS	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. FARMÁCIA GAMA	5
3. ANÁLISE SWOT	7
3.1. Pontos Fortes	8
3.1.1. Localização e diversidade de utentes	8
3.1.2. Equipa de trabalho e gestão da equipa	8
3.1.3. VALORMED	9
3.1.4. Sistema informático	10
3.1.5. <i>Robot</i>	10
3.1.6. Sistema <i>Kaizen</i>	11
3.1.7. Preparação de manipulados	12
3.2. Pontos Fracos	13
3.2.1. Estacionamento	13
3.2.2. Receitas Manuais	13
3.3. Oportunidades	14
3.3.1. Receitas eletrónicas desmaterializadas	14
3.3.2. Colaboração com a APPACDM	14
3.3.3. Formações internas e externas	15
3.3.4. Horário alargado	16
3.4. Ameaças	16
3.4.1. Prescrição por denominação comum internacional	16
3.4.2. Realidade económica	17
3.4.3. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica	17
4. CASO PRÁTICO	18
5. CONCLUSÃO	19
6. BIBLIOGRAFIA	20
7. ANEXOS	21
Parte II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR	
LISTA DE ABREVIATURAS	23
1. INTRODUÇÃO	24
2. CONTEXTUALIZAÇÃO	24
2.1. Hospital CUF Viseu	24
2.2. Serviços Farmacêuticos	24
3. ANALISE SWOT	25
3.1. Pontos Fortes	25
3.1.1. Equipa de trabalho e gestão da equipa	25
3.1.2. Gestão de <i>stocks</i> e armazém	26
3.1.3. Validação da prescrição	27
3.1.4. Distribuição	28
3.1.4.1. Distribuição em ambiente de internamento	28
3.1.4.2. Distribuição de medicamento sujeitos a legislação especial	29

3.2. Pontos Fracos	30
3.2.1. Farmacotecnia	30
3.3. Oportunidades	31
3.3.1. Colaboração com os profissionais de saúde	31
3.3.2. Auditoria dos carros e malas de emergência	32
3.3.3. Intervenção Farmacêutica	32
3.4. Ameaças	33
3.4.1. Número de doentes	33
4. CONCLUSÃO	34
5. BIBLIOGRAFIA	35
6. ANEXOS	36

Parte III - MONOGRAFIA SOBRE O TEMA “Benefícios da Fitoterapia nos Doentes Oncológicos”

LISTA DE ABREVIATURAS	41
RESUMO	42
ABSTRACT	43
1. INTRODUÇÃO	44
2. O CANCRO	46
2.1. Efeitos secundários da quimioterapia	47
2.1.1. Náuseas e Vômitos	47
2.1.2. Obstipação	48
2.1.3. Imunossupressão	48
2.1.4. Ansiedade e distúrbios do sono	49
3. BENEFÍCIOS DA FITOTERAPIA NOS DOENTES ONCOLÓGICOS	49
3.1. Náuseas e Vômitos	50
3.1.1. <i>Zingiber officinale</i> Roscoe, <i>Melissa officinalis</i> L., e <i>Matricaria recutita</i> L.	50
3.2. Obstipação	51
3.2.1. <i>Cassia angustifolia</i> Vahl, <i>Cassia senna</i> L. e <i>Plantago ovata</i> Forssk.	51
3.3. Imunossupressão	56
3.3.1. <i>Grifola frondosa</i> e <i>Coriolus versicolor</i>	56
3.4. Ansiedade e distúrbios do sono	59
3.4.1. <i>Passiflora incarnata</i> L. e <i>Valeriana officinalis</i> L.	59
4. LIMITAÇÕES DA FITOTERAPIA NOS DOENTES ONCOLÓGICOS	62
5. CONCLUSÃO	65
6. BIBLIGRAFIA	68

Parte I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS

APPACDM – Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental

DCI – Denominação Comum Internacional

F.S.A – *fac secundum artem*

INFARMED, I.P. – 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

PDCA – *Plan, Do, Check, Act*

PSP – Polícia de segurança pública

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

A ação do farmacêutico na sociedade portuguesa tem uma preponderância que ultrapassa largamente a esfera do simples especialista do medicamento. O farmacêutico, graças à sua crescente importância em dimensões como a do aconselhamento sobre o uso racional dos medicamentos ou o acompanhamento farmacoterapêutico dos seus utentes, apresenta-se hoje como um agente proativo na promoção da saúde pública e na adequada e sustentável atividade de todo o sistema de saúde. Desta forma, o farmacêutico tem um papel fulcral na defesa da saúde pública e na sociedade, principalmente pelo facto de ser um dos primeiros profissionais de saúde ao qual o utente se dirige para resolver os seus problemas de saúde.

Dada a importância da sua ação comunitária, ser farmacêutico abarca consigo uma grande responsabilidade, pelo rigor, competência e excelência que lhe são exigidos no dia-a-dia, quer do ponto de vista ético, quer do profissional. Para responder a essa exigência futura, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra alberga um plano de estudos multidisciplinar para a formação completa dos seus alunos, onde se inclui um Estágio Curricular com o objetivo de promover a consolidação de todos os conhecimentos adquiridos no decorrer dos cinco anos de formação, estabelecendo a ligação entre os ensinamentos teóricos e a prática farmacêutica. Assim, é proporcionado um ambiente propício a que o aluno, amadurecendo as suas competências técnicas, científicas e humanas, contacte com aquele que poderá ser, no futuro, a sua área de exercício profissional.

Integrando uma equipa de excelência na Farmácia Gama, situada na Avenida Emídio Navarro em Viseu, o meu Estágio Curricular decorreu entre 9 de janeiro e 27 de maio de 2017, num total de 661 horas, sob orientação da Dr.^a Anabela Fonseca, farmacêutica adjunta que, juntamente com toda a equipa da Farmácia Gama, me possibilitou a aquisição de conhecimentos essenciais para uma futura prática farmacêutica.

O presente relatório está elaborado segundo uma análise SWOT, acrónimo das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities*, *Threats*, e tem como finalidade abordar resumidamente a aquisição de conhecimentos, quer de índole profissional quer pessoal, assim como as atividades desenvolvidas durante o estágio, realçando os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças detetadas no desenrolar da sua realização.

2. FARMÁCIA GAMA

A Farmácia Gama encontra-se situada na Avenida Emídio Navarro em Viseu e foi adquirida em 1974. Por essa altura, a Farmácia Gama era um pequeno estabelecimento que

com o decorrer dos anos, viu o seu espaço físico ampliado, de modo a responder à procura crescente por parte dos seus utentes, tornando-se numa farmácia moderna e de renome em todos os aspetos, particularmente no que respeita à qualidade dos cuidados de saúde prestados.

As instalações da farmácia estão devidamente equipadas e organizadas, dispondo de três pisos.

O piso principal contém a zona de atendimento ao público com sete balcões de atendimento, um gabinete de atendimento personalizado, utilizados para medição de parâmetros bioquímicos e para garantir, sempre que necessário, a confidencialidade ou privacidade dos utentes, um *robot* como zona de armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e de alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e ainda um frigorífico para o armazenamento de produtos que exigem condições especiais de temperatura. Contém também uma área para a gestão e receção de encomendas, um laboratório para preparação de manipulados, um armazém para artigos ortopédicos, instalações sanitárias, uma zona de descanso e, por último, o gabinete da direção técnica. Dispõe ainda de dois pisos adicionais, um superior, onde podemos encontrar os gabinetes para as consultas de Nutrição e Podologia e um inferior, utilizado como armazém.

A Farmácia Gama tem uma equipa consolidada, diversificada e unida, que pela sua competência e simpatia conseguem a confiança dos utentes, providenciando um atendimento diferenciado e personalizado.

De seguida, apresento, na tabela I, algumas informações relevantes que permitem contextualizar a Farmácia Gama e a sua equipa técnica.

Tabela I. Contextualização da Farmácia Gama e a sua equipa técnica.

Propriedade	Maria Luísa Costa
Direção Técnica	António Costa
Farmacêuticos	Ana Lúcia Bártolo Anabela Fonseca Bárbara Correia
Técnico de Farmácia	Pedro Loureiro
Técnicos Auxiliares de Farmácia	Alexandrina Marques Cristina Matos Helena Melo Narciso Coelho Patrícia Cappelle Paula Rodrigues
Gestão	Adriana Souza
Horário de funcionamento	8h –20h (segunda a sexta); 9h–19h (sábado)

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta utilizada na gestão e planeamento estratégico para a análise do equilíbrio entre o ambiente interno e o externo de uma empresa. Esta importante ferramenta sustenta-se em quatro parâmetros: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Através da análise interna (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e externa (Oportunidades e Ameaças), esta ferramenta procura estabelecer objetivos e procedimentos que uma organização deve seguir para atingir os resultados pretendidos, potenciando as suas capacidades. Este instrumento de análise, embora tenha sido desenvolvido como modelo de gestão empresarial, é dotado de uma simplicidade e funcionalidade que lhe permite ser aplicável em diferentes contextos, nomeadamente no de um Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

Sendo assim, apresento de seguida a análise SWOT relativa ao meu estágio na Farmácia Gama.

Tabela 2. Parâmetros da análise SWOT.

Análise interna	Pontos Fortes	Pontos Fracos
	<ul style="list-style-type: none"> • Localização e diversidade de utentes • Equipa de trabalho e gestão da equipa • VALORMED • Sistema informático • <i>Robot</i> • Sistema <i>Kaizen</i> • Preparação de manipulados 	<ul style="list-style-type: none"> • Estacionamento • Receitas Manuais
Análise externa	Oportunidades	Ameaças
	<ul style="list-style-type: none"> • Receitas eletrónicas desmaterializadas • Colaboração com a APPACDM • Formações internas e externas • Horário alargado 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrição por denominação comum internacional • Realidade económica • Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização e diversidade de utentes

A Farmácia Gama situa-se numa zona movimentada da cidade de Viseu e com grande propensão comercial. Isto permite-lhe simultaneamente ser procurada, não só por um conjunto de utentes fidelizados, mas também por utentes esporádicos ou até mesmo turistas, que se deslocam àquela zona da cidade. Como consequência, a Farmácia Gama é visitada por um conjunto de utentes muito heterogéneo.

A população idosa, sendo geralmente a que necessita de um maior acompanhamento e terapêutica farmacológica, era a mais regular. No entanto, a localização da Farmácia (presença de clínicas de saúde, centro de dia, pontos turísticos, feira semanal, escolas, etc.) permitiu contacto com um conjunto de utentes com características muito diversificadas, nomeadamente no que se refere à faixa etária, necessidades de saúde e situação económica. Esta situação revelou-se um grande estímulo para mim, na medida em que tive de desenvolver estratégias de adaptação e adequação do meu atendimento às características próprias de cada um dos utentes.

A população idosa, na sua maioria constituída por doentes crónicos e polimedicados, carece de um atendimento mais delicado e demorado, uma vez que necessita de uma atenção redobrada na promoção da adesão à terapêutica e pela necessidade de mais explicações. Esta faixa etária era mais regular no horário da manhã e do início da tarde. Já no período de tarde era visível a maior presença de utentes de uma faixa etária mais jovem, e em idade ativa, o que trazia consigo uma especificidade de atendimento diferente, desta vez um pouco mais rápido e com maior frequência na solicitação de produtos de puericultura e dermocosmética.

Desta forma, é seguro afirmar que esta diversidade me possibilitou uma aprendizagem mais completa e gratificante, permitindo que, na futura vida profissional, esteja mais preparada e capacitada para dar resposta aos diferentes contextos e situações.

3.1.2. Equipa de trabalho e gestão da equipa

A Farmácia Gama tem uma equipa qualificada, numerosa, dinâmica, com diferentes graus académicos e diferentes idades. Nesta Farmácia, a diversidade de funções desempenhadas aliou-se ao elevado número de profissionais, na medida em que se delegam responsabilidades específicas a cada um dos funcionários, permitindo uma otimização do seu funcionamento.

Assim, o laboratório, a receção e gestão de encomendas, a gestão do *website*, a conferência do receituário, as linhas de cosmética juntamente com puericultura, a linha de fitoterapia e homeopáticos, entre outras atividades, estão a cargo de diferentes elementos.

Considero esta gestão um ponto muito positivo para o meu estágio por me ter permitido aprofundar um leque abrangente de áreas, já que existiam na farmácia pessoas com diferentes especializações. Desta forma, também consegui ter uma resposta mais completa e particularizada às questões que iam surgiam no dia-a-dia da farmácia, desenvolvendo aptidão para as diferentes exigências requeridas para o seu funcionamento.

Devo também salientar a facilidade com que fui integrada na equipa, caracterizada por um bom ambiente, enorme disponibilidade e carinho, mostrando estar sempre disponível para ajudar a ultrapassar as dificuldades e responder às questões que iam naturalmente surgindo, mesmo nos momentos de maior agitação e movimento da farmácia. Esta é, aliás, umas das razões que explicam a forte fidelização dos utentes que, dia após dia, deixavam clara a sua satisfação pelo cuidado com que eram tratados na Farmácia Gama.

3.1.3. VALORMED

A Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens de Medicamentos- VALORMED- é uma sociedade sem fins lucrativos que tem como responsabilidade a gestão de resíduos, como embalagens vazias ou medicamentos fora de prazo de validade ou inutilizáveis.¹ Estes são deixados nos contentores que se encontram instalados na farmácia (Anexo I) e são posteriormente recolhidos e submetidos a um tratamento seguro. Desta forma, evita-se que estejam “acessíveis” como qualquer outro resíduo urbano, garantindo-se assim a segurança da saúde pública.¹

Sendo o farmacêutico um agente de saúde com “a obrigação de colaborar ativamente com os serviços públicos e privados nas iniciativas tendentes à proteção e preservação da saúde pública”, o VALORMED parece ir de encontro a esse objetivo.²

Assim, o contacto com este sistema de gestão de resíduos foi um ponto positivo no meu estágio, uma vez senti que estaria a contribuir para a segurança ambiental e principalmente para a promoção da saúde da população.

Outro ponto favorável é a percepção de que muitos utentes se dirigirem exclusivamente à farmácia com o intuito de deixar os sacos dos medicamentos de que já não precisavam ou que estavam vazios, mostrando estar perfeitamente conscientes da importância da sua ação.

Esta iniciativa permitia-me, muitas vezes, intervir, no sentido de tentar saber o motivo pelo qual alguns utentes rejeitavam certas embalagens completamente cheias ou não totalmente vazias.

3.1.4. Sistema informático

Na Farmácia Gama o *software* utilizado é o Sifarma 2000[®]. Este sistema informático foi desenhado pela Glintt[®] e é uma ferramenta valiosa tanto na organização da gestão, como no suporte à atividade profissional do farmacêutico.

É dotado de simplicidade que permite a rapidez e o fácil acesso a diversos processos, tornando-se extremamente útil para a realização de encomendas, gestão de *stock*, prazos de validade, preços, entre muitas outras funções.

Os seus atributos também se tornam muito importantes no apoio ao farmacêutico no atendimento, nomeadamente por disponibilizar uma pequena base de dados, de fácil acesso, com informação científica. Possui alertas sobre interações medicamentosas que possam surgir, ficha de acompanhamento, contém todo o historial do utente em termos de medicação e parâmetros clínicos determinados na farmácia. Assim, estas funcionalidades permitem um aconselhamento mais completo, eficiente e personalizado para com o utente, além de possibilitarem a rentabilização de tempo.

Como estagiária, após um inicial período de adaptação, facilmente adquiri autonomia no sistema, o que me permitiu uma maior segurança e competência no atendimento.

3.1.5. Robot

A Farmácia Gama, como forma de armazém da maior parte dos MSRM e de alguns MNSRM, optou pela existência de um *robot*.

O *robot* constitui uma vantagem pois poupa muito tempo quando se procedia à arrumação dos medicamentos que chegam por encomenda, assim como, a sua recolha no atendimento. O procedimento era simples: uma vez que o *robot* estava ligado ao Sifarma 2000[®], bastava inserir neste último, o número e o valor da fatura em questão e posteriormente inserir no ecrã do *robot* o número da encomenda. Em seguida, bastava passar o código de barras do produto e colocá-lo no tapete rolante, ao qual o braço mecânico se dirigia, procedendo à arrumação do mesmo. Desta forma, a arrumação era mais rápida e menos cansativa que o sistema por gavetas (no qual também já tive experiência). Também a receção das encomendas era mais rápida uma vez que o *robot* e o computador da receção das mesmas estavam interligados, por forma a aparecer a listagem de tudo o que era

introduzido no *robot* com aquele número de encomenda, permitindo também a diminuição dos erros de *stock*.

Aquando da dispensa apenas temos que “chamar” o produto através das teclas “ctrl” mais “z”. Já com os medicamentos no balcão de atendimento, era sempre importante confirmar que os produtos recolhidos pelo *robot* coincidiam com os solicitados pelo utente.

Outro ponto a favor deste instrumento é a diminuição dos erros associados à recolha dos medicamentos. Este fato permitiu-me, como estagiária, ganhar mais confiança no atendimento e canalizar mais atenção para o atendimento personalizado (interação utente-farmacêutico).

