



João Miguel Nunes Ferraz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Cláudia Silvestre, do Dr. Filipe Silva e da Professora Doutora Lígia Salgueiro Couto 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

João Miguel Nunes Ferraz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Cláudia Silvestre, do Dr. Filipe Silva e da Professora Doutora Lúcia Salgueiro Couto 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, João Miguel Nunes Ferraz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012151766, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico” 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, 14 de setembro de 2017.

João Miguel Nunes Ferraz

Agradecimentos

À Dra. Cláudia Silvestre, Diretora da Farmácia de Celas, bem como à equipa integrante da mesma o meu agradecimento pela forma como me receberam, apoiaram e ensinaram as valências inerentes ao trabalho de um farmacêutico na Farmácia Comunitária em Portugal.

Ao Dr. Filipe Silva, Diretor Técnico dos Laboratórios Basi[®], e a todos os profissionais com quem tive a oportunidade de privar, um obrigado por toda a paciência, amabilidade e ensinamentos que serão sem dúvida muito úteis para o meu futuro profissional.

À Professora Doutora Lúcia Salgueiro Couto, minha orientadora durante a realização desta monografia, um agradecimento especial pela disponibilidade e por todos os conselhos que me permitiram realizar, da melhor forma, o presente trabalho.

A todos os meus amigos, um obrigado por estarem sempre presentes e me apoiarem ao longo de toda esta etapa.

Aos meus pais, irmão e restante família, um agradecimento sincero por terem sido um pilar durante estes últimos cinco anos e por todo o carinho, disponibilidade e compreensão demonstrados.

Resumo – Relatórios de Estágio

A etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas consiste na realização do estágio curricular. O referido estágio representa uma primeira aproximação ao mercado de trabalho e possibilita um aprimoramento de conhecimentos adquiridos durante o curso bem como, a aprendizagem de novos conteúdos e o desenvolvimento de características pessoais, essenciais para o futuro. O estágio curricular por mim efetuado compreendeu duas fases: de janeiro a abril na Farmácia Comunitária e de maio a julho na Indústria Farmacêutica.

Os relatórios de estágio aqui apresentados foram realizados sob a forma de uma análise SWOT que, permite uma descrição dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças com os quais me deparei ao longo do estágio curricular.

Palavras-chave: Relatório de estágio, Estágio curricular, Farmácia Comunitária, Indústria Farmacêutica, Análise SWOT.

Abstract – Internship Reports

The final stage of the Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas lies in the completion of the curricular internship. This internship represents a first approach to the job market and enables an improvement of the knowledge acquired during the course as well as the learning of new contents and the development of personal skills essential for the future. The curricular internship I completed involved two phases: Community Pharmacy from January to April and Pharmaceutical Industry from May to July.

The internship reports presented here have been conducted in the form of a SWOT analysis which provides a description of the strengths, weaknesses, opportunities and threats that I have come across during the internship.

Keywords: Internship reports, Curricular internship, Community Pharmacy, Pharmaceutical Industry, SWOT Analysis.

Resumo – Monografia “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico”

A população pediátrica apresenta características bastante particulares no que diz respeito à utilização eficaz e segura de medicamentos e outros produtos de saúde. As constantes alterações fisiológicas aliadas à quase inexistência de estudos clínicos ou a falta de dosagens apropriadas leva, muitas das vezes, à utilização de medicamentos “*off-label*” ou à realização de extrapolações dos dados obtidos para a população adulta. É neste contexto que a fitoterapia surge, cada vez mais, como uma alternativa viável. Graças ao conhecimento adquirido da utilização de plantas medicinais e outros produtos naturais e, com o suporte de estudos fitoquímicos, farmacológicos e clínicos é possível oferecer soluções eficazes e seguras para a prevenção e tratamento de algumas patologias que afetam o sector pediátrico.

Ao longo deste trabalho serão discutidas algumas plantas e outros produtos naturais que podem ser utilizados na pediatria para prevenção/tratamento de patologias nos tratos respiratório, gastrointestinal e nos distúrbios do sono.

Palavras-chave: Pediatria, Fitoterapia, Plantas medicinais, Produtos naturais, trato respiratório, trato gastrointestinal, distúrbios do sono.

Abstract – Thesis on “Medicinal herbs and other natural products used in pediatrics for the prevention and treatment of pathologies”

The pediatric population has very particular characteristics regarding the effective and safe use of medicines and other health products. The constant physiological changes associated with the almost inexistence clinical studies or the lack of appropriate dosages often leads to the off-label use of medications or the extrapolation of the data obtained for the adult population. It is in this context that phytotherapy appears more and more as a viable alternative. Thanks to the knowledge of the use of medicinal herbs and other natural products, and with the support of phytochemical, pharmacological and clinical studies it is possible to offer effective and safe solutions for the prevention and treatment of some pathologies that affect the pediatric sector.

Throughout this work, some plants and other natural products that can be used in pediatrics for the prevention/treatment of pathologies in the respiratory, gastrointestinal and sleep disorders will be discussed.

Keywords: Pediatric, Phytotherapy, Medicinal herbs, Respiratory tract, Gastrointestinal tract, sleep disorders.

Lista de Abreviaturas

Parte I e Parte II- Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária e em Indústria Farmacêutica

CAPA – Ações corretivas e preventivas

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CoC – Certificado de Conformidade

CQ – Controlo de Qualidade

CS – Cartão Saúde

DCI – Designação Comum Internacional

DfC – Dermofarmácia e Cosmética

DT – Diretor Técnico

FdC – Farmácia de Celas

GGQ – Gestão e Garantia de Qualidade

GMPs – *Good Manufacturing Practices*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamentos Manipulados

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM – EF – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva nas Farmácias

MRA – *Mutual Recognition Agreements*

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OGF – Organização e Gestão Farmacêutica

PDCA – *Plan, Do, Check, Act*

PQR – *Product Quality Review*

PUV – Preparações para Uso Veterinário

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threat*

UC – Universidade de Coimbra

Lista de Abreviaturas

Parte III - Monografia “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico”

AIM – Autorização de Introdução ao Mercado

cAMP – *cyclic Adenosine Monophosphate*

CAPE – *Caffeic Acid Phenethyl Ester*

cGMP – *cyclic Guadenosine Monophosphate*

CIS – *Cold Intensity Score*

EMA – *European Medicines Agency*

GABA – *Gamma-aminobutyric Acid*

HPMC – *Commitee on Herbal Medicinal Products*

IL-10 – Interleucina-10

IRTS – Infeções Respiratórias do Trato Superior

LPS – Lipopolissacarídeo

MAH – *Marketing Authorization Holder*

MTBP – Medicamento Tradicional à Base de Plantas

NO – *Nitric Oxide*

SSID – *Sum of Sympton Intensity Differences*

TNF- α – Tumor Necrosis Factor- Alpha

TLR-2 – *“Toll like” Receptor – 2*

TLR-4 - *“Toll like” Receptor – 4*

UE – União Europeia

WHO – *World Health Organization*

Índice

Parte I – Relatório de Estágio Farmácia Comunitária.....	10
1 – Nota Introdutória.....	10
2 – Análise SWOT	11
2.1 – Pontos Fortes	11
2.2 – Pontos Fracos.....	17
2.3 – Oportunidades	19
2.4 – Ameaças	21
3 – Considerações Finais	23
Parte II – Relatório de Estágio Indústria Farmacêutica	24
1 – Nota Introdutória.....	24
2 – Análise SWOT	25
2.1 – Pontos Fortes.....	25
2.2 – Pontos Fracos.....	27
2.3 – Oportunidades	28
2.4 – Ameaças	31
3 – Considerações Finais	32
Referências Bibliográficas – Parte I e II.....	33
Anexos – Parte I e II	34
Caso Clínico.....	34
Parte III – Monografia.....	35
1 – Nota Introdutória.....	35
1.1 – Fitoterapia: Evolução e legislação	35
1.2 – Pediatria: Definição e particularidades	37
1.3 – Fitoterapia em Pediatria.....	38
2 – Plantas medicinais e outros produtos naturais utilizados em pediatria.....	39
2.1 – Aparelho respiratório.....	39

2.1.1 – <i>Thymi herba</i>	39
2.1.2 – <i>Pelargonii radix</i>	42
2.1.3 – Ação imunoestimulante	44
2.1.3.1 – <i>Echinaceae purpurea herba</i>	45
2.1.3.2 – Própolis	47
2.2 – Aparelho digestivo.....	49
2.2.1 – <i>Matricariae flos</i>	50
2.2.2 – <i>Foeniculi dulcis fructus / Foeniculi amari fructus</i>	52
2.2.3 – <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CBS 5926.....	55
2.3 – Insónia e distúrbios do sono	57
2.3.1 – <i>Passiflorae herba</i>	57
3 – Artigos comercializados em Portugal.....	59
4 – Considerações Finais	61
5 – Referências Bibliográficas – Parte I I I	62

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

I - Nota Introdutória

O estágio realizado em farmácia comunitária é a primeira oportunidade que um futuro farmacêutico tem para pôr em prática todo o conhecimento teórico, obtido durante os seus anos de aprendizagem. Trata-se de uma etapa bastante exigente, visto que devemos aplicar os saberes adquiridos, nomeadamente, na área do medicamento, no acompanhamento farmacêutico dado ao utente ou na farmacovigilância e aliá-los a competências sociais e humanas, absolutamente fundamentais para um exímio desempenho da função do farmacêutico. Além disto, o trabalho a desempenhar por este profissional de saúde compreende, também, outras funções não tão “visíveis” como as anteriormente descritas, mas que assumem importância capital nas farmácias portuguesas, podendo destacar, neste capítulo, a gestão de *stocks* ou a organização do espaço destinado ao atendimento do público.

Sempre com o objetivo, em mente, de me preparar o melhor possível para a entrada no mercado de trabalho, iniciei o meu estágio curricular no dia 9 de janeiro, tendo o seu término acontecido no dia 28 de abril. O local escolhido foi a Farmácia de Celas, onde fui orientado, atentadamente, pela proprietária/diretora técnica Dra. Cláudia Silvestre que, juntamente com toda a equipa, me permitiu adquirir e consolidar competências cruciais para desempenhar as minhas funções como profissional de saúde, na satisfação dos interesses do utente e de toda a comunidade.

Para realizar um relatório crítico, sobre o estágio, irei utilizar a análise SWOT¹. Trata-se de uma ferramenta que permite analisar, interna e externamente, uma empresa, produto ou, como neste caso, pessoas. Esta útil ferramenta possibilita tratar, a nível interno, os pontos fortes (Strengths) e os pontos fracos (Weaknesses) e ao nível externo, as oportunidades (Opportunities) e ameaças (Threats). As letras S,W,O e T, estarão no início de cada tópico fazendo menção a pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, respetivamente. O objetivo de utilizar este tipo de análise será, sempre, valorizar o que de importante o estágio me proporcionou, diminuir o impacto das fraquezas apresentadas, aproveitar as oportunidades e tentar combater as ameaças de que me apercebi no decurso do estágio e que pairam sobre um farmacêutico em Portugal.

2 – Análise SWOT

2.1 – Pontos Fortes

S) Equipa experiente, dedicada e profissional

A equipa da Farmácia de Celas (FdC) é constituída por cinco elementos: Dra. Cláudia Silvestre (Proprietária e Diretora Técnica), Dra. Catarina Moreira (Farmacêutica Adjunta Substituta), Cristina Melo (Técnica de Farmácia), Isabel Marques (Auxiliar de limpeza) e Dra. Rita Teixeira (Farmacêutica a realizar Estágio Profissional). Para quem entra num Mundo completamente novo é essencial um respaldo. E isso, sem dúvida, acontece na FdC: profissionais com toda a disponibilidade para ensinar e ajudar. Desengane-se quem pensa que os anos como estudante de MICEF dão a credencial de acharmos que sabemos tudo, que não precisamos de ouvir e aprender com os outros. Cada membro da FdC, desde a D. Isabel (que possui também funções de arrumação, de verificação de validades e que sabe onde se encontram todos os produtos da farmácia), passando pela Técnica de Farmácia Cristina Melo (que me transmitiu conhecimentos sobre o *backoffice*, sistema informático e aconselhamento farmacêutico) e terminando com as três farmacêuticas da equipa Dra. Cláudia Silvestre, Dra. Catarina Moreira e Dra. Rita Teixeira (funções de gestão da farmácia, entrada e saída de psicotrópicos, preparação de manipulados entre outras) passou-me informações, conhecimentos, conselhos e dicas que me permitiram “crescer” e conseguir prestar, ao utente, um melhor serviço e acompanhamento farmacêutico. Em jeito de conclusão, foi graças a esta equipa de excelência, que me pôs sempre à vontade, me ajudou nas alturas em que tive dúvidas e que me ensinou as valências inerentes ao trabalho de um farmacêutico, que consegui realizar um estágio curricular no melhor interesse do utente, a “peça” angular da Farmácia Comunitária.

S) MICEF e as suas valências

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICEF), da Universidade de Coimbra (UC), é, sem sombra de dúvida, uma importantíssima ferramenta para um futuro farmacêutico. É um curso que apresenta variadas disciplinas, necessárias para um melhor acompanhamento farmacêutico. Sem falar nas disciplinas fulcrais como, por exemplo, as Farmacologias, existem várias matérias lecionadas que se vieram a revelar fundamentais no presente estágio. No atual panorama social e económico, uma farmácia não pode, apenas, apostar na venda de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) ou de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Tem, também, de atentar em áreas como a higiene buco-dentária ou a ortopedia e para isso, necessita de uma boa organização do espaço da

farmácia, por forma a ter uma montra/lineares bem organizados e apelativos para o utente. Talvez contra as minhas expectativas, ganharam, assim, especial importância as disciplinas de Organização e Gestão Farmacêutica (OGF) e Marketing Farmacêutico, bastante importantes para a organização de um espaço limpo e atrativo, que cativa o utente. A disciplina de Preparações de Uso Veterinário (PUV) foi, também, importante, pois, a FdC possui um Espaço Animal, com bastante destaque dentro da mesma. Os casos práticos desenvolvidos ao longo do curso foram também essenciais nesta etapa. Assim sendo, e podendo referir muitas outras disciplinas que possuem grande utilidade, penso que o MICF, da UC, é bastante completo e proporciona aos futuros farmacêuticos uma “almofada” confortável para o seu futuro.

S) Contacto com o “Mundo da Farmácia” – Do backoffice ao balcão

Este estágio revelou-se muito educativo visto que, queiramos ou não, temos, apenas, uma pequena ideia do que se passa no dia-a-dia de uma farmácia comunitária, em Portugal. Na Farmácia de Celas, obtive uma visão global das tarefas que aí se executam. Começou por nos ser apresentado o espaço da mesma, bem como, as tarefas que iríamos começar por realizar. Numa fase inicial, realizamos funções a nível do *backoffice*, que apresenta um papel fundamental para um bom funcionamento das farmácias. Aqui, começamos por dar entrada das encomendas recebidas diariamente: verificamos se é recebido algum medicamento necessitado de frigorífico, as validades dos produtos, as unidades de cada encomenda, o estado de conservação das caixas e os preços dos produtos. Dada entrada da encomenda é, então, necessário arrumar todos os produtos no sítio correto, para se poder proceder a um atendimento mais célere. Na FdC, os produtos estão expostos ao público nos lineares exteriores (nunca os MSRM), arrumados no *cockpit* e nas gavetas, ou no armazém quando se encontram em grandes quantidades. No *backoffice*, tive, também, a oportunidade de contactar com a gestão de devoluções (quando algum produto possuía a embalagem danificada ou tinha vindo por engano, por exemplo, era necessário verificar as condições para se realizar a devolução, avisar o armazenista/distribuidor e realizar a respetiva nota de devolução) e com a verificação da entrada e saída de psicotrópicos. À medida que ia conhecendo os medicamentos, os produtos de dermocosmética, de higiene buco-dentária, o espaço e as rotinas, comecei a desenvolver outras competências, como o atendimento telefónico ou contacto com fornecedores (armazenistas e distribuidores). Sempre realizando uma aprendizagem gradual, iniciei também presenças ao balcão para, numa primeira fase, observar e aprender o máximo possível, objetivando prestar um atendimento no melhor interesse do utente. No princípio, é óbvio que foi um choque. O facto de termos contactado

muito pouco com o SIFARMA 2000[®], o medo de errar e a presença, intimidante, do utente constituíam uma barreira difícil de transpor. No entanto, tive oportunidade de assistir a muitos atendimentos, que davam primazia ao melhor aconselhamento do utente e, também, me permitiram conhecer com detalhe o sistema informático (SIFARMA 2000[®]). Numa fase posterior, comecei então os meus próprios atendimentos, sob a supervisão de um dos membros da equipa. À medida que ia aprimorando os meus conhecimentos, a capacidade de comunicação com o utente e desinibindo junto do balcão, passei a atender os utentes a solo. No entanto, cada vez que surgia uma dúvida, não me coibia de perguntar à equipa, que sempre me pôs a vontade para esclarecer, mostrando um grande nível de entreatajuda e disponibilidade para ensinar. Todas as etapas deste estágio foram, assim, cruciais para perceber um pouco melhor como uma farmácia realmente funciona, como o trabalho de bastidor é de facto muito importante e como o utente é, indubitavelmente, a peça mais importante.

S) A Filosofia “Kaizen”

Na FdC, está profundamente implementada a filosofia *Kaizen*². Esta filosofia tem raízes nipónicas e assenta, fundamentalmente, na prática da melhoria contínua. Permite às instituições, que a implementam, uma maior poupança de tempo, um aumento da eficiência e produtividade aquando da realização de tarefas que se refletem na otimização dos processos. Fruto desta ideologia, a FdC apresenta o seu espaço rigorosamente organizado. Todos os materiais, desde dossiês a agrafadores, têm o seu lugar devidamente assinalado e estão devidamente rotulados. Ao nível dos medicamentos, foi criado o *cockpit*, consistindo na arrumação dos mesmos (de acordo com a sua rotação) em gavetas junto dos balcões, permitindo um mais rápido e eficiente atendimento. A equipa realiza reuniões semanais, para discutir oportunidades de melhoria na organização e rentabilidade da farmácia e para definir os objetivos semanais da mesma, sendo as sugestões ou tarefas a realizar registadas num quadro PDCA (Plan, Do, Check, Act). Existe, também, um pequeno espaço onde são colocadas informações referentes a promoções ou produtos que podem ser mais trabalhados pela equipa. Tudo isto ajudou na minha formação como farmacêutico, visto que um espaço bem organizado, onde as ideias de todos são escutadas e possivelmente implementadas, permite aos profissionais sentirem-se parte integrante da estrutura e realizar as suas funções no menor tempo possível, incrementado uma melhoria das mesmas.

S) O sistema informático – SIFARMA 2000®

O SIFARMA 2000® representa um enorme complemento para o trabalho de um farmacêutico. A nível do *backoffice*, permite dar entrada das encomendas, gerir as devoluções, controlar o *stock* (pois, possibilita elaborar listagens de produtos em fim de validade ou sem rotação que podem ser devolvidos) ou criar perfis comerciais dos utentes, que podem ser utilizados no sentido de uma campanha ou de uma ação promocional. Mas, é no segmento do balcão que exerce um papel fulcral. No atendimento, é possível verificar se existem reações adversas, contraindicações ou terapêuticas em duplicado. Permite conferir a posologia dos medicamentos e criar fichas do utente que contêm toda a informação do mesmo, pelo que, sabendo-se todas as suas patologias, podem ser evitados erros graves. Posto isto, na minha opinião, o SIFARMA 2000® não pode ser encarado como um “substituto” do farmacêutico nem descredibilizar a sua função. Tem, sim, de ser encarado como um suplemento, que permite ao farmacêutico aprimorar o seu trabalho, reduzir o número de efeitos/acontecimentos indesejáveis e prestar um serviço ao utente e comunidade de excelência.

