



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Diana Oliveira Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais no Alívio da Depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Dr. João Pimentel, da Doutora Marília Rocha e do Professor Doutor António Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cátia Diana Oliveira Almeida

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais no Alívio da Depressão” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Pimentel, Doutora Marília Rocha e do Professor Doutor António Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2019

Declaração de Autoria

Eu, Cátia Diana Oliveira Almeida, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214648, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais no Alívio da Depressão” 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, 10 de julho de 2019.

Cátia Diana Oliveira Almeida

(Cátia Diana Oliveira Almeida)

Agradecimentos

A toda a equipa da Farmácia Adriana pela forma como me acolheram e pelos ensinamentos prestados, em especial, ao Dr. João Pimentel, à Dra. Ângela Mota, à Dra. Joana Machado, à D. Adélia Guerra e à minha colega de estágio, Patrícia Vilela. Proporcionaram-me uma experiência enriquecedora e de crescimento profissional e pessoal. Guardarei com carinho todos os momentos partilhados com cada um de vós.

À Doutora Marília Rocha pelo apoio, simpatia e pelas palavras sinceras. Por ter sempre como foco a formação de profissionais de saúde competentes e conscientes das suas responsabilidades. A toda a restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra pelos conhecimentos transmitidos e pela empatia demonstrada.

Ao Professor Doutor António Paranhos pela paciência e disponibilidade no auxílio da elaboração da presente monografia.

Às amigas de sempre, Sara e Stéfanie, por estarem sempre lá, apesar da distância e da falta de tempo.

Àquelas que me acompanharam ao longo desta jornada, Elodie, Daniela e Cecília, por todos os momentos partilhados, por nunca me deixarem desistir e me motivarem a continuar.

À Fundação Lapa do Lobo pelo apoio prestado ao longo desta etapa.

Por último, aos meus pais, à minha irmã, aos meus avós e à minha tia, pelo esforço que fizeram para tornar tudo isto possível, por me aplaudirem nos êxitos e me confortarem nos fracassos e por terem sempre a palavra certa no momento certo. Para vocês um obrigada nunca será suficiente!

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Contextualização da Farmácia.....	9
3. Análise SWOT.....	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Acessibilidade na integração da equipa.....	10
3.1.2. Plano faseado de aprendizagem.....	10
3.1.3. Sifarma 2000®.....	10
3.1.4. Importância do trabalho de <i>back-office</i>	11
3.1.5. Desenvolvimento da autonomia e evolução do desempenho.....	11
3.1.6. Variedade de conhecimentos aplicados.....	12
3.1.7. Relevância da formação contínua.....	12
3.1.8. Consciencialização da importância da logística da manutenção dos <i>stocks</i> , gestão de fornecedores e realização e receção de encomendas..	12
3.1.9. Contacto com diferentes tipos de receitas.....	14
3.1.10. Competências comunicativas.....	14
3.1.11. Heterogeneidade de utentes.....	15
3.1.12. Programa de Troca de Seringas.....	15
3.1.13. Criação da rede social <i>Instagram</i>	16
3.1.14. A farmácia como primeiro ponto de ajuda.....	16
3.2. Pontos Fracos.....	17
3.2.1. Inexistência da realização de medicamentos manipulados.....	17
3.2.2. Inexistência de medição de parâmetros bioquímicos.....	17
3.3. Oportunidades.....	17
3.3.1. Uteses exponencialmente mais informados.....	17
3.3.2. Mudança dos hábitos de vida da população em geral.....	18
3.3.3. Existência de outros estabelecimentos de venda de MNSRM.....	18
3.4. Ameaças.....	18
3.4.1. Localização da farmácia e proximidade com outras farmácias.....	18
3.4.2. Medicamentos sistematicamente esgotados – a luta diária.....	19
3.4.3. Existência de outros estabelecimentos de venda de MNSRM.....	19
4. Caso Clínico.....	20