3.1.6. Sistema *Kaizen*

Na constante necessidade de melhoria, a Farmácia Gama optou pelo sistema *Kaizen*. Oriundo do Japão, “*Kai*” significa “mudar” e “*zen*” significa “melhor”, resultando, então, numa filosofia e práticas que cultivam a melhoria contínua. O “objetivo do *Kaizen* é conferir vantagens competitivas às empresas e instituições públicas, através, por exemplo, do aumento de produtividade, rentabilização e motivação de recursos, eliminação de desperdícios, redução de tempos de produção ou otimização de equipamentos”, permitindo que se implementem “as estratégias necessárias para que a melhoria contínua seja uma prática permanente dentro das organizações”.³

Este sistema está implementado na Farmácia Gama desde 2016 e, desde então, foram adotados procedimentos para ir de encontro à otimização requerida pela filosofia *Kaizen*, sendo alguns deles:

- “Reuniões *Kaizen*” realizadas semanalmente com uma duração entre 10-15 minutos. Nelas intervêm os elementos da equipa que estiverem disponíveis no momento (de forma a não comprometer o funcionamento da farmácia) e onde se avalia a evolução das ações a decorrer e os seus resultados, assim como, os erros que foram detetados ao longo da semana anterior e como os ultrapassar;

- Colocação de imagens “sombra” nos locais onde todos os objetos devem ser colocados, resultando na diminuição de tempo a procurá-los, rentabilizando esse tempo para outros aspetos importantes da farmácia.

- Quadro PDCA, isto é, “*Plan*”, “*Do*”, “*Check*” e “*Act*” onde, em frente à fotografia de cada elemento da equipa, são colocadas as tarefas delegadas aos mesmos (Anexo 2).

Como estagiária, o contacto com este sistema de otimização foi uma vantagem enorme, não só por me ter permitido ganhar rapidamente autonomia, rentabilizando o meu tempo, como também por me ter incutido a noção da importância da otimização constante do

tempo e dos processos, concluindo que “grandes resultados vêm de muitas pequenas mudanças acumuladas ao longo do tempo”.³

3.1.7. Preparação de manipulados

A Farmácia Gama dispõe de um laboratório devidamente equipado e de acordo com o aprovado pela Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de dezembro, assim como, as matérias-primas, material de embalagem e rotulagem necessários à preparação de manipulados.⁴

Os medicamentos para uso pediátrico e geriátrico ou os medicamentos para doentes com insuficiência renal e hepática necessitam, nalguns casos, de um ajuste de dose, e outros de uma adaptação da forma farmacêutica, sendo que ambas se apresentam fundamentais para fornecer alternativas terapêuticas seguras e eficazes a estas populações de utentes e que, de outra forma, não se encontrariam disponíveis no mercado. A preparação de manipulados assume, assim, um papel fundamental, para assegurar o acesso destes doentes à terapêutica de que necessitam.

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, o medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁵ Fórmula magistral define-se como “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e o preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”.⁵

Por forma a garantir a qualidade medicamentos preparados é necessário cumprir, segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, as boas práticas na preparação de medicamentos manipulados.⁶ Assim, é necessário o preenchimento da respetiva ficha de preparação onde são registadas as matérias-primas utilizadas, com respetivo lote e quantidade utilizada, processos de manipulação, o prazo de validade, condições de conservação e o nome do utente.⁶

No decorrer do meu estágio tive contacto com algumas preparações, como são exemplo: a solução alcoólica a 96% saturada com ácido bórico e a vaselina salicilada.

No ato da dispensa, procurei sempre informar o utente de algumas precauções que deveria ter em conta, como por exemplo a validade e as condições de utilização e conservação (necessidade de conservar no frigorífico, agitar antes de usar no caso de suspensões, e seguir a posologia indicada pelo médico).

Este contacto permitiu-me não só consolidar conhecimentos já adquiridos no âmbito de algumas disciplinas do MICEF como também ter conhecimento de algumas exigências legais associadas a estes medicamentos, nomeadamente a existência de numa lista de medicamentos manipulados aos quais é atribuída uma comparticipação de 30%.⁷ Aditando o facto de, para que a mesma seja aplicada, a receita médica ter que respeitar requisitos específicos, como por exemplo, a inclusão obrigatória do termo “medicamento manipulado” ou “*fac secundum artem*” (F.S.A).

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Estacionamento

Dado que se encontra situada numa zona movimentada da cidade, a Farmácia Gama não dispõe de lugares de estacionamento suficientes que acolham todos os seus utentes. Embora existam algumas zonas em redor da farmácia que permitem estacionar, são escassas para que todas as pessoas que se dirigem àquela zona da cidade consigam estacionar a sua viatura. Assim, muitos dos utentes optam por fazê-lo mesmo em frente à farmácia, na berma da estrada, onde é proibido por lei (linha amarela). Como consequências mais óbvias, a farmácia é frequentemente visitada por agentes da Polícia de Segurança Pública (PSP) que procuram obter informação sobre os responsáveis da viatura. Muitos dos utentes, conscientes da infração, insistem para que o atendimento lhes seja prestado de forma apressada, provocando-me algumas dificuldades no mesmo, nomeadamente pelo facto de não conseguir pôr em prática um modelo de aconselhamento farmacêutico ajustado a cada caso, feito de forma calma e explicativa.

3.2.2. Receitas Manuais

As receitas, quer por via eletrónica quer por via manual, destinam-se à prescrição em ambulatório e dispensa em farmácia comunitária dos medicamentos de produtos de saúde. A prescrição por via manual só pode ser realizada em casos excecionais, como: “a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; c) Prescrição ao domicílio; d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.”. No entanto ainda tive contacto com um número muito significativo destes casos.⁸

Enfrentei algumas dificuldades em perceber a caligrafia dos médicos, tanto no que respeita à identificação do princípio ativo (DCI) como na sua respetiva posologia, tendo sido necessário recorrer muitas vezes à ajuda de elementos da equipa. Embora a equipa se

mostrasse sempre disponível para me auxiliar, senti inicialmente que não tinha autonomia para realizar este tipo de atendimento sozinha por receio de dispensar algo que não correspondesse, de facto, ao que constava na receita. No entanto, esta dificuldade foi aos poucos sendo superada ao longo do estágio, sentindo-me, no final, mais confiante a dispensar este tipo de receitas.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Receitas eletrónicas desmaterializadas

Desmaterialização, isto é, “a prescrição por via eletrónica, de receita sem papel, acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico”, permite que o processo de prescrição e dispensa tenha mais autenticidade, segurança e fiabilidade, promovendo também práticas para um desenvolvimento sustentável.⁹

Esta recente receita permite a prescrição, em simultâneo, de diferentes tipologias de medicamentos, isto é, a mesma receita poderá incluir fármacos comparticipados ou não comparticipados. Este sistema traz vantagens para o utente, uma vez que todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário, o que antes não acontecia. No ato da dispensa nas farmácias, o utente poderá optar por adquirir todos os produtos prescritos, ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes em diferentes estabelecimentos e em datas distintas.

Estas novas receitas, chegam ao utente através do telemóvel, *e-mail* ou área do cidadão na Plataforma de Dados de Saúde.

Foi um ponto positivo, neste estágio, ter tido a oportunidade de estar em contacto com estas novas receitas que, para além dos já referidos benefícios para os utentes, trazem também vantagens para nós enquanto profissionais de saúde, na medida em que são sustentáveis a nível ambiental e transformam a conferência de receitas num processo mais célere.

3.3.2. Colaboração com a APPACDM

A Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental de Viseu (APPACDM) foi fundada no dia 1 de dezembro de 1976 por um conjunto de cidadãos Visienses, nomeadamente a Dra. Maria Luísa Saraiva Cabral Costa, proprietária da Farmácia Gama. Esta associação tem como atividade principal a promoção da educação, reabilitação, formação e bem-estar do cidadão com deficiência mental, multi-deficiência e jovens em risco.¹⁰

A Farmácia Gama assume um contacto quase diário e muito íntimo com esta associação, tendo eu tido a oportunidade de dar o meu contributo, desempenhando o meu papel profissional. Estes utentes possuem uma ficha de cliente bem identificada no Sifarma 2000®. Sempre que existia a solicitação dos medicamentos via e-mail por parte da fundação, estes eram dispensados e posteriormente entregues à instituição pela Farmácia Gama. Desta forma, nenhum dos funcionários da APPACDM tem de se deslocar à farmácia.

Para além da dispensa e entrega dos medicamentos, a Farmácia Gama também se mostra sempre disponível para ajudar no esclarecimento de dúvidas relativas às terapêuticas farmacológicas, estando sempre atenta no caso de existir algum motivo para intervenção.

Para mim foi muito positivo ter a perceção de que a farmácia pode ter também um papel importantíssimo na promoção da saúde pública, ao colaborar com instituições de cariz tão nobre. Adicionalmente, foi uma atividade importante porque me permitiu exercitar o processo da dispensa de receitas e de possíveis contratempos que pudessem surgir consequentes do mesmo.

3.3.3. Formações internas e externas

A formação contínua, que constitui um dos deveres do farmacêutico, é fundamental para que estejamos sempre a par dos avanços científicos e tecnológicos na área da saúde.

De forma a prestar um serviço atualizado e de qualidade, a Farmácia Gama participa em muitas formações externas, havendo também várias formações internas providenciadas pela própria farmácia.

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de participar nestas formações, e desta forma, adquirir novos conhecimentos e relembrar outros, o que me permitiu aconselhar de forma mais segura, específica e competente, prestando, assim, um serviço com maior qualidade.

Formações Externas

Tive a oportunidade de participar nas seguintes formações: Isdin®, ArkoCápsulas®, Avéne®-Novidades Solares, Generis®-OTC's, Universidade Glaxo-Smith-Kline- Gestão de Categorias, Fresenius-Kabi/Labesfal®- Nutrição Entérica (Gama Fresubin®).

Formações Internas

Dotadas de poder de síntese, as formações internas foram realizadas na farmácia em horário de expediente normal. A equipa era dividida por grupos, sendo que cada um tinha um turno para participar na formação e, desta forma, o atendimento e o funcionamento da

farmácia nunca era posto em causa. Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir a apresentações de marcas como Curaprox[®], Natiris[®], Bioderma[®], Suplementos Gold Nutrition[®], HRA PHARMA[®]- ellaOne[®], PharmaNord[®]-Suplementos Bioativo, Sanofi.

3.3.4. Horário alargado

Durante o meu estágio, nos dias de horário alargado para serviço 24 horas (que a farmácia realizava sensivelmente de 20 em 20 dias), tive a oportunidade de trabalhar até às 24 horas.

Os motivos pelo qual considero este horário de trabalho como uma oportunidade são o facto de que, no período da noite, os utentes vêm, na sua maioria, do hospital e muitos deles ainda com dúvidas quanto à terapêutica farmacológica, carecendo de mais atenção. Outro é o fato de que muitos utentes, em situações de urgência, recorriam à farmácia como primeiro local de aconselhamento. Assim, a participação no período da noite permitiu-me não só ter contacto com situações diferentes do horário diurno, como também, desenvolver aptidões para a resolução desse tipo de atendimento mais específico.

3.4. Ameaças

3.4.1. Prescrição por denominação comum internacional

A Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio de 2012 afirma que “O Programa do XIX Governo prevê, no âmbito da política do medicamento, a promoção da prescrição por denominação comum internacional (DCI), nomeadamente através do controlo da prescrição e incentivo à utilização de medicamentos genéricos como elementos estruturantes para o uso mais racional do medicamento.”¹¹

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra aposta numa abordagem para a substância ativa, o que vai de encontro à prescrição, mas não ao utente. Muitos utentes são fiéis a certas marcas o que levou a que a prescrição por DCI fosse uma ameaça para o meu estágio, não só porque tinha dificuldade em associar o princípio ativo à marca, mas também pela dificuldade de entendimento com os utentes, podendo levar a uma falha da adesão terapêutica.

Muitos utentes ficam confusos por não conseguirem identificar de que medicamento se trata, pensando variadas vezes que o médico se enganou na prescrição ou que o farmacêutico não está a dispensar o medicamento correto. Tudo isto levou a que, nos primeiros tempos de atendimento, o mesmo fosse mais demorado e inseguro, sendo que,

com a ajuda da equipa da Farmácia Gama, este obstáculo foi cada vez menor ao longo do tempo.

3.4.2. Realidade económica

Nos últimos anos, fruto da crise económica, tem-se verificado uma diminuição do poder de compra dos portugueses, o que se reflete em todos os sectores, incluindo na saúde.

No contexto da Farmácia Comunitária, a realidade económica afeta tanto o utente como o profissional de saúde.

Durante o meu estágio, deparei-me com um número considerável de situações em que o meu aconselhamento foi condicionado por fatores económicos, tendo que ir de encontro às possibilidades financeiras dos utentes. Esta contenção de gastos dificulta a venda cruzada de produtos que poderiam potenciar os resultados pretendidos pelos utentes. Sendo a situação mais grave a dos doentes polimedicados (maioria população idosa), uma das grandes dificuldades do meu estágio foi uma certa impotência que senti ao ter perceção da frequência com que estas situações ainda acontecem, nomeadamente a grande dificuldade que esta população idosa tem em pagar toda a sua medicação.

3.4.3. Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica

É de conhecimento geral que a grande maioria dos MNSRM podem ser vendidos noutros estabelecimentos, sem ser na farmácia, como por exemplo em supermercados e hipermercados.

Estes locais de venda conseguem, com os seus preços baixos e a sua fácil localização, mobilizar mais utentes, colocando assim implicações tanto a nível económico como no papel do farmacêutico.

O papel do farmacêutico, nestas situações, é posto de parte, resultando numa automedicação que pode ter consequências para o utente. Os MNSRM, tal como os MSRM, carecem de um aconselhamento por parte de um profissional de saúde qualificado, o que não acontece nestes locais de venda.

A Farmácia Gama sentiu as consequências da abertura destes locais, que levaram a uma menor afluência na farmácia.

Como estagiária, em que todos os casos são necessários para uma aprendizagem mais rica, a existência destes locais de venda foi uma ameaça. Se existisse um maior número de utentes, o leque de diversidade de casos seria maior o que proporcionaria uma ainda maior aprendizagem e preparação para as eventuais situações que poderão surgir num contexto profissional futuro.

4. CASO PRÁTICO

Uma mulher, com 92 anos, já cliente habitual, deslocava-se diariamente à Farmácia Gama para que lhe fosse medida a tensão arterial.

Nos primeiros tempos, verifiquei que os valores de pressão arterial que a senhora apresentava (aproximadamente 165 mmHg de pressão arterial sistólica e 90 mmHg de pressão arterial diastólica) eram altos dado que a mesma tomava medicação para a hipertensão.¹² Desta forma questionava-a constantemente se tomava a medicação prescrita pelo médico e se seguia as medidas não farmacológicas, respondendo-me afirmativamente. Assim, aconselhei a senhora a falar novamente com o seu médico e realcei novamente a importância do cumprimento de medidas não farmacológicas e a necessidade da adesão à terapêutica.

No entanto, nos dias seguintes à consulta com o médico, a senhora referia não se sentir bem, afirmando que tinha dores de cabeça e dores no membro inferior direito devido a uma queda recente. Verificando que o estado da utente não sofria alterações, e depois de conferenciar com a Dr.^a Anabela, pedi à senhora que levasse à farmácia todos os medicamentos que teria em casa, o que acabou por acontecer logo no dia seguinte. Nessa medicação constava captopril 25 mg, cloreto de tróspio 20 mg, pregabalina 50 mg, amitriptilina 25 mg e vinpocetina 5 mg. Antes de tudo, rejeitei os medicamentos que já tinham o seu prazo de validade ultrapassado (pregabalina e cloreto de tóspio). Posteriormente, questionei à senhora sobre cada medicação, chegando à conclusão que a senhora não sabia para que servia cada um desses medicamentos, afirmando até que os tomava esporadicamente. À medida que o encontro avançava, fui averiguando se a senhora ainda necessitava da medicação, como no caso do cloreto de tróspio, em que a senhora já não tinha notúria mesmo não tomando a medicação, indiciando não necessitar da sua toma. Já o mesmo não acontecia com o captopril (hipertensa), da pregabalina (dor neuropática), amitriptilina (sinais depressivos) e vinpocetina (esquecida e por vezes desorientada). Desta forma, elucidei a senhora sobre o propósito da medicação, escrevendo de forma legível nas caixas com a posologia respetiva, sempre lembrando a senhora sobre a necessidade e importância da sua toma.

Após analisar as potenciais interações existentes, concluindo a coadministração da amitriptilina com o captopril poderia desencadear episódios hipotensivos, achei importante, de aí em diante, monitorizar mais atentamente a tensão arterial. Nos dias seguintes, notei uma melhoria da senhora tanto na sua tensão arterial como nas suas dores.

5. CONCLUSÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária foi, a meu ver, absolutamente essencial para complementar uma formação adequada, servindo como ponte entre a formação académica de excelência do MICEF nestes últimos cinco anos e a realidade prática diária da farmácia comunitária. Esta formidável experiência permitiu-me desenvolver e aprimorar capacidades profissionais e sociais muito importantes para que no futuro me seja possível exercer a minha profissão, a qual tem elevados graus de exigência intelectual e humana.

Resta-me, por fim, frisar o papel fundamental que a equipa da Farmácia Gama teve nesta caminhada, mostrando-se, sempre de sorriso na cara, incansável no acompanhamento e na disponibilidade para responder a qualquer dúvida que surgisse, cultivando o sentido de responsabilidade que a profissão impõe, dando a autonomia que é tão importante para nós neste período, sobretudo para aprender com os erros por vezes cometidos.

Por tudo isto, o balanço do estágio é extremamente positivo, mostrando-se ser a prova inequívoca de que nós, futuros farmacêuticos, necessitamos de reforçar a posição da farmácia junto da sociedade, cultivando os mais elevados ideais que a caracterizam: o bem comum e a promoção da saúde pública, sempre com o foco no utente.