S) Receita eletrónica sem papel

Atualmente, a maior parte das pessoas que entra numa farmácia com o intuito de levantar uma prescrição faz-se acompanhar das chamadas “receitas sem papel”. Em algumas ocasiões, apenas trazem o número da receita, código de dispensa e código de direito de opção, enviados por *sms* ou por *e-mail*. Esta nova modalidade de receituário permite evitar erros devido a uma má interpretação das, cada vez mais em desuso, receitas manuais. Relativamente ao modelo antigo das receitas eletrónicas é, agora, permitido ao utente que levante as unidades que pretende, não sendo obrigado a levantar todos os medicamentos ou as unidades que foram prescritos. Em sede da verificação de receituário, o farmacêutico tem, também, a tarefa mais facilitada uma vez que, ao contrário das receitas manuais, não necessita de conferir pontos-chaves, como a identificação do prescriptor, os dados do utente, a validade da mesma (é assinalada pelo sistema informático) nem de, numa fase de verificação posterior, confirmar se o que foi dispensado era de facto a medicação prescrita, sendo assim possível uma maior poupança do tempo despendido na verificação e faturação. Este novo tipo de receita faculta, portanto, ao farmacêutico um melhor desempenho profissional, embora nunca deva descurar o empenho e atenção que lhe são exigidos, pois, mesmo estas “novas receitas” podem conduzir a erros se este se desleixar.

S) Contacto com medicações pouco conhecidas e reconstituição de medicamentos

Durante o estágio na FdC, pude contactar com medicamentos que me eram, de todo, desconhecidos. A FdC, aproveitando a sua excelente localização, perto do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), tem, como um dos seus porta-estandartes, a aposta em medicamentos para o tratamento da infertilidade. Fornece, assim, aos utentes a possibilidade de obterem um medicamento que se pode revelar difícil de encontrar. Consequentemente, e logo no momento da entrada das encomendas, deparei-me com embalagens de Menopur[®], Bemfolá[®] ou Orgalutran[®]. Foi sem dúvida muito importante ficar a par deste nicho de mercado, que tem características muito particulares, necessitando a maioria dos medicamentos de condições de conservação e transporte, por parte do utente que requerem alguns cuidados. Muitos deles são armazenados no frigorífico da farmácia e alguns precisam mesmo de estar nestas condições até serem administrados. Para além disto, existem medicamentos, como o Menopur[®], que devem ser reconstituídos na própria farmácia porque requerem alguns cuidados a este nível, facilitando, assim, a tarefa do utente, pois não necessita de o conservar no frio. A nível de reconstituição de medicamentos, posso referir a preparação de soluções orais de antibióticos e a do Menopur[®]. Os antibióticos em pó necessitam de água purificada para atingirem a sua forma final. Esta reconstituição requer algum cuidado, para evitar a formação de aglomerados que são prejudiciais à sua ação. Assim, deve juntar-se água purificada e agitar-se com vigor até o pó se dissolver completamente. A reconstituição do Menopur[®] necessita de mais técnica, sendo necessária a injeção no frasco onde está o princípio ativo de uma ou duas seringas contendo o solvente, dependendo da dosagem prescrita. Tudo isto contribuiu para aumentar o meu conhecimento sobre outro tipo de medicamentos e também para me deixar à vontade quanto à sua preparação.

S) Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados (MM) são bastantes vezes requisitados na Farmácia de Celas. Aqui, a maior parte dos manipulados que são pedidos dizem respeito à pediatria e à dermatologia. O primeiro contacto com os medicamentos manipulados, foi através da observação do trabalho da Dra. Catarina Moreira ou da Dra. Rita Teixeira, visto que ambas são as principais responsáveis pela preparação dos mesmos. A nível dos MM, é necessário realizar tarefas como, por exemplo, o preenchimento do boletim de análise das matérias-primas (dando baixa das mesmas após cada utilização), a realização de uma ficha de preparação do medicamento manipulado que contém toda a informação sobre o mesmo

(posteriormente é arquivada com uma cópia da receita e uma cópia do rótulo), a desinfecção da bancada e dos materiais a usar ou a impressão do rótulo do mesmo (onde consta além do mais a validade e o modo de conservação). Quando existiam medicamentos manipulados para preparar e, sempre que tinha disponibilidade, juntava-me a uma delas para observar o processo. Este processo pode ser bastante rigoroso, por vezes é necessário proceder à realização de cálculos para saber o número de comprimidos a utilizar ou levar a cabo a preparação de MM sob condições específicas requeridas por estes (como, por exemplo, a ausência de luz). Tudo isto permitiu-me desenvolver competências ao nível de uma das tarefas mais importantes de um farmacêutico de oficina, concretamente a preparação de medicamentos manipulados, bastante importantes quando não existem alternativas terapêuticas no mercado ou quando é necessário uma adaptação de dosagem ou forma farmacêutica³ para determinados escalões etários, como a pediatria.

S) O utente e o aconselhamento farmacêutico – A principal prioridade

Na FdC prima-se por um atendimento de qualidade, para satisfazer as necessidades do utente. A comunicação, o esclarecimento de dúvidas e a total disponibilidade para com o utente evidenciada, pela equipa, permite que este possa sair da farmácia totalmente seguro, quer em relação a uma medicação que vai tomar ou a uma pasta para dentes sensíveis. Assim, e desde o início, foi-me inculcada a importância de dialogar com as pessoas, de perceber as suas necessidades para tentar ajudá-las da melhor forma. Evidentemente, para realizar um bom aconselhamento, necessitamos de estar a vontade com os MNSRM, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva nas Farmácias (MNSRM-EF) e até com as terapêuticas não farmacológicas existentes. Por isso, fui acompanhando os atendimentos realizados pela equipa e tentando obter mais informações quer no prontuário terapêutico, quer no próprio SIFARMA 2000®. O aconselhamento farmacêutico é tão ou mais importante em utentes que necessitem, por exemplo, de um medicamento para tratar uma gripe, como naqueles que possuem uma receita com MSRSM nela prescritos. Neste último caso, a comunicação com o utente também é fulcral pois podem ter ocorrido erros de prescrição ou pode dar-se o caso de o próprio utente não vir totalmente certo de como tomar a medicação. Para além destas situações, o farmacêutico deve exercer os seus conhecimentos e proporcionar ao utente um tratamento mais eficaz e com menos efeitos adversos possíveis, incentivando o mesmo a realizar a terapêutica até ao fim para benefício próprio. Assim, fui desenvolvendo as minhas capacidades de comunicação e enriquecendo os meus conhecimentos, em grande parte devido à observação do trabalho realizado pelos profissionais capacitados para o efeito. Comecei, depois, por fazer os meus próprios

aconselhamentos e, sempre que surgia alguma dúvida, tirava-a com o resto da equipa. Foi, indubitavelmente, muito profícuo todo o conhecimento que me transmitiram, a nível quer de aconselhamento farmacêutico, quer de comunicação/diálogo, pois, permitiu-me sentir útil para o utente e para a sua saúde/bem estar físico e mental. No dia em que os farmacêuticos perderem esta capacidade, fulcral, de dialogar e aconselhar as pessoas (no melhor interesse destas e não das farmácias) poderemos estar perto de uma automatização total da farmácia de oficina.

2.2 – Pontos Fracos

W) Conhecimentos insuficientes em pontos-chave da farmácia

No início do meu estágio deparei-me com alguns problemas relacionados com certas áreas da farmácia. Como referi, anteriormente, o farmacêutico tem de conhecer os produtos que tem ao seu dispor, para poder ir de encontro às necessidades do utente e para aumentar a rentabilidade da farmácia. Assim, numa fase prematura do estágio confrontei-me com áreas nas quais não possuía algum ou qualquer tipo de conhecimento, nomeadamente nas áreas da higiene oral, dos cuidados capilares ou da suplementação alimentar. Como é de esperar, os estagiários não podem saber tudo, nem o MICF da UC se pode dar ao luxo de despender muito “tempo de antena” com estas áreas. No entanto, a insuficiência de conhecimentos foi, evidentemente, um ponto fraco do meu estágio, visto que não conseguiria transmitir informação útil ao utente caso fosse necessário. Assim, identificada esta lacuna, tentei ao máximo resolvê-la com a ajuda da equipa, com a presença em formações sobre os temas e com o apoio dos elementos de pesquisa. Para a resolução deste problema contribuiu e muito, o facto de, no decorrer do estágio, ter organizado os lineares da higiene dentária, dos cuidados capilares e da suplementação alimentar entre outros. Para além de ter, deste modo, contactado com a maior parte dos produtos de cada área, a Dra. Cláudia Silvestre decidiu que, para ser mais fácil e rápido para o utente encontrar o que pretendia, a organização destes lineares iria ser feita por categorias na mesma linha ou seja e dando, como exemplo, todos os produtos para prevenção de cáries estão num linear com a respetiva indicação “Prevenção de Cáries”, a sobressair por baixo. Esta medida não só facilitou a vida aos utentes como me permitiu organizar melhor os conhecimentos e associar os produtos às respetivas funções.

W) MICF e as suas lacunas

Como foi referido supra, o MICF é um curso que permite adquirir bastantes conhecimentos vitais para a prática farmacêutica, mas, no entanto, e não descurando a sua grande abrangência, existem áreas em que se detetam algumas falhas. No meu entender,

existem duas grandes falhas, que constituíram duas grandes fraquezas durante parte do meu estágio; a área da dermofarmácia e cosmética (DfC) e a falta de contato com o SIFARMA 2000®. Em relação à DfC, é perfeitamente evidente a falta de competências que possuímos aquando da entrada no estágio curricular. Obviamente, o facto de existirem muitas marcas, neste nicho de mercado complica a aprendizagem do mesmo. No entanto, depois de começarmos a conhecer os produtos podemos constatar que embora de diferentes marcas, os produtos apresentam fins semelhantes. Contudo, não deixa de ser uma grande falha do MICF e consequentemente da minha parte, a falta de conhecimentos nesta área tao importante para as farmácias. Em relação ao pouco contacto que detemos a nível do sistema informático (SIFARMA 2000®) aquando do início do estágio, é, de facto, bastante limitante para iniciarmos funções quer a nível de *backoffice*, quer a nível do balcão. O SIFARMA 2000®, embora tratando-se de um sistema complexo, possibilita um rápido e fácil domínio das suas capacidades base. Na minha opinião, é uma área que poderia ter sido um pouco mais explorada durante as aulas, visto que não necessitaria de grande dispêndio de tempo. Outra área onde senti algumas incapacidades foi a dos medicamentos para uso veterinário. Contudo, como já possuía alguns conhecimentos, consegui complementá-la com a ajuda da equipa e com formações referentes ao tema. Por outro lado, posso também referir o fato de não estar preparado para o atendimento ao público e de faltar capacidades ao nível da comunicação oral com o utente.

W) As inúmeras marcas e a Designação Comum Internacional (DCI)

Cada vez mais, as prescrições, que nos passam pelas mãos, apresentam a DCI em detrimento do nome da marca de determinado medicamento. Graças a este fator e, com a ajuda do SIFARMA 2000® e das receitas eletrónicas, existe uma menor preocupação em associarmos a marca dos medicamentos à sua substância ativa. No entanto, existem situações em que, por exemplo, o utente nos pede explicações sobre determinado medicamento referindo a sua marca. Nestes casos, podemos contar com a ajuda do sistema informático caso o utente nos consiga elucidar sobre o nome correto do mesmo o que nem sempre ocorre. Assim, deparei-me com alguns problemas em relação a esta questão porque não conhecia, de todo, muitas marcas de medicamentos. Tendo-se revelado um ponto fraco, que poderia provocar alguma apreensão e perda de tempo para o utente, procurei resolvê-lo. Embora tratando-se de um problema de menores dimensões, é sempre essencial parecer à vontade com as questões colocadas pelo utente. Comecei, então, a prestar mais atenção, logo a nível de *backoffice*, às caixas que me passavam pela mão para poder prestar um melhor serviço ao público, recorrendo, por vezes, também, ao SIFARMA 2000®.

W) O primeiro contacto com o mundo profissional – Eu e o utente

Este primeiro contacto é de facto um pouco intimidante e revelador das deficiências inerentes a cada um. Tenho de admitir que não foi fácil apresentar-me diante dos utentes e conseguir cumprir com o que eles esperavam de mim. Apresentava algumas dificuldades ao nível da comunicação com o público, algum nervosismo e medo de errar. Penso que, no início dos atendimentos ao público, foram fatores que influenciaram o meu desempenho. No entanto, contando sempre com a ajuda da equipa da FdC e consolidando os conhecimentos necessários, para realizar bons atendimentos, consegui superar esta barreira. A comunicação com as pessoas e o nervosismo melhoraram significativamente à medida que adquiria mais segurança nas tarefas que estava a desempenhar, pois sentia-me, cada vez, mais capaz de as ajudar a resolver as suas dúvidas ou problemas. Consegui depois entender que são de facto os utentes que fazem da farmácia comunitária uma área tão diferente de todas as outras e que, a má comunicação ou o medo de errar podem prejudicar o seu bem-estar.

2.3 – Oportunidades

O) A localização da farmácia de Celas

A FdC encontra-se situada na estrada de Coselhas, relativamente próximo dos CHUC, do Hospital Pediátrico, da IDEALMED e ficando em caminho para muitas pessoas que por ali passam diariamente. Esta localização estratégica permitiu-me lidar com utentes significativamente díspares uns dos outros. Para além das pessoas que vivem nas redondezas da FdC e que já são por isso “conhecidas da casa”, todos os dias apareciam utentes diferentes, o que exigia que eu prestasse um atendimento personalizado, adaptando-me às características/necessidades de cada um. Foi uma boa oportunidade para contactar um pouco com muitas terapêuticas diferentes, para patologias distintas. Esta grande mescla de utentes, permitiu-me desenvolver ou aprimorar competências a nível, por exemplo, da pediatria (que se trata de uma área muito sensível) do tratamento da infertilidade ou da preparação de manipulados. Proporcionou-me, também, a possibilidade de adequar a minha comunicação a utentes de diversas faixas etárias e com diferentes necessidades. Embora não tenha tido oportunidade de realizar qualquer medição do colesterol total, efetuei várias medições da pressão arterial e também da glicémia total, que eram, geralmente, mais requisitadas pelos clientes habituais da farmácia e proporcionavam o diálogo com os mesmos, visto que eram pessoas muito afáveis e com quem era fácil lidar.

O) Os vales e as ofertas – Cartão Saúde

O Cartão Saúde (CS) é fortemente dinamizado na FdC, permitindo ao utente desfrutar de várias regalias, como a aquisição de produtos ou descontos de cinema. Na minha opinião, a farmácia não tem de ser um espaço de “doença”, mas, sim, um lugar onde procuramos proporcionar à pessoa um melhor bem-estar físico e mental. Daí achar que a aposta das farmácias na cosmética ou nos cuidados capilares é justificadíssimo, por ser bastante importante para um grande número de pessoas. Enquadrado neste âmbito, o CS oferece aos utentes a possibilidade de levarem produtos para casa graças aos pontos que foram acumulando ou descontar dinheiro no seu pagamento final. Permite, assim, aos clientes da farmácia verem o dinheiro que investem em certos produtos serem convertidos em pontos (apenas recebem um ponto por cada receita aviada num dia mas, por exemplo, em produtos de dermofarmácia recebem o dinheiro que despenderam em pontos). Permite, deste modo, às farmácias oferecerem produtos aos utentes que estes, possivelmente, necessitavam, mas onde não queriam gastar dinheiro. Para além disto tudo, representou uma excelente oportunidade para desenvolver a comunicação e empatia com o utente e também para lhes proporcionar produtos que não esperariam levar aquando da sua entrada na FdC.

O) O imprescindível contributo das formações em áreas críticas da farmácia

De acordo com o que foi acima mencionado, o MICF é um curso bastante completo, mas que apresenta algumas lacunas. Para além do grande apoio que obtive da equipa da FdC, tive, ainda a oportunidade de complementar os meus conhecimentos assistindo a algumas formações. Estas formações incidiram em áreas em que, para minha fortuna, apresentava algumas incompetências, nomeadamente nos campos dos medicamentos para uso veterinário, da oftalmologia e otorrinolaringologia, na suplementação alimentar, na higiene buco-dentária e na área do bebé e mamã. Permitiram-me, assim, prestar aos clientes da FdC um atendimento de muito melhor qualidade, conseguindo ir de encontro às necessidades e expectativas dos mesmos.

O) A possibilidade de dinamizar e rentabilizar o espaço da Farmácia de Celas

Ao longo do tempo que passei na FdC tive oportunidade de acompanhar algumas mudanças na disposição da farmácia, que me permitiram aprimorar os meus conhecimentos nas técnicas de organização e gestão do espaço da mesma. Deu-me as bases necessárias para perceber que as mudanças, mesmo podendo parecer insignificantes, incrementam e muito a

procura por parte do utente, aumentando a rentabilidade das farmácias. Tive ainda a possibilidade de acompanhar, de perto, a realização de campanhas e de dias temáticos com os representantes de algumas marcas, bem como de visualizar a divulgação *online* da farmácia. Para além disto tudo, a forma como os lineares eram organizados e o facto de ser eu e outros estagiários a fazê-lo (sob liderança da equipa), permitiam-me conhecer os produtos e realizar vendas cruzadas que iam de encontro às expetativas e necessidades dos clientes.

2.4 – Ameaças

T) O ataque dos postos de venda de MNSRM

Começando pelo ponto de vista económico, a abertura destes postos de venda de MNSRM constituiu uma grande ameaça para a sustentabilidade das farmácias portuguesas visto que, como existem inúmeras lojas, conseguem adquirir os produtos por um preço muito mais baixo do que estas. Incidindo, agora, no utente, estes postos representam um grande perigo para os mesmos. Fruto das deficientes indicações farmacêuticas ou mesmo da dispensa de medicamentos que evidentemente são não sujeitos a receita médica, mas que não o deveriam ser, a qualidade, segurança e eficácia da terapêutica para o utente é bastante questionável. Por se localizarem em locais de fácil conveniência para os utentes, são muitas vezes utilizados e resultam em “compras” que, ao promoverem uma fácil automedicação, podem pôr em perigo a saúde do utente e da própria comunidade. Indubitavelmente, estes postos representam uma enorme ameaça ao trabalho de um farmacêutico porque para além, do facto de qualquer cedência de medicamentos dever ser acompanhada por um aconselhamento farmacêutico, potenciam uma enorme descredibilização do acompanhamento ao utente, dificultando o desempenho deste agente de saúde pública, na realização da sua função, com a maior competência.