4.1	Contraceção de Emergência.....	20
5.	Considerações Finais.....	20
6.	Referências Bibliográficas.....	22
PARTE II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar		
	Lista de Siglas e Abreviaturas.....	25
1.	Introdução.....	26
2.	Serviços Farmacêuticos do CHUC.....	27
3.	Análise SWOT.....	27
3.1.	Pontos Fortes.....	27
3.1.1.	Possibilidade de conhecer as atividades realizadas nos diferentes setores dos SF.....	27
3.1.1.1.	Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV).....	27
3.1.1.2.	Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC).....	28
3.1.1.3.	Ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia (HDO).....	29
3.1.1.4.	Radiofarmácia.....	30
3.1.1.5.	Distribuição.....	31
3.1.1.6.	Monitorização de antibióticos.....	33
3.1.2.	Contacto com fármacos de uso exclusivo hospitalar.....	33
3.1.3.	Realização de inquéritos de satisfação relativos ao Programa de Proximidade do CHUC.....	33
3.1.4.	Elaboração do caderno de Estagiário e realização de reuniões regulares.....	34
3.2.	Pontos Fracos.....	35
3.2.1.	Estágio observacional e de curta duração.....	35
3.3.	Oportunidades.....	35
3.3.1.	Inovação nas terapias.....	35
3.3.2.	Avanços tecnológicos.....	35
3.3.3.	Implementação da Residência Farmacêutica.....	36
3.4.	Ameaças.....	36
3.4.1.	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM).....	36
3.4.2.	Plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).....	36
3.4.3.	Interação Médico-Farmacêutico.....	37
4.	Considerações Finais.....	37
5.	Referências Bibliográficas.....	39
6.	Anexos.....	41

PARTE III – Monografia - Plantas Medicinais no Alívio da Depressão

Lista de Siglas e Abreviaturas.....	44
Resumo.....	45
Palavras-Chave.....	45
<i>Abstract</i>	46
<i>Keywords</i>	46
1. Introdução.....	47
2. A Doença.....	47
2.1. Caracterização e Prevalência.....	47
2.2. Fisiopatologia	49
3. Terapia Convencional vs Terapia Alternativa.....	53
4. Plantas Medicinais.....	54
4.1. <i>Hypericum perforatum</i> L.	55
4.2. <i>Panax notoginseng</i> F. H. Chen.....	60
4.3. <i>Rhodiola rosea</i> L.	61
4.4. <i>Crocus sativus</i> L.	64
4.5. <i>Curcuma longa</i> L.	66
5. Produtos Comercializados.....	67
6. Considerações Finais.....	68
7. Referências Bibliográficas.....	70
8. Anexos.....	76

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Abreviaturas

CTT – Correios de Portugal, S.A.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIC – Preço Impresso na Cartonagem

PUDI – Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

O percurso ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) só fica concluído após o último semestre que é inteiramente dedicado ao Estágio Curricular, o que não poderia ser de outra forma, visto que só conseguimos aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da aprendizagem académica, quando vivenciamos na prática as funções de um Farmacêutico.

O presente Relatório de Estágio pretende dar a conhecer a experiência vivenciada em Farmácia Comunitária, mais propriamente, na Farmácia Adriana, sob orientação do Dr. João Pimentel. O estágio em Farmácia de Oficina é crucial na conclusão da formação de qualquer estudante do MICF, pois fornece competências que não podem ser adquiridas na faculdade, desde o desenvolvimento das capacidades comunicativas, traquejo na resolução de problemas, abertura para novas realidades e promoção do trabalho em equipa.

A exposição dos conteúdos apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT, recorrendo acerca dos Pontos Fortes e Pontos Fracos (*Strengths* e *Weaknesses*), que fazem parte da vertente interna desta análise e das Oportunidades e Ameaças (*Opportunities* e *Threats*) que se inserem na vertente externa. Esta é uma forma eficaz de relacionar todas as variáveis inerentes ao estágio para que se possa ter uma perceção mais abrangente da experiência vivenciada.

2. Contextualização da Farmácia

A Farmácia Adriana, situada na Praça da República, em Coimbra, é uma das farmácias mais antigas desta cidade. A sua equipa é constituída pelo Dr. João Pimentel, Diretor-Técnico, a Dra. Ângela Mota, Farmacêutica Substituta e a D. Adélia, Técnica de Farmácia.