6. BIBLIOGRAFIA

1. VALORMED - **Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda** [15 de março 2017] Disponível na Internet em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>>
2. Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de novembro. Diário da República I^a Série-A [17 de Março 2017] (2001): 7150–7165. Disponível na Internet em: https://dre.pt/pesquisa//search/607724/details/normal?_search_WAR_drefrontofficeportlet_print_preview=print-preview
3. KAIZEN INSTITUTE - **Missão do Kaizen Institute** [17 de março de 2017] Disponível na Internet em: <https://pt.kaizen.com/home.html>>.
4. INFARMED, I.P. - **Medicamentos Manipulados: Deliberação N.º 1500/2004 de 7 de Dezembro.** [20 de março de 2017] (2005) Disponível na Internet em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manipulados.pdf/e97d7cfe-6ff5-4cba-929a-64c95364a7e1>
5. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República: I-A Série, no 95 [20 de março de 2017] (2004). Disponível na Internet em: <https://dre.pt/application/file/223294>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.** Diário da República. I:(2004) 3441–3445.
7. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Despacho n.º 18694/2010.** Diário da República. (2010) 61028–61029.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho.** Diário da República I^a série. (2015) 5037–5043.
9. GABINETE DO SECRETARIADO DE ESTADO DA SAÚDE - **Despacho n.º 2935-B/2016.** Diário da República. 6702:2 (2016) 2–3.
10. APPACDM - **Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental de Viseu** [6 de maio 2017] Disponível na Internet em: <http://www.appacdmviseu.pt/breve-apresentaccedilatildeo.html>>.
11. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio.** Diário da República. (2012) 1–13.
12. SOCIEDADE EUROPEIA DE HIPERTENSÃO (ESH), Sociedade Europeia De Cardiologia (ESC) - **Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial.** (2014).

7. ANEXOS

Anexo I- Contentor do VALORMED.



Anexo 2 - Quadro, isto é, “Plan”, “Do”, “Check” e “Act”.



Parte II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

LISTA DE ABREVIATURAS

AO – Assistentes operacionais

CUF – Companhia União Fabril

DIDDU – Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária

EP – Estupefacientes e psicotrópicos

FEFO – “*first expired first out*”

HCV – Hospital CUF Viseu

IV – Intravenoso

LASA – *Look-Alike, Sound-Alike*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra alberga um plano de estudos multidisciplinar para a formação completa dos seus alunos, onde se inclui um Estágio Curricular.

A opção pela realização deste estágio na área de Farmácia Hospitalar adveio do meu interesse em aprender e compreender as diversas áreas profissionais em que o farmacêutico pode desempenhar o seu papel de promotor e garante da saúde pública.

O estágio foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Companhia União Fabril (CUF) Viseu integrado no grupo José de Mello Saúde. Iniciado a 2 de maio de 2017 e terminado a 23 junho de 2017, num total de 282 horas, decorreu sob a orientação da Dr.^a Mariana Caetano Cosme, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos (SF) e da Dr.^a Cláudia Sofia Costa, farmacêutica substituta dos SF deste hospital.

O presente relatório tem como finalidade descrever, de um ponto de vista crítico, as atividades por mim desenvolvidas enquanto estagiária, assim como as competências que adquiri no âmbito do exercício profissional farmacêutico na área da Farmácia Hospitalar. Encontra-se redigido sob a forma de análise SWOT: pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*). Esta apresenta-se ser uma ferramenta de gestão e planeamento estratégico para a análise do equilíbrio entre o ambiente interno em diferentes áreas e que, pela sua simplicidade e funcionalidade, pode ser aplicável em diferentes contextos, nomeadamente num Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

2.1. Hospital CUF Viseu

O Hospital CUF Viseu (HCV) é uma unidade de cuidados de saúde pertencente ao Grupo José de Mello Saúde situada na Rua do Belo Horizonte n.º 8, na cidade de Viseu, tendo sido a primeira unidade CUF na zona centro do país. Esta unidade, apesar de ter celebrado apenas um ano da sua atividade no dia 27 de junho de 2017, caracteriza-se por ser um hospital inovador e com uma ampla oferta de cuidados de saúde para toda a população.¹

O HCV tem guiado a sua atividade, desde o início, em consideração dos mais exigentes padrões clínicos, disponibilizando uma área de internamento com 31 camas e uma área de ambulatório, com 40 gabinetes de consultas de especialidade médicas e para realização de exames.²

2.2. Serviços Farmacêuticos

Os SF do HCV têm com missão promover “a prestação de cuidados farmacêuticos de modo a garantir uma terapêutica farmacológica segura e efetiva, para alcançar resultados em saúde e qualidade de vida”, contando, para tal, com uma equipa constituída por duas farmacêuticas e duas assistentes operacionais (AO) de farmácia.³

As farmacêuticas têm um papel ativo nas decisões técnicas de avaliação e autorização do uso de fármacos, estando em permanente contacto com outros serviços hospitalares, de que são exemplos o internamento, bloco e urgências.

3. ANÁLISE SWOT

Tabela 1. Parâmetros da análise SWOT.

Análise interna	Pontos Fortes	Pontos Fracos
	<ul style="list-style-type: none"> • Equipa de trabalho e gestão da equipa • Gestão de <i>stocks</i> e armazém • Validação da prescrição • Distribuição 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacotecnia
Análise externa	Oportunidades	Ameaças
	<ul style="list-style-type: none"> • Colaboração com os profissionais de saúde • Auditoria dos carros e malas de emergência • Intervenção farmacêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Número de doentes

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa de trabalho e gestão da equipa

A equipa dos SF do HCV caracteriza-se pela dedicação, competência, respeito e qualidade que emprega em todas as tarefas do dia-a-dia, tendo como missão o controlo de todo o circuito do medicamento nesta unidade de saúde e garantir, assim, a sua disponibilização

segura, adequada e atempada a todos quantos dele precisem. É uma equipa jovem e dinâmica, que, no sentido da otimização de todo o funcionamento do serviço, delega entre os seus elementos responsabilidades muito específicas. Assim, às farmacêuticas da equipa, cabe desenvolver tarefas como: a gestão e coordenação do serviço farmacêutico hospitalar, a distribuição adequada dos medicamentos (nomeadamente os de regime de internamento e os medicamentos sujeitos a legislação especial). São ainda responsáveis pela farmácia clínica, pela reconciliação farmacoterapêutica e pelo apoio à área da oncologia.

Relativamente às AO de farmácia, estas profissionais estão encarregues das encomendas com a sua respetiva receção e arrumação, da leitura e registo das temperaturas dos termohigrometros, do controlo de gases medicinais e ainda da reposição e reembalagem dos medicamentos a utilizar nos serviços hospitalares.

Esta clara atribuição de responsabilidades entre os elementos da equipa permitiu-me uma aprendizagem facilitada e encadeada, sabendo perfeitamente a quem me dirigir quando me surgia qualquer dúvida durante a realização das tarefas.

É de realçar o bom ambiente e a fantástica capacidade de entreaajuda de todos elementos da equipa, fazendo-me sentir à vontade logo desde o início do estágio e perfeitamente integrada na metodologia de trabalho. A genuína disponibilidade que demonstraram durante todo o período em que com eles trabalhei foi uma grande mais-valia para o sucesso da minha experiência e para que me fosse possível ultrapassar as dificuldades que foram surgindo.

3.1.2. Gestão de stocks e armazém

Uma boa gestão de stocks e o adequado armazenamento são bases que garantem a disponibilidade e fácil acessibilidade aos medicamentos e produtos farmacêuticos de que todos os doentes necessitam, sem interrupções ou atrasos.

O HCV por forma a inculcar aos seus colaboradores uma cultura de melhoria continua, optou pelo sistema *Kaizen*.

Nascido no Japão, o termo *Kaizen* resulta da união de “*kai*” que significa “mudar” e “*zen*” que significa “melhor”, transmitindo assim o conceito de que os grandes resultados têm como base pequenas mudanças acumuladas ao longo do tempo.⁴ As metodologias deste sistema estão visivelmente presentes na gestão, bem como, no armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos, das quais ressalto as seguintes:

- Utilização dos *Kaban*, que significa “cartão”, que inclui dados (código, designação e localização, ponto de encomenda, quantidade a encomendar) referentes a cada um dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos de que o serviço dispõe

(Anexo 1). O cartão é colocado no local onde estão armazenados os produtos, sendo que, consoante a rotação dos mesmos, e quando é alcançado o ponto de encomenda, é retirado para uma caixa de “*kanban's* a encomendar”. Ao proceder-se à encomenda da quantidade referida no cartão, este é colocado na caixa de “*kanban's* encomendados”. Esta, mostra-se assim, uma boa forma de assegurar uma gestão eficiente e continuada do *stock*;

- Organização do armazém por zonas, da qual se saliento a “zona dourada” (Anexo 2). Esta é composta pelos medicamentos com maior rotatividade, permitindo uma fácil e rápida recolha dos mesmos. Assim, o tempo não é desperdiçado na procura dos produtos, rentabilizando-o para outras atividades;

- Colocação de imagens “sombra” nos locais onde todos os objetos devem ser colocados, resultando na diminuição de tempo a procurá-los.

Para além do sistema *Kaizen* também são aplicadas algumas normas, como por exemplo estar definido que toda a equipa faz o *picking* da mesma forma, isto é retirar da direita para a esquerda, de cima para baixo, da frente para trás. Esta norma garante a recolha organizada dos produtos por forma a serem retirados primeiro os mais próximos do limite do prazo de validade, isto é, garante o “*first expired first out*” (FEFO). É ainda aplicada a Norma no 020/2014, da Direção-Geral da Saúde, que define a lista de medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) e o método de inserção de letras maiúsculas, “*Tall Man Lettering*”, por forma a prevenir eventuais incidentes que comprometam a segurança do doente.⁵

Tudo o referido anteriormente possibilita o adequado fornecimento de medicamentos e produtos farmacêuticos aos serviços clínicos e, conseqüentemente, a satisfação das necessidades clínicas dos doentes. Desta forma promove-se uma eficiente gestão dos recursos disponíveis, controlo de custos e evitam-se erros de *stock* que possam, direta ou indiretamente, ser causadores de um menor sucesso terapêutico. Possibilitou ainda, enquanto estagiária, o acesso e participação num sistema de organização eficaz e controlado, o que, como consequência, tornou mais automatizada e integrada a minha participação nas tarefas do dia-a-dia.

3.1.3. Validação da prescrição

A validação da prescrição, total responsabilidade do farmacêutico, consiste em rever diariamente e de forma crítica a prescrição médica informatizada, interligando-a com o perfil clínico e o perfil farmacoterapêutico de cada doente. É de frisar que toda e qualquer alteração à prescrição inicial introduzida pelo médico, é revista pelo farmacêutico antes da

preparação da medicação. No caso de existir alguma incoerência, o farmacêutico contacta o médico por forma a avaliarem e corrigirem conjuntamente a situação.

Consequentemente, a referida validação permite identificar, eventuais lapsos na terapêutica medicamentosa, como por exemplo a existência de medicação duplicada ou eventuais interações.

Sendo a validação uma responsabilidade de elevado nível atribuída ao farmacêutico hospitalar, foi um privilégio poder desempenhar um papel de tal importância. O contacto diário com esta prática farmacêutica permitiu-me utilizar e consolidar conhecimentos que adquiridos ao longo do curso MICEF, potenciando ainda as minhas capacidades de avaliação farmacológica, nomeadamente no âmbito do uso adequado e racional dos medicamentos.

3.1.4. Distribuição

Os SF são também responsáveis por uma correta distribuição que garanta que os medicamentos chegam ao doente certo, na dose certa e no horário certo, de forma rápida, eficaz e segura

3.1.4.1. Distribuição em meio de internamento

Verificada a conformidade da prescrição, procede-se à distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), sistema que permite cobrir as necessidades de doentes internados. Assim, a preparação da medicação é realizada em gavetas individuais nos carros de distribuição da enfermaria (identificadas com o número de cama e do processo do doente) conforme a hora e o medicamento prescrito (Anexo 3).

A medicação é preparada normalmente por volta das 12 horas e para um período de 24 horas, excetuando feriados e fins-de-semana, em que é fornecida medicação para 48 e 72 horas, respetivamente. Podem existir casos em que é necessária a preparação da medicação no período da tarde, por motivo de alteração de medicação ou pela entrada de novos doentes em regime de internamento.

Este sistema reveste-se de grande importância para garantir que a terapêutica farmacológica dos doentes internados seja seguida corretamente.

O acompanhamento e a realização diária das tarefas pertencentes ao DIDDU, permitiu-me não só entender a dinâmica de funcionamento deste sistema de distribuição, bem como, desempenhar mais uma das funções do farmacêutico em ambiente hospitalar.

3.1.4.2. Distribuição de medicamentos sujeitos e legislação especial

Medicamentos como estupefacientes e psicotrópicos (EP), eritropoetinas, hemoderivados e medicamentos experimentais necessitam de um controlo de segurança mais rigoroso e, por isso, exigem circuitos especiais de distribuição, estando abrangidos por legislação específica.⁶ Durante o meu estágio, pude contactar e auxiliar no circuito de alguns desses medicamentos, nomeadamente dos EP e dos hemoderivados. Uma vez que possuem um controlo de utilização e registo muito rigorosos, este contacto permitiu-me uma melhor percepção de todos os passos necessários, bem como o papel do farmacêutico para a adequada distribuição destes medicamentos.

Estupefacientes e psicotrópicos

O circuito dos EP é outra das mais importantes responsabilidades do farmacêutico. Estas substâncias encontram-se armazenadas num compartimento fechado onde só o farmacêutico tem acesso, de forma a existir um controlo rigoroso dos movimentos de entrada e saída das mesmas. Aquando a sua dispensa, é obrigatório o preenchimento do Anexo IV (Anexo 4) e do Anexo X (Anexo 5) presentes na Portaria n.º 981/98 de 8 de junho, sendo este último o que acompanha esses medicamentos até aos serviços respetivos.⁷ À medida que os EP são utilizados, o documento é assinado e registado com a data, dose e o número de identificação do doente ao qual foram administrados, sendo que o máximo é de dez doentes por fármaco. Quando a folha de requisição estiver completa, esta é novamente enviada aos SF para que seja repostado o *stock*. Após a receção do pedido e a respetiva validação, por verificação do registo e assinaturas, as folhas são arquivadas e são elaboradas novas para a dispensa da medicação pelo serviço que a requereu.

Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados à semelhança do que acontece para os EP, a sua dispensa exige uma requisição em documento próprio. Esta é feita mediante o preenchimento de uma requisição do modelo n.º 1804, em que são registados os atos de requisição, distribuição e administração. Esta folha de requisição, que permite um controlo mais rigoroso destes medicamentos, possibilitando que sejam facilmente rastreáveis, é constituída por duas vias: a “Via farmácia” e a “Via serviço”. A “Via farmácia” (Anexo 6) que é autocopiativa e contém instruções relativas ao preenchimento, circuito e arquivo e a “Via serviço” que deve ser incluída no processo do doente. Ambas as vias estão divididas por três quadros: A, B e C, exceto a Via de serviço que adita o quadro D.

O lugar de armazenamento privilegiado dos hemoderivados no HCV é nos SF, contudo devido a eventuais situações de emergência, estes também podem ser armazenados no bloco operatório e nas urgências. O circuito começa com o preenchimento da folha pelo farmacêutico, mais propriamente o quadro C (destinado à identificação do produto, quantidade, lote e número do certificado de autorização do INFARMED, I.P para dispensar o hemoderivado solicitado) e assina a entrega o hemoderivado ao serviço requisitante. Seguidamente o enfermeiro assina a sua receção, o médico preenche o quadro A e B (identificação do médico e do doente e à requisição/justificação clínica) e aquando a administração o enfermeiro preenche o quadro D. Por fim, a Via Farmácia é enviada para os SF e é arquivada, recomeçando um novo circuito.

Apesar do meu contacto com o circuito dos medicamentos hemoderivados, a frequência de dispensa dos mesmos foi muito mais baixa do que no caso dos EP.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Farmacotecnia

O HCV é uma unidade hospitalar muito recente pelo que, aliado ao ainda moderado movimento, acresce o facto de o SF ainda não ter todos os seus setores completos, como é o caso da farmacotecnia.

A farmacotecnia desempenhada por um farmacêutico e é um sector muito importante dos SF. Neste sector efetua-se a preparação de formulações de medicamentos como são as preparações assépticas, preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas ou ainda a reembalagem de medicamentos em dose unitária. Assim, a elaboração destas preparações reveste-se de primordial relevância pelo facto de serem a alternativa individualizada e adaptada a doentes com situações particulares (não cobertas pelas formas farmacêuticas tradicionalmente disponíveis).⁶

No meu estágio, e pelas razões anteriormente mencionadas, não tive a oportunidade de poder contactar de uma forma mais prática e integral com esta função, sendo que os SF do HCV apenas realizam as operações de reembalagem de medicamentos em dose unitária, uma vez que, nesta fase inicial, as restantes preparações de Farmacotecnia ainda são solicitadas ao Hospital da CUF Porto.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Colaboração com os profissionais de saúde

O conceito de Farmácia Clínica tem por base o desenvolvimento da atividade do farmacêutico centrada no doente com o objetivo de otimizar a terapêutica farmacológica promovendo a cura e/ou prevenção da doença.

Sendo o foco o doente, é essencial que haja uma cooperação e interação entre cada um dos vários profissionais de saúde que integram o ambiente hospitalar, com especial destaque para médicos, enfermeiros e farmacêuticos.