T) A informatização das farmácias

Para mim, a informatização de qualquer sistema traz sempre bastantes benefícios, desde que implementada com o devido cuidado e de forma a não acarretar mais riscos do que os sistemas utilizados anteriormente. A médio/longo prazo, a informatização que as farmácias estão a efetivar poderá trazer algumas consequências para os utentes e para a sua rentabilidade. É inequívoco que as novas receitas eletrónicas apresentam enormes vantagens face às receitas antes em vigor. No entanto, é preciso ter em mente que a informatização, quase parcial de um serviço, pode acarretar problemas derivados. Nenhuma farmácia está a salvo de um possível problema, de rede ou no próprio SIFARMA 2000[®], que não permita

realizar as participações ou que só permita o pagamento em dinheiro, a título de exemplo. Sem falar na perda de um cliente por parte da farmácia, em relação ao utente este pode abandonar a mesma sem ter conseguido adquirir o medicamento ou produto que tanto necessita.

T) A crise, a diminuição do poder de compra e a farmácia

Aquando do meu estágio curricular, o país e as farmácias, num âmbito mais particular, enfrentavam uma muito precoce recuperação após a grave crise socioeconómica ocorrida nos últimos anos. Foram tempos difíceis para as farmácias portuguesas, nos quais muitas abriram falência e quase a totalidade das mesmas viram a sua faturação descer a pique. Para tentar contrariar esta situação, as farmácias viram-se obrigadas a apostar nos produtos que lhe conferiam mais rentabilidade, não obtendo grande resposta por parte dos utentes visto que estes também sentiam graves dificuldades financeiras. Vive-se, presentemente, um período de alguma melhoria financeira e as farmácias que conseguiram resistir tentam, agora, melhorar a sua faturação aproveitando também as lições que a crise lhes deu (a gestão de stocks é mais importante que nunca, assim como a aposta em produtos mais rentáveis). No entanto, no decorrer do meu estágio pude verificar que o poder económico dos clientes, em alguns casos, não lhes permite adquirirem produtos que mesmo não sendo essenciais lhes fazem falta. Ainda sem viver um bom período de desafogo financeiro, a crise representou e representa uma ameaça às farmácias bem como aos postos de trabalho dos farmacêuticos, colocados em risco devido a um menor fulgor financeiro das farmácias portuguesas.

T) A descredibilização do farmacêutico

Vivemos num tempo em que existe muita informação a circular e que tanto pode ser um benefício como um problema. Aliada a esta “cascata” de informação, a abertura de postos de venda de MNSRM e a visão por parte do utente de que o farmacêutico é apenas alguém que dispensa medicamentos, a descredibilização do acompanhamento farmacêutico tem aumentado bastante. Em algumas situações, os utentes quando se deslocam à farmácia já vêm com uma ideia completamente formada de como tomar ou não tomar os medicamentos que lhe foram dispensados. Em muitos destes casos, revela-se uma tarefa difícil mentalizar as pessoas da forma correta de se medicarem. Verifica-se, assim, um enorme entrave ao aconselhamento levado a cabo pelo farmacêutico visto que é sempre uma tarefa árdua mudar as ideias dos utentes bem como de promover uma boa adesão à terapêutica.

3 – Considerações Finais

O estágio curricular constitui uma importante etapa no desenvolvimento do farmacêutico visto que, pela primeira vez, temos oportunidade de aplicar o conhecimento adquirido e contactar com o mundo profissional, que tão exigente e intimidante pode parecer. São perfeitamente notórias as mais-valias que o estágio trouxe: melhor e mais segura comunicação com o utente, consolidação dos conhecimentos teóricos, aquisição de novas competências e um enorme crescimento a nível pessoal, como exemplos. Tudo isto, foi possível graças, em grande parte, à equipa da FdC que me colocou sempre à vontade, me tirou dúvidas e aconselhou. Era notória toda a preocupação que a equipa tinha com os estagiários, sendo que compreendiam as nossas limitações e se mostravam sempre disponíveis para ensinar. Não tenho dúvida; a visão que, agora, possuo relativamente à farmácia comunitária, em Portugal, especialmente no que respeita ao utente, quer seja a aconselhá-lo da melhor maneira ou a adaptar os atendimentos às características de cada um, à equipa da FdC se deve. Posso confidenciar que, antes de iniciar o estágio, não tinha, de todo, esta ideia de que o farmacêutico é uma peça fundamental na educação e promoção da saúde pública. No entanto, apercebi-me que dispomos de vantagens para desempenhar estas funções, como o facto de sermos um profissional de saúde facilmente encontrado e que, graças a esta proximidade, se estivermos a realizar bem o nosso trabalho, os utentes acabam por confiar e tomar em conta os conselhos que damos, promovendo-se, assim, uma melhoria quer do estado de saúde físico e mental de cada utilizador, quer da comunidade, no geral.

O estágio curricular marcou, deste modo, o início de uma nova etapa que trará novéis dúvidas e desafios, os quais irei enfrentar com a ajuda de tudo o que consegui adquirir e desenvolver neste período. O trabalho de um farmacêutico traz, com ele, uma grande responsabilidade, dependendo a saúde do utente, bastante, da realização de um bom desempenho por parte daquele, sendo preciso ter todas as competências necessárias para lidar com ela e nunca esquecer que o trabalho deve ser realizado em prol do utente, com total primazia sobre qualquer outro tipo de interesses. Em anexo, apresento um caso clínico que surgiu no decorrer do estágio curricular.⁵⁶

Parte II – Relatório de estágio em Indústria Farmacêutica

I - Nota Introdutória

Concluídos os nossos anos de aprendizagem, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é, agora, tempo de ter um primeiro contacto com o mundo de trabalho. Para além do vislumbre que obtive da farmácia comunitária em Portugal, o MICF proporcionou-me, também, a excelente hipótese de conhecer e trabalhar numa outra vertente: a indústria farmacêutica.

Sem possuir uma visão desta e do trabalho que realmente é, aí, realizado, sempre encarei esta derivante com grande curiosidade tendo, também, expectativas de adquirir novas competências, que me permitiriam tornar um profissional mais completo. Tratando-se de um curso com diferentes perspetivas futuras, sempre foi meu intuito perceber de que forma chegam os medicamentos aos balcões das farmácias ou aos hospitais, para serem dispensados àqueles que necessitam. Conciliando a oportunidade dada com esta vontade, pretendia, então, realizar um estágio que compreendesse o início da cadeia do medicamento, desde o seu fabrico até estar pronto para ser distribuído, bem como, os departamentos envolvidos.

Com tudo isto em mente, realizei o meu estágio curricular, em Indústria Farmacêutica, nos Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A. entre 2 de maio e 31 de julho de 2017, tendo o Dr. Filipe Silva como meu orientador que, em conjunto com outros elementos dos Laboratórios Basi, se esforçaram para me fazer sentir integrado, por me fazer compreender a exigência e a dinâmica deste mundo e para que pudesse consolidar e adquirir valências que serão bastante importantes, aquando da minha entrada no mundo profissional. Os Laboratórios Basi encontram-se sediados no Parque Industrial de Mortágua, desenvolvendo, produzindo, comercializando e distribuindo um vastíssimo número de produtos farmacêuticos.

Com o intuito de melhor descrever e analisar criticamente o trabalho que desenvolvi neste período de tempo, irei utilizar o formato de uma análise SWOT, dividida em quatro partes: os pontos fortes (Strengths), os pontos fracos (Weaknesses), as oportunidades (Opportunities) e ameaças (Threats); as letras S,W,O e T, estarão no início de cada tópico fazendo menção a pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças, respetivamente.

2 – Análise SWOT

2.1 – Pontos fortes

S) Profissionais dedicados e com disponibilidade para ensinar

O estágio em Indústria Farmacêutica representa uma oportunidade para os estudantes do MICF poderem contactar, pela primeira vez, com este ramo das Ciências Farmacêuticas. Como não possuímos ideias acerca da complexidade e organização de uma indústria deste calibre, é absolutamente necessária a ajuda e presença de ótimos profissionais, que nos fazem sentir integrados na estrutura, por forma a adquirir e consolidar competências que de outra forma seriam mais difíceis de assimilar. Visto que no decorrer do meu estágio integrei vários departamentos (Produção, Controlo de Qualidade - CQ, Garantia de Qualidade e Direção Técnica) seria injusto da minha parte não referir os profissionais Filipe Silva, Rui Fernandes, Stella Gonçalves e Cláudia Miranda, assim como, os elementos integrantes das suas equipas, como peças fundamentais para o meu crescimento durante o referido estágio.

S) Tarefas realizadas em múltiplos departamentos

Como supra referido, no decorrer do presente estágio desempenhei funções em distintos departamentos, as quais irei tentar resumir e descrever o porquê de terem sido tão importantes. A nível da Direção Técnica (DT), pude contactar com a libertação de lotes, uma tarefa de grande responsabilidade e importantíssima, visto que sem a certificação da DT aqueles não podem ir para o mercado. De acordo com a proveniência de cada lote, a documentação exigida é variável. Existem lotes que podem ser produzidos internamente e outros que são fabricados por outra indústria, quer dentro quer fora da União Europeia, possuindo cada um deles exigências e documentação diferentes. A documentação está dividida em três partes (Produção, Controlo de Qualidade, Garantia de Qualidade e Direção Técnica) sendo que os produtos fabricados fora da União Europeia, a não ser que exista um *Mutual Recognition Agreements (MRA)*, necessitam, sempre, de uma análise interna quantitativa e qualitativa completa. Para produtos produzidos num Estado Membro, esta análise não é obrigatória, regendo-se a libertação de lote pelo Certificado de Conformidade (CoC) emitido pelo fabricante, ao abrigo do disposto em Acordo Técnico, com clara definição de responsabilidades. No departamento de Produção, na parte documental, possuía funções de verificação da documentação do fabrico dos produtos para, numa fase posterior, os mesmos serem libertados pelo DT. Também, na parte documental, mas no departamento do

Controlo de Qualidade, contactei com a emissão do Certificado de Análise, que se trata de um resumo dos resultados das análises efetuadas aos diferentes produtos com, a avaliação de conformidade e respetivas especificações. Os PQRs (*Product Quality Review*), trabalho realizado no âmbito da Garantia de Qualidade, devem ser realizados periodicamente, consistindo numa recolha e análise da informação relevante para a qualidade do produto, procurando verificar a robustez do processo utilizado, a adequabilidade das especificações aprovadas, expor tendências e implementar eventuais medidas com o objetivo de melhorar produto e processo. Como se tratou da última etapa do estágio e como os PQRs abrangem informações de múltiplos departamentos, foi bastante importante para assimilar conhecimentos. Esta diversidade de tarefas realizadas permitiu-me conhecer, de uma forma geral, o fabrico do medicamento, assim como, muito sobre as etapas necessárias a cumprir para que cheguem ao mercado, com a qualidade e segurança requeridas.

S) Trabalho realizado no âmbito da Qualidade

Antes de iniciar o presente estágio não tinha a ideia de que o departamento de qualidade possuía uma abrangência tão grande. Detinha, apenas, alguns conceitos em relação às *Good Manufacturing Practices (GMPs)*⁴ e à sua importância para assegurar que os produtos são produzidos e controlados de acordo com padrões de qualidade apropriados ao seu uso e requeridos pelas especificações dos mesmos. No entanto, a qualidade é um conceito transversal a toda a empresa. Em cada atividade realizada existem normas a cumprir para podermos obter um produto cujo conjunto de propriedades cumpre os requisitos definidos. Deparei-me, assim, no âmbito da Garantia de Qualidade com um “pequeno motor” para o funcionamento de toda a indústria: tem funções como a qualificação de fornecedores, a validação de processos, a gestão de desvios e reclamações, a gestão documental, em suma, tudo o que pode ter impacto na qualidade dos produtos disponibilizados. No atual panorama farmacêutico e também para fazer face à enorme competitividade que se faz sentir no setor, é essencial assegurar, assim, a qualidade dos produtos e serviços prestados, devendo as indústrias promover um estado de controlo que permita assegurar a conformidade e capacidade dos processos bem como promover a melhoria contínua. O contacto com este departamento fez-me perceber as exigências e importância que o mesmo tem para um bom funcionamento da empresa, bem como para providenciar produtos/serviços de qualidade inquestionável.

S) A organização dos Laboratórios Basi e o seu reconhecimento nacional e internacional

O que mais me impressionou no decurso do estágio foi, sem dúvida, a enorme organização e exigência que os Laboratórios Basi implementam. Desde a limpeza de todo o edifício, aos cuidados com potenciais agentes microbiológicos, às exigências para que os funcionários cumpram as suas funções de forma exímia, esta empresa apresenta uma estrutura esplendidamente capaz de garantir aos seus clientes produtos e serviços de qualidade. Talvez por isto, sejam reconhecidos nacional e internacionalmente como uma referência no setor, sendo muitas vezes requisitados os seus produtos. No que a mim diz respeito, pude aproveitar esta situação e, durante grande parte do estágio, estive a par de documentação e até do modo de funcionamento de outras indústrias do sector. Foi também muito importante trabalhar a este nível tão exigente conseguindo preparar-me o melhor possível para a entrada no mundo de trabalho.

2.2 – Pontos Fracos

W) A ausência de conhecimentos da Indústria Farmacêutica

Esta inexistência de saberes é bastante notória e constituiu uma falha vital nos primeiros tempos do meu estágio curricular. Na minha opinião, é bastante limitador chegar a uma indústria desta dimensão sem fazer sequer ideia do que é o trabalho e a exigência requeridas para fazer parte deste setor. Mal entrei, no primeiro dia, senti-me completamente assoberbado pela complexidade e exigência com que me deparei. Embora tenha começado por ler manuais com a política interna da empresa, só com o passar do tempo é que comecei a ficar com umas luzes do real funcionamento da mesma. A complexidade das indústrias farmacêuticas representou, assim, uma grande barreira, que só consegui ultrapassar graças às equipas integrantes dos departamentos por onde passei. Compreendo que seja difícil conseguirem arranjar-nos este importante estágio (o qual agradeço), mas penso que podia ser dada mais importância à elucidação do funcionamento das indústrias farmacêuticas no decorrer do próprio MICE.

W) Lacunas evidenciadas pelo trabalho realizado

Inicialmente, não estava de todo preparado para a quantidade e dificuldade do trabalho que é desenvolvido diariamente, tornando as tarefas que no início me foram designadas, algo morosas e sem certezas de que o trabalho estava a ser bem realizado. Compreendo que seja natural este choque, dado que é a nossa primeira visualização de um mundo de trabalho verdadeiramente competitivo e que requer tempo para aprimorarmos as

nossas capacidades de trabalho e desenvolvermos um ritmo adequado ao que nos é exigido. Durante parte do meu estágio, fui, bastantes vezes, confrontado com a utilização do Microsoft Office Excel, o qual não estava, propriamente, na minha lista de competências. A deficiência ao nível deste sistema fez com que, no início, sentisse dificuldade em realizar com qualidade e celeridade o que me tinha sido designado. Como referido, anteriormente, os Laboratórios Basi realizam negócios com muitas outras indústrias do mesmo setor, sendo muitas delas estrangeiras. Assim, é requerido um perfeito domínio da língua inglesa, visto que a documentação, proveniente dos seus países de origem, vinha redigida em inglês. No que me diz respeito, embora não tenha grandes dificuldades em perceber o inglês correntemente usado, senti algumas, no que concerne a aspetos da língua inglesa mais técnica, fortemente utilizada neste tipo de documentos. Estas três lacunas, por mim evidenciadas, fizeram com que fosse difícil, nos tempos iniciais, concretizar as tarefas que tinha a meu cargo. Não obstante tudo isto, penso que, à medida que me fui adaptando, consegui minimizá-las, aumentando a minha eficiência.

W) Deficiente comunicação interpessoal

Para um eficiente funcionamento de uma indústria desta dimensão, é fundamental possuir boas capacidades de comunicação. Visto que todos os departamentos estão interligados e que o trabalho de um passa muitas vezes pelo contacto com outros departamentos, é essencial possuir esta competência bem desenvolvida por forma a minimizar o tempo entre processos e aumentar a eficiência dos mesmos. Embora sendo eu estagiário e não tendo tarefas que implicassem uma comunicação interdepartamental de grande escala, reparei que era algo que deveria melhorar, para, num futuro próximo, poder desempenhar as minhas funções da melhor maneira possível. Só percebendo e visualizando o trabalho dos outros profissionais, é que me deparei com o grande nível de comunicação por eles evidenciado, sendo, por vezes, muito profícuo para resolver problemas ou adquirir informações que se revelariam mais difíceis de obter.

2.3 – Oportunidades

O) Possibilidade de contactar com QPulse e PRIMAVERA

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com dois dos *softwares* utilizados pelos Laboratórios Basi: o QPulse e o PRIMAVERA. O *software* PRIMAVERA ganha especial importância quando é necessário gerir os *stocks*, quer seja de materiais de embalagem, quer de substâncias ativas, de excipientes ou do produto acabado. Funcionando como um auxiliar bastante útil ao departamento da Produção, ao nível da sua

gestão, e também ajudando os profissionais responsáveis pela verificação da documentação de lote a obterem dados que lhes são úteis para realizarem tarefas como o cálculo da reconciliação de lote (que se trata do balanço efetuado entre as quantidades de materiais e produtos fornecidos à produção e as quantidades consumidas e devolvidas ao armazém) ou para saberem quantas unidades foram retiradas para se realizarem estudos de estabilidade, por exemplo. O QPulse, outro *software* presente nos Laboratórios Basi, permite gerir inúmeros documentos que dizem respeito à empresa (documentos do CQ, Produção, Garantia de Qualidade) e que asseguram um perfeito funcionamento da mesma. Possui, também, outro módulo que permite lidar com a gestão de desvios (que se tratam de alterações não programadas ao que está estabelecido) com controlos de mudança (realizado quando se pretendem avaliar alterações que influenciam ou podem influenciar a qualidade do produto) e com a gestão de reclamações e CAPA's (Ações Corretivas e Preventivas). Foi muito importante para mim perceber o funcionamento destas duas ferramentas informáticas pois, no futuro, poderei utilizar as competências que adquiri, estando mais preparado para o mundo do trabalho.

O) Conteúdos adquiridos

Sem sombra de dúvida que a passagem por múltiplos departamentos me possibilitou a aprendizagem de conhecimentos, embora não fizessem parte das tarefas que me estavam atribuídas. A nível da Produção, tive oportunidade de contactar com as linhas de produção existentes nos Laboratórios Basi. Consistem em duas linhas diferentes: uma com vista à produção de pastosos e outra para o fabrico de líquidos, dando-me, assim, a possibilidade de constatar as suas diferenças. Ao nível dos pastosos, a linha de produção começa na sala de pesagens das matérias-primas, as quais são depois transportadas em carros próprios para a sala do reator onde se irá proceder à mistura, procedendo-se depois ao enchimento e posterior colocação na cartonagem. O procedimento para os líquidos segue o mesmo caminho sendo as matérias-primas colocadas em reatores diferentes dos pastosos. Depois disto, os frascos são enchidos e posteriormente rotulados, terminando o seu percurso no processo de colocação de cartonagem. Para além do vislumbre obtido nas linhas de produção, pude, também, contactar com operações que asseguram a qualidade dos produtos: o “vazio de linha”, que deve ser dado por um superior hierárquico, consiste em averiguar a existência de documentação ou material referente a lotes produzidos anteriormente, para não ocorrerem misturas ou contaminações cruzadas entre os dois; com os IPCs (*In process control*) que consistem, resumidamente, em controlos feitos durante etapas do fabrico (rótulo, cartonagem, por exemplo), visando garantir que as unidades que

estão a ser produzidas se encontram em conformidade. Em relação ao departamento do Controlo de Qualidade, onde passei um menor período de tempo, pude ainda ver a realização de uma amostragem de matérias-primas (realizada numa câmara de fluxo laminar) para posterior análise e contactei com amostras de referência (retidas com o intuito de que caso haja uma eventual necessidade de ser analisada durante o período de vida do produto) e de retenção (que são armazenadas com o objetivo de identificação). No que concerne à Garantia de Qualidade, deparei-me com a qualificação de fornecedores/fabricantes, essencial para garantir que quem fornece as matérias-primas ou o produto acabado cumpre com os requisitos devidos, que asseguram a segurança e qualidade na utilização dos mesmos. Posso dizer que tudo isto contribuiu, em grande parte, para o meu crescimento como farmacêutico no decorrer do estágio uma vez que, embora não tenha estado em grande contacto com estes métodos/conhecimentos, permitiram-me compreender um pouco melhor a organização dentro de uma indústria farmacêutica, conseguindo obter uma diferente perspetiva do ciclo de vida do medicamento desde que é produzido até à sua libertação no mercado.