Esta farmácia está inserida num contexto peculiar, visto estar localizada numa zona de passagem, para além dos seus clientes habituais, é bastante frequentada por clientes esporádicos. Dada a relativa proximidade com o Universidade de Coimbra há diversos estudantes, portugueses e estrangeiros, que se dirigem a esta farmácia por ser perto da sua zona de residência. Do mesmo modo, estando nas proximidades da zona histórica da cidade, os turistas fazem também parte do grupo de clientes frequentes. Devido a todas estas características, a Farmácia Adriana possui um público bastante variado, permitindo o contacto com realidades distintas.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acessibilidade na integração da equipa

A equipa da Farmácia Adriana acolheu-me e envolveu-me na sua equipa desde o primeiro minuto. Esta rápida inclusão favoreceu sobejamente a minha prestação na farmácia e tornou a minha aprendizagem muito mais célere. Esta farmácia possui uma equipa jovem e dinâmica e essa jovialidade transparece para os utentes e torna a relação entre todos os colaboradores numa relação muito próxima e fraterna.

Apesar de jovial, esta equipa possui um conhecimento sólido e sustentado que fez questão de me transmitir para que eu adquirisse a maior quantidade de conhecimentos e os pudesse aplicar na rotina diária do trabalho em Farmácia Comunitária.

A recetividade com que fui recebida denotou-se, posteriormente, aquando do atendimento ao público, pela desenvoltura no contacto com os utentes e com a proximidade à equipa para questionar todas as minhas dúvidas, devido à sua total abertura, o que enriqueceu indubitavelmente o meu estágio e a minha experiência como estagiária.

3.1.2. Plano faseado de aprendizagem

Uma grande mais-valia para a minha aprendizagem foi o facto de as minhas tarefas ao longo do período de estágio estarem divididas por fases. Numa fase inicial fiz trabalho de *back-office*. Dei entrada das encomendas de medicamentos dos diferentes fornecedores, realizei e regularizei devoluções sempre que se justificou e arrumei os medicamentos nos seus devidos lugares. Passadas algumas semanas comecei a assistir a alguns atendimentos, com a finalidade de iniciar a familiarização com o método de atendimento e com as especificidades do programa Sifarma 2000®. Posteriormente, iniciei o atendimento de forma acompanhada e no final de estar completamente preparada e confiante iniciei o atendimento e aconselhamento farmacêutico sozinha. Isto permitiu que a integração de conhecimentos fosse gradual e não houvesse um choque muito grande da passagem do *back-office* para o atendimento, fazendo-me sentir mais preparada e segura do aconselhamento farmacêutico prestado.

3.1.3. Sifarma 2000®

A Farmácia Adriana utiliza o Sifarma 2000® como o seu *software* informático. Este é utilizado nas mais variadas vertentes do trabalho em Farmácia Comunitária. Foi com a ajuda deste programa que tive oportunidade de dar entrada de encomendas de medicamentos, fazer devoluções, regularizar devoluções, realizar encomendas diárias e instantâneas, efetuar o

atendimento ao público e esclarecer qualquer tipo de dúvida que pudesse surgir, devido à informação científica presente neste sistema. Atendendo ao facto de que o Sifarma 2000® é utilizado em cerca de 90% das farmácias em Portugal (1), este primeiro contacto com o *software* foi deveras importante para ganhar desenvoltura e à-vontade no seu manuseio, o que me poderá ser bastante útil no futuro, se este passar pelo exercício da atividade farmacêutica em Farmácia Comunitária.

Outro fator de relevo neste *software* é a existência da confirmação da medicação dispensada no módulo de atendimento. Considero esta secção fulcral, no sentido em que minimiza substancialmente a ocorrência de possíveis erros de dispensa.

3.1.4. Importância do trabalho de *back-office*

As tarefas de *back-office*, apesar de serem desconhecidas para maioria das pessoas, são atividades francamente importantes. Dar entrada de encomendas para desenvolver a desenvoltura no manuseio do Sifarma 2000®, conferir o Preço Impresso na Cartonagem (PIC), as validades, os descontos, as bonificações, todas elas são funções cruciais que depois vão ter o seu impacto em todas as outras atividades da farmácia, incluindo na dispensa desses mesmos produtos. A arrumação dos produtos nos locais que lhes competem tem também um papel fundamental para começar a memorizar onde eles se encontram, o que facilita bastante na altura da dispensa, diminuindo significativamente o tempo de atendimento. É sempre aplicado o princípio “*first expire, first out*”, em que se colocam à frente e por cima os produtos com menor prazo de validade, de modo a que não haja a possibilidade de se escoarem primeiro os produtos com prazos maiores e ficar alguma embalagem com prazo de validade inferior esquecida, colocando em causa a saúde e segurança dos utentes.