Durante estágio era constante o contacto com estes profissionais, principalmente no internamento e no Hospital de Dia. No caso do internamento, o médico prescreve toda a terapêutica medicamentosa, escrevendo o diário clínico do doente e a sua evolução. Quanto ao farmacêutico, este desempenha o já referido papel na validação da prescrição, sendo que a interação com o médico se torna especialmente evidente em casos em que, por existência de alguma inconformidade ou dúvida, se justifique uma conferência e discussão entre estes dois profissionais, por forma a, conjuntamente, avaliarem e corrigirem a referida situação. Procede-se, então, à DDDU nas gavetas do carro do internamento, ficando a medicação acessível a ser administrada pelos enfermeiros nas horas previstas.

No Hospital de Dia, a cooperação interdisciplinar está presente na elaboração do protocolo de oncologia, que é elaborado conjuntamente entre médico e o farmacêutico, e na posterior administração da medicação feita pelos enfermeiros, em que existe sempre com a necessidade de validação e dupla verificação por parte do farmacêutico.

Esta relação próxima entre os profissionais de saúde é, de facto, uma grande mais-valia para o doente, isto porque proporciona uma conjugação de conhecimentos vastos e multidisciplinares que, pela sua complementaridade natural, permite diminuir erros associados ao processo e potenciar o sucesso terapêutico do doente.

Uma vez que nos dias de hoje, os farmacêuticos ainda enfrentam alguma desconfiança no que diz respeito à mais-valia da sua presença em ambiente hospitalar, este estágio mostrou ser uma prova inequívoca da enorme competência e qualidade que o farmacêutico pode oferecer, dando-me uma grande motivação para que no futuro norteie toda a minha prática profissional no sentido de demonstrar toda essa excelência que nos é inerente.

3.3.2. Auditoria dos carros e malas de emergência

Os carros e malas de emergência são uma ferramenta muito importante em todas as unidades de saúde, tendo como objetivo o acesso aos seus constituintes (conjunto de equipamentos, fármacos e outros materiais) de forma fácil, rápida e com menor probabilidade de erro, por forma a obter o melhor sucesso na abordagem a um doente em estado crítico. No dia-a-dia, encontram-se selados, sendo que, sempre que são abertos, é necessário anotá-lo na sua folha de registo, devendo o farmacêutico repor os medicamentos que foram usados.⁸

Quanto à auditoria de todos os carros e malas de emergência do HCV, esta é realizada de 6 em 6 meses e é uma das tarefas a desempenhar pelo farmacêutico hospitalar.

Tive a felicidade de a auditoria destes elementos de emergência coincidir com o meu período de estágio, o que na minha perspetiva conferiu uma oportunidade única não só para ter a noção de como se processa, mas como também nela participar ativamente, permitindo-me conhecer a medicação obrigatória dos carros e malas de emergência e ainda perceber a necessidade de se garantir a integridade do seu conteúdo (*stock*, número de lote e validades corretos). Foi, portanto, uma experiência enriquecedora.

3.3.3. Intervenção farmacêutica

Durante o período de estágio curricular, tive a oportunidade de acompanhar diariamente a Dr^a. Cláudia no seu trabalho de validação, a partir do qual realizámos algumas intervenções na terapêutica dos doentes internados, de que são exemplos:

- Detecção de uma inconformidade numa prescrição de cetorolac intravenoso (IV) de 10 mg/ml (usado em pediatria), que inadvertidamente tinha sido prescrita para um adulto com 80 kg;

- Situação em que o médico prescreveu pantoprazol de 40 mg para um doente diagnosticado com cirrose hepática alcoólica, para o qual a dosagem mais aconselhada seria de 20 mg;

- Situação em que o médico prescreveu uma enoxaparina de 80 mg/0,8 sol para uma dose de 90 mg. Uma vez que apenas existe enoxaparinas de 20, 40, 60, 80 e 100 mg, antecipamos que poderia suscitar alguma dúvida no internamento, isto porque ou dar-se-ia uma seringa de 100 mg (dando apenas 90 mg) ou então uma de 20 mg + uma de 80 mg (sendo que nesta segunda, de 80 mg, não se administraria o conteúdo total).

Assim, alertámos o médico, sugerindo a alteração da prescrição para a utilização de uma de 100 mg, da qual se administrariam apenas 90 mg, para que o doente não tivesse de ser picado duas vezes.

Desta forma, pude constatar ainda melhor a complexidade da atividade da farmácia clínica e a importância do farmacêutico na vida e dinâmica dos hospitais.

O contributo e intervenção integrada do farmacêutico numa equipa multidisciplinar como especialista do medicamento é, sem dúvida, essencial para não só promover o uso racional do medicamento, mas também otimizar a terapêutica farmacológica, tendo sempre como objetivo final a melhoria dos cuidados de saúde.

3.4. Ameaças

3.4.1. Número de doentes

O número de doentes, nomeadamente no internamento (média de 10 doentes por dia) e na oncologia (1 doente em tratamento oncológico) ainda é reduzido pelo facto de o HCV ainda estar numa fase inicial. Assim, embora tivesse aprendido muito com as situações que iam ocorrendo durante o estágio, senti que poderia ter tido uma aprendizagem ainda mais rica se o leque de doentes fosse superior, isto porque considero que com um maior número de doentes, maior seria a probabilidade de ocorrência de novas situações. Além disso, um maior número de doentes suscitaria a necessidade de realização de manipulados, como é o caso dos citotóxicos.

4. CONCLUSÃO

Fazendo um balanço geral do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, posso firmemente concluir que as expectativas foram superadas e o balanço deste percurso é francamente positivo.

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar mostrou-se uma experiência altamente enriquecedora, tanto a nível pessoal, como profissional, representando um importante elo de ligação entre os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico e a realidade profissional da Farmácia Hospitalar.

Foi muito gratificante perceber que o papel do farmacêutico, na multiplicidade de procedimentos e responsabilidades que tão nobre profissão exige, continua a comprovar, dia após dia, a sua importância na promoção do uso racional do medicamento em meio hospitalar.

Apesar de ser ainda necessário afirmar a sua posição nos serviços clínicos, acredito que os farmacêuticos continuarão no bom caminho para que a presença do farmacêutico hospitalar seja valorizada e estimada.

Numa realidade da saúde a interdisciplinaridade entre profissões é cada vez mais uma certeza. Assim, é necessário encararmos o futuro da profissão farmacêutica com uma noção clara do que ela pode oferecer, mas sempre com um sentido e dever de cooperação com os restantes profissionais. Esta cooperação tem como finalidade a união das forças individuais de cada uma das classes profissionais num só objetivo, o da salvaguarda da promoção da saúde pública.

Nesta perspetiva, o estágio proporcionou-me não só ter o contacto com esta realidade, mas também a reafirmação da certeza de que a interdisciplinaridade nunca se pode menosprezar. É por ela que lutarei a partir de hoje!

5. BIBLIOGRAFIA

1. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **O Hospital CUF Viseu** [23 de maio 2017] Disponível na Internet em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/o-hospital/apresentacao>>
2. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **Infraestruturas** [23 de maio 2017] Disponível na Internet em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/o-hospital/infraestruturas>>
3. JOSÉ DE MELLO SAÚDE - **Serviços Farmacêuticos** [23 de maio de 2017] Disponível na Internet em: <https://www.saudecuf.pt/unidades/viseu/centros/servicos-farmaceuticos/missao-visao-e-valores>>
4. KAIZEN INSTITUTE - **Missão do Kaizen Institute.** [25 de maio 2017] Disponível na Internet em: <https://pt.kaizen.com/home.html>>
5. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE - **Medicamentos LASA-Norma nº 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015.** (2015) 1–13.
6. CONSELHO EXECUTIVO DA FARMÁCIA HOSPITALAR - Manual da Farmácia Hospitalar. [26 de maio 2017] (2005) Disponível na Internet em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR.
7. INFARMED, I. P. - **Portaria nº 981/98, de 8 de junho; Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.** Gabinete Jurídico e Contencioso. (1998).
8. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **Organização do material de emergência nos serviços e unidade de Saúde. Anexo 3** (2011) 1–11.

6. ANEXOS

Anexo I – Modelo físico de gestão de stock- Kanban.



Anexo 2 – Armazém dos Serviços Farmacêuticos- Zona Dourada.



Anexo 5 – Anexo X de requisição de estupefacientes e psicotrópicos.

ANEXO X⁵

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código

SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código
----------------------	--------------------	---------	--------

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___ Recebido por (ass. Legível) _____ _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
---	---	---

⁴ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

⁵ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

Anexo 6 – Documento para aquisição/administração de hemoderivados - Via Farmácia.

Número de série _____ VIA FARMÁCIA

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Preparar pelo Serviço Farmacêutico)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____
(Fonte legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, B, I, N.º do processo, N.º de ordem do DPO)

QUADRO A

Apoie sempre activamente, o doente ou o doente. Evite, tanto activamente, como passivamente, a identificação do doente quando as unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ **QUADRO B**
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ (a preencher pelo Serviço Farmacêutico) **QUADRO C**

Hemoderivados	Quantidade	Lote	Lab. origin./Fornecedor	N.º Cat. INP/REI

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

O Dispositivo/Receptivo, o plano físico completo necessário para ser distribuído e de registo a seguir nos Serviços de Imuno-Hematologia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (**VIA FARMÁCIA** e **VIA SERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hematologia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

Modelo n.º 1994 (alterado n.º 1024, 1.ª e 2.ª)

Parte III

MONOGRAFIA

“Benefícios da Fitoterapia nos Doentes Oncológicos”

LISTA DE ABREVIATURAS

CV – *Coriolus versicolor*

CYP450 – Citocromo P450

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

EMA – European Medicines Agency

EWB – East West Herbs

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

GABAA – Recetor Ácido Gama-Aminobutírico tipo A

GMP – *Good manufacturing practice*

GP-P – Glicoproteína-P

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

MBP – Medicamentos à base de Plantas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MRL – *Mycology Research Laboratories*

MTBP – Medicamentos tradicionais à base de Plantas

NV – Náusea e vômito

NVIQ – Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

NK – *Natural Killer*

NF- κ B – factor nuclear kappa B

OE – Óleo essencial

OIQ – Obstipação induzida pela quimioterapia

PA – Princípio ativo

TGI – Trato gastrointestinal

Tc – Célula T citotóxica

Th – Célula T *helper*

Th1 – Célula T *helper* do tipo 1

Th2 – Célula T *helper* do tipo 2

5-HT – Serotonina

5-HT3 – Recetores de serotonina do ti

RESUMO

O cancro está entre as doenças com mais prevalência em todo o mundo. Apesar da existência de terapêuticas específicas como a quimioterapia, existem alguns efeitos adversos (náuseas, vômitos, obstipação, imunossupressão, ansiedade e distúrbios do sono, entre outros) dos quais os agentes antineoplásicos são responsáveis.

Na tentativa de colmatar as toxicidades associadas aos agentes antineoplásicos, os doentes oncológicos, recorrem muitas vezes à fitoterapia com o intento que a mesma não terá consequências negativas e é eficaz.

Plantas medicinais como o *Zingiber officinale* Roscoe, *Melissa officinalis* L., e *Matricaria recutita* L. estão entre as plantas que podem trazer um potencial benefício no alívio das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Também o *Plantago ovata* Forssk., *Cassia angustifolia* Vahl e *Cassia senna* L. são eficazes no alívio da obstipação induzida pela quimioterapia e, ainda, *Passiflora incarnata* L. e *Valeriana officinalis* L. no alívio de estados de ansiedade e distúrbios do sono, situações frequentes durante o tratamento. Vários cogumelos, como, *Grifola frondosa* e *Coriolus versicolor* apresentam também potencial vantagem na diminuição da imunossupressão.

Apesar dos benefícios da fitoterapia é necessário que os seus utilizadores informem os profissionais de saúde do uso de produtos de saúde à base de plantas, para que exista uma avaliação e monitorização correta, promovendo uma fitoterapia racional.

Palavras-chave: cancro, toxicidade, fitoterapia, benefício, interações.

ABSTRACT

Cancer is among the most prevalent diseases worldwide. Despite the existence of specific therapeutics such as chemotherapy, there are some unwanted side effects (nausea, vomit, constipation, immunosuppression, anxiety and sleeping disorders, among others) of which antineoplastic agents are responsible.

In the attempt of correcting the toxicity associated with antineoplastic agents, oncologic patients often resource to phytotherapy with the intent that it will not have negative consequences and it is effective.

Medicinal plants such as *Zingiber officinale* Roscoe, *Melissa officinalis* L., e *Matricaria recutita* L. are among the plants that can bring a potential benefit in the relief of nausea and vomit induced by chemotherapy. Also *Plantago ovata* Forssk, *Cassia angustifolia* Vahl e *Cassia senna* L. are effective in the relief of the constipation induced by chemotherapy and, also, *Passiflora incarnata* L. e *Valeriana officinalis* L. in the relief of anxiety states and sleeping disorders, which are common during the treatment. Several mushrooms, such as, *Grifola frondosa* e *Coriolus versicolor*, display also a potential benefit in the diminishing of immunosuppression.

Despite the benefits of phytotherapy, it is necessary that its users inform their health professionals of the use of herbal health products, so that there is a correct evaluation and monitoring, promoting a rational phytotherapy.

Key words: cancer, toxicity, phytotherapy, beneficial, interactions.

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento exponencial do número de casos de doenças oncológicas, pelo que a comunidade científica tem-se desdobrado em esforços no sentido de atender a esta crescente necessidade de respostas, o que tem levado a um enorme crescimento no investimento científico e financeiro nesta área.¹

Tendo em conta a complexidade da doença, a sua alta taxa de morbilidade e de mortalidade, a investigação tem-se debruçado não só sobre a etiologia, a fisiopatologia, mas também sobre a prevenção, tratamento e a melhoria da qualidade de vida dos doentes oncológicos durante e após as terapêuticas antineoplásicas.^{1,2}

As terapêuticas e tecnologias disponíveis para o tratamento desta doença têm evoluído ao longo dos anos, o que não tem impedido, apesar dos seus benefícios, que estas terapêuticas sejam frequentemente acompanhadas por toxicidades significativas que afetam a qualidade de vida destes doentes.³

A quimioterapia é uma das principais armas do combate oncológico. Se se analisar os pontos de contacto entre os vários fármacos citotóxicos utilizados, verifica-se que existem efeitos secundários comuns, como por exemplo os problemas no trato gastrointestinal (TGI) e no sistema imunitário, a fadiga, a alopecia ou a anorexia. Não se pode esquecer ainda que, a doença e a necessidade de realização desses tratamentos, envolve uma enorme carga emocional que conduz também a estados de ansiedade e a distúrbios do sono.³⁻⁵

Na tentativa de melhorar a sua qualidade de vida, os doentes oncológicos têm recorrido, cada vez mais, a terapias complementares, nomeadamente a medicamentos e outros produtos de saúde à base de plantas.⁶

No que respeita à definição de medicamento à base de plantas (MBP), nos termos constantes da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 alterada pela Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, define-se como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.⁷ A Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001, na redação anterior às alterações introduzidas pela Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, prescreve que os pedidos de autorização de introdução de medicamentos no mercado, necessitam de um *dossier* completo com estudos próprios que comprovem a sua qualidade, segurança e eficácia (ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, ensaios farmacológicos, toxicológicos

e ensaios clínicos do medicamento) ou que, através de bibliografia detalhada, demonstre um uso clínico bem estabelecido, eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável.⁸ Com as alterações introduzidas pela Diretiva 2004/24/CE de 31 de março de 2004, foi também introduzido um novo conceito: o de medicamentos tradicionais à base de plantas (MTBP), isto é, medicamentos cuja “longa tradição do medicamento permite reduzir a necessidade de recorrer a ensaios clínicos, na medida em que a sua eficácia é plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data”. Face a esta modificação foi instituído um procedimento de registo simplificado designado “registo de utilização tradicional” para os medicamentos à base de plantas que preenchem os critérios definidos em tal Diretiva.⁷

Existem ainda produtos à base de plantas, que são largamente procurados pelos doentes oncológicos e que estão comercializados como suplementos alimentares. Estes são definidos pela Diretiva 202/46/CE de 10 de junho de 2002 como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada”. É de realçar que estes produtos não podem alegar propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades, no entanto, tal como qualquer alimento, podem ter alegações nutricionais e de saúde.⁹

A fácil acessibilidade, a massificação da publicidade por parte dos *media* e a disseminação do mito de que “o que é natural não faz mal”, despoletou uma certa banalização da utilização dos produtos à base de plantas. Este fenómeno aliado com o potencial de automedicação da população em geral (prática muito recorrente na atualidade), poderá trazer consequências nefastas e imprevisíveis.¹⁰⁻¹²

Os doentes oncológicos, com a sua sensibilidade e vulnerabilidade, tendem, muitas vezes, a recorrer à utilização de plantas medicinais, acreditando que estes produtos podem não só destruir células cancerígenas, como também ajudar a atenuar a agressividade de alguns dos sintomas da doença ou efeitos secundários medicamentosos, sem que isso possa conferir um risco acrescido para o seu bem-estar. No entanto, a sua vulnerabilidade também se reflete nas interações farmacológicas, sendo estas de particular relevância clínica quando as enzimas de metabolização e/ou os transportadores dos xenobióticos são induzidos ou inibidos. Os oncofármacos utilizados possuem uma janela terapêutica estreita, atingindo os seus níveis tóxicos com extrema facilidade, desta forma, pequenas mudanças nos seus parâmetros farmacocinéticos podem reduzir a eficácia terapêutica ou aumentar a toxicidade dos mesmos.^{5,12,13}

Apesar de todos os riscos associados à utilização banal de medicamentos e produtos de saúde à base de plantas, estes podem, com o devido aconselhamento, esclarecimento e acompanhamento por parte dos profissionais de saúde, conferir benefícios para os doentes oncológicos.¹⁴

Na presente monografia, pretende-se apresentar os benefícios da utilização de alguns produtos de saúde à base de plantas na diminuição da severidade de alguns efeitos secundários comuns ao tratamento oncológico, tais como: náuseas, vômitos, imunossupressão, ansiedade e distúrbios do sono. Salvaguardando sempre a inequívoca e indispensável necessidade da análise crítica individual pelos profissionais de saúde que permita a potenciação dos benefícios, sem nunca pôr em causa o sucesso e segurança do tratamento oncológico.