O) O Mundo da Indústria Farmacêutica

Este período de três meses, nos quais me integrei nos Laboratórios Basi, foi de facto uma boa oportunidade para perceber/compreender/aprender as virtudes inerentes a um farmacêutico que trabalhe no sector da Indústria Farmacêutica. Não detendo nós, alunos em final de curso, bases suficientes para entrarmos neste mundo exigente e dinâmico, com este estágio podemos começar por organizar ideias, no que diz respeito ao funcionamento, organização, importante comunicação entre departamentos e outras indústrias do ramo, para que, num futuro e se quisermos enveredar por esta via, já possuamos mais do que uma leve noção de muito do trabalho que aqui se realiza. É a primeira oportunidade para aplicarmos algum conhecimento técnico que temos de disciplinas como Gestão e Garantia de Qualidade (GGQ) ou das Tecnologias Farmacêuticas. Não obstante de podermos ter algumas noções das disciplinas acima referidas, pelo menos no meu caso, a exigência e complexidade com que me deparei à chegada fez-me perceber a importância que tem o facto de pudermos contactar ainda antes do término do curso com a indústria pois, e estabelecendo uma pequena comparação com a farmácia comunitária, não há nada como depararmo-nos com as tarefas, problemas ou situações, para conseguirmos adquirir e consolidar conhecimentos.

2.4 – Ameaças

T) Grande dependência de novas tecnologias

Como acima referi, existem dois *softwares* utilizados nos Laboratórios Basi que representam grandes ferramentas para a realização do trabalho requerido. Embora, na parte documental, existam alguns documentos que não estejam disponíveis informaticamente, a grande maioria encontra-se neste formato. Para além de documentos essenciais ao fabrico dos produtos contidos nestas plataformas, elas adquirem um papel fulcral para a realização de uma outra panóplia de tarefas, como, por exemplo, a emissão de certificados de análise, verificação da qualificação de fornecedores, gestão de desvios/reclamações, assim como, as comunicações entre os vários departamentos e/ou outras empresas estão totalmente dependentes da utilização destes sistemas informáticos. Durante o meu estágio, várias empresas ou locais foram afetadas por um vastíssimo ataque informático que levou a que, nos Laboratórios Basi, a rede tivesse sido desligada, como medida de prevenção. Devido a esta medida de segurança, as tarefas que deveriam ser realizadas tornaram-se mais limitadas e de muito mais difícil execução. É necessário ter em conta estes eventuais problemas, que possam surgir a nível informático, tentando fazer com que nunca interfiram com o trabalho do farmacêutico, de assegurar a qualidade de todos os produtos destinados a entrarem no mercado.

T) Grande presença de profissionais de outras áreas

Um dos aspetos que mais captou a minha atenção, foi o reduzido número de farmacêuticos presentes. Na minha opinião, tratando-se de uma área interessante como a da indústria farmacêutica esperaria que um maior número de profissionais tivesse enveredado por este caminho. Uma das razões para o menor número de farmacêuticos presentes, pode, também, ser o aparecimento de profissionais de outras áreas que emergem como uma alternativa bastante viável a um detentor do MICE. Apesar de o nosso curso ser bastante abrangente, permitindo-nos obter uma ideia geral de várias áreas, existem profissionais que realizaram outros cursos, muito mais focados para certas competências, que são bastante apreciadas pelas indústrias farmacêuticas. Por exemplo, a nível laboratorial, embora possuindo conhecimentos básicos acerca de muitos dos testes e ensaios realizados, é-nos difícil competir com profissionais totalmente à vontade com os mesmos. Assim, caso queiramos seguir a área da indústria farmacêutica, temos de nos preocupar em termos o máximo possível de técnicas e conhecimentos perfeitamente desenvolvidos, pois, a competição, por um lugar, é cada vez maior e está mais capacitada, para realizar muito do trabalho que poderia ser conduzido por um farmacêutico.

T) Competição com grandes empresas internacionais

Para quem como eu não detinha experiência neste tipo de setor, não consegue imaginar a enorme competitividade que nele se faz sentir. Como é óbvio, a competição existe em todas as áreas e em qualquer parte do globo. Por um lado, parece ser um aspeto benéfico para as indústrias nacionais que, mais que nunca, têm de garantir que os seus serviços e produtos apresentam valias suficientes para fazerem frente à competitividade existente no setor e estão também dispostas a investir em novas ou melhores instalações para satisfazerem as necessidades pretendidas. A competição que se faz sentir por parte de outras empresas internacionais é notória. Tanto a nível do mercado interno, como do externo, existe um grande número de indústrias que enche o mercado com os seus produtos e, muita das vezes, como se tratam de grandes grupos internacionais, não têm grandes obstáculos monetários ou geográficos para o fazer. Assim, a competição com este tipo de grupo constitui uma ameaça às indústrias que se querem desenvolver e adquirir estatuto no ramo, podendo também fazer ricochete para os postos de trabalho dos farmacêuticos, colocando-os em risco.

3 – Considerações Finais

Chegado o fim de mais uma etapa, é tempo para fazer uma pequena reflexão de tudo o que este estágio me deu. Consegui atingir os objetivos iniciais a que me propus: entrar em contacto com o mundo exigente e complexo da indústria farmacêutica, para poder estar melhor preparado para uma futura experiência no ramo, adquirir novas e consolidar antigas competências, perceber como funciona a cadeia do medicamento desde os seus primórdios, podendo contactar com muitas das fases que levam a uma posterior entrada no mercado e perceber quais eram as minhas principais falhas ao trabalhar a este nível de complexidade, podendo destacar uma ineficiente comunicação interpessoal como aspetos a melhorar. Foi, também, importantíssimo contactar com uma indústria farmacêutica desta dimensão, antes de entrar no mercado de trabalho propriamente dito: poder aplicar algum do conhecimento técnico proveniente do MICE, entender as dinâmicas necessárias para um desempenho exímio das funções de um farmacêutico que trabalhe neste ramo das Ciências Farmacêuticas, alcançar um adequado ritmo de trabalho e ter a noção de que se trata de um meio competitivo, onde é essencial possuir um elevado nível de competências, enormemente aperfeiçoadas, para nele se vingar. Por fim, não posso deixar de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela excelente oportunidade que me foi dada e a todas as pessoas com quem tive o prazer de privar nos Laboratórios Basi, que me permitiram crescer não só a nível técnico, como, e mais importante, a nível humano.

Referências Bibliográficas – Parte I e II

- 1- Economic Times – Definition of ‘SWOT Analysis’ [acedido a 11 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://economictimes.indiatimes.com/definition/swot-analysis>.
- 2- KAIZEN INSTITUTE – O que é Kaizen? [acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>.
- 3- INFARMED, I.P. – Medicamentos Manipulados [acedido a 13 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecaomedicamentos/medicamentos-manipulados>
- 4- EUDRALEX – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [acedido a 18 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
- 5- INFARMED, I.P. – Folheto informativo Strepfen® 8,75 mg pastilhas [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31887&tipo_doc=fi.
- 6- INFARMED, I.P. – Folheto informativo Tantum Verde® 3 mg/ml Solução para pulverização bucal [acedido a 14 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37173&tipo_doc=fi.

Anexos – Parte I e II

Caso Clínico

Sr. X entra na farmácia e revela que sente a garganta irritada e inflamada. Não costuma recorrer, muitas vezes, a medicamentos para tratar este problema, mas, ao falar com um vizinho, foi-lhe recomendada a utilização de pastilhas Strepfen^{®5}. Durante a conversa que manteve comigo, ao balcão, refere que tem problemas na coagulação sanguínea e que não pretende levar qualquer medicamento que possa agravar essa situação. Ora, as pastilhas Strepfen[®] possuem como substância ativa o Flurbiprofeno (8,75mg), um anti-inflamatório não esteróide (AINE's). Esta substância, assim como outros AINE's, pode inibir a adesão e agregação plaquetária, promovendo um aumento do tempo de hemorragia de algumas pessoas, sendo a sua toma desaconselhada a quem tenha deficiências na coagulação sanguínea. Embora Strepfen[®] seja destinado a uma ação local, não se pode descurar que alguma quantidade de substância ativa possa chegar à circulação sistémica e, após consulta do folheto informativo, podemos constatar que, quem já apresentou distúrbios sanguíneos, não deve tomar as pastilhas Strepfen[®]. Passada esta fase em que pusemos de parte a utilização pelo utente das pastilhas, o mesmo revelou que, numa outra situação, tinha utilizado um spray para pulverização bucal (Tantum Verde^{®6}), tendo o tratamento resultado, sem existirem consequências graves. Após ter consultado o folheto informativo do spray para pulverização oral, tomei a decisão de o dispensar visto que não encontrei qualquer contraindicação ou advertência especial que se enquadrasse na situação descrita pelo utente, apesar de o cloridrato de benzidamina ser também uma substância anti-inflamatória. Para esta decisão contribuiu, ainda, o facto de o spray poder apresentar uma dispersão de substância ativa mais localizada e do cloridrato de benzidamina possuir, igualmente, ação analgésica e desinfetante que iria ajudar o utente a resolver o seu problema, com as mínimas consequências, possíveis, para a sua saúde.

Parte III – Monografia “Plantas medicinais e outros produtos naturais na prevenção e tratamento de patologias no sector pediátrico”

I – Nota Introdutória

I.1 – Fitoterapia: Evolução e legislação

A fitoterapia pode ser resumida como a ciência que tem por objetivo estudar a utilização de produtos de origem vegetal que possuem finalidade terapêutica para prevenir, atenuar ou curar um estado patológico, distinguindo-se, cada vez mais, de abordagens tradicionais através do contributo dado por estudos fitoquímicos, farmacológicos e clínicos, promovendo um aumento da qualidade, segurança e eficácia¹. Desde os primórdios da humanidade e evoluindo até aos dias de hoje, o Homem constatou a importância das plantas, dos seus constituintes ativos e suas propriedades terapêuticas, assim como dos potenciais efeitos tóxicos que podiam advir da utilização das mesmas. Durante milhares de anos, as plantas foram utilizadas não só pelos seus benefícios nutricionais mas também como produtos de primeira linha para o tratamento ou prevenção de inúmeras patologias. As plantas medicinais apresentam na sua constituição determinados compostos detentores de atividade farmacológica podendo ser usados no tratamento/prevenção de patologias, sendo por sua vez descritas como fármacos vegetais que constam nas Farmacopeias oficiais^{2 3}. Não obstante a expansão de áreas como a química analítica e a farmacologia que foram essenciais para o desenvolvimento da fitoterapia por promoverem uma maior compreensão da composição química dos fármacos, bem como dos seus efeitos farmacológicos e dos mecanismos de ação, com o surgimento dos medicamentos sintetizados em laboratório, a fitoterapia conheceu um descrédito tendo sido relegada para segundo plano. Contudo, os efeitos adversos causados por alguns medicamentos sintéticos aliados à procura de produtos de origem natural por parte dos consumidores, fez com que a fitoterapia tivesse de novo um lugar de relevo na terapêutica^{2 3}. Atualmente, e apesar de algumas plantas não terem sido ainda alvo de estudos químicos ou farmacológicos, a Fitoterapia assenta cada vez mais em estudos pré clínicos (farmacocinéticos, toxicológicos e farmacodinâmicos) e clínicos apresentando também critérios rigorosos de seleção, cultura e colheita da planta medicinal, deixando para trás a ideia de que se trata de uma ciência apenas e exclusivamente focada no conhecimento popular^{2 3}.

Sendo este trabalho dedicado à análise fundamentada dos principais produtos vegetais utilizados para fazer face ao tratamento/prevenção de patologias que mais afetam o sector pediátrico é importante referir algumas particularidades relativas aos diferentes tipos de produtos com os quais os farmacêuticos se podem deparar nos balcões das farmácias

portuguesas. Assim, é importante frisar que um medicamento à base de plantas é todo aquele que tenha exclusivamente como substância ativa uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas sendo também possível uma associação de uma ou mais substâncias derivadas de plantas com uma ou mais preparações à base de plantas^{4 5}. Atualmente há três formas de colocação no mercado de medicamentos à base de plantas: procedimento de Autorização de Introdução ao Mercado (AIM), dossiê completo com estudos próprios de segurança e eficácia; procedimento de AIM, recorrendo à definição de uso bem estabelecido; e procedimento de registo de utilização tradicional para Medicamentos Tradicionais à Base de Plantas (MTBP)⁶; Em relação ao primeiro caso, a segurança e eficácia são comprovadas através da realização de ensaios fitoquímicos, biológicos, farmacológicos, toxicológicos e ensaios clínicos, respetivamente, sendo a qualidade assegurada, tal como para os outros dois casos, através das boas práticas agrícolas e de colheita, boas práticas de fabrico, controlo de qualidade. Na fase em que já se encontram no mercado, todos eles tem de seguir os parâmetros definidos relativamente à farmacovigilância, informação, rotulagem e publicidade^{6 7}. No segundo caso, a segurança e eficácia são asseguradas através de bibliografia científica que se considere relevante caso seja possível demonstrar que a substância ativa presente no medicamento foi evidentemente usada de acordo com o uso bem estabelecido assegurando um nível aceitável de segurança e com eficácia reconhecida, dentro da União Europeia (UE) e durante pelo menos dez anos^{6 7}. Por último, foi necessária a criação de um procedimento simplificado para os MTBP, visto que se revelaria complicado para a maioria destes produtos uma demonstração fidedigna da sua eficácia e segurança, como ocorre nos dois primeiros casos. Assim, os MTBP, devem ser destinados e concebidos segundo indicações adequadas a medicamentos à base de plantas para serem utilizados sem vigilância médica (devido a não existirem estudos próprios), administrados segundo uma dosagem e posologia específicas e por via oral, externa ou inalatória, estar referidos como não nocivos de acordo com informação relevante e de acordo com esta mesma informação demonstrar efeitos farmacológicos baseando-se exclusivamente na utilização e experiência de longa data^{4 5}. Este procedimento simplificado permite que a sua eficácia seja assegurada através do uso tradicional, desde que se comprove que o medicamento em questão já teve utilização terapêutica durante os 30 anos anteriores, incluindo obrigatoriamente 15 anos dentro da UE^{5 6}.

Para além dum conhecimento básico destes medicamentos, os farmacêuticos devem ter também em conta que os produtos vegetais podem estar comercializados como suplementos alimentares e dispositivos médicos, sendo fulcral terem uma noção das

diferenças que os engloba. Todos estes conceitos devem estar devidamente enraizados na aplicação dos conhecimentos de um farmacêutico quando lhe é pedido um aconselhamento farmacêutico numa área tão sensível como é a pediatria, devendo assegurar de que a eficácia, segurança e qualidade daquilo que dispensa estão garantidas.

1.2 – Pediatria: Definição e particularidades

A pediatria é descrita como a especialidade médica que tem a seu cargo o tratamento/prevenção de patologias e disfunções nos indivíduos desde o seu nascimento até ao final da adolescência bem como, o seu desenvolvimento num âmbito familiar e no meio em que está inserido⁸. No entanto, apesar deste acompanhamento, quem se encontra neste grupo apresenta uma imaturidade e vulnerabilidade características do próprio. Existem constantes alterações fisiológicas que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica com evidentes consequências na resposta farmacológica. Por vezes, o que mais se pratica é a extrapolação de dados obtidos em adultos para a população pediátrica, com evidentes consequências. Outras das principais preocupações pendentes com este grupo são o fato de faltarem formulações adequadas, dosagens apropriadas ou de terem de se realizar manipulações de medicamentos pré-existentes podendo ser também referidos problemas no âmbito legal, ético e na complexidade da conceção de ensaios clínicos, os quais seriam a melhor forma de garantir a eficácia e segurança dos medicamentos^{9 10 11}.

Para fazer face às diferentes características que se fazem sentir mesmo dentro do grupo pediátrico, este pode ser dividido em subpopulações que tem por objetivo agrupar os indivíduos com características fisiológicas e possíveis respostas farmacológicas similares. Embora esta divisão seja mais utilizada aquando da conceção de ensaios clínicos, é importante que o farmacêutico conheça as diferenças entre as várias subpopulações por forma a garantir um aconselhamento que vá de encontro às características e necessidades de cada um. Assim, é geralmente considerada a formação de 5 subpopulações pediátricas, sendo elas: prematuros, recém-nascidos (0 - 27 dias), lactentes (28 dias - 23 meses), crianças (2 anos - 11 anos) e adolescentes (12 - 17 anos). As duas primeiras subpopulações apresentam algumas semelhanças como o número reduzido de recetores, com evidente impacto na farmacodinâmica, a imaturidade dos mecanismos de clearance renal e hepática (em constante mudança) problemas na ligação às proteínas plasmáticas, o fato de a barreira hematoencefálica não se encontrar totalmente formada podendo ocorrer a penetração de fármacos para o Sistema Nervoso Central, o volume de distribuição dos fármacos ser influenciado pela percentagem de água e gordura no organismo sendo que as doses a administrar devem ser monitorizadas e possivelmente ajustadas. A subpopulação dos

lactentes é caracterizada por um desenvolvimento do sistema imunitário bem como das clearances hepáticas e renais sendo importante salientar de que, nesta fase, a administração por via oral torna-se confiável. Em relação às crianças, estas apresentam um volume de esvaziamento gástrico diminuído até por volta dos 8 anos, as vias das clearances renais e hepáticas encontram-se desenvolvidas podendo, na fase da puberdade, ocorrer uma diminuição das enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos. De notar que até esta idade distúrbios metabólicos como febre ou diarreia são comuns e podem influenciar a resposta farmacológica. Por fim, os adolescentes que, embora se encontrem na fase final do seu crescimento corporal e da maturação de processos como a clearance renal ou hepática, é fulcral que sejam tratados com o rigor necessário visto que requerem atenção especial devido a poderem ainda deter uma resposta farmacológica influenciada pelo incompleto crescimento, não devendo, tal como em nenhuma outra subpopulação, serem tratados como “adultos em miniatura”^{12 13}.