3.1.5. Desenvolvimento da autonomia e evolução do desempenho

A partir do momento que toda a equipa sentiu que eu estava segura no atendimento, foi-me dada autonomia para fazer as minhas tarefas e atender os utentes sozinha, fornecendo-me tempo para pensar na melhor estratégia de resolução de problemas. O que não invalidou o facto de toda a equipa estar completamente disponível para me esclarecer qualquer tipo de dúvida que pudesse surgir.

O meu desempenho foi evoluindo gradualmente e com o passar do tempo fui ganhando mais destreza na elaboração de todas as atividades. Adquiri confiança no atendimento ao utente e fui-me familiarizando com todos os produtos existentes na farmácia, tendo possibilidade de aconselhar mais produtos e dar uso às técnicas de *cross-selling*.

3.1.6. Variedade de conhecimentos aplicados

A formação no MICF dá-nos uma abrangência de conhecimentos muito grande, o que nos permite, na altura do atendimento ao utente, ir buscar esses conceitos e utilizá-los a nosso favor. Deste modo, temos capacidade para atuar em diversas áreas do saber e nas mais variadas situações que nos aparecem no balcão de atendimento.

3.1.7. Relevância da formação contínua

A formação contínua foi sempre incentivada desde o início, quer seja em formações fora da farmácia, como na própria farmácia. Este tipo de incentivos são cruciais na nossa evolução, principalmente no nosso primeiro contacto com esta realidade. Permitem-nos conhecer produtos novos com diversas finalidades e descobrir outros que não conhecíamos e com aplicações bastante interessantes. Todos estes conhecimentos adquiridos neste tipo de atividades vão ser preponderantes no nosso desempenho no atendimento ao utente, proporcionando-lhe um leque maior de possibilidades e um atendimento mais efetivo, pois só munindo-nos da máxima quantidade possível de informação conseguimos aconselhar o utente da melhor forma e recomendar os produtos mais adequados para cada situação, dando sempre importância também às medidas não farmacológicas.

3.1.8. Consciencialização da importância da logística da manutenção dos stocks, gestão dos fornecedores e realização e receção de encomendas

A gestão de *stocks* é uma atividade fundamental numa farmácia, tem de ser efetuada racionalmente para que não haja perda de dinheiro ou empate de capital. (2). Antes do início de uma estação devem comprar-se os produtos que potencialmente se vão vender sistematicamente nessa altura. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de constatar claramente a sazonalidade de alguns deles. Na altura inicial do estágio denotei que os produtos que tinham maior rotatividade eram os antigripais, devido à época do ano em questão. Posteriormente, com o aproximar da primavera, apercebi-me que começou a haver uma maior solicitação de produtos antialérgicos/anti-histamínicos, devido às alergias típicas da estação. Esta questão fez-me constatar a importância da gestão meticulosa dos *stocks*, que têm de ser pensados de acordo com a época do ano, isto é, antes da época de inverno deve-se assegurar as encomendas de antigripais e antes da época primaveril assegurar o pedido de anti-histamínicos, visto que as encomendas em grande escala diretamente ao laboratório têm condições de desconto muito mais apetecíveis e é nesta altura que este tipo de encomendas deve ser efetuado, de modo a não haver uma rutura de *stocks* destes produtos e,

consequentemente, ser forçado a encomendá-los aos armazéns grossistas com condições inferiores. Previamente aos dias de serviço é também importante que se faça um reforço do *stock* dos produtos que costumam ter mais rotatividade, visto ser um dia de maior afluência à farmácia, principalmente de utentes que não são clientes habituais. Temos também de ter em conta o tipo de público-alvo maioritário da farmácia, que, no caso da Farmácia Adriana, são jovens estudantes, turistas e população mais idosa e polimedicada. Portanto, consoante este padrão de utentes são adquiridos produtos que visam satisfazer as suas necessidades. É também importante ter em atenção a rotação dos produtos uma vez que não há necessidade de ter muita quantidade de cada produto se a probabilidade de se escoarem for diminuta, além disso, também não é benéfico fazer encomendas muito volumosas, pois, caso os produtos não se vendam, podem perder a validade e terão de ser devolvidos ao fornecedor. Dependendo do fornecedor, este pode ou não aceitar a mercadoria fora da validade. As devoluções podem ser não aceites, pode ser efetuada a troca do produto, ou podem ser aceites e, nesta situação, o fornecedor em causa faz um crédito à farmácia da totalidade do valor dos produtos ou com alguma depreciação.