2. O CANCRO

O cancro é uma doença que se inicia com o aparecimento de anomalias somáticas no genoma, isto é, erros na divisão celular que a tornam descontrolada sem que, com isso, se despoletem os mecanismos normais de morte celular. É, portanto, uma doença caracterizada por uma proliferação anormal de células, em que esse conjunto de células “extra” se designa por tumor, podendo este ser classificado como benigno ou maligno (sendo este último o que comumente se designa como cancro).^{2,15}

Em Portugal, a previsão de incidência de novos casos de tumores malignos entre 2015-2035 indica um crescimento, sendo que, em 2015, havia cerca de 50 mil pacientes com a doença. Segundo dados de 2012, estima-se que, por cada ano, haja cerca de 14,1 milhões de novos casos de cancro em todo o mundo.^{1,5}

Entre os cancros mais comuns, assinalam-se o cancro da mama, do cólon, do pulmão e o da próstata. Sendo o cancro do pulmão o que apresenta maior taxa de mortalidade.^{1,16}

O tratamento oncológico depende, essencialmente, do tipo e estadió da doença e do estado geral de saúde do paciente. Varia entre cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, sendo que em alguns casos também se recorre à terapêutica hormonal e à imunoterapia. Na maioria dos casos os doentes oncológicos recebem intervenção quimioterapêutica, com fármacos denominados citotóxicos, quer para tratamento definitivo de neoplasias, quer para cuidado paliativo ou profilaxia. Embora a quimioterapia tenha melhorado significativamente a sobrevivência global destes doentes, os seus efeitos secundários citotóxicos são um obstáculo significativo, afetando a qualidade de vida dos pacientes oncológicos.¹⁶⁻¹⁹

O estreito índice terapêutico da maioria dos agentes antineoplásicos, aliado ao seu uso

frequente perto das suas doses tóxicas tem como consequência que, qualquer alteração nas concentrações plasmáticas, causará um evento adverso. Apesar de apresentarem diferentes tipos de mecanismos de ação antitumoral, e, portanto, poderem ter diferentes efeitos secundários, estes agentes convergem em alguns deles.^{5,19}

2.1. Efeitos secundários da quimioterapia

2.1.1. Náuseas e vômitos

As náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (NVIQ) estão entre os distúrbios gastrointestinais mais frequentemente, sendo principalmente associados à cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e doxorubicina.¹⁸ Estão classificados de acordo com o tempo em que ocorrem em relação ao tratamento: agudos (0 a 24 horas após a quimioterapia), tardia (25 a 120 horas após a quimioterapia) e ainda antecipatórios (antes da quimioterapia). Estes efeitos secundários têm um efeito prejudicial na qualidade de vida dos doentes, podendo levar à necessidade de ajustes de dose ou mesmo à interrupção do tratamento. A sua incidência está relacionada principalmente com o potencial emético do fármaco, embora existam outros fatores que também têm influência tais como: dose, via e velocidade de administração, combinação cistostática. Além disso os fatores psicológicos também têm a sua importância.^{18,20}

Embora a fisiopatologia da náusea e do vômito (NV) ainda não esteja inteiramente esclarecida, atualmente pensa-se que estejam relacionados com a estimulação de recetores por alguns neurotransmissores, tais como a dopamina, a serotonina e a substância P, e possivelmente outros ainda não identificados, através de uma via periférica e uma via central.^{20,21}

A via periférica, está principalmente associada à NV agudo onde existe uma estimulação das células enterocromafins da mucosa gastrointestinal, levando à libertação de serotonina (5-HT). Consequentemente, este neurotransmissor ativa os seus respetivos recetores, nomeadamente os recetores do tipo 3 (5-HT₃), nos aferentes vagais que, por sua vez, transmitem o estímulo ao tronco encefálico onde se situa o centro do vômito. Este, uma vez estimulado, processa o reflexo emético e envia sinais aferentes aos órgãos e tecidos para induzir o vômito.²⁰

No caso da via central, esta está associada à NV tardio, embora também possa induzir emese aguda. Neste caso, há estimulação direta do centro do vômito, estimulando o nervo

vago a libertar a substância P. Este neurotransmissor vai ativar os recetores de neuroquinina-1 no sistema nervoso central desencadeando o reflexo emético.²⁰

Casos de NV antecipados estão relacionados com a resposta condicionada a experiências anteriores, envolvendo os sintomas de náusea e vômito já experienciados, o ambiente associado (odores, pessoas envolvidas) e ansiedade.¹⁸

2.1.2. Obstipação

A obstipação ocorre frequentemente entre os doentes oncológicos, não só devido aos fármacos associados ao tratamento, mas também à vida sedentária durante esses tratamentos e a uma dieta pobre em fibras. Diminui a qualidade de vida dos doentes oncológicos estando habitualmente associados a dor abdominal e retal.^{5,18}

Embora ainda existam poucos estudos clínicos sobre os mecanismos subjacentes à obstipação induzida pela quimioterapia (OIQ), há uma hipótese que afirma que este efeito adverso resulta dos efeitos dos agentes antineoplásicos nas terminações nervosas no intestino. São exemplos desses agentes a talidomida, a cisplatina, os alcaloides da vinca e a oxaliplatina.¹⁸ Estudos realizados destacam a possibilidade dos efeitos do *stress* oxidativo, causados por certos agentes antineoplásicos, nas células nervosas entéricas, resultando em perda e deterioração da função neuronal com consequente alteração da atividade motora do intestino. Os mesmos estudos apontam para a possibilidade da origem desta deterioração estar no aumento do superóxido intracelular, uma vez que este leva a um aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial e, portanto, à saída do citocromo c para o citoplasma, desencadeando o processo apoptótico das células neuronais do plexo mioentérico e da submucosa do cólon. Adicionalmente, estes ensaios revelaram também alterações funcionais a nível do tónus muscular liso e dos padrões e parâmetros de motilidade gástrica (dismotilidade gástrica). O conjunto destes fatores prejudica a motilidade gastrointestinal, levando a sintomas de obstipação.^{17,22}

2.1.3. Imunossupressão

Um dos obstáculos a ultrapassar na quimioterapia é a sua probabilidade de atingir, inadvertidamente, células não cancerígenas com alto índice mitótico, como por exemplo, as células da medula óssea ou outras células do sistema imune. As células da medula óssea ao serem atingidas podem levar a uma mielossupressão, que se caracteriza pela presença de anemia, neutropenia ou trombocitopenia. É essencialmente a neutropenia (decréscimo quantitativo no número total de glóbulos brancos para menos de 4.000/mm³) induzida por

quimioterapia que torna os doentes oncológicos mais suscetíveis a desenvolver infeções graves. Além das células da medula óssea, os agentes citostáticos, também podem atingir outras células do sistema imunológico. Todos estes fatores podem levar à ocorrência de situações em que exista necessidade de hospitalização e a interrupções precoces no tratamento, comprometendo seriamente a obtenção dos efeitos terapêuticos desejados, e colocando em risco o tratamento e a própria vida dos doentes.^{18,23}

2.1.4. Ansiedade e distúrbios do sono

A ansiedade e a dificuldade de dormir são comuns no contexto do cancro, embora não resultem diretamente da medicação antineoplásica.²⁴

A doença cancerígena é geradora de ansiedade devido à sua imprevisibilidade, incerteza e aos consequentes efeitos secundários das suas terapêuticas. A antecipação dessas ameaças é, por si só, um fator de aumento da ansiedade a que estes os doentes estão sujeitos.²⁴

Os distúrbios do sono podem ainda ter origem em vários outros fatores, dos quais se destacam: a fisiopatologia do tumor, a dor física e emocional, o próprio tratamento (com os seus inerentes efeitos secundários) e, ainda, a mudança de meio ambiente (hospitalização) a que estes doentes estão, muitas vezes, sujeitos. É importante ainda salientar que a ocorrência de náuseas, vômitos e/ou de diarreia podem levar a despertares noturnos que diminuem significativamente a qualidade do sono. Em suma, podemos afirmar que a ansiedade e as alterações do sono estão intimamente ligadas pela sua potenciação recíproca.^{24,25}

3. BENEFÍCIOS DA FITOTERAPIA NOS DOENTES ONCOLÓGICOS

A utilização das plantas já data desde a antiguidade onde esta era a principal fonte de terapia para diversas doenças. Ao longo dos séculos o Homem foi experimentando e adquirindo conhecimentos sobre os benefícios que as plantas lhe podiam trazer.^{11,12}

Na atualidade, apesar da existência dos medicamentos sintéticos, ainda existe em todo o mundo um grande interesse na utilização de plantas medicinais, principalmente nos países em desenvolvimento em que esta constitui a base dos cuidados primários de saúde. Apesar das virtudes da utilização da fitoterapia abrangerem a população em geral, é nos doentes oncológicos que se focaliza o presente trabalho.¹¹

Em seguida, será abordada a eficácia da utilização de algumas plantas medicinais para atenuar alguns dos efeitos secundários da quimioterapia, sem nunca esquecer, os aspetos de segurança do seu uso concomitante com o tratamento oncológico.

3.1. Náuseas e vômitos

3.1.1. *Zingiber officinale* Roscoe, *Melissa officinalis* L., e *Matricaria recutita* L.

- **Considerações gerais e aspetos de eficácia**

Zingiber officinale Roscoe

O gengibre, *Zingiber officinale* Roscoe (família *Zingiberaceae*), é uma planta muito popular sendo utilizada há mais de 5000 anos quer para uso na culinária, quer para uso medicinal. É através do seu rizoma inteiro ou cortado que se obtêm propriedades farmacológicas, de que ressaltam, as anti-inflamatórias, antioxidantes, antineoplásicas e no alívio de desconfortos gastrointestinais (esvaziamento gástrico, melhoria do trânsito gastrointestinal e potencial antiemético). Face às suas propriedades é uma das plantas medicinais mais procuradas pelos doentes oncológicos para o tratamento e prevenção das NVIQ.^{21,26}

Os seus constituintes são, na sua maioria, fenilalcanonas, isto é, gigeróis (6-gingerol e ainda 8-gingerol e 10-gingerol) e sogaóis. O óleo essencial (OE) é constituído por monoterpenos (cânfora, β -felandreno, citral, linalol, entre outros) e sesquiterpenos (curcumeno, zingibereno, zingerona, β -bisaboleno, β -sesquilelandreno).²¹

O potencial antiemético conseguido através da secagem e pulverização do rizoma, exerce-se na génese periférica da NVIC. Os gigeróis e sogaóis são os principais responsáveis por esse potencial, pois exercem um efeito inibitório não-competitivo sobre os recetores envolvidos no mecanismo periférico da NVIC, isto é, nos recetores 5-HT, nomeadamente o subtipo 3 (5-HT₃). O mecanismo não competitivo das fenilalcanonas nos recetores 5-HT₃, exercendo-se através da ligação distinta da do local ativo da serotonina e dos seus antagonistas farmacológicos, pode levar a que seja possível combinar efeitos sinérgicos dos antagonistas do 5-HT₃ com o gengibre. O potencial antiemético desta planta medicinal utilizada conjuntamente com os fármacos antagonistas do recetor 5-HT₃, foi demonstrado num ensaio clínico randomizado, controlado e duplamente cego a 100 mulheres com neoplasia avançada da mama. Nesse estudo foi demonstrado uma prevalência significativamente menor de náusea no grupo que tomava gengibre juntamente com outro antagonista do recetor 5-HT₃ durante 6 a 24 horas pós-quimioterapia.^{26,27} Outro ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo testou se o gengibre era mais eficaz do que o placebo no controlo de NVIQ aguda em pacientes com cancro que recebiam antieméticos de antagonistas de recetores 5-HT₃. Verificou que na dose de 0,5 g a 1,0 g por dia, o gengibre auxilia significativamente a redução da NVIQ agudo em doentes oncológicos que recebem concomitantemente antieméticos padrão.²⁸

Nas farmácias portuguesas estão disponíveis alguns num suplemento alimentar à base de plantas, como é o caso do Antimetil[®], sob a forma de comprimidos constituídos por extratos secos de gengibre.

Melissa officinalis L.

A erva-cidreira, *Melissa officinalis L.* (família *Lamiaceae*), é uma planta medicinal cujas folhas secas ou pulverizadas são utilizadas desde há longa data para o alívio de sintomas leves de ansiedade e de distúrbios gastrointestinais.^{29,30}

Nos seus constituintes incluem-se os triterpenos (ácido ursólico e ácido oleanólico) e compostos fenólicos, nomeadamente ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido cafeico, ácido rosmarínico), flavonóides (apigenina, luteolina, kaempferol). O OE também está presente e no qual são maioritariamente encontrados, embora variem em função do clima, da colheita e do processamento, os monoterpenos oxigenados, nomeadamente o citronelal, o geraniol e citral (geranial e neral). Adicionalmente, encontram-se sequeiterpenos como germacreno D e beta-cariofileno.^{29,31}

A ação espasmolítica de uma infusão preparada à base de extratos de folhas secas de erva-cidreira pode trazer benefícios para os doentes oncológicos no alívio das NVIQ. Os principais responsáveis por esta ação são os componentes do seu OE (citral) e os flavonóides (apigenina e respetivos glicosídeos). A apigenina desempenha papel na inibição da fosfodiesterase, enzima que hidrolisa os nucleótidos cíclicos reguladores do relaxamento da musculatura lisa (cAMP e cGMP). Uma vez que estes nucleóticos regulam o tónus muscular liso do intestino, o aumento da sua concentração promove, então, o relaxamento da musculatura lisa do TGI. Já o citral, através de um estudo *in vivo*, mostrou atividade espasmolítica por inibição da resposta do cloreto de potássio, acetilcolina e 5-HT de forma dependente da concentração, promovendo, assim, um feito relaxante nas contrações do íleo do rato.³¹

Em Portugal é possível verificar uma vasta gama de marcas com formulações (saquetas para a preparação instantânea de infusões) de extratos das folhas da erva-cidreira, disponíveis em grandes superfícies comerciais e em farmácias.

Matricaria recutita L.

Os capítulos florais da camomila, *Matricaria recutita L.* (família *Asteraceae*), são muito populares, não só na Europa, mas também no resto do mundo, pelo seu potencial medicinal. É caracterizada por uma longa tradição de utilização em várias indicações terapêuticas, nomeadamente como digestivo multifuncional para tratar distúrbios gastrointestinais

(flatulência, indigestão, diarreia, náuseas e vômitos), o que é de relevância para o alívio das NVIQ. A camomila é utilizada também na terapia adjuvante de irritações de pele e mucosa, tratamento de úlceras menores e inflamações da boca e garganta, tendo também uma ação antimicrobiana e sedativa.³²⁻³⁴

A camomila tem como principais metabolitos compostos fenólicos, como ácidos fenólicos e flavonóides (luteolina, apigenina e o seu derivado glucosídeo), lactonas sesquiterpênicas (matricina, cumarinas, herniarina e umbeliferona), polissacáridos e óleo essencial. O seu OE é composto maioritariamente por sesquiterpenos, dos quais ressaltam o azuleno (camazuleno), (-)- α -bisabolol, óxidos de bisabolol e trans- β -farnesene e ainda espiroéteres.³²

A sua ação espasmolítica deve-se essencialmente aos flavonóides e seus respetivos glicosídeos, nomeadamente a apigenina, que, como referido anteriormente, ao inibir a hidrolase dos mensageiros secundários (cAMP e cGMP), promove uma ação relaxante da musculatura lisa do TGI. Para além da apigenina, o α -bisabolol demonstrou também uma potencial e eficaz ação espasmolítica.³²

Os extratos secos das flores da camomila, tal como a erva-cidreira, podem ser encontrados facilmente em formulações para a preparação de infusões.

- **Aspetos de segurança**

Apesar da eficácia demonstrada para estas três plantas, é necessário analisar aspetos de segurança. Tanto o gengibre, como a erva-cidreira e a camomila apresentam, dada a experiência de longa data, requisitos de segurança em condições específicas de utilização como no caso dos distúrbios gastrointestinais. Apesar dos seus benefícios e segurança baseada no seu uso tradicional, é necessário ter alguma precaução, nomeadamente com a camomila, uma vez que, como em muitas plantas pertencentes à família *Asteraceae*, registaram-se casos de reações alérgicas.^{30,33,35}

O uso destas três plantas nos doentes oncológicos obriga a uma preocupação redobrada, uma vez que é necessário ter em atenção a pequena margem terapêutica dos antineoplásicos, conforme atrás ficou exposto.⁵

Existem alguns casos reportados da interação do gengibre e da camomila com o citocromo P450 (CYP450), no entanto não há evidências suficientes que comprovem que essa interação seja clinicamente relevante. Será necessário a realização de estudos clínicos, não só sobre o efeito destas duas plantas medicinais sobre as isoenzimas da CYP450, mas também para obter dados mais completos sobre a farmacocinética das mesmas, por forma a fornecer documentação científica disponível e suficiente que assegure a segurança de utilização destas plantas medicinais durante a quimioterapia.^{21,32}

No caso de ser necessária uma intervenção cirúrgica (prática usual no tratamento oncológico), é necessária uma especial atenção ao gengibre. A presença do 8-gingerol é um potencial responsável pela inibição da formação do tromboxano B₂, e consequentemente, da agregação plaquetar, quando o gengibre é utilizado em doses superiores às recomendadas (2 g/diárias, divididas em doses de 250 mg). Assim, o gengibre pode levar ao aumento de hemorragias, bem como, a interações farmacológicas, nomeadamente com a varfarina e o ácido acetilsalicílico.²¹ Na camomila acredita-se que, devido à existência de cumarinas, pode ter uma ação anticoagulante, podendo igualmente ter uma ação sinérgica com a varfarina. No entanto, tal efeito não foi clinicamente comprovado. Assim, a falta de evidências clínicas documentadas, não torna possível afirmar com certeza a existência deste efeito e das interações subsequentes.³² Por questão de precaução, tanto no caso de utilização do gengibre, como da camomila, os profissionais de saúde devem considerar monitorar a razão normalizada internacional destes pacientes oncológicos.³⁶

3.2. Obstipação

3.2.1. *Cassia angustifolia Vahl*, *Cassia senna L.* e *Plantago ovata Forssk.*

- **Considerações gerais e aspetos de eficácia**

Plantago ovata Forssk.