1.3 – Fitoterapia em Pediatria

Através de uma reflexão sobre o conteúdo anteriormente descrito, pode-se deduzir que o campo da pediatria apresenta enormes barreiras que tornam difícil a utilização segura e eficaz de medicamentos. Para além dos problemas pendentes com a realização de estudos clínicos, o uso de medicamentos não autorizados e com utilização “*off-label*” têm crescido, aumentando as preocupações dos especialistas para com a eficácia e segurança da terapêutica. É neste âmbito que a fitoterapia pode surgir como uma alternativa viável pois, apresenta produtos que, graças à experiência obtida ao longo dos anos, lhe conferem a confiança dos pais e as recomendações dos médicos e farmacêuticos. No entanto, esta utilização está muitas vezes assente no fato de os pais acreditarem que por se tratarem de produtos mais “naturais”, estes são completamente seguros, podendo por vezes administrar às crianças produtos adquiridos sem qualquer aconselhamento. É fundamental alertar e educar os pais para os perigos que envolvem a administração deste tipo de produtos vegetais sem cautelas e aconselhamentos, numa população tão sensível como é a pediátrica¹⁴. Com a realização deste trabalho pretende-se assim fornecer informação útil quer para a comunidade farmacêutica quer para a comunidade em geral com vista ao tratamento/prevenção das principais patologias que afetam o setor pediátrico recorrendo a plantas medicinais.

De acordo com a aprendizagem decorrente do estágio curricular, bem como pela informação recolhida, é possível afirmar que a maior procura por produtos com vista ao tratamento/prevenção de patologias no sector pediátrico prendem-se com as áreas

respiratórias e gastrointestinais. É, assim, muito comum a procura de produtos com ação no tratamento dos sintomas de constipações e distúrbios gastrointestinais. Também a procura de produtos para a insónia é frequente¹⁴. Com esta monografia pretende-se abordar algumas das plantas ou produtos naturais com ação reconhecida nas referidas áreas e, posteriormente, referir os produtos comercializados (quer sejam eles medicamentos, suplementos ou dispositivos médicos) que as incluam na sua composição.

2 – Plantas medicinais e outros produtos naturais utilizados em pediatria

2.1. – Aparelho respiratório

Uma das principais preocupações pendentes ao sector pediátrico, a nível do aparelho respiratório, é de arranjar soluções para o tratamento da tosse associada à constipação. As constipações são, na maioria das vezes, causadas pelo vírus *Rhinovirus* que promove uma doença infecciosa no trato respiratório superior através da adesão ao nariz ou à garganta, desencadeando uma resposta do sistema imune. O sector pediátrico representa um grupo de “fácil” acesso para o vírus uma vez que estão em contacto com muitas pessoas que podem estar infetadas (transmissão direta) e, graças à curiosidade que caracteriza este grupo, estão em contato com bastantes superfícies que podem estar contaminadas (transmissão indireta). Embora os sintomas mais comuns sejam a rinorreia, a congestão nasal e a dor de garganta, a tosse apresenta-se também como um sintoma a ter em conta. A tosse (provavelmente uma das manifestações clínicas do aparelho respiratório mais frequentes em pediatria) representa um mecanismo de defesa do próprio organismo, sendo responsável pela eliminação de secreções, para além de ser uma resposta à inflamação causada por agentes infecciosos e/ou alérgicos¹⁵. Neste contexto, serão abordadas duas plantas que são utilizadas no tratamento da tosse e outros sintomas das constipações: *Thymi herba*, utilizada como expetorante na tosse associada à constipação; *Pelargonii radix*, usada para o tratamento dos sintomas associados à constipação comum.

2.1.1 - Thymi herba (Thymus vulgaris L. / Thymus zygis L.)

Proveniência e Distribuição

O *T. vulgaris*, mais conhecido como tomilho-vulgar, é um subarbusto originário da Europa Meridional, sendo cultivado um pouco por todo o Mundo. O *T. zygis*, vulgarmente conhecido como sal-da-terra, cresce espontaneamente no centro do continente português³.

Constituintes Principais

Óleo essencial (até 2,5%), tendo como principais constituintes o timol e o carvacrol, flavonóides como flavonas (apigenina e luteolina) e flavonas metiladas, ácidos fenólicos como

o cafeico e o rosmarínico e saponósidos triterpénicos derivados dos ácidos ursólico e oleonólico. O óleo essencial apresenta ação antiespasmódica brônquica e expetorante^{3 16}.

Possível mecanismo de ação e respostas farmacológicas

T. vulgaris L. é bastante utilizado graças à sua atividade broncoespasmolítica e estimuladora da secreção. Aquando da obstrução das vias aéreas, os agonistas dos recetores β_2 são utilizados devido aos seus efeitos espasmolíticos (relaxante). Os estimuladores das secreções são utilizados para melhorar o movimento dos cílios e o transporte da mucina, promovendo uma maior limpeza muco-ciliar. N. Wienkötter *et al.* (2007), com o objetivo de avaliarem a influência de extrato de *Thyme* nos recetores β_2 , prepararam uma microdiálise *in vivo* assim como ensaios de ligação competitiva aos recetores β_2 e experiências de contração. Com vista a avaliar a clearance muco-ciliar, murganhos foram pré-tratados com duas preparações de extrato de *Thyme* contendo diferentes dosagens e com propanolol (antagonista não específico dos recetores β). A traqueia foi exposta, tendo sido feita uma pequena incisão na laringe, por onde se colocou o corante fluorescente rodamina 123 no fundo da traqueia com o intuito de calcular a velocidade do transporte muco-ciliar avaliando o tempo que o corante demorava a percorrer 12mm até chegar à sonda de microdiálise. Os resultados obtidos através da análise do tempo que o corante precisava para os percorrer, demonstraram que o extrato de *Thyme* promovia uma melhoria na atividade ciliar ao diminuir o tempo para percorrer a distância. Nos ensaios de ligação competitiva *in vitro*, utilizaram uma suspensão contendo membranas do pulmão de rato incubada na presença do ligando do recetor β_2 , [¹²⁵I]-CYP, e com concentrações crescentes do extrato de *Thyme* (um deles com propanolol presente) com o intuito de averiguar uma possível ligação deste último aos recetores β_2 , advindo daí a sua ação farmacológica. Puderam concluir que o extrato de *Thyme* apresentava um pequeno efeito competitivo face à ligação do [¹²⁵I]-CYP aos recetores β_2 . Avaliaram ainda o efeito do extrato de *Thyme* na contração da traqueia, tendo esta sido removida e cortada. Foi previamente tratada com isoprenalina - que possui ação espasmolítica, propanolol – efeito antagonista da isoprenalina e extratos de *Thyme*, sendo posteriormente sujeita a uma estimulação por um campo elétrico. Daqui, constataram que o extrato de *Thyme* conseguia reverter em parte o antagonismo que o propanolol exercia sobre o relaxamento induzido pela isoprenalina. A conclusão final, baseada nos efeitos biológicos e estudos de ligação, permitiu tirar ilações na medida em que o extrato de *Thyme* apresenta ações espasmolítica e de clearance muco-ciliar, em parte, ao influenciar indiretamente os recetores β_2 (uma vez que a associação do extrato de *Thyme* com propanolol tem uma ação mais atenuada) não excluindo contudo a presença de outros mecanismos que afetem a

atividade espasmolítica do mesmo. É importante referir que este estudo foi conduzido utilizando concentrações farmacológicas e supra-farmacológicas¹⁷. Contudo, foram realizados inúmeros estudos com o intuito de se tentar perceber quais seriam os componentes presentes no extrato de *Thyme* responsáveis pela ação espasmolítica e o seu respetivo mecanismo de ação. Engelbertz *et al.* (2008) e Begrow *et al.* (2010), concluíram que os fenóis por si só não eram os responsáveis por este efeito^{18 19}. Assim, é possível deduzir que os constituintes responsáveis pela ação espasmolítica e o seu respetivo mecanismo de ação não se encontram totalmente estabelecidos. Contudo, estes estudos são muito limitados para apoiar as indicações propostas sendo que a maioria dos efeitos foi obtido utilizando concentrações superiores às utilizadas tradicionalmente, não constituindo no entanto informação contraditória ao seu uso tradicional¹⁶.

Dados clínicos

Os ensaios clínicos realizados apresentam incongruências como um reduzido número de pacientes, falta de grupo placebo, caracterização inapropriada da medicação em estudo, estudos patrocinados pelo detentor da *Marketing Authorization Holder* (MAH) entre outras. Ensaios clínicos aleatorizados e controlados com um grupo placebo, não foram publicados. Em virtude disto, todas as preparações à base de *Thymi herba* deverão ser utilizadas como base no seu uso tradicional¹⁶.

Efeitos indesejáveis e contraindicações

De acordo com o *Committee on Herbal Medicinal Products* (HPMC) da *European Medicines Agency* (EMA), o *T. vulgaris L.* e *T. zygis L.*, podem apresentar como efeito indesejável distúrbios gastrointestinais. Seguem-se dois estudos, que não foram publicados e que foram fornecidos pela autoridade nacional alemã. Num destes estudos, uma criança de 2 anos apresentou vômitos repetidos após a administração de um extrato líquido, assim como uma criança de 5 anos. Um lactente (1 ano) desenvolveu diarreia (Graubaum, 2004). Num outro, uma criança de 5 anos teve vômitos e fezes moles ao quarto dia de tratamento sendo que uma outra criança desenvolveu fezes moles desde o início do tratamento com um extrato líquido (PädiSolván, 2001). Por não existirem estudos suficientes, a sua utilização no período de amamentação não é recomendado e, a sua utilização é contraindicada a quem possua hipersensibilidade à substância ativa ou a outras plantas da mesma família¹⁶.

Considerações finais

As preparações à base de *Thymi herba* são definidas como seguras e com eficácia significativa no tratamento da tosse produtiva associada à constipação, baseando-se na sua utilização de longa data. No sector pediátrico estão referidos, na monografia de uso

tradicional da EMA, dois extratos líquidos que podem ser utilizados por crianças entre os 4 e 12 anos. Os outros extratos, tinturas e infusões descritas não estão recomendados a crianças com idades inferiores a 12 anos, devido à falta de dados^{16 20}.

2.1.2 - *Pelargonii radix* (*Pelargonium sidoides* DC e/ou *Pelargonium reniforme* Curt., *radix*)

Proveniência e Distribuição

As espécies de *Pelargonium* são provenientes do sul de África. *P. reniforme* apresenta-se como um pequeno arbusto perene com raízes tuberosas sendo que a cor das suas flores varia do cor-de-rosa até ao magenta²¹. *P. sidoides* é similar a uma roseta com folhas aveludadas e facilmente distinguido do *P. reniforme* pelas suas flores quase pretas²².

Constituintes Principais

Taninos, cumarinas, com destaque para a umckalina (ausente em *P. reniforme*), escopoletina e 6,8- dihidroxi-5,7-dimetoxicumarina; Ácidos fenólicos com destaque para o ácido gálgico; outros constituintes polifenólicos (flavonóides e (+) – catequina);

Encontra-se comercializado um extrato líquido etanólico (11% (m/m)) de *P. sidoides* (EPs[®] 7630) – que apresenta como constituintes principais cumarinas, proantocianidinas (epigalocatequina e galocatequina) e o ácido gálgico²³.

Possível mecanismo de ação e respostas farmacológicas

O *P. sidoides* é muitas vezes utilizado graças à sua ação antibacteriana. Contudo, esta não explica a grande eficácia, devidamente documentada, demonstrada pelo mesmo no tratamento de infeções do trato respiratório visto que são causadas principalmente por vírus, como no caso da constipação²⁴. Assim, e de acordo com a indicação aprovada que é o tratamento dos sintomas associados à constipação comum, importa referir as suas ações antitússicas, broncosecretolíticas e imunomoduladoras. Com vista a avaliar a ação antitússica, foi realizado um estudo *in vivo*²⁵ com murganhos onde foi aleatoriamente administrado EPs[®]7630 (três dosagens diferentes) em três grupos, raiz de alcaçuz num grupo sendo que ainda existia um outro grupo controlo tratado com água destilada, sendo a tosse induzida por amónia. Verificou-se uma redução na frequência da tosse e um prolongamento do tempo de latência da mesma (grupo EPs[®]7630). Para avaliar a atividade broncosecretolítica, murganhos foram divididos da mesma forma que anteriormente tendo sido administrado um corante intraperitonealmente. Foram posteriormente sacrificados, sendo-lhes retirada uma porção da traqueia tendo sido o corante detetado por espectrofotometria. Ao avaliarem a secreção do corante para o tracto traqueobronquial, durante 30 min, verificaram que a administração de EPs[®]7630 aumentava esta atividade sobretudo com as dosagens mais

elevadas²⁵. Com vista a avaliar a ação imunoestimulante um estudo foi conduzido para averiguar a libertação de óxido nítrico (NO), a indução da libertação do fator de necrose tumoral (TNF) e a inibição do efeito citopático através do desenvolvimento de propriedades interferão-like em macrófagos tratados com extratos de *Pelargonium* e os seus constituintes. Os resultados provaram uma indução da libertação do NO (10-45%) sendo que os constituintes mais eficazes para a obtenção deste efeito foram o ácido gálgico, a 6,8-dihidroxi-5,7-dimetoxicumarina e a umckalina. Na avaliação da libertação do TNF, o ácido gálgico e o seu éster metilado demonstraram uma boa capacidade de indução da libertação deste fator. Por fim, o extrato EPs[®]7630, o ácido gálgico e a umckalina apresentaram uma diminuição do efeito citopático através do desenvolvimento de propriedades interferão-like. Em relação ao forte efeito demonstrado pelo extrato EPs[®]7630, este pode também ser explicado pela presença de constituintes que atuam em sinergia ou de outras substâncias ainda desconhecidas. Estes resultados sugerem assim uma estimulação não específica do sistema imune e, uma seletividade da mesma levada a cabo pelo extrato EPs[®]7630 e os constituintes acima referidos²⁶, ao contrário de uma ativação aleatória de macrófagos.

Dados clínicos

Num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, Lizogub *et al.* (2007) pretenderam avaliar a eficácia do extrato líquido da raiz de *P. sidoides* no tratamento da constipação comum em pacientes adultos. Desta forma, recorreram a pacientes do sexo masculino e feminino (18-55 anos) com um de dois sintomas *major* de constipação (garganta irritada, descarga nasal) e pelo menos um sintoma *minor* de constipação (congestão nasal, tosse, dor de cabeça, e.g.) ou com um sintoma *major* e pelo menos três sintomas *minor*. O primeiro critério para avaliar os resultados foi a soma das diferenças entre as intensidades dos sintomas (SSID) definidos pelo score da intensidade da constipação (CIS). Os sintomas foram pontuados com valores entre o 0 e os 4 (dependendo da severidade) podendo o CIS atingir um máximo de 40. A medicação tratava-se de um extrato líquido da raiz de *P. sidoides* sendo o solvente de extração o etanol 11% (m/m) – 30 gotas, 3 vezes ao dia ou de um placebo com a mesma dosagem, ao longo de 10 dias de estudo. Os resultados obtidos, evidenciaram uma diminuição nos valores do CIS e uma melhoria do SSID (calculado através dos valores totais do CIS nos dias 1,3 e 5), demonstrando uma grande superioridade no grupo medicado com extrato líquido da raiz de *P. sidoides* em relação ao grupo de placebo. Ao fim de 10 dias, a percentagem de pessoas totalmente curadas (CIS = 0) era de 63.5% no grupo tratado com *P. sidoides* contra os 11.8% do grupo placebo. Concluiu-se assim que o extrato líquido da raiz de *P. sidoides* reduz

a severidade dos sintomas, diminui a duração da constipação tratando-se de uma alternativa eficaz e segura²⁷.

Efeitos indesejáveis e contraindicações

Podem ocorrer problemas gastrointestinais como diarreia, desconforto epigástrico, náuseas, vômitos e disfagia. Foram também reportados casos de sangramento gengival e do nariz, assim como reações alérgicas. Hepatotoxicidade foi reportada espontaneamente em alguns casos, não se conhecendo assim a frequência da ocorrência deste evento. Devido a não existirem estudos em período de amamentação, o seu uso não está recomendado e, a sua utilização é contraindicada a quem possua hipersensibilidade à substância ativa^{23 28}.

Considerações finais

As preparações à base de *Pelargonii radix* apresentaram evidências de eficácia para a sua indicação terapêutica aprovada: tratamento dos sintomas da constipação comum. Apesar de poderem ocorrer alguns efeitos indesejáveis, estes produtos apresentam-se seguros especialmente se usados nas dosagens recomendadas. No setor pediátrico, e de acordo com a monografia da EMA (uso tradicional), podem ser utilizados dois extratos (um extrato seco e um extrato líquido, utilizado no ensaio clínico levado a cabo por Lizogub *et al.* (2007) que demonstrou a eficácia deste na indicação aprovada). A sua utilização é recomendada para crianças com mais de 6 anos sendo que os adolescentes possuem uma posologia superior a esta subpopulação^{23 28}.

2.1.3 - Ação imunoestimulante

As plantas imunoestimulantes são caracterizadas por promoverem uma estimulação do sistema imunitário sem a presença de um antígeno específico. Ocorre assim uma estimulação das células mediadoras de fatores imunológicos e dos mediadores ligados ao sistema imunitário como interferões, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas. O processo de estimulação consiste no aumento de uma reação local ou geral que por sua vez vai promover os processos reguladores naturais via estimulação do sistema imune e/ou da modulação do sistema nervoso autónomo³. Plantas e outros produtos naturais com estas características são bastante utilizadas quando se prevê o surgimento de algo que possa vir a afetar negativamente o sistema imunitário como, por exemplo, em determinados períodos do ano em que é mais suscetível desenvolver infeções respiratórias. Neste âmbito, tem ganho particular relevância a *Echinacea purpurea* e o própolis. Para além da referida ação imunoestimulante, a *Echinacea purpurea* e o própolis apresentam ainda

atividades antivirais, antifúngicas e anti-inflamatórias, bastante apreciadas aquando da prevenção/tratamento de infeções no trato respiratório.

2.1.3.1- Echinaceae purpurea herba

Proveniência e Distribuição

A *Echinacea purpurea* é uma planta herbácea vivaz originária da parte central e oriental dos Estados Unidos da América sendo também bastante cultivada devido à sua fácil propagação³.

Principais constituintes

Utilizam-se tanto as partes aéreas como as raízes de *E. purpurea*. Os principais constituintes são as alquilamidas, derivados do ácido cafeico, polissacáridos (equinacinas), apresentando quantidades vestigiais de óleo essencial. Nas partes aéreas foram já identificados melaninas, lipoproteínas e lipossacáridos. Os equinacósidos (A e B) fazem também parte integrante da estrutura fitoquímica da planta ^{3 29}.