A seleção dos fornecedores também tem de ser uma escolha criteriosa. Temos de ter em conta o número de entregas diárias, os descontos e bonificações concedidos à farmácia e a possibilidade de conseguir produtos esgotados/rateados. Os fornecedores principais da Farmácia Adriana são a Plural – Cooperativa Farmacêutica, a Empifarma – Produtos Farmacêuticos, S.A. e a *Alliance Healthcare S.A.*

As grandes encomendas não são feitas ao armazém grossista mas sim diretamente aos laboratórios por via dos delegados de informação médica. Estas encomendas têm benefícios monetários muito maiores do que os fornecedores, no que toca a descontos e bonificações, no entanto, têm de ser feitas encomendas de grandes quantidades, daí a importância de equacionar muito bem os produtos e as quantidades que são necessárias ou não, de modo a ter o mínimo de capital empatado possível.

Hoje em dia, as farmácias viram a necessidade de se agrupar e passar a fazer compras conjuntas, formando ou integrando grupos de compras.

Aquando da receção das encomendas há diversos pontos críticos que temos de ter em conta. Antes de sequer dar entrada da encomenda é crucial confirmar se existe algum produto que necessite de algum tipo de condição especial de armazenamento e caso isso se verifique deve colocar-se o produto em causa nas referidas condições para que não haja nenhum problema com a sua conformidade. É necessário também confirmar se tudo o que foi encomendado foi o que, de facto, chegou e se não existem produtos não encomendados.

Conferir se os produtos vêm com os descontos ou bonificações que foram estipulados, confirmar se o Preço de Venda ao Público (PVP) que vem na fatura é o PIC, se os produtos vêm com validades suficientemente grandes e se as embalagens estão em conformidade e não houve nenhum produto violado.

3.1.9. Contacto com diferentes tipos de receitas

Atualmente, a maioria das receitas que chegam à farmácia são eletrónicas. No entanto, ainda existe uma quantidade residual de receitas manuais e estas necessitam todas de ser revistas. Há vários pontos-chave que devem ser verificados, entre eles: verificar se a receita contém o número de utente, se tem a vinheta do prescriptor e a sua assinatura, se está dentro do prazo de validade, se tem especificado qual o motivo da prescrição numa receita manual, ver no verso da receita se o que foi aviado é o que estava prescrito, se está assinada pelo utente e se está assinada, datada e carimbada pela farmácia. Por fim, as receitas manuais têm de ser agrupadas em lotes de 30 de acordo com os diferentes organismos de comparticipação.

Esta atividade é fulcral para se detetarem eventuais erros e para que estes possam ser corrigidos ou minimizados, de forma a nunca colocar em risco a saúde do utente e também de modo a que a farmácia receba o reembolso do valor da comparticipação.

Considero de extrema importância a familiarização com a conferência de receituário e faturação, de modo a termos um contacto mais direto com os diferentes organismos de comparticipação.

Todos os meses tem de ser enviado pelas farmácias ao Centro de Conferência a informação sobre a faturação mensal, que é recolhida via CTT. Deve ser enviada a fatura (em duplicado), a relação do resumo de lotes, os verbetes de identificação dos lotes, e as receitas médicas (3).

No caso particular das receitas eletrónicas, estas são diretamente conferidas pelo sistema e os organismos de comparticipação pertencentes ao SNS, exceções e outros casos são também tratados automaticamente.

3.1.10. Competências comunicativas

Um dos pontos cruciais no trabalho em Farmácia Comunitária e, em especial, no atendimento ao público é saber comunicar. Temos de saber interagir com os utentes, transmitir a informação de forma explícita e, acima de tudo, saber adequar o nosso discurso consoante o tipo de utente que temos à frente. É importante ter a sensibilidade de discernir se o utente que nos encara é um utente que não tem os conhecimentos para entender a

linguagem científica e, se assim for, tentar transmitir as informações numa linguagem mais acessível e simples. Por outro lado, se denotarmos que quem estamos a atender já tem alguns conhecimentos e mostrar abertura para querer saber mais, podemos aprofundar um pouco o conteúdo do aconselhamento e utilizar termos de cariz mais científico.