As sementes secas e maduras de *Plantago ovata Forssk.* (família *Plantaginaceae*), mais conhecida por ispagula, são particularmente ricas em fibras alimentares e mucilagens, possuindo também, na epiderme, proteínas, óleo fixo e esteróis.³⁷

As suas propriedades laxantes devem-se às substâncias hidrófilas de tipo mucilaginoso (mucilagens), sendo a razão pela qual a ispagula é classificada como laxante mucilaginoso. Estas fibras solúveis têm uma grande capacidade de hidratação, absorvendo água no intestino dando soluções coloidais hidrófilas de tipo mucilaginoso. Assim, há um aumento do volume do bolo fecal que estimula mecanicamente a parede intestinal, e, desta forma, incrementa o peristaltismo provocando a dejeção. É, por este motivo, que ao serem administradas por via oral, devem sempre acompanhadas de líquidos abundantes (pelo menos 30 ml por grama de substância à base de plantas). O seu efeito manifesta-se entre 12-24 horas após administração.^{37,38}

As virtudes desta planta medicinal podem ser encontradas em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) como é o caso do Agiolax[®] granulado que engloba na sua

constituição 2,60 g de sementes e 0,11 g de mucilagem de *Plantago ovata* Forssk., juntamente com 0.34-0.66 g de frutos de *Cassia angustifolia*, correspondentes a 15 mg de senósidos.³⁹

Também está comercializado um suplemento alimentar dos Laboratórios Arkopharma, com o nome Arkocápsulas Plantago[®], com 302 mg/cápsula de pó integral criotriturado do tegumento da semente da ispagula, com um teor de 30% de mucilagem.

Cassia angustifolia Vahl e *Cassia senna* L.

As folhas e frutos secos do sene (*Cassia angustifolia* Vahl e *Cassia senna* L.) (família *Fabaceae*), são, desde há vários séculos, largamente utilizadas para fins medicinais. Devido às suas visíveis propriedades laxantes e ao seu fácil acesso sem prescrição médica, o sene é, diversas vezes, a primeira escolha dos doentes oncológicos para o alívio de OIQ devido à sua intensa atividade laxante.^{5,40}

O espectro de constituintes da folha de sene é comparável aos seus frutos, sendo que ambos possuem compostos antracénicos, como antraquinonas (aloé-emodina e crisofanol), antronas (reína) e glucósidos de diantronas (senósidos). A diferença reside na quantidade de antronas, sendo superior nas folhas comparativamente com o fruto.⁴⁰

O mecanismo de ação tem como protagonistas os senósidos e começa com administração oral das folhas ou frutos secos ou pulverizados de sene. Os senósidos permanecem intactos até à sua chegada ao intestino onde finalmente são metabolizados. Aí, estes compostos com ligações β -O-glicosídicas são hidrolisados pelas bactérias da flora intestinal, originando senidinas, as quais são clivadas obtendo o metabolito ativo, reína-antrona. Portanto, os heterósidos atuam como pró-fármacos, uma vez que só são metabolizados quando chegarem ao intestino grosso, libertando o aglicão (reína-antrona) que constitui a forma ativa. Uma vez em contacto com as células epiteliais do intestino, o aglicão estimula a libertação de 5-HT que irá promover a contração da musculatura lisa e, desta forma, o aumento da motilidade do cólon. Adicionalmente tem influência nos processos de secreção por um mecanismo com efeito anti-absortivo, inibição da absorção da água e eletrólitos (Na^+ e Cl^-) pelas células epiteliais do cólon e outro com efeito secretagogo, estimulação da secreção de água e eletrólitos para o lúmen do cólon resultando numa acumulação de fluidos no cólon. Esta combinação de mecanismos tem como consequência o efeito desejado pelos doentes oncológicos, o aumento do trânsito intestinal.^{40,41}

As folhas e frutos de sene pertencem aos laxantes estimulantes e para que esse efeito ocorra, segundo as farmacopeias, as folhas devem conter, no mínimo, 2,5% de glucósidos hidroxiantracénicos calculados como senósido. O início da ação laxante ocorre geralmente ao fim de 8-12 horas após a administração oral.⁴⁰

Nas farmácias portuguesas está disponível um MNSRM, o Pursennide[®] em comprimidos revestidos contendo extrato de sene equivalente a 12 mg de senósidos totais, calculados como senósidos A e B.⁴² O Bekunis[®] chá 0 instantâneo é também um MNSRM, em que 650 mg contêm 200–333 mg de extrato aquoso seco de folículos de sene, padronizados a 20 mg sob forma de senósido B.⁴³

Para além de estar comercializado sob a forma de medicamento à base de plantas também pode ser encontrado como suplemento alimentar, de que é exemplo o Arkocápsulas Sene (2,5% de senósidos B).

- **Aspetos de segurança**

Segundo a *European Medicines Agency* (EMA), a eficácia e a segurança do uso de *Plantago ovata* Forssk e *Cassia angustifolia*, *Cassia senna* como laxantes assentam não só na sua longa tradição mas também no “uso medicinal bem estabelecido”.^{37,40} Contudo, tal como qualquer medicamento, é necessário alertar para algumas situações, como por exemplo no caso do sene, o abuso e uso crónico pode levar a episódios de hipocalémia, à deterioração do funcionamento do intestino e à dependência de laxantes. Não deve ainda ser utilizado em casos de obstruções intestinais, doenças inflamatórias do intestino, dor abdominal de origem desconhecida e em estados severos de desidratação com depleção de água e eletrólitos. O seu uso continuado por mais de uma a duas semanas requer supervisão médica.⁴¹ No caso da ispagula, quando tomado com quantidades inadequadas de fluídos, pode causar obstrução da garganta, esôfago e/ou intestinal. Por este motivo não deve ser recomendado a indivíduos com casos de obstruções intestinais e estenose, atonia e ainda com dificuldade em engolir ou problemas de garganta. É igualmente necessário ter cuidado, no caso de formulações em pó, uma vez que é importante tentar evitar a sua inalação acidental, a fim de minimizar exposição aos alergénios. Outro aspeto que se deve ter em consideração é o facto de que o uso de um laxante mucilaginoso deve ser preferido aos laxantes de contacto no alívio da obstipação devido aos efeitos adversos a curto e longo prazo que este último pode desencadear.^{37,38}

Nos doentes oncológicos apesar de representar vantagens na sua utilização é necessária uma atenção especial, uma vez, que tanto o sene como a ispagula, podem reduzir a absorção da quimioterapia oral quando tomados conjuntamente.^{37,40} No caso do Sene, ao aumentar o trânsito intestinal, pode diminuir o tempo de absorção necessário de alguns fármacos, especialmente aqueles que de difícil absorção.^{5,40} Já no caso da ispagula a absorção de medicamentos a nível intestinal é retardada devido à sua capacidade de conferir viscosidade ao conteúdo luminal.³⁷ Apesar dos escassos estudos clínicos sobre a efetiva alteração da absorção dos fármacos citotóxicos com estas plantas medicinais, deverá existir uma

prevenção da sua utilização e, desta forma, serem tomadas pelo menos meia hora a uma hora antes ou após a realização do tratamento.^{37,40}

3.3. Imunossupressão

3.3.1. *Grifola frondosa* e *Coriolus versicolor*

- **Considerações gerais e aspetos de eficácia**

Grifola frondosa

O *maitake*, nome utilizado pelos japoneses para denominar o cogumelo *Grifola frondosa* (família *Meripilaceae*), é um fungo comestível e medicinal cujos registos de utilização já são relatados desde há 3000AC.⁴⁴

Ao longo das últimas três décadas o *maitake* demonstrou possuir várias aplicações devido às suas atividades antitumorais, antioxidantes, antihiperlipidémicas, imunomoduladoras e benefícios sobre as células-tronco hematopoiéticas.⁴⁵

O uso do *maitake* na alimentação é considerado, por muitos pesquisadores, benéfico uma vez que constitui uma fonte rica em vitaminas (do complexo B e provitamina D2), minerais, proteínas, compostos fenólicos, fibras e, ainda, por possuir um baixo teor de lipídios e conteúdo calórico. No que toca ao seu uso medicinal, é nos polissacarídeos bioativos que se centram a maioria dos estudos farmacológicos, embora constituintes como cumarinas, lactonas terpénicas, flavonóides, ácidos orgânicos, alcalóides e triterpenos também tenham sido relatados no *maitake*.^{45,46}

Até à data, foram identificados mais de quarenta e sete polissacarídeos e, ainda, uma quantidade significativa de glicoproteínas bioativas, incluindo a fração MD, MZ e SX. Apesar do potencial terapêutico dos constituintes anteriormente referidos, o foco incide na fração-D e na sua capacidade de melhorar o sistema imunológico com administração oral ou injeção. A fração-D, extraída do micélio e do corpo de frutificação, tem uma estrutura única e complexa, sendo constituída por proteínas e uma cadeia principal de β -(1,6)-glucano com ramificações de β -(1,3)-glucano.⁴⁵⁻⁴⁷

O *maitake* pode, como referido anteriormente, melhorar o sistema imunológico e consequentemente proporcionar uma maior resistência contra infeções que possam surgir, nomeadamente durante o período de tratamento oncológico em que o sistema imunitário está fragilizado. Tal efeito é conseguido, não só pelo seu impacto imunoestimulante sobre as células *natural killer* (NK), macrófagos e células T mas também pela melhoria na reversão da mielossupressão induzida pela quimioterapia, da qual se ressalta a sua consequente

neutropenia. Tal reversão é conseguida através da estimulação da diferenciação de células progenitoras hematopoiéticas e da recuperação de leucócitos do sangue periférico após lesão da medula óssea.^{44,45}

Apesar de nem todos os doentes oncológicos serem alvo da imunossupressão consequente da utilização dos agentes antineoplásicos, o *maitake* apresenta vantagens que incluem o doente oncológico em geral. Este cogumelo medicinal não só aumenta a imunidade que, consequentemente, pode combater o desenvolvimento de células tumorais, mas também apresenta uma ação direta sobre as mesmas por induzir apoptose e inibição da sua proliferação.⁴⁴

Para que se possa usufruir dos benefícios deste cogumelo a *Mycology Research Laboratories* (MRL) desenvolveu uma gama de produtos de nutrição com cogumelos. Seguindo um conjunto de normas rigorosas, respeitando as “*Good Manufacturing Practice*” (GMP), esta produz biomassa fúngica, sendo posteriormente seca, originando produtos disponíveis em comprimidos e em pó.⁴⁸

Em Portugal são comercializados pela *East West Herbs*, Produtos Naturais, Lda. (EWH), estando disponíveis em loja *online*, e pela ANEID, Produtos Farmacêuticos, Lda. que comercializa nas farmácias portuguesas. No caso do *maitake*, está disponível na loja *online* da EWH o Maitake MRL® (90 comprimidos 500 mg /biomassa de *Grifolia frondosa*).^{49,50}

Coriolus versicolor

A longa história de utilização, tal como o *maitake*, na medicina tradicional nos países Asiáticos é uma característica do *Coriolus versicolor* (CV) (família *Polyporaceae*), mais conhecido na Europa por “*turkey tail*”. Este fungo é utilizado há várias décadas pelas suas propriedades, nomeadamente, imunomoduladora, antitumoral, hepatoprotetora e antimicrobiana.^{44,51}

Dentro dos constituintes ativos do extrato encontra-se o polissacárido-K (PSK) e o polissacárido-péptido (PSP). Ambos os polissacarídeos têm estruturas idênticas sendo constituídos por β -D-glucanos com ligação proteica, residindo a diferença na sua composição. O PSK apresenta fucose enquanto o PSP apresenta ramnose e arabinose. O PSK foi o primeiro composto isolado em 1971 e é usado no Japão há mais de 30 anos pelo seu efeito imunomodulador em vários tumores como mama, pulmão e coloretal. Pode também ser utilizado como biomassa contendo micélio e primórdios. É mais resistente a enzimas proteolíticas do TGI do que os extratos e contem β -glucanos, tal como os extratos, mas também enzimas (superoxidase dismutase, peroxidase, citocromo redutase, protease, entre outras) e metabolitos secundários (terpenos, esteróis, antraquinonas,

derivados do ácido benzóico e quinolonas) que, nos extratos, não são detetadas em grandes quantidades.^{52,53}

O mecanismo de ação da atividade imunomoduladora deste cogumelo medicinal baseia-se na estimulação, por parte do PSK, da secreção de citocinas pelas células T *helper* (Th), que por sua vez aumentam a atividade de macrófagos, células NK e células T citotóxicas (Tc). Este polissacárido promove ainda a manutenção do balanço Th1 e Th2 e estimula a produção de células B e a maturação de células.^{44,52}

O PSP também desempenha o seu papel na imunomodulação promovendo a ativação de macrófagos e células NK, ativando igualmente as células Th e a produção de anticorpos e interleucinas. Assim, a imunidade fica reforçada colmatando, no caso tratamento oncológico, os efeitos negativos dos agentes antineoplásicos sobre o sistema imunológico.^{44,52}

Nestes doentes a imunoestimulação não só é benéfica para a defesa contra eventuais vírus ou bactérias, mas também na luta contra as próprias células cancerígenas. Uma vez dado o sinal de estimulação, por parte do PSK e PSP, aos diferentes componentes do sistema imune, estes irão atuar na destruição das células tumorais, possuindo também uma ação direta nas células tumorais ao induzir a apoptose, inibir metástases e a angiogénese. O PSK parece também reduzir a supressão da medula óssea associada ao tratamento oncológico.⁵²

O CV, tal como o *maitake*, pertence à gama de produtos da MRL, estando disponível o Coriolus MRL[®] (90 comprimidos 500 mg /biomassa de *Coriolus versicolor* e 250 gr pó/biomassa de *Coriolus versicolor*) tanto nas farmácias em Portugal, através da ANEID, o Coriolus MRL[®] (90 comprimidos 500 mg /biomassa de *Coriolus versicolor* e 250 gr pó/biomassa de *Coriolus versicolor*) ou *online* através da EWH.^{49,50}

- **Aspetos de segurança**

Dados recolhidos até ao momento não demonstraram efeitos adversos significativos sobre a segurança da utilização do *maitake* e do CV. Desta forma, parecem ser seguros e eficazes como imunoterapia adjuvante de longo prazo em conjunto com ou após a quimioterapia, podendo aumentar o tempo de sobrevivência. No entanto, face aos metabolitos ativos destes cogumelos exercerem a sua influência através da estimulação do sistema imunológico, não são apropriados para indivíduos com doenças auto-imunes ou que recebam transplantes de medula óssea.^{44,52}

Apesar dos benefícios apresentados é importante ter em atenção a origem, as condições de produção e de armazenamento destes cogumelos. Tal deve-se ao facto de poder existir

acumulação de metais pesados e outros contaminantes como pesticidas. Os metais pesados estão entre os poluentes de controlo prioritário devido ao crescente risco de poluição ambiental.^{54,55}

Quanto à existência de interações com os agentes citotóxicos, o *maitake*, num estudo *in vivo*, demonstrou resultados que sugerem que a fração de MD em combinação com cisplatina não só pode aumentar a atividade antitumoral e antimetástica, mas também reduzir a mielotoxicidade induzida por cisplatina.⁴⁴ No caso do CV, num estudo *in vitro* e outro *in vivo*, observou que o PSK inibiu o NF-kB e a survivina, uma molécula anti-apoptótica. Assim, o PSK aumentou a eficácia do medicamento docetaxel no tratamento do carcinoma gástrico humano, conseguindo usar uma dose mais baixa do antineoplásico para induzir níveis semelhantes de apoptose.^{44,56,57}

Através de um ensaio clínico de fase II, duplamente cego e controlado por placebo, analisou-se o efeito da administração de PSP em doentes com cancro avançado nas células pequenas do pulmão. Os dados apontaram para uma melhoria significativa na contagem de leucócitos e neutrófilos sanguíneos e imunoglobulinas séricas que não foi encontrada entre os pacientes com placebo.⁵⁸

Com a possibilidade que estes cogumelos apresentam de exercerem uma ação sinérgica com os agentes antineoplásicos, é necessária a realização de mais estudos clínicos rigorosos que sustentem esta eficácia clínica.^{44,52}

3.4. Ansiedade e distúrbios do sono

3.4.1. *Passiflora incarnata* L. e *Valeriana officinalis* L.