Possíveis mecanismos de ação e respostas farmacológicas

A *E. purpurea* apresenta reconhecidas ações imunoestimulante, antivirais assim como antifúngicas, anti-inflamatórias e antioxidantes. No que diz respeito à sua ação imunoestimulante podem ser referidas as suas funções de ativação da fagocitose e de aumento da mobilidade dos leucócitos. É também sugerido que *E. purpurea* estimula o sistema imune através da ativação de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e células *Natural Killer* (NK) demonstrando eficácia no tratamento e prevenção de várias doenças infecciosas respiratórias. Crê-se que os compostos responsáveis por esta atividade farmacológica são as alquilamidas, os derivados do ácido cafeico, polissacáridos e glicoproteínas. Deste compostos anteriormente referidos existem dois grupos que têm sido mais estudados: as alquilamidas e os polissacáridos³⁰. Foi desenvolvido um estudo com o intuito de avaliar a ação das alquilamidas na estimulação dos macrófagos nos alvéolos de ratos normais. Os ratos foram previamente tratados com um de três componentes de *E. purpurea*: alquilamidas, polissacáridos e ácido chicórico. Os efeitos imunoestimulantes foram monitorados através das mudanças na função dos macrófagos alveolares e na libertação de três citocinas pelos esplenócitos. A porção de alquilamidas demonstrou um aumento da atividade fagocitária e um aumento dos níveis de NO e TNF- α na presença de Lipopolissacarídeo bacteriano (LPS)³¹. Num outro estudo com o objetivo de avaliar o efeito dos polissacáridos foi observada uma indução de TNF- α , INF- β_2 , de espécies reativas de oxigénio e na proliferação de células T de uma forma ligeira³². Apesar deste resultado prevê-se que a ação imunoestimulante da *E. purpurea* está também relacionada com outros compostos que ainda

não foram identificados e que atuam em sinergia com estes supra referidos. A relevância dos estudos não clínicos é baixa graças à presença de diferentes preparações e de concentrações elevadas. O efeito clínico obtido (tratamento e prevenção a curto prazo da constipação) não possui assim um mecanismo definido, mas possivelmente é obtido graças às funções imunomoduladoras e antivirais, principalmente²⁹.

Dados clínicos

Numa análise secundária realizada a um ensaio clínico anterior, Weber *et al.* (2005), pretenderam determinar se a toma de *Echinacea purpurea* para o tratamento de infecções respiratórias do trato superior (IRTS) reduzia o risco de desenvolver subsequentes IRTS. Assim, 524 crianças (2-11 anos) foram distribuídas em dois grupos em que um era tratado com sumo obtido das partes aéreas de *E. purpurea* e o outro recebia um placebo. As crianças eram seguidas durante um período de 4 meses ou até apresentarem 3 IRTS. As IRTS eram comunicadas pelos progenitores ao *staff* do estudo e deveriam ao mesmo tempo realizar um caderno contendo as informações necessárias para as conclusões deste. Das 401 crianças elegíveis para a realização das conclusões, 204 receberam placebo e 197 a preparação de *E. purpurea*. Após o desenvolvimento da primeira IRTS, 55.8% das crianças no grupo de tratamento desenvolveram um IRTS subsequente contra os 69.2% do grupo placebo. O tempo médio para desenvolver uma IRTS subsequente foi de 38 dias para o grupo placebo contra os 46 dias do grupo de tratamento. Os resultados sugerem assim que a *E. purpurea* pode ser eficaz no tratamento de subsequentes IRTS³³.

Efeitos indesejáveis e contra-indicações

No que diz respeito às preparações de *Echinacea purpurea herba recens*, foram reportados efeitos adversos como reações de hipersensibilidade (rash, urticária, comichão) e também de reações de hipersensibilidade mais severa (angioedema da pele ou choque anafilático) e alguns distúrbios gastrointestinais sendo a sua frequência desconhecida. A sua toma não está recomendada a portadores de doenças autoimunes ou que apresentem imunodeficiências e em mulheres em período de amamentação devido à falta de dados. Quem apresente sinais de hipersensibilidade à substância ativa ou a outras plantas da mesma família não deve utilizar *E. purpurea herba recens* assim como quem possui idade inferior a 12 anos²⁹.

Considerações finais

Apesar do estudo conduzido por Weber *et al.* (2005) ter provado uma significativa eficácia na diminuição do desenvolvimento de IRTS subsequentes e uma segurança relativa em crianças com idade inferior a 12 anos, estes resultados não foram suficientes para incluir

esta faixa etária na monografia de uso bem estabelecido da *Echinacea purpurea herba recens*. A partir dos 12 anos existem duas preparações que podem ser utilizadas, segundo a monografia de uso bem estabelecido da EMA: o sumo espremido e o sumo espremido desidratado das partes aéreas da *E. purpurea*. As partes aéreas da planta apresentam um bom perfil de segurança dentro das dosagens indicadas (não exceder os 10 dias de administração) e provaram ser eficazes na prevenção a curto prazo e no tratamento de constipações^{29 34}.

2.1.3.2 - Própolis

História, Proveniência e Composição

O própolis é uma matriz natural complexa sintetizada pelas abelhas a partir de produtos recolhidos de resinas, sumos, mucilagens ou de outra fonte vegetal, é posteriormente processado pelas enzimas presentes na saliva das mesmas e depois misturado com cera. Apesar de ser utilizado para preencher espaços abertos nas paredes e para manter uma temperatura estável na colmeia, a sua ação antisséptica é essencial para o combate a organismos patogénicos. O própolis é tipicamente composto por 50% de resinas de plantas, 30% de cera, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de outras substâncias orgânicas³⁵. No entanto, devem-se considerar algumas diferenças na composição do própolis graças às diferentes origens geográficas. Dos tipos de própolis já estudados podem ser referidos o obtido através de árvores do género *Populus* (zonas temperadas), obtido através da bétula (mais comum na Rússia), o própolis do Pacífico (Tailândia, Japão e Ilhas Salomão) e os vários tipos de própolis brasileiro: verde, castanho e vermelho. Os grupos químicos presentes no própolis são ácidos fenólicos, flavonóides, terpenos (responsáveis pelo odor), álcoois, aldeídos aromáticos e β -esteróides. O éster fenil-etílico do ácido cafeico (CAPE) e a artepilina C (derivado do ácido hidroxicinâmico) foram já identificados e rotulados como possíveis detentores de atividade farmacológica. As diferentes proveniências do própolis influenciam por sua vez a percentagem em que os compostos anteriormente referidos estão presentes^{35 36}.

Possíveis mecanismos de ação e respostas farmacológicas

O própolis, através das suas ações antibacterianas, antifúngicas e principalmente imunestimulantes, pode ser eficaz na prevenção de infeções respiratórias. Já foram realizados bastantes estudos que demonstraram a indução da expressão de receptores *Toll-like*, da produção de citocinas por macrófagos de rato e da formação de peróxido de hidrogénio por parte de própolis. No entanto, Bufálo *et al.* (2014), conduziram um estudo com o intuito de avaliar a ação imunomoduladora em monócitos humanos. Para isso, recolheram e isolaram células mononucleares do sangue periférico humano, incubaram-nas com extrato etanólico

de própolis e avaliaram os resultados. É também importante referir que o própolis utilizado neste estudo teve a sua composição previamente analisada donde se conclui que apresentava maioritariamente ácidos hidroxicinâmicos e derivados do ácido cafeico, e apenas vestígios de flavonóides. Dos resultados demonstrou-se que o extrato de própolis estimulou a produção do TNF- α e da interleucina-10 (IL-10). Com o intuito de avaliar se os recetores *Toll-like* (TLR-2 ou TLR-4) estariam a influenciar a estimulação de TNF- α e da IL-10, os monócitos humanos foram pré incubados com anti-TLR-2 ou com anti-TLR-4 e só depois com o extrato de própolis. Concluíram assim que, apesar do bloqueio ao recetor TLR-2 não provocar qualquer mudança significativa, a estimulação do TNF- α e da IL-10 encontrava-se diminuída no bloqueio ao recetor TLR-4. A atividade fungicida também foi estudada e provou-se que o própolis promovia um incremento desta função exceto quando foram bloqueados os recetores TLR-2. Nas conclusões sobre o efeito fungicida crê-se que outros mecanismos possam ter influência como a produção de NO e de peróxido de hidrogénio³⁷.

Dados clínicos

O estudo clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo levado a cabo por Cohen *et al.* (2004), teve como objetivo avaliar a eficácia que uma formulação contendo *Echinacea*, própolis e vitamina C tinha na prevenção de infeções do trato respiratório em lactentes/crianças (431 com idades entre 01º e o 5º ano de vida). Os pacientes foram distribuídos em dois grupos (grupo de controlo - placebo e grupo de tratamento – preparação contendo extrato das partes superiores de *E. purpurea*, raízes de *E. angustifolia*, própolis e vitamina C) tendo o tratamento durado 12 semanas. Na observação de resultados, o número de pacientes que tiveram 1 ou mais infeções respiratórias durante as 12 semanas, o número total de episódios e o número de dias em que os pacientes tiveram doentes foi significativamente menor no grupo de tratamento vs o grupo placebo (43%, 55%, 59%, respetivamente), bem como a duração dos episódios. Como este estudo levava também em conta outras patologias como otite média aguda ou pneumonia é importante ressaltar que a incidência de infeções no trato respiratório superior experimentou uma redução de 50% no grupo de tratamento face ao grupo placebo. Ocorreram efeitos adversos como pequenos distúrbios gastrointestinais, não sendo detetadas diferenças entre o grupo de tratamento e o placebo³⁸.

Efeitos indesejáveis e Considerações finais

O estudo previamente apresentado revela algumas lacunas como a desistência de alguns participantes devido ao sabor das preparações que lhes foram designadas ou como o facto de não se poder inferir sobre a eficácia do própolis tomado isoladamente³⁸. No

entanto, um número considerável de formulações contendo própolis que se encontram no mercado apresentam também outros constituintes (como os casos da *Echinacea*, geleia real ou vitamina C). No que diz respeito à segurança do própolis, apesar de ser descrito como não prejudicial e sem efeitos secundários, já foram detetados inúmeros casos de dermatite por contacto graças às propriedades de sensibilização do mesmo³⁹ e reações alérgicas com sintomas a nível respiratório⁴⁰. A toma de própolis deve ser assim desaconselhada a quem tenha hipersensibilidade a esta substância ou outras de igual proveniência. Apesar de ter demonstrado efeitos em associação, o própolis graças principalmente à sua possível ação imunoestimulante, apresenta uma plausível eficácia no tratamento e prevenção de infeções respiratórias do trato superior. Não obstante dos eventuais efeitos adversos supra referidos, e considerando sempre as características peculiares da população pediátrica, o própolis apresenta uma segurança considerável devendo ser tomado na posologia indicada.

2.2 - Aparelho digestivo

Ao nível da pediatria e no trato gastrointestinal, existe uma grande panóplia de problemas associados. Entre eles, pode-se destacar a obstipação, náuseas, vômitos, flatulência, meteorismo. Nesta monografia serão focados apenas dois distúrbios, que levantam grandes preocupações para os pais e para a saúde desta população tão especial: a diarreia e as cólicas. A diarreia está definida pela *World Health Organization* (WHO) como 3 ou mais evacuações de fezes aguadas e um aumento da frequência destas, num período de 24 horas. Na grande maioria das vezes, a diarreia aguda (que pode demorar várias horas ou mesmo dias) tem a sua origem graças a infeções no trato intestinal protagonizadas por bactérias, vírus ou parasitas⁴¹. O *Rotavirus* apresenta-se como uma das causas frequentes da diarreia aquosa em idade pediátrica (lactentes) e esta pode ser acompanhada de vômitos e febre baixa. Um dos mais graves problemas associados à diarreia nesta idade prende-se com a desidratação e perda de eletrólitos visto que, especialmente os lactentes e as crianças, apresentam um elevado teor de água no organismo promovendo uma mais fácil desidratação⁴¹. Assim, o tratamento de primeira escolha prende-se com a reposição dos fluidos e eletrólitos perdidos que não significa necessariamente uma diminuição da frequência ou duração da diarreia. Com isto, os probióticos tem ganho alguma relevância pois para além de restabelecerem a flora intestinal (importante na manutenção da função intestinal) apresentam ações imunomoduladoras, antimicrobiana e competem com os organismos patogénicos na adesão ao epitélio⁴². Neste capítulo serão abordados o *Saccharomyces boulardii*, nome mais utilizado internacionalmente para o *Saccharomyces*

cerevisiae Hansen CBS 5926 e a *Matricariae flos*, conhecida pelas suas propriedades antiespasmódicas e protetoras da mucosa gástrica ². Num outro âmbito, as cólicas representam uma grande preocupação para os progenitores ao verem os seus filhos a chorarem sem nenhuma razão aparente, a sofrerem de ataques de irritabilidade e estando bastante inquietos, por períodos superiores a 3 horas/dia, 3 dias/ semana, durante pelo menos uma semana. Existem muitas hipóteses para a origem deste distúrbio, nomeadamente, o crescimento do sistema digestivo, contrações musculares no trato gastrointestinal, formação de gases, influência hormonal, intolerância ao leite de fórmula bem como fatores comportamentais sendo possível a existência de múltiplos fatores que contribuam para as cólicas infantis^{43 44 45}. O *Foeniculum vulgare* Miller irá ser abordado neste âmbito.

2.2.1 - Matricariae flos (Matricaria recutita L./Chamomilla recutita Matricaria chamomilla)

Proveniência e Distribuição

Também conhecida como camomila-vulgar é originária da Europa Meridional e Oriental, tendo-se disseminado pela Europa, América e Austrália. Encontra-se frequentemente no Continente, com especial predominância nos arredores de Lisboa³.

Constituintes Principais

As flores de *Matricaria recutita* L., apresentam na sua constituição óleo essencial com proazulenos que podem ser convertidos em azulenos, α -bisabolol, óxidos de bisabolol flavonóides como apigenina, luteolina e os seus derivados 7-O-glucósidos, cumarinas como a umbeliferona e herniarina, lactonas sesquiterpénicas como a matricina e matricarina e mucilagens⁴⁶.

Possível mecanismo de ação e respostas farmacológicas

A camomila é usada tradicionalmente para o tratamento de pequenos distúrbios no trato gastrointestinal, tendo apresentado resultados no tratamento de cólicas infantis e de diarreias não complicadas⁴³, apresentando características antiespasmódicas e carminativas, para além de algumas evidências de atividade antimicrobianas. Alguns dos constituintes já identificados, tais como, alfa-bisabolol, herniarina, apigenina e patuletina, já demonstraram ser detentores de atividade espasmolítica. Apesar de todo este conhecimento adquirido, o mecanismo de ação não está ainda totalmente estabelecido. Num estudo realizado *in vitro*, por Maschi *et al.* (2008), foi estudada a possibilidade de infusões de camomila interferirem com a hidrolisação dos nucleótidos cíclicos cAMP e cGMP (causam relaxamento do músculo liso no trato gastrointestinal). O postulado mecanismo passaria por inibir as fosfodiesterases responsáveis pela hidrólise do cAMP e do cGMP a 5'- AMP e 5'- GMP, respetivamente.

Foram utilizadas duas infusões contendo as capítulas (flores secas inteiras) e quatro contendo apenas a parte tubular da flor devidamente peneirada. Os resultados demonstraram que os dois tipos de infusão inibiam a fosfodiesterase que exercia a sua função sobre o nucleótido cíclico cAMP, proporcionando um menor efeito na fosfodiesterase que é responsável pela hidrolisação do cGMP. A apigenina e a luteolina demonstraram uma boa capacidade de inibição. Apesar dos resultados positivos obtidos, outros mecanismos de ação subsequentes e outros compostos responsáveis por esta ação não estão descartados⁴⁷. Embora a relevância clínica dos estudos *in vitro* pareça ser baixa, não deixa de ser plausível uma eventual ação antiespasmódica⁴⁶.

Dados clínicos

Para além das suas conhecidas ações anti-inflamatórias que são bastante úteis aquando de inflamações na mucosa gástrica (possui também uma pectina mucilaginosa com funções protetoras) e das suas funções como adjuvante em síndromes dispépticas^{2 3}, a camomila é também utilizada no tratamento da diarreia e de cólicas infantis. No tratamento da diarreia aguda não específica em crianças foi conduzido um ensaio clínico duplamente cego, aleatorizado para avaliar a eficácia clínica e a tolerabilidade de um extrato de pectina de maçã e camomila. Assim, 241 lactentes/crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos foram avaliados principalmente pela duração da diarreia, frequência e consistência das fezes nos dias 3 e 5 do tratamento. A duração da diarreia foi definida como o período de tempo compreendido entre o início do estudo e a primeira formação de fezes consistentes sendo que, a consistência das mesmas era representada pela percentagem de fezes formadas. Para além de uma solução de reidratação comum ao grupo de tratamento e ao de placebo, os pacientes recebiam ou o extrato de camomila-pectina de maçã ou um placebo similar, ficando ao cargo dos progenitores a realização de um diário com todas as informações necessárias para se obterem as conclusões finais do estudo, sendo que estes avaliariam também a tolerabilidade do tratamento. Ficou demonstrado que a preparação de camomila-pectina melhorou bastante a frequência das evacuações. Apesar do número de evacuações aquosas e a percentagem de fezes não formadas ser substancialmente menor no grupo de tratamento, a diferença da consistência das fezes nos dois grupos não foi significativa. Foram ainda relatados 11 casos de reações adversas, tendo sido concluído que nenhum estava relacionado com o extrato em estudo. A tolerabilidade foi definida como bastante satisfatória⁴⁸.

Efeitos indesejáveis e contraindicações

Decorrente do seu longo uso foram reportados, com uma frequência desconhecida, alguns efeitos adversos como hipersensibilidade incluindo reações alérgicas. Assim, quem possua hipersensibilidade à substância ativa ou a alguma das outras plantas pertencentes à mesma família não deve utilizar nenhuma preparação ou substância à base de camomila. A infusão obtida através da flor fragmentada pode ser utilizada durante a lactação^{46 49}.

Considerações finais

Embora a maior parte dos ensaios clínicos realizados com o intuito de perceber a eficácia da camomila no tratamento de patologias como as cólicas infantis ou diarreias sejam conduzidos utilizando preparações com mais plantas, a segurança desta na população pediátrica pode ser assegurada. Existem também evidências de uma plausível eficácia das preparações contendo camomila através de dados não clínicos e da literatura tradicional. No que concerne à população pediátrica, a monografia de uso tradicional elaborada pelo HPMC, defende que para a indicação de tratamento dos sintomas relacionados com pequenos distúrbios gastrointestinais, lactentes a partir dos 6 meses podem tomar uma infusão com a substância medicinal (flor) fragmentada (0.5 a 1g – 2 a 4 vezes ao dia). Descreve depois numerosos extratos líquidos para esta mesma ação, que podem ser administrados uns a partir dos 6 anos e outros a partir dos 12 anos^{46 49}.

2.2.2 - *Foeniculi dulcis fructus* / *Foeniculi amari fructus*

Proveniência e Distribuição

Foeniculum vulgare Miller subsp. *vulgare* var *dulcis* Thellung ou funcho-doce é nativo de terrenos baldios e bermas de caminhos no sul da região mediterrânica. É também cultivado um pouco por todo o Mundo, tratando-se de uma planta perene e ramificada. *Foeniculum vulgare* Miller subsp. *vulgare* var *vulgare* amplamente denominado funcho-amargo é espontâneo no norte e centro de Portugal³.

Principais constituintes

F. vulgare apresenta duas subespécies que são o funcho amargo e o funcho doce. O fruto de funcho doce é usado preferencialmente por possuir uma maior percentagem de anetol e uma menor de fenchona, conhecida por ser uma cetona tóxica³. É constituído principalmente por fitoesteróis e óleo essencial (2.5 a 3%) – 80% de trans- anetol, estragol (10%), α -pineno e fenchona (7.5%). O funcho amargo apresenta também fitoesteróis e óleo essencial (2 a 6%) com uma menor percentagem de trans-anetol (60%) e uma maior percentagem de fenchona (15%) bem como estragol (6%) e α -pineno⁵⁰.

Possível mecanismo de ação e respostas farmacológicas

Uma vez que as cólicas infantis podem dever-se a espasmos nos músculos lisos do intestino a ação espasmolítica do *F. vulgare* poderá desempenhar um papel importante. Extratos alcoólicos do fruto do funcho demonstraram o seu efeito relaxante na musculatura lisa de diferentes órgãos (traqueia, íleo, útero) ao antagonizarem as contrações destes, induzidas por certos agentes. Num estudo *in vitro*, foi avaliado o efeito antiespasmódico de algumas plantas medicinais das quais fazia parte o *F. vulgare*. Foi assim preparado um extrato etanólico (31% (m/m)) de *F. vulgare* para ser avaliado o seu efeito no íleo de porquinho-da-índia, utilizando como indutores da contração a acetilcolina e a histamina. Pedacos de íleo foram assim colocados em tubos com solução Krebs-Henseleit e os extractos da planta, tendo depois sido adicionada acetilcolina ou histamina. Nos resultados obtidos na indução da contração por acetilcolina e, embora os extratos de 2.5mg/l e 10mg/l de *F. vulgare* tenham desviado para a direita a curva dose-resposta e aumentado a dose efetiva média, os resultados não atingiram valores estatísticos significativos. Na indução da contração protagonizada pela histamina, o extracto de 2.5mg/l de *F. vulgare* promoveu uma mudança significativa da curva dose resposta para a direita aumentando a dose média efetiva. O mecanismo de ação não se encontra totalmente esclarecido supondo-se que o conteúdo do óleo essencial tenha influência⁵¹. Mais recentemente, estudos realizados tiveram em vista preparações com mais do que uma planta para além do *F. vulgare* (*Andrographis paniculata*, *Cassia fistula* e *Cuminum cyminum*) e, embora os resultados não devam ser extrapolados pois o efeito sinérgico das outras plantas deva ser considerado, esta formulação demonstrou um efeito antiespasmódico que pode ser atribuído a uma atividade atropina-like⁵².

Dados clínicos

Foi conduzido um ensaio aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, para avaliar a eficácia de uma emulsão de óleo essencial de semente de funcho no tratamento das cólicas infantis. Os resultados foram interpretados de acordo com os critérios de Wessel que sugere que quando um recém-nascido ou lactente chora durante 3 ou mais horas, durante 3 dias/ semana (em casos mais severos pode ocorrer durante 3 semanas) pode padecer de cólicas. Assim, 125 pacientes com idades compreendidas entre as 2 e as 12 semanas foram alocados em 2 grupos. O grupo de tratamento recebeu uma emulsão o/a com 0.1% de óleo de semente de funcho e 0.4% de polissorbato-80 e o grupo de controlo recebeu um placebo. Os pais foram instruídos para administrarem nos pacientes entre 5 a 20ml da emulsão, oralmente antes das refeições e quando se desencadeasse um episódio de cólicas, registando num diário os dados necessários para realizar as conclusões

do estudo. O estudo teve a duração de 7 dias, seguindo-se mais 7 de *follow-up*. Demonstrou-se assim, de acordo com o critério de Wessel, a eliminação das cólicas em 65% dos pacientes do grupo de tratamento, uma melhoria significativa face aos 23.7% do grupo de controlo⁴⁵.

Efeitos indesejáveis e contra-indicações

Foram reportadas casos de reações alérgicas que afetaram as vias respiratórias e a pele, tendo ocorrido raramente⁵⁰. Durante a realização de ensaios clínicos, o aqui reportado anteriormente incluído, não resultaram em efeitos adversos à exceção do levado a cabo por Savino *et al.* (2005) que referiu terem ocorrido vômitos, sonolência e obstipação, não sendo no entanto significativos quando comparado com o grupo de controlo⁴³. Contudo, este estudo foi realizado com uma combinação de várias plantas, não se podendo inferir sobre o *F. vulgare* isoladamente. Numa outra perspetiva, a monografia de uso tradicional elaborada pelo HPMC refere que o óleo essencial apenas deve ser administrado a quem tenha mais de 18 anos, a infusão (a partir dos frutos secos ou da substância fragmentada) e a substância em pó não deve ser utilizada por crianças com menos de 4 anos. Devido a não existirem estudos em período de amamentação, o seu uso não está recomendado e, a sua utilização é contra-indicada a quem possua hipersensibilidade à substância ativa, plantas da mesma família ou ao anetol^{50 53}.

Considerações finais

A utilização de *F. vulgare* pode ser definida como segura, respeitando as doses terapêuticas indicadas e tendo em atenção às concentrações dos seus constituintes que podem ser responsáveis por efeitos adversos: trans-anetol, estragol (deve ser minimizado o contato entre este e grupos de risco) e fenchona, embora haja necessidade da realização de estudos epidemiológicos. De acordo com os ensaios clínicos realizados (embora os resultados sejam preliminares) e com o forte suporte dado por estudos não clínicos, que provaram um efeito relaxante, *F. vulgare* apresenta reconhecida eficácia no tratamento das cólicas infantis nos recém nascidos e lactentes, não tendo sido vislumbrados efeitos adversos, nas concentrações utilizadas, nestas faixas etárias. Em alguns países europeus a infusão obtida dos frutos fragmentados é comercializada com a indicação de tratamento de cólicas infantis, seguindo o regime posológico. *F. vulgare* é utilizado por um largo período de tempo sem ocorrer nenhum efeito adverso sério que tenha sido documentado^{50 53}.

2.2.3 - *Saccharomyces cerevisiae* CBS 5926

História

Descoberto nos anos 20 do passado século pelo cientista francês Henri Boulard aquando da sua presença na Indochina. No tempo que aí passou, verificou que as pessoas que bebiam uma bebida fermentada obtida dos frutos da *Litchi chinensis* e do mangostão apresentavam melhorias no que à diarreia dizia respeito. Tudo isto levou Boulard ao isolamento de uma estirpe chamada *Saccharomyces boulardii*, obtida através dos frutos da líchia e mangostão²⁵⁴.

Possíveis mecanismos de ação e respostas farmacológicas

Os organismos probióticos não podem ser patogénicos para o ser humano e tem de conseguir resistir às condições adversas do tubo digestivo por forma a exercerem a sua ação no trato intestinal (colonização e interferência no crescimento dos organismos patogénicos)⁵⁵. Existem inúmeros estudos a comprovar a eficácia do *Saccharomyces boulardii* (vantagem de ser resistente a agentes antibacterianos⁵⁵) na diminuição da duração da diarreia aguda assim como da diarreia associada a antibióticos. Para obter estes resultados, o *Saccharomyces boulardii* recorre às suas ações antimicrobiana e imunomoduladora entre outras. Um dos possíveis mecanismos para a sua ação antimicrobiana é a ligação irreversível das bactérias à superfície da levedura impedindo assim a ligação do agente patogénico à superfície intestinal facilitando a eliminação desta⁵⁴. Tasteyre *et al.* (2002) demonstrou que a aderência de *Clostridium difficile* às mucosas intestinais é inibida graças à atividade proteolítica e ao impedimento estérico exibido pelo *S. boulardii*⁵⁶. A atividade imunomoduladora é também atribuída à *S. boulardii*. Ficou demonstrado que para além de aumentar a secreção de imunoglobulina A pode também interagir com as células dendríticas da mucosa. As células dendríticas possuem a capacidade de discriminar eventuais microrganismos habitualmente presentes na flora intestinal, de potenciais agentes patogénicos, podendo desencadear uma resposta imune ou tolerar a presença de um microrganismo comensal⁵⁴. Um outro ponto a favor do *S. boulardii* é a sua capacidade de poder inibir fatores de virulência como acontece no caso da *Salmonella enterica* que vê a sua mobilidade reduzida na presença desta levedura⁵⁴⁵⁷. Para além disto, *S. boulardii* inativa toxinas produzidas por bactérias com atividade demonstrada por exemplo na desfosforilação e inativação parcial que exerce na endotoxina (LPS) da *Escherichia coli*⁵⁴.

Dados clínicos

Num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo foram incluídos lactentes (6-48 meses) de ambos os sexos com diarreia aguda nas últimas 72 horas (diminuição da consistência das fezes e 3 ou mais evacuações por dia). O ponto final do ensaio seria a cura da diarreia, considerada quando a frequência das evacuações fosse inferior a 3 vezes por dia ou a consistência das fezes melhorasse durante pelo menos 24 horas. Foram divididos em 2 grupos: um tratado com cápsulas contendo 200mg do liofilizado de *S.bouardii* e outro onde era administrado placebo, ambos a cada 12 horas. Devido ao facto da diarreia se dever a múltiplos organismos patogénicos as crianças foram também subdivididas em dois grupos: um em que o agente responsável era o *Rotavirus* e outro onde não era. Os resultados demonstraram que no 2º dia após o início do estudo a frequência de pacientes com diarreia era inferior no grupo de *S.bouardii* que no grupo de placebo mantendo-se assim também no 3º dia. Os efeitos benéficos do tratamento com o probiótico foram mais evidentes em pacientes com diarreia desencadeada pelo *Rotavirus* (29.2 % dos pacientes permaneceram com diarreia 3 dias depois do início da intervenção) do que no grupo que não era infetado por este vírus (41.2% dos pacientes) – diferença não significativa. Concluíram assim que *S bouardii* promovia uma diminuição da duração da diarreia sugerindo a sua utilização como tratamento adjuvante na diarreia aguda⁵⁸.

Efeitos indesejáveis e contra-indicações

No decorrer do ensaio supra referido, não ocorreram efeitos adversos que requeressem a descontinuação das intervenções. Trata-se de um bom indício visto que o estudo foi conduzido em lactentes, uma população muito especial⁵⁸. Apesar de não terem existido efeitos adversos em qualquer ensaio clínico com *S. bouardii*, estes não costumam considerar crianças malnutridas ou imunodeprimidas^{55 59}. Existem, no entanto, alguns casos raros de gases intestinais, reações alérgicas e fungémias (é necessário ter em atenção crianças que utilizem cateter venoso central) associadas à toma de *S. bouardii*. No geral, apresenta elevada segurança sendo requerido cuidados especiais a quem tenha fatores de risco para o desenvolvimento de fungémias⁵⁹. A sua toma durante o período de amamentação não está recomendada.

Considerações finais

Apesar de existirem inúmeras evidências que a utilização de *S. bouardii* para o tratamento adjuvante da diarreia aguda em crianças é de facto bastante benéfica, são ainda necessários mais estudos para definir qual a melhor dosagem a utilizar⁵⁵. Embora não exista bibliografia referente a qual a idade em que se pode iniciar a toma de *S. bouardii*, o fato de

existirem estudos em lactentes (6 meses) nos quais não ocorreram efeitos adversos, possibilita uma boa base para determinar a segurança no caso desta população especial.

2.3 – Insônia e distúrbios de sono

A insônia na população pediátrica foi definida como uma contínua dificuldade primeiramente em adormecer e depois em manter um sono de qualidade. Como se trata de uma população especial, nos primeiros anos, as insônias são reportadas pelos seus cuidadores tornando um pouco difícil uma definição mais segura. Nestes primeiros tempos, o lactente ou criança, apresenta dificuldade em adormecer, quer seja no início quer quando desperta durante a noite, quando o seu cuidador não está presente. Até aos primeiros cinco anos, as queixas mais frequentes são de dificuldade em adormecer e de despertares noturnos que podem ser seguidos de problemas respiratórios. Na idade pré-escolar, os distúrbios relacionam-se sobretudo com uma deficiente rotina de sono ao passo que, na adolescência, o excesso de movimentos durante o sono e problemas circadianos são as principais causas. Os distúrbios do sono, para além dos fatores inerentes a cada subpopulação pediátrica, podem ser causados por outros de diferentes etiologias: psiquiátricos como a depressão, ambientais ou médicos. Evidentemente, este problema resulta em consequências negativas como hiperatividade, irritabilidade, fraca concentração ou impulsividade. Como acontece no tratamento de outras patologias, no caso da insônia, muitas vezes são prescritos medicamentos que não apresentam eficácia e segurança comprovadas para a administração em idade pediátrica, criando assim um potencial risco para estes. Duas das principais terapêuticas não farmacológicas passam pela criação de uma rotina de sono robusta e por terapia comportamental^{60 61}. A fitoterapia pode também exercer um papel fulcral, conhecendo-se inúmeras plantas com atividade reconhecida tradicionalmente para exercerem um auxílio perante este problema como a *Passiflorae herba* que será abordada seguidamente.

2.3.1 - Passiflorae herba

Proveniência e Distribuição

A *Passiflora incarnata* L. é uma trepadeira arbustiva espontânea na América tropical (desde o sul dos Estados Unidos da América até ao Brasil). Graças às suas reconhecidas ações encontra-se disseminada por todo o globo sendo cultivada, por exemplo, na região mediterrânica e na Índia³.

Principais constituintes

Flavonóides, com especial relevo para chaftósido, isovitexina, orientina e vitexina; vestígios de óleo essencial e de alcalóides β -carbolina; fitoesteróis e derivados da cumarina

também estão presentes; A existência de um derivado de uma benzoflavona tri-substituída, responsável pela atividade ansiolítica, é remota visto que este composto não foi isolado com sucesso em plantas de diferentes proveniências. Os constituintes responsáveis pela ação ansiolítica não foram ainda convenientemente identificados, suspeitando-se de um contributo dado pela fração dos flavonóides e de um possível mecanismo sinérgico⁶².

Possível mecanismo de ação e resposta farmacológica

A atividade ansiolítica inerente à *Passiflora*, levou a que esta tenha sido bastantes vezes utilizada com o objetivo de atenuar os distúrbios no sono. Embora o mecanismo de ação ainda não esteja totalmente revelado, é plausível que a atividade ansiolítica seja desenvolvida através de uma interferência com o recetor GABA_A. Assim, num estudo *in vitro* foi avaliada a ação de um extrato seco de *P. incarnata* nos referidos recetores bem como na libertação do GABA, na sua transaminase e na captação deste neurotransmissor. Primeiramente, o extrato seco revelou uma capacidade de inibir o [³H]-SR95531 (conhecido inibidor do recetor GABA_A), ao competir com a ligação deste. Os autores salientaram que o mecanismo de ação pode passar por uma ligação dos constituintes do extrato no sítio onde se ligaria o neurotransmissor GABA. A possibilidade do extrato seco de *P. incarnata* se ligar ao recetor GABA_A no sítio onde se costumam ligar as benzodiazepinas e o etanol foi averiguada e posteriormente descartada graças aos resultados obtidos. Apesar da *P. incarnata*, aparentemente não exercer qualquer função ao nível da libertação de GABA na fenda sináptica ou de não evitar a sua degradação pela transaminase, o extrato demonstrou uma inibição da captação do neurotransmissor da fenda sináptica. Esta atividade permite um maior período de tempo em que o GABA pode exercer a sua função inibitória⁶³.

Dados clínicos

Os ensaios clínicos realizados com o intuito de avaliar a eficácia da *P. incarnata* apresentam inúmeras incongruências. Num ensaio clínico realizado por Ngang *et al.* (2011) ficou demonstrado que uma infusão de folhas, sementes, flores e caules secos melhorava a qualidade do sono dos pacientes em estudo, não interferindo em outros aspetos como a duração deste ou os despertares noturnos. Alguns dos problemas pendentes com este estudo foram: o placebo utilizado, que consistia numa infusão *Petroselinum crispum*, não entra nas especificações da comunidade científica para este efeito, o pequeno número de pacientes envolvidos, problemas de som no laboratório onde os envolvidos pernoveram, entre outros. Num outro ensaio conduzido com o objetivo de avaliar a ação sedativa da *P. incarnata* em comparação com o diazepam e com um grupo placebo esta não provou melhorias

significativas na eletroencefalografia realizada face ao grupo placebo. O reduzido número de intervenientes foi também reportado como um problema relativo a este ensaio^{62 64}.

Efeitos indesejáveis e contraindicações

Existem casos reportados de vómitos e náuseas não tendo sido, no entanto, possível estabelecer uma relação com a *P. incarnata*. Esta planta encontra-se contraindicada a quem possua hipersensibilidade à substância ativa. Devido à falta de dados, a sua utilização durante o período de amamentação não se encontra recomendada^{62 65}.

Considerações finais

Apesar da fraca qualidade dos ensaios clínicos, os testes realizados *in vitro* e *in vivo* bem como o longo período de tempo em que *P. incarnata* é utilizada como auxiliar do sono permitem concluir que apresenta eficácia nesta indicação terapêutica. O facto de, no decorrer do seu uso, não terem existido evidências de que *P. incarnata* poderia ser prejudicial (usada na posologia correta) permite concluir sobre um bom perfil de segurança da mesma. O seu uso não é recomendado a menores de 12 anos, devido à inexistência de dados relevantes nesta população. O HPMC incluiu na monografia de uso tradicional referente à *Passiflora incarnata* 6 extratos líquidos, para além da infusão com a parte da planta fragmentada e da planta em pó, que podem ser utilizados a partir dos 12 anos^{62 65}.