- **Considerações gerais e aspetos de eficácia**

Valeriana officinalis L.

A valeriana, *Valeriana officinalis* L. (família *Caprifoleaceae*) é uma planta medicinal com uma vasta distribuição mundial pelo seu benefício na ansiedade leve e nos distúrbios do sono.⁵⁹

Os elementos da sua raiz incluem essencialmente o OE contendo monoterpenos, sesquiterpenos (valeranona, valeranal e valerianol) e ainda ácidos sesquiterpenos como o ácido valerénico, acetoxivalerénico e o hidroxivalerénico. Os iridóides conhecidos como valepotriatos (valtrato, isovaltrato, dihidrovaltrato e outros) são outros metabolitos presentes, bem como, linhanos, alcalóides, os ácidos fenólicos e aminoácidos (arginina, glutamina, tirosina e GABA).⁵⁹

O seu mecanismo de ação e os compostos responsáveis pelo seu efeito sedativo e ansiolítico, não se encontram totalmente bem esclarecidos. Acredita-se que tenha interações importantes com o neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, o ácido Gama-Aminobutírico (GABA) e seus recetores.⁶⁰ Estudos *in vivo* mencionam a possibilidade do ácido valerénico estimular o recetor GABA tipo A (GABAA).^{61,62} Outro ainda, aponta para a possibilidade dos flavonóides serem os responsáveis pela manutenção do sono, enquanto que um estudo *in vitro* indica os linhanos como um agonista parcial dos recetores de adenosina do sub-tipo A1, cujas funções no sistema nervoso central incluem a indução do sono e o alívio da ansiedade.⁵⁹ Apesar destes dados, as evidências têm apontado para a existência de um sinergismo proporcionado pelos seus diferentes constituintes. O efeito sedativo e indutor do sono não deve ser atribuído a um único metabolito, e provavelmente, nem a um único modo de ação, podendo existir vários compostos com diferentes alvos e que se influenciem mutuamente.⁵⁹

A eficácia da valeriana foi testada em vários ensaios clínicos que permitem qualificá-la com sendo de “uso bem estabelecido” para o alívio da ansiedade leve e distúrbios do sono.

Para avaliar a sua eficácia no alívio dos distúrbios do sono em contexto oncológico, foi realizado um estudo fase III em indivíduos com cancro e para o qual estavam a receber tratamento. Apesar da pequena diferença significativa entre o grupo controlo e o grupo experimental, os indivíduos que o constituíam relataram não só uma melhoria do sono mas, também, menor fadiga e menor sonolência durante o dia.⁶³

Nas farmácias portuguesas estão disponíveis alguns medicamento à base de plantas contendo *Valeriana officinalis* L., como por exemplo o Valdispert[®], comercializado sob a forma de comprimidos revestidos com as seguintes dosagens: 45 mg, 125 mg, 405 mg.⁶⁴ Na linha do Valdispert[®], existe também o ValdispertStress[®], no qual a valeriana (200 mg de extrato seco raiz) está associada a uma outra planta medicinal: o *Humulus Lupulos* L. (68 mg de extrato seco das inflorescências).⁶⁵ O Livetan[®] (500 mg de extrato seco raiz) e o do VALDIX[®] (onde um comprimido contém pelo menos 0,32 mg de ácidos valerénicos) são ainda outros exemplos de MNSRM.^{66,67} Para além dos medicamentos à base de plantas anteriormente mencionados, também existem no mercado suplementos alimentares que contêm na sua constituição valeriana.

Passiflora incarnata L.

Conhecida por passiflora, a *Passiflora incarnata* L. (família *Passifloraceae*) tem uma longa tradição de utilização em todo o mundo. Sendo utilizada em diferentes países para diferentes fins, como por exemplo antiepiléptico, analgésico, antiespasmódico e antidiarreico, mas é nos

seus efeitos sedativos e ansiolíticos que se centra a sua utilização.⁶⁸

As partes aéreas de passiflora são caracterizadas pela presença de um padrão variado de constituintes nomeadamente de flavonóides (apigenina e seus glicosídeos, luteolina, vitexina, vicenina, kaempferol, quercetina entre outros) e alcalóides indólicos (harmana, harmol, harmalol). Estão também presentes ácidos fenólicos, maltol, glicosídeos cianogénicos, aminoácidos e vestígios de OE.^{68,69}

Tal como a valeriana, e apesar de se realizarem estudos *in vivo* e *in vitro*, o mecanismo de ação do extrato de passiflora ainda se encontra em discussão, assim como o dos seus principais compostos bioativos. Um estudo *in vivo* apresentou a possibilidade de os flavonóides terem um perfil farmacológico semelhante ao dos pró-fármacos, isto é, de estes mesmos flavonóides requererem ativação metabólica para exercerem a sua ação. Assim, a atividade biológica dos flavonóides é determinada pela sua metabolização, por bactérias da flora intestinal, nos seus ácidos hidroxifenilacéticos correspondentes. O estudo conduziu a esta conclusão pelo facto de os flavonóides (neste caso o kaempferol, quercetina) apresentarem a falta de efeito ansiolítico após a sua injeção intraperoneal em ratinhos, bem como a esterilização intestinal com enrofloxacin.⁷⁰ Já um estudo *in vitro* indicou a possibilidade de os efeitos farmacológicos de passiflora serem mediados por modulação do sistema GABA incluindo na afinidade para os recetores GABA-A e GABA-B e pelos efeitos inibidores da recaptção de GABA.^{68,69}

Em Portugal estão comercializados alguns suplementos alimentares à base das partes aéreas da Passiflora, como por exemplo o Arkocápsulas® Passiflora (230 mg / cápsula de pó integral criotriturado das partes aéreas da *Passiflora incarnata* L.).

- **Aspetos de segurança**

A segurança da *Valeriana officinalis* L. no alívio da ansiedade leve e nos distúrbios do sono é baseada, segundo a EMA, na sua experiência de longa data e no “uso bem estabelecido”, ao contrário da *Passiflora incarnata* L que é baseada apenas na sua longa data de utilização.^{59,69}

Existem alguns efeitos adversos que podem decorrer do uso destas plantas medicinais. Na valeriana no caso de sobredose (aproximadamente 20 g) podem ocorrer sintomas gastrointestinais após a administração oral e, ainda, câibras abdominais, fadiga, opressão no peito, tonturas, tremor nas mãos e midríase. No entanto, estes efeitos adversos desapareceram geralmente no espaço de 24 horas.^{59,71} Devido ao seu início progressivo da eficácia destas plantas, recomenda-se a utilização seja contínua durante mais de 2 a 4 semanas.^{71,72}

No que respeita à existência de possíveis interações, há muita especulação em redor das interações da valeriana e da passiflora com os medicamentos sedativos. No entanto, não foram encontrados estudos clínicos que confirmem a existência desta interação. Apesar disso, estas devem ser administradas com cautela em indivíduos medicados com benzodiazepinas e outros sedativos.⁷³

No que respeita à existência de interações com os oncofármacos, existem estudos *in vitro* em que se observa os efeitos moderados da valeriana sobre a CYP3A4 e glicoproteína- P (GP-P). No entanto, os autores concluíram que a avaliação metodológica desses estudos não apoiava a sua adequação para a predição de interações clinicamente relevantes. Ainda assim, estudos clínicos sobre várias preparações de valeriana não revelaram qualquer potencial de interação relevante em relação à CYP450. O potencial de interação das preparações com valerianas parece, portanto, ser baixo e sem relevância clínica.⁵⁹

Embora os dados fornecidos mostrem que estas plantas medicinais podem exercer efeitos benéficos no tratamento de várias condições patológicas os mecanismos de ação dos diferentes compostos presentes na passiflora e na valeriana permanecem sobre discussão, devendo ser realizados estudos para explorar as relações estrutura-atividade entre os constituintes.⁶⁸

4. LIMITAÇÕES DA FITOTERAPIA NOS DOENTES ONCOLÓGICOS

Existem ainda algumas plantas muito procuradas pelo doente oncológico que, apesar de apresentarem potenciais benefícios para os mesmos, podem interferir com o tratamento como é o caso do *Hypericum perforatum L.*, *Echinacea purpurea (L.) Moench*, *Aloe barbadensis*, *Linum usitatissimum L.* e da *Ginkgo Biloba L.*^{5,12,14}

As limitações da utilização das plantas medicinais referidas anteriormente, centram-se essencialmente nas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que podem advir do seu uso no período do tratamento oncológico.⁵

O potencial de interação farmacocinético destas plantas com os agentes antineoplásicos é atribuído principalmente ao CYP450 e às suas isoformas, podendo ocorrer indução ou inibição da mesma. No caso de indução, existe uma maior velocidade de metabolização do princípio ativo (PA) do fármaco, diminuindo a sua concentração plasmática ou, no caso de um pró-fármacos, aumentando essa concentração. Já na inibição desta enzima de metabolização, a baixa metabolização do PA leva ao aumento da concentração plasmática do mesmo ou, no caso de um pró-fármaco, a uma diminuição. Pode ainda ocorrer interação na ação da glicoproteína-p que, sendo esta, uma bomba de efluxo situada maioritariamente nos

hepatócitos, rins, pulmões e intestino, ao ser inibida ou induzida pode aumentar ou diminuir a biodisponibilidade dos fármacos. Visto que os agentes citotóxicos têm uma margem terapêutica muito estreita, qualquer variação pode levar à falha da terapêutica ou à toxicidade.^{13,74,75}

No que respeita às interações farmacodinâmicas, pode existir promoção da angiogénese e consequentemente crescimento das neoplasias, ou ainda, como no caso do cancro da mama, existir a promoção do crescimento de tumores dependentes de hormonas devido à existência de metabolitos ativos com efeito semelhante ao estrogênio.^{5,14}

Desta forma, apresenta-se na tabela I algumas das plantas medicinais mais usadas pelo doente oncológico que, embora apresentam um potencial benefício, podem levar à existência de interações devido a alguns metabolitos presentes nos seus extratos. Estas interações são alarmantes uma vez que podem pôr em causa o sucesso do tratamento oncológico.

Tabela 1. Exemplos de plantas medicinais e suas interações nefastas no tratamento oncológico.

Planta medicinal	Benefício	Limitação/ Interação	Metabolitos responsáveis pelas interações	Estudos
<i>Hypericum perforatum</i> L. (erva de São João)	Depressão moderada a ligeira ⁷⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Indução da CYP450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19)^{73,76,77} • Indução da GP-P^{73,76,77} 	Hipericina Hiperforina Miquelianina ⁷⁷	<i>In vitro</i> e ensaio clínico ⁷⁷
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench (equinácia, raiz)	Imunoestimulante e alívio de sintomas de gripe e constipação ⁷⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Indução CYP3A intestinal^{78,79} • Inibição CYP1A2 e CYP3A4 hepática^{73,78-80} 	Alquilamina ⁸⁰	<i>In vitro</i> e ensaio clínico ^{73,78,79}
<i>Aloe barbadensis</i> (aloé vera, gel das folhas)	Obstipação ⁸¹	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor irreversível CYP450 (CYP3A4 e CYP2D6)^{5,82} 	Derivados antraquinônicos ⁵	<i>In vitro</i> ⁸²
		<ul style="list-style-type: none"> • Promotor da angiogênese^{5,83} 	β-sitosterol ⁵	<i>In vitro</i> ^{5,83}
<i>Linum usitatissimum</i> L. (linhaça, sementes)	Obstipação ⁸⁴	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da CYP450 (CYP3A4)^{5,85} • Atividade Estrogênio-like^{5,85} 	Fitoestrogêneos ⁵	<i>In vitro</i> e ensaio clínico ^{5,85}
<i>Ginkgo biloba</i> L. (folha)	Melhoria da função cognitiva e melhoria de distúrbios circulatórios menores ⁸⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição CYP3A4⁸⁷ • Indução CYP1A2⁷³ • Inibição CYP2C8⁸⁸ 	Miricetina, amentoflavona, Sesamina ⁸⁷	<i>In vitro</i> e <i>In vivo</i> (ratos) e ensaio clínico ^{14,73,87,88}

5. CONCLUSÃO

Nos últimos anos tem-se assistido por parte da população em geral, a uma crescente procura pelos produtos de saúde à base de plantas sobre a premissa, embora errónea, da sua inocuidade.

O doente oncológico, na tentativa de reduzir os sintomas diretamente relacionados com o tratamento (náuseas, vômitos, obstipação, imunossupressão) ou indiretamente no processo da doença (ansiedade, dificuldade em dormir), é induzido pela mesma premissa e pela fácil acessibilidade ao recurso à fitoterapia.

Apesar dos potenciais benefícios que as plantas medicinais podem apresentar, estas podem ter interações com diversos medicamentos, nomeadamente com os agentes antineoplásicos devido à sua margem de terapêutica estreita. Assim, estes doentes estão mais suscetíveis à existência de potenciais interações que podem resultar em falhas na eficácia terapêutica ou em outras interações potencialmente graves. Tal facto é, ainda agravado pela falta de informação que estes doentes disponibilizam aos seus médicos sobre a utilização destes produtos à base de plantas.

A fitoterapia pode trazer os benefícios desejados pelo doente oncológico, desde que, com o devido acompanhamento e seguimento por parte dos profissionais de saúde como são os casos do médico ou do farmacêutico.

O gengibre, a cidreira e a camomila, cuja eficácia baseada na longa tradição de utilização é indicada no alívio das náuseas e dos vômitos, são alguns exemplos dos benefícios que as plantas medicinais podem trazer na melhoria das NVIQ. No caso do gengibre foram realizados estudos clínicos que apontaram uma melhoria das NVIQ quando usado concomitantemente com antieméticos padrão. O alerta de segurança é dado quando utilizado em doses superiores às recomendadas no que pode resultar num efeito antiagregante, podendo, assim, representar risco de interações sinérgicas com fármacos antiagregantes e anticoagulantes.

A ispagula e sene, sendo classificados como laxante mucilaginoso e laxante de contacto, respetivamente, podem representar opções no alívio da OIQ. Apesar de apresentarem potenciais benefícios é necessário ter em alerta que podem reduzir a absorção de certos antineoplásicos por via oral, facto que poderá ser contornado com o conveniente intervalo de tempo entre a toma de ambos.

Os cogumelos medicinais, como o *maitake* e o *Coriolus versicolor*, têm uma longa história de utilização devido às suas variadas propriedades benéficas. Estudos realizados apontaram evidências da vantagem de utilização destes cogumelos no reforço do sistema imunológico.

Sendo a imunossupressão um dos efeitos adversos mais comuns da quimioterapia, estes cogumelos apresentam uma boa opção na sua diminuição. Estudos realizados com o CV verificaram uma melhoria do sistema imunológico e a redução da mielotoxicidade induzida pelos oncofármacos, assim como a melhoria da eficácia terapêutica que este pode trazer ao agir sinergicamente com estes fármacos.

O período de tratamento dos doentes oncológicos é acompanhado muitas vezes por estados de ansiedade e com distúrbios do sono, onde, podem operar os efeitos sedativos e ansiolíticos da valeriana e a passiflora. Existem alguns estudos que apoiam os seus efeitos no alívio dos sintomas ligeiros de stress mental, ansiedade e no tratamento de distúrbios de sono. O aspeto de segurança que alerta a sua utilização no doente oncológico é a possibilidade de interação dos metabolitos com a CYP450. No entanto, estudos clínicos afirmam que a potencial interação das preparações valerianas parece ser baixo e sem relevância clínica.

Desta forma, demonstram-se os potenciais benefícios da fitoterapia na melhoria da qualidade de vida dos doentes oncológicos, isto sempre com o devido esclarecimento e acompanhamento por parte dos profissionais de saúde.

Apesar da existência de plantas medicinais, como as anteriormente referidas, que são potenciais candidatas no alívio das toxicidades secundárias da quimioterapia e cujas precauções de utilização parecem ser contornáveis, existem outras, cujo balanço benefício-risco não configuram uma alternativa tão facilmente confiável. Plantas como a erva de São João, equinácia, aloé vera, linhaça e a ginkgo, são largamente procuradas pelos doentes oncológicos por possuírem propriedades que vão de encontro aos efeitos desejados pelo mesmo. No entanto, a utilização destas plantas medicinais durante o tratamento oncológico não é aconselhada devido à existência de estudos que afirmam que podem pôr em causa a terapêutica, representando assim uma limitação da fitoterapia.

Tendo em conta a disponibilização de medicamentos e outros produtos de saúde à base de plantas nas farmácias e estando cientes da responsabilidade e do cuidado que a sua utilização acarreta, é essencial que o farmacêutico, como profissional de saúde qualificado, procure sensibilizar ativamente todos aqueles que procurem estes produtos. É nestes momentos que, enquanto profissionais altamente qualificados e preparados, os farmacêuticos devem demonstrar a sua mais-valia no aconselhamento ao utente, tendo como objetivo único a procura do seu bem-estar.

Em suma, é crucial a implementação de uma fitoterapia racional sendo necessário que a informação chegue tanto aos doentes oncológicos, como aos profissionais de saúde, por forma a tirar o melhor proveito das potencialidades da mesma, sem que ponha em causa o

tratamento ou vida do doente oncológico. Pelo mesmo motivo é necessária a existência de mais estudos clínicos de qualidade no sentido de ser disponibilizada informação credível e adequada sobre os benefícios e riscos associados a este tipo de terapêutica.