3 – Produtos comercializados em Portugal

A título de exemplo, apresentam-se alguns produtos de saúde comercializados em Portugal que integram as plantas anteriormente abordadas na sua composição. O tomilho encontra-se em alguns produtos nomeadamente nos MTBP Bronchodual[®] (solução oral), Bronchodual Next[®] (pastilhas) e Bronchodual[®] pastilhas. Todos eles apresentam uma combinação entre o extrato seco de tomilho e um extrato líquido de raiz de alteia, excetuando o Bronchodual[®] pastilhas que só apresenta o tomilho como substância ativa. Bronchodual[®] (solução oral) pode ser utilizado em crianças a partir dos 4 anos e as outras duas formulações a partir dos 6. As suas indicações terapêuticas são fundamentalmente para promover a expectoração do muco viscoso e aliviar a tosse associada à constipação^{66 67 68}. Um extrato líquido de tomilho está incluído no Pulmocap Thymus[®], outro MTBP, e pode ser utilizado por crianças com idade superior a 4 anos. A sua indicação terapêutica é de aliviar a tosse produtiva associada às constipações⁶⁹. Por fim, importa referir o dispositivo médico Muconatural[®] que apresenta uma fração flavonóide derivada do tomilho na sua constituição e pode ser administrado em lactentes com idade superior a 1 ano. Este produto é indicado para os dois tipos de tosse (seca e produtiva)⁷⁰. Existem duas formulações (comprimidos

revestidos por película e gotas orais) de um MTBP com o nome de Kaloba[®] que incluem extratos da raiz de *P. sidoides* (EPs 7630) disponíveis para crianças com idades superior a 6 anos. Estes produtos são destinados ao alívio dos sintomas das constipações^{71 72}. Estão disponíveis no mercado inúmeros suplementos alimentares com *Echinacea purpurea* como o Advancis Vitamina C + Equinácea[®] e o VitaCê[®]. O primeiro é uma combinação com vitamina C e um extrato seco de *Echinacea purpurea* (sem especificar a parte utilizada) e o segundo apresenta um extrato seco de *Echinacea purpurea* em conjunto com zinco e vitamina C, estando os dois produtos disponíveis para adolescentes a partir dos 12 anos^{73 74}. Em relação ao própolis existem inúmeros suplementos alimentares, a maior parte em associação com outros componentes como o VitaCê Infantil[®] (geleia real, fruto-oligossacarídeos FOS, lecitina de soja, aveia, própolis, vitamina C e zinco) e o Absorvit Geleia Real[®] (geleia real, vitamina C, própolis e FOS) sendo que o primeiro pode ser utilizado por crianças com mais de 4 anos e o segundo com mais de 3^{75 76}. Tanto os produtos contendo *Echinacea purpurea* como os que contêm própolis estão indicados para o reforço o sistema imunitário e fortalecimento das defesas do organismo. No que diz respeito ao aparelho digestivo, importante primeiramente referir uma combinação de extratos solúveis de funcho e camomila (Nutriben Alivit Gases[®])⁷⁷ e o Colimil Baby[®] (extrato de camomila e erva-cidreira)⁷⁸ para o tratamento de cólicas, flatulência e regulação da motilidade intestinal. Ambos os produtos podem ser utilizados em lactentes com idade superior a 6 meses. A infusão Tilman Camomila[®] ⁷⁹ é também uma opção válida para crianças a partir dos 3 anos que apresentem distúrbios gastrointestinais como a diarreia. A infusão de funcho da Blédina[®] (3% extrato de plantas incluindo o funcho e o seu óleo essencial)⁸⁰ representa uma solução para as cólicas e pode ser usado a partir dos 6 meses. *Saccharomyces boulardii* está presente no UL-250[®] (pó em saquetas e cápsulas) tendo a indicação de terapia adjuvante no tratamento dos sintomas da diarreia, podendo o pó ser administrado a lactentes com mais de 3 meses e as cápsulas para crianças com idade superior a 6 anos^{81 82}. No que diz respeito aos distúrbios do sono existe uma panóplia de produtos com *Passiflora incarnata* como substância ativa. O Advancis Passival Infantil[®] apresenta na sua constituição *Passiflora incarnata* (flores e folhas), para além de outras plantas, e pode ser utilizado em crianças a partir dos 3 anos, que apresentem dificuldades em adormecer. Um outro suplemento alimentar, Advancis Passival Relax[®], contendo *Passiflora incarnata* (flores e folhas) em combinação com outras plantas, está disponível nas farmácias para melhorar a qualidade do sono (a partir dos 12 anos)^{83 84}.

4 – Considerações finais

À luz do que foi descrito, é necessário realizar uma análise comparativa dos produtos comercializados com as recomendações do HPMC. Neste âmbito existem algumas não conformidades com as recomendações: o extrato seco utilizado no Bronchodual[®] não está recomendado em crianças com menos de 12 anos sendo que, o produto sugere a utilização a partir dos 4 anos; a infusão de funcho está recomendada para crianças com idade superior a 4 anos, existindo no entanto produtos com funcho e o seu óleo essencial disponíveis para lactentes a partir dos 6 meses; em relação à *Passiflora incarnata*, que tem a sua utilização recomendada a partir dos 12 anos, faz parte de um suplemento alimentar que preconiza a sua utilização a partir dos 3 anos. Para além de tudo isto, e principalmente nos suplementos alimentares, não são descritos muitas das vezes o método de extração, as partes das plantas utilizadas ou, como no caso do própolis, não é descrito qual é o tipo usado.

O presente trabalho demonstrou que existem plantas e outros produtos naturais que possuem eficácia e segurança para o tratamento de patologias a nível pediátrico, nomeadamente nas áreas respiratórias, gastrointestinais e nos distúrbios do sono. Apesar de tudo isto, e havendo a necessidade de mais estudos que elucidem os principais constituintes ou os mecanismos de ação, é necessário consciencializar os pais para a administração segura destes produtos na população pediátrica. O farmacêutico tem, por sua vez, um papel importante e deve sempre utilizar os seus conhecimentos por forma a garantir que as necessidades desta população sejam atendidas. O aconselhamento farmacêutico, com respeito a posologia, advertências, eficácia e segurança da terapêutica, deve ser a principal base para a utilização de plantas e produtos de origem natural numa população tão característica como a pediátrica.

5 – Referências Bibliográficas – Parte I I I

- 1 – HEINRICH, M. “Phytoterapy – Medicine” *Encyclopædia Britannica*, 2016 [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.britannica.com/topic/phytotherapy>
- 2 – PROENÇA DA CUNHA, A., TEIXEIRA, F., SILVA, A., ROQUE, O. - *Plantas na Terapêutica Farmacologia e Ensaios Clínicos*, 2nd ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. ISBN 978-972-31-1224-5
- 3 – PROENÇA DA CUNHA, A., SILVA, A., ROQUE, O. - *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*, 3rd ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2009. ISBN 978-972-31-1010-4
- 4 – INFARMED – “Decreto-Lei nº 176/2006, 30 de Agosto de 2006 - Estatuto do Medicamento” [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/circulares/035-e_dl_176_2006_9alt.pdf
- 5 – EUDRALEX – Diretiva 2004/24/CE, de 31 de Março de 2004 do Parlamento Europeu [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_pt.pdf
- 6 – MARTINS, J. – Medicamentos à base de plantas: contributo para o aproveitamento dos recursos naturais nacionais – Artigo de revisão. *Rev. Port. Farmacoter.* 5 (2013) 22-38
- 7 – CEIC – Diretiva 2001/83/CE, de 6 de Novembro de 2001 do Parlamento Europeu e do Conselho [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
- 8 – FARLEX PARTNER MEDICAL DICTIONARY: pediatrics. (n.d.) *Farlex Partner Medical Dictionary*. (2012). [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/pediatrics>
- 9 – SHANGERA, N., CHAN, Y., KHAKI, F., PLANNER, C., LEE, K., CRANSWICK, E., WONG, C. - Interventions of Hospital Pharmacists in Improving Drug Therapy in Children. *Drug Safety*, 29 (2006) 1031-1047.
- 10 – FÀBREGA, C., POZAS, M. – La Unión Europea en favor de los niños. *Farm. Hosp.* 30 (2006) 209-210.
- 11 – INFARMED – “Medicamentos pediátricos” [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_

p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2F&_101_assetEntryId=1485443&_101_type=content&_101_urlTitle=medicamentos-pediatricos&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_cur%3D2%26_3_keywords%3Dsuplementos%2Bali mentares%26_3_advancedSearch%3Dfalse%26_3_groupId%3D15786%26_3_delta%3D20%26_3_resetCur%3Dfalse%26_3_andOperator%3Dtrue%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch

- 12 – EMA – European Medicines Agency – “Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population - NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION” [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
- 13 – ICH – “Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population” de 20 de Julho de 2000 [acedido em 20 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
- 14 – WEGENER, T. – Herbal medicinal products in the paediatric population-status quo and perspectives. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 163:3-4 (2013) 46-51.
- 15 – MARTINS, S.; MOURA, M.; NEVES, A.; TRINDADE, J. – Tosse em pediatria. *Rev. Port. Pneumol.* XIV:4 (2008) 517-526.
- 16 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Thymus vulgaris L., vulgaris zygis L., herba* de 12 de Novembro de 2013 EMA/HMPC/342334/2013 [acedido em 21 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/06/WC500167810.pdf
- 17 – WIENKÖTTER, N.; BEGROW, F.; KINZINGER, U.; SCHIERSTED, D.; VERSPOHL, J. – The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med.* 73 (2007) 629-635.
- 18 – ENGELBERTZ, T., KINZINGER, U., SCHIERSTEDT, D., VERSPOHL, E. - Thyme extract, but not thymol, inhibits endothelin-induced contractions of isolated rat trachea. *Planta Med.* 74 (2008) 1436-1440.

- 19 – BEGROW, J., ENGELBERTZ, B., FEISTEL, B., LEHNFELD, R., VERSOPHL, E. - Impact of Thymol in thyme extracts on their antispasmodic action and ciliary clearance. *Planta Med.* 76 (2010) 311-318.
- 20 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community herbal monograph on *Thymus vulgaris L., vulgaris zygis L., herba* de 12 de Novembro de 2013 EMA/HMPC/342332/2013 [acedido em 21 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2014/06/WC500167812.pdf
- 21 – SANBI – South African National Biodiversity Institute - *Pelargonium reniforme* [acedido em 22 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://pza.sanbi.org/pelargonium-reniforme>
- 22 – SANBI – South African National Biodiversity Institute - *Pelargonium sidoides* [acedido em 22 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://pza.sanbi.org/pelargonium-sidoides>
- 23 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix* de 20 de Novembro de 2012 EMA/HMPC/560962/2010 [acedido em 22 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2013/02/WC500138812.pdf
- 24 – KOLODZIEJ, H., KAYSER, O., RADTKE, O., KIDERLEN, A., KOCH, E. – Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 10 (2003) 18-24.
- 25 – BAO, Y., GAO, Y., KOCH, E., PAN, X., JIN, Y., CUI, X. – Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs[®] 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine* 22 (2015) 504-509.
- 26 – KOLODZIEJ, H., KIDERLEN, A. – In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs[®] 7630. *Phytomedicine* 14 (2007) 18-26.
- 27 – LIZOGUB, V., RILEY, D., HEGER, M. – Efficacy of a *Pelargonium Sidoides* Preparation in Patients With the Common Cold: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Explore* 3:6 (2007) 573-584.
- 28 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community herbal monograph on *Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix* de 20 de Novembro de

- 2012 EMA/HMPC/342332/2013 [acedido em 23 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2013/02/WC500138439.pdf
- 29 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens de 24 de Novembro de 2014 EMA/HMPC/557979/2013 [acedido em 3 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2015/04/WC500185435.pdf
- 30 – MANAYI, A., VAZIRIAN, M., SAEIDNIA, S. – *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Phcog Rev* 9 (2015) 63-72.
- 31 – GOEL, V., CHANG, C., SLAMA, J., BARTON, R., BAUER, R., GAHLER, R., BASU, T. – Alkylamides of *Echinacea purpurea* stimulate alveolar macrophage function in normal rats. *International Immunopharmacology* 2 (2002) 381-387.
- 32 – LUETTIG, B., STEINMÜLLER, C., GIFFORD, G., WAGNER, H., LOHMANN-MATTHES, M. – Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea*. *J. Natl. Cancer Inst.* 81 (1989) 669-675.
- 33 – WEBER, W., TAYLOR, J., STOEP, A., WEISS, N., STANDISH, L., CALABRESE, C. - *Echinacea purpurea* for prevention of upper respiratory tract infections in children. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 11:6 (2005) 1021-1026.
- 34 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community Herbal monograph on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens de 24 de Novembro de 2014 EMA/HMPC/48704/2014 Corr¹ [acedido em 3 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2015/04/WC500185437.pdf
- 35 – ZABAIYOU, N., FOUACHE, A., TROUSSON, A., BARON, S., ZELLAGUI, A., LAHOUEL, M., LOBACCARO, J. - Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem. Phys. Lipids* (2017).
- 36 – CHAN, G., CHEUNG, K., SZE, D. – The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 44 (2013) 262-273.
- 37 – BÚFALO, M., BORDON-GRACIANI, A., CONTI, B., GOLIM, M., SFORCIN, J. - The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 66 (2014) 1497-1504.

- 38 – COHEN, H., VARSANO, I., KAHAN, E., SARRELL, E., UZIEL, Y. - Effectiveness of an Herbal Preparation Containing Echinacea, Propolis, and Vitamin C in Preventing Respiratory Tract Infections in Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158 (2004) 217-221.
- 39 – GIUSTI, F., MIGLIETTA, R., PEPE, P., SEIDENARI, S. - Sensitization to propolis in 1255 children undergoing patch testing. *Contact Dermatitis* 51 (2004) 255-258.
- 40 – MENNITI-IPPOLITO, F., MAZZANTI, G., VITALONE, A., FIRENZOULI, F., SANTUCCIO, C. - Surveillance of Suspected Adverse Reactions to Natural Health Products The Case of Propolis. *Drug Safety* 31 (2008) 419-423.
- 41 – WHO – Diarrhoeal disease, de Maio de 2017 [acedido em 24 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
- 42 – FEIZIZADEH, S., SALEHI-ABARGOUEI, A., AKBARI, V. - Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea. *Pediatrics* (Junho de 2014) [acedido em 24 de agosto de 2017] Disponível na Internet: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2014/06/17/peds.2013-3950>
- 43 – ANHEYER, D., FRAWLEY, J., KOCH, A., LAUCHE, R., LANGHORST, J., DOBOS, G. - Herbal Medicines for Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Pediatrics* 139 (2017) e20170062.
- 44 – ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – MENDES, A. – Ficha técnica do CIM – Cólica Infantil. *ROF* 111 Abr/Jun 2014 [acedido em 24 de agosto de 2017] Disponível na Internet: http://site.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc8445.pdf
- 45 – ALEXANDROVICH, I., RAKOVITSKAYA, O., KOLMO, E., SIDOROVA, T., SHUSHUNOV, S., - The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Alternative Therapies* 9 (2003) 58-61.
- 46 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum de 7 de Julho de 2015 EMA/HMPC/55837/2011 [acedido em 26 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2016/04/WC500204296.pdf
- 47 – MASCHI, O., CERO, E., GALLI, G., CARUSO, D., BOSISIO, E., DELL'AGLI, M., - Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *J. Agric. Food Chem.* 56 (2008) 5015-5020.

- 48 – BECKER, B., KUHN, U., HARDEWIG-BUDNY, B., - Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectin-chamomile extract in children with unspecified diarrhea. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 56 (2006) 387-393.
- 49 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community Herbal monograph on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum de 7 de Julho de 2015 EMA/HMPC/55843/2011 [acedido em 26 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Herbal_monograph/2016/04/WC500204299.pdf
- 50 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Foeniculum Vulgare Miller* de 21 de Fevereiro de 2008 EMEA/HMPC/137426/2006 [acedido em 25 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018463.pdf
- 51 – FORSTER, H., NIKLAS, H., LUTZ, S., - Antiespasmotic Effects of Some Medicinal Plants. *Planta medica* 40 (1980) 309-319.
- 52 – KUMAR, D., GANGULY, K., HEGDE, H., PATIL, P., KHOLKUTE, S. – Spasmolytic effect of traditional herbal formulation on guinea pig ileum. *J. Ayurveda Integr. Med.* 6 (2015) 194-197.
- 53 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community herbal monograph on *Foeniculum Vulgare Miller* de 6 de Agosto de 2007 EMEA/HMPC/263293/2006 Corr. [acedido em 25 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500018540.pdf
- 54 – ŁUKASZEWICZ, M. – *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* – Probiotic Yeast. In: RIGOBELLO, E. *Probiotics*. InTech, 3 de Outubro de 2012. ISBN 978-953-51-0776-7, 385-398.
- 55 – MOMBELLI, B., GISMONDO, M., - The use of probiotics in medical practice. *International Journal of Antimicrobial Agents* 16 (2000) 531-536.
- 56 – TASTEYRE, A., BARC, M., KARJALAINEN, T., BOURLIOUX, P., COLLIGN, A., - Inhibition of in vitro cell adherence of *Clostridium difficile* by *Saccharomyces boulardii*. *Microbial Pathogenesis* 32 (2002) 219-225.
- 57 – PONTIER-BRES, R., PRODON, F., MUNRO, P., RAMPAL, P., LEMICHEZ, E., PEYRON, J., CZERUCKA, D. – Modification of *Salmonella Typhimurium* Motility by the Probiotic Yeast Strain *Saccharomyces Boulardii*. *PloS one* 7 (2012) e33796.

- 58 – CORRÊA, N., PENNA, F., LIMA, F., NICOLI, J., FILHO, L. - Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *JPGN* 53 (2011) 497-501.
- 59 – KELESIDIS, T., POTHOUKAKIS, C., - Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther. Adv. Gastroenterol* 5 (2012) 111-125.
- 60 – MINDELL, J., EMSLIE, G., BLUMER, J., GENEL, M., GLAZE, D., IVANENKO, A., JOHNSON, K., ROSEN, C., STEINBERG, F., ROTH, T., BANAS, B. - Pharmacologic Management of Insomnia in Children and Adolescents: Consensus Statement. *Pediatrics* 117:6 (2006) e1223–e1232.
- 61 – NUNES, M., BRUNI, O. - Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J. Pediatr. (Rio J.)* 91 (2015) S26-S35.
- 62 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Assessment Report on *Passiflora incarnata* L., herba de 25 de Março de 2014 EMA/HMPC/669738/2013 [acedido em 30 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2014/06/WC500168964.pdf
- 63 – APPEL, K., ROSE, T., FIEBICH, B., KAMMLER, T., HOFFMANN, C., WEISS, G. – Modulation of the γ -Aminobutyric Acid (GABA) System by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res.* 25 (2011) 838-843.
- 64 – MIRODDI, M., CALAPAI, G., NAVARRA, M., MINCIULLO, P., GANGEMI, S., - *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology* 150 (2013) 791-804.
- 65 – EMA – European Medicines Agency – HPMC Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba de 25 de Março de 2014 EMA/HMPC/669740/2013 [acedido em 30 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2014/06/WC500168966.pdf
- 66 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Bronchodual® Solução Oral [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587282&tipo_doc=fi
- 67 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Bronchodual® Next [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=605642&tipo_doc=fi
- 68 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Bronchodual® Pastilhas [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587281&tipo_doc=fi

- 69 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Pulmocap Thymus® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=584841&tipo_doc=fi
- 70 – MUCONATURAL – O que é o Muconatural/Modo de utilização/ Como Funciona. [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://muconatural.pt/muconatural/>
- 71 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Kaloba comprimidos revestidos por película® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56649&tipo_doc=fi
- 72 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo Kaloba gotas orais, solução® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56650&tipo_doc=fi
- 73 – ADVANCIS – ADVANCIS VITAMINA C + EQUINÁCEA® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.advancispharma.com/pt/sistema-respiratorio-imunitario/advancis-vitamina-c-equinacea/>
- 74 – VITACE – Vitacê® Comprimidos (Vitamina C+Zinco+Equinácea) [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.vitace.pt/vitace/vitace-comprimidos/>
- 75 – VITACE – Vitacê® Infantil [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.vitace.pt/vitace/vitace-infantil/>
- 76 – ABSORVIT – ABSORVIT GELEIA REAL® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.absorvit.com/nutrientes-essenciais/absorvit-geleia-real/>
- 77 – NUTRIBÉN – NUTRIBÉN ALIVIT GASES® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://nutriben.pt/produto/alivit-gases/>
- 78 – HUMANA – COLIMIL BABY® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://humana.pt/produto/colimil-baby/>
- 79 – TILMAN – BIOLYS CAMOMILLE® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://www.tilman.be/fr/catalogue/biolys_camomille_fr
- 80 – BLÉDINA – CHÁ DE FUNCHO® [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <https://bledina.pt/gama/lanche/cha-de-funcho>
- 81 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo UL250® pó para suspensão oral [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8814&tipo_doc=fi

- 82 – INFARMED, I.P. – Folheto Informativo UL250[®] cápsulas [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=fi
- 83 – ADVANCIS – ADVANCIS PASSIVAL INFANTIL[®] [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.advancispharma.com/pt/sono-ansiedade-stress/advancis-passival-infantil/>
- 84 – ADVANCIS – ADVANCIS PASSIVAL RELAX[®] [acedido a 9 de setembro de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.advancispharma.com/pt/sono-ansiedade-stress/advancis-passival-relax/>