6. BIBLIOGRAFIA

1. MIRANDA, N., PORTUGAL, C., NOGUEIRA, P. J., FARINHA, C. S., OLIVEIRA, A. L., SOARES, A. P., ALVES, M. I., MARTINS, J., MENDANHA, T., ROSA, M. V., SILVA, C., SERRA, L. - **Portugal: Doenças Oncológicas em Números – 2015**. Ministério da Saúde - Direção Geral de Saúde. Lisboa (2015):1-38.
2. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO - **O que é o Cancro?**.(2010). [Acedido a 22 de fevereiro de 2017] Disponível na Internet em: <https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>
3. KLUETZ, P.G., SLAGLE, A., PAPADOPOULOS, E. J., JOHNSON L. L., DONOGHEU, M., SRIDHARA, R., KEEGAN, P., KIM, G., PAZDUR, R. - **Focusing on core patient-reported outcomes in cancer clinical trials: Symptomatic adverse events, physical function, and disease-related symptoms**. *Clinical Cancer Research*. (2016);22(7):1553-1558.
4. DI MARIO, M., GALLO, C., LEIGHL, N.B., PICCIRILLO, M. C., NUZZO, F., GRIDELLI, C., GEBBIA, V., PLACIDO, S., CERIBELLI, A., MATTEIS, A., BRYCE, J., SIGNORIELLO, S., MORABITO, A., PERRONE, F. - **Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials**. *Journal Clinical Oncology*. (2015);33(8):910-915.
5. JESUS, N. R., BATISTA, C., SILVA, C. M., SILVA T. P., COSTA, M. L., GERVÁSIO, M. H., CAMPOS, M. G. - **Oncological Patients under therapy and potential risks associated to interactions with natural products for constipation relieve**. *International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy*.(2016);1:1-5.
6. ADAMS, M., JEWELL, A. P. - **The use of Complementary and Alternative Medicine by cancer patients**. *International Seminars in Surgical Oncology*. (2007);4:10.
7. DIRECTIVA 2004/24/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO de 31 de março de 2004, Oficial Jornal das Comunidades Europeias. 30.4.2004. (2004);(6)
8. DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO de 6 de novembro de 2001. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. (2001);1992(2):5-35.
9. DIRECTIVA 2002/46/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 10 de junho de 2002. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 2002:51-57.
10. ABEBE, W. - **Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs**. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. (2002) :391-401.
11. MARTINS, J. C. - **Medicamentos à base de plantas: contributo para o aproveitamento dos recursos naturais**. *Revista Portuguesa Farmacoterapeutica*. (2013): 1-17.
12. CASSILETHE B., YEUNG, K. S., GUBILI, J. - **Herbs and other botanicals in cancer patient care**. *Current Treatment Options Oncology*. (2008);9(2-3):109-116.
13. OGA, E. F, SEKINE, S., SHITARA, Y., HORIE, T. - **Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences**. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. (2016);41(2):93-108.
14. MENDES, E., HERDEIRO, M. T., PEMENTEL, F. - **O uso de terapêuticas à base de plantas por doentes oncológicos**. *Acta Medica Portuguesa*. (2010):901-908.

15. DAWSON, M. A., KOUZARIDES, T., HUNTLY, B. J. P. - **Targeting Epigenetic Readers in Cancer.** (2012):647-657.
16. VISCONTI, R., MORRA, F., GUGGINO, G., CELETTI, A. - **The between now and then of lung cancer chemotherapy and immunotherapy.** *International Journal of Molecular Science.* (2017);18(7):1-8.
17. MCQUEDE, R. M., STOJANOSKA, V., ABALO, R., BORNSTEIN, J. C., NURGALI, K. - **Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: Pathophysiology, current and emerging treatments.** *Frontiers in Pharmacology.* (2016);7:1-14.
18. COSTA, C., MAGALHÃES, H., FÉLIX, R., COSTA, A. C. S. - **O Cancro E a Qualidade de Vida: A Quimioterapia e Outros Fármacos no Combate ao Cancro.** Sintra: 1ª Edição, Novartis, 2005; ISBN: 972-9119-94-5.
19. INFARMED, I.P. - **Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Prontuário Terpeutico.** [Acedido a 22 de fevereiro de 2017] Disponível na Internet: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
20. LONGOI, D. L., NAVARI, R. M., AAPRO, M. - **Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.** *The New England Jorna Medicine* (2016);374(14):1356-1367.
21. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment Report on Zingiber officinale Roscoe Rhizoma.** *European Medicines Agency, London.* (2012);44(July):49.
22. MCQUADE, R.M., CARBONE, S. E., STOJANOVSKA, V., RAHMAN, A., GWYNNNE, R. M., ROBINSON, A., GOODMAN, C. A., BORNSTEIN, J. C. NURGALI, K. - **Role of oxidative stress in oxaliplatin-induced enteric neuropathy and colonic dysmotility in mice.** *British Journal of Pharmacology.* (2016);173(24):3502-3521.
23. MATIKAS, A., GEORGOULIAS, V., KOTSAKI, A., - **Emerging agents for the prevention of treatment induced neutropenia in adult cancer patients.** *Expert Opinion Emerging Drugs.* (2016):1-24.
24. CURRAN, L., SHARPE, L., BUTOW, P. - **Anxiety in the context of cancer: A systematic review and development of an integrated model.** *Clinical Psychology Review.* 2017;56:40-54.
25. MATTHEWS, E. E., TANNER, J.M., DUMONT, N. A. - **Sleep Disturbances in Acutely Ill Patients with Cancer.** *Critical Care Nursing Clinics of North Amemerica.* 2016;28(2):253-268.
26. GIACOSA, A., MORAZZONI, P., BOMBARDELLI, E., RIVA, A., PORRO, G. B., RONDANELLI, M. - **Can nausea and vomiting be treated with Ginger extract?** *European Review of Medical Pharmacology Science.*(2015);19(7):1291-1296.
27. PANAH, Y., SAADAT, A., SAHEBKAR, A., HASHEMIAN, H., TAGHIKHANI, T., ABOLHASANI, E. - **Effect of Ginger on Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomit: A Pilot, Randomized, Open-label Clinical Trial.** *Integrative Cancer Therapies.* (2012);(95).

28. RYAN, J.L., HECKLER, C. E., ROSCOE, J.A., SKHIL, S. R., KIRSHNER, J., FLYNN, P. J., MORROW, R. G.. - **Ginger (*Zingiber officinale*) reduce acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 567 patients.** *Support Care Cancer*. (2012);20(7):1479-1489.
29. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - ***Melissa officinalis* L., folium.** *European Medicines Agency, London*. (2013);44(May):1-20.
30. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium.** *European Medicines Agency, London*. (2013);44(May):1-7.
31. SHAKERI, A., SAHEBKAR, A., JAVADI, B. - ***Melissa officinalis* L. A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology.** *Jornal Ethnopharmacology*. (2016);188:204-228.
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum.** *European Medicines Agency, London*. (2015);44(July):1-62.
33. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Matricaria recutita* L., aetheroleum.** *European Medicines Agency, London*. (2015); 44.
34. SANAATI, F., NAJAFI, S., KASHANINIA, Z., SADEGHI, M. - **Effect of ginger and chamomile on nausea and vomiting caused by chemotherapy in Iranian women with breast cancer.** *Asian Pacific of Jornal Cancer Prevention*. (2016);17(8):4127-4131.
35. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe.** *European Medicines Agency, London*. (2012);44:4-9.
36. MCEWEN, B. J. - **The Influence of Herbal Medicine on Platelet Function and Coagulation: A Narrative Review.** *Seminars in Thrombosis and Hemotasis*.(2015);1(212):300-315.
37. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum.** *European Medicines Agency, London*. (2013);44(May):2-50.
38. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum.** *European Medicines Agency, London*. (2013);44(May).
39. INFARNED, I.P. - **Resumo das características do medicamento: Agiolax®.** (2014) [Acedido a 20 de julho 2017] :1-5. Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=161&tipo_doc=rcm
40. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, folium.** *European Medicines Agency, London*. (2007);(April):1-32.
41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community Herbal Monograph on *Cassia Senna* L., Fructus and *Cassia Angustifolia* Vahl, Fructus.** *European Medicines Agency, London*. (2008);1(October):1-9.

42. INFARNED, I.P. - **Resumo das características do medicamento: Pursennide®**. [Acedido a 20 de julho 2017] (2011):2-4. Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7287&tipo_doc=rcm
43. INFARNED, I.P. - **Resumo das características do medicamento: BEKUNIS® CHÁ 0 INSTANTÂNEO**. [Acedido a 31 de agosto 2017] (2004):3:8-11. Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=859&tipo_doc=rcm
44. GUGGENHEIM, A.G., WRIGHT, K. M., ZWICKEY, H. L. - **Immune Modulation From Five Major Mushrooms: Application to Integrative Oncology**. *Journal of Integrative Medicine*.(2014);13(1):32-44.
45. HE, X., WANG, X., FANG, J., CHANG, Y., NING, N., GUO, H., LINHONG, H., ZHAO, Z. - **Polysaccharides in Grifola frondosa mushroom and their health promoting properties: A review**. *International Journal of Biological Macromolecules*. (2017);101:910-921.
46. WESA, K. M., CUNNINGHAM-RUNDLES, S., KLIMEK, V. M., VERTOSICK, E., COLETON, M. I., YEUNG, K. S., LIN, H., NIMER, S., CASSILETH, B. R. - **Maitake mushroom extract in myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study**. *Cancer Immunology Immunotherapy*. (2014);64(2):237-247.
47. FRENKEL, M. ABRAMS, D. I., LADAS, E. J., DENG, G., HARDY, M., GUBILI J. K., KUSSMANN, H., BLOCK, K. I. - **Integrating Dietary Supplements Into Cancer Care**. *Integrative Cancer Therapies*. (2013);12(5):369-384.
48. Mycology Research Laboratories. [Acedido a 6 de agosto 2017] Disponível na Internet em: <http://www.mycologyresearch.com/>
49. East West Herb. [Acedido a 6 de agosto 2017] Disponível na Internet em: <http://ewhonline.com/pt/>
50. ANEID. [Acedido a 6 de agosto 2017] Disponível na Internet em: <http://www.aneid.pt/>
51. CHU, K. K. W., HO, S. S. S., CHOW, A. H. L. - **Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values**. *The Journal of Clinical Pharmacology*. (2002);42(9):976-984.
52. FRITZ, H., KENNEDY, D. A., ISHII, M., FERGUSSON, D., FERNANDES, R., COOLEY, K. SEELY, D. - **Polysaccharide K and Coriolus versicolor Extracts for Lung Cancer: A Systematic Review**. *Integrative Cancer Therapies*. (2015);14(3):201-211.
53. BARROS, A. B; FERRÃO, J., FERNANDES, T.; - **A safety assessment of Coriolus versicolor biomass as a food supplement**. *Food Nutrition Research*. (2016);60.
54. CHATTERJEE, S., SARMA, M. K., DEB, U., STEINHAUSER, G., WALTER, C. GUPTA, D.K, - **Mushrooms: from nutrition to mycoremediation**. *Environmental Science Pollution Research*. (2017);(2).
55. WANG, X., LIU, H., ZHANG, J., LI, T., WANG, Y. - **Evaluation of heavy metal concentrations of edible wild-grown mushrooms from China**. *Journal of Environmental Science and Health Part B*. (2017);52(3):178-183.
56. KINOSHITA, J., FUSHIDA, S., HARADA, S., MAKINO, IK, NAKAMURA, K., OYAMA, K., NINOMIYA, I., KAYAHARA, M. OTHA, T. - **PSK enhances the efficacy of docetaxel in human**

- gastric cancer cells through inhibition of nuclear factor- κ B activation and survivin expression. *International Journal of Oncology*. (2010);151(6):414-420.
57. MASUDA, Y., INOUE, M. MIYATA, A. MIZUNO, S. NANBA, H. - **Maitake β -glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice.** *International Immunopharmacology*. (2009);9(5):620-626.
58. TSANG, K. W., LAM, C. L., YAN, C., MAK, J. C., OOI, G. C., HO, J. C., MAN. M., SHAM, J. S., LAM, W. K. - **Coriolus versicolor polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer.** *Respiratory Medicine* (2003);97(6):618-624.
59. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment Report on Valeriana Officinalis L., Radix.** *European Medicines Agency, London*. (2007);44(November):1-37.
60. SCHROECK J. K., CONWAY, E. L., KURTZHALS, K. E., GEE, M. E., VOLLMER, K. A., MERGENHAGEN, K. A. - **Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults.** *Clinical Therapeutics*. (2016);38(11):2340-2372.
61. TRAUNER, G., KHOM, S., BABURIN, I., BENEDEK, B., HERING, S. KOPP, B. - **Modulation of GABAA receptors by valerian extracts is related to the content of valerenic acid.** *Planta Medica*. (2008);74(1):19-24
62. BECKER, A. FELGENTREFF, F. SCHRODER, H., MEIER, B., BRATTSTROM, A. - **The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on Valerenic acid.** *BMC Complementary Alternative Medicine*. (2014);14(1):267.
63. BARTON, D.L., ATHERTON, P. J., BAUER B. A., MOORE, D. F.,MATTAR, B. I., LAVASSEUR, B. I., ROWLAN, K. M., ZON, R. T., LELINDQWISTER, N. A., NAGARGOJE, G. G. MORGENTHALER, T. I., SLOAN, J. A. - **The Use of Valeriana Officinalis (Valerian) in Improving Sleep in Patients Who Are Undergoing Treatment for Cancer: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study: NCCTG Trial, N01C51.** *Journal Support Oncology*. (2012);9(1):24-31.
64. INFARNED, I.P. - **Infomed: Valeriana** [Acedido a 31 de agosto 2017]. Disponível na Internet em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>
65. INFARNED, I.P.- **Resumo das Características do medicamento: Valdispertstress®.** [Acedido a 31 de agosto 2017]. (2011). Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=582521&tipo_doc=rcm
66. INFARNED, I.P.- **Resumo das Características do medicamento: Livetan®.** [Acedido a 31 de agosto 2017]. (2011). Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37438&tipo_doc=rcm
67. INFARNED, I.P.- **Resumo das Características do medicamento: Valdix®.** [Acedido a 31 de agosto 2017]. (2011). Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=576520&tipo_doc=rcm
68. MIRODDI, M., CALAPAI, G., NAVARRA, M., MINCIULLO, P. L., Pinciullo PL, GANGEMI, S., - **Passiflora incarnata L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials.** *Journal Ethnopharmacology*. (2013);150(3):791-804.

69. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on Passiflora incarnata L ., herba.** *European Medicines Agency, London.* (2014);44(March):1-22.
70. VISSIENNON, C., NIEBER, K., KELBER, O.M., BUTTERWECK, V. - **Route of administration determines the anxiolytic activity of the flavonols kaempferol, quercetin and myricetin - are they prodrugs?** *Journal of Nutritional Biochemistry.* (2012);23(7):733-740.
71. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix.** *European Medicines Agency, London.* (2016);44(February):1-7.
72. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community Herbal Monograph on Passiflora Incarnata L., Herba.** *European Medicines Agency, London.* (2014);44(March):1-7.
73. DIAS, M. G., SALGUEIRO, L., - **Interacções entre preparações à base de plantas medicinais e medicamentos.** *Revista de Fitoterapia.* vol 9, nº1. Junho 2009. (1):5-22.
74. Cho HJ, Yoon IS. - **Pharmacokinetic interactions of herbs with cytochrome p450 and p-glycoprotein.** *Evidence-based Complementary Alternative Medicine.* (2015).
75. SYED, S. B., ARYA, H., FU, I-H., YEH, T-K., PERIYASAMY, L., HSIEH, H., COUMAR, M. S. - **Targeting P-glycoprotein: Investigation of piperine analogs for overcoming drug resistance in cancer.** *Scientific Reports.* (2017);7(1)
76. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community Herbal Monograph on Hypericum Perforatum L., Herba.** *European Medicines Agency, London.* (2009);(November):1-9.
77. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on Hypericum perforatum.** *European Medicines Agency, London.* (2009);(November):1-77.
78. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench., herba.** *European Medicines Agency, London.* (2014);44(November):1-37.
79. GORSKI, J. C., HUANG, S. M., PINTO, A., HAMMAN, M. A., HILLIGOSS, J. K., ZAHEER, N. A, DESAIS, M., MILLER, M., HALL, S. D. -**The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics.*(2004);75(1):89-100.
80. FREEMAN, C., SPELMAN, L., - **A critical evaluation of drug interactions with Echinacea spp.** *Molecular Nutrition Food Research.*(2008);52(7):789-798.
81. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **European Union herbal monograph on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus.** *European Medicines Agency, London.* (2016);44(November):1-9.
82. DJUV, A., NILSEN, O. G., - **Aloe vera juice: IC 50 and dual mechanistic inhibition of CYP3A4 and CYP2D6.** *Phytotherapy Research.* (2012);26(3):445-451.

83. MORGAN, C., NIGAM, Y. - **Naturally derived factors and their role in the promotion of angiogenesis for the healing of chronic wounds.** *Angiogenesis.* (2013);16(3):493-502.
84. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Linum usitatissimum L., semen.*** *European Medicines Agency, London.* (2015);44(September):1-8.
85. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on *Linum usitatissimum L., semen.*** *European Medicines Agency, London.* (2015);44(March):1-59.
86. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Community herbal monograph on *Ginkgo biloba L., folium.*** *European Medicines Agency, London.* (2014);44(January):1-9.
87. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). - **Assessment report on *Ginkgo biloba L., folium.*** *European Medicines Agency, London.* (2014);44(January):1-7.
88. MUTHIAH, Y., ONG, C., SULAIMAN, S., ISMAIL, R., - **Inhibition of human cytochrome p450 2c8-catalyzed amodiaquine n-desethylation: Effect of five traditionally and commonly used herbs.** *Pharmacognosy Research.* (2016);8(4):292.