A comunicação com os utentes é um processo contínuo que é trabalhado todos os dias, por forma a passar a mensagem da forma mais clara possível. As minhas capacidades de comunicação foram melhorando ao longo do período de estágio, sentindo-me cada vez mais à vontade no contacto com as pessoas.

3.1.11. Heterogeneidade de utentes

Numa Farmácia Comunitária e, em especial, na Farmácia Adriana deparamo-nos com públicos bastante diversos. São utentes desta farmácia os clientes habituais, na sua maioria idosos polimedicados, os estudantes universitários que vivem nas redondezas, os estudantes estrangeiros que estão a estudar em Portugal por um período de tempo e os turistas que fazem visitas esporádicas e pontuais, muitas vezes em busca de um produto específico. É de notar também a crescente afluência de utentes de origem brasileira que estão atualmente a estudar em Coimbra. Este é um público muito específico que, muitas vezes procura produtos semelhantes aos que costumava usar no seu país de origem e vem em busca de algo semelhante e cabe-nos a nós, enquanto profissionais de saúde, caso esse medicamento em particular não seja comercializado em Portugal, tentar encontrar alternativas que se coadunem com a medicação que o utente utilizava. Em caso de impossibilidade de encontrar opções é fulcral encaminhar a pessoa em questão para o médico com a finalidade de fazer uma revisão terapêutica.

Dada a grande afluência de utentes estrangeiros, muitos dos atendimentos foram efetuados em inglês e em espanhol, o que foi uma mais-valia, permitindo-me pôr à prova as minhas capacidades linguísticas e desafiando-me a conseguir articular os meus conhecimentos científicos noutra idioma de forma a conseguir fazer-me entender da melhor forma.

3.1.12. Programa Troca de Seringas

A Farmácia Adriana possui o Serviço de Troca de Seringas, que consiste na possibilidade de todas as Pessoas que Utilizam Drogas Injetáveis (PUDI) se poderem dirigir à farmácia para trocar as seringas usadas por material esterilizado, com a finalidade de prevenir infeções pelo VIH e pelos vírus das Hepatites B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica (4). As seringas usadas são colocadas pelos utentes num contentor de resíduos biológicos, que

depois é levantado na farmácia pela empresa Ambimed que o leva para ser incinerado. Este tipo de iniciativas são de extrema importância, visto ser uma questão de saúde pública, diminuindo substancialmente a prevalência de diversas doenças transmissíveis por contacto com seringas, evitando a reutilização das mesmas e contaminação do meio ambiente. O relatório do Instituto Doutor Ricardo Jorge divulga que as infeções associadas ao consumo de drogas injetáveis representaram somente cerca de 1,8% dos novos diagnósticos em que é conhecida a via de transmissão, o que corrobora a relevância de programas como este (5).

O *kit* fornecido a estes utentes contém no seu interior duas seringas com agulha, dois filtros, dois toalhetes desinfetantes, dois recipientes carica, duas carteiras de ácido cítrico, duas ampolas de água bidestilada e um preservativo.

Desde o início deste programa, em 1993, estima-se que já tenham sido distribuídas cerca de cinquenta e sete milhões de seringas (6), o que prova o sucesso e a importância de iniciativas como esta, não só para a saúde no geral, como para desmistificar o facto de a toxicod dependência não ser sinónimo de delinquência.

3.1.13. Criação da rede social *Instagram*

As redes sociais são um poderoso meio de disseminação de informação e, por esse motivo torna-se imperativo que todos os estabelecimentos se adequem aos tempos atuais e apostem na sua existência no meio virtual. Com o intuito de alcançar um número crescente de utentes e exponenciar a sua visibilidade, tive a iniciativa de criar uma página de *Instagram* para a Farmácia Adriana, onde foram partilhados regularmente conteúdos que se ajustassem com os interesses da farmácia, de modo a fidelizar mais utentes.

3.1.14. A farmácia como primeiro ponto de ajuda

Em diversas situações a farmácia é o primeiro local de apoio onde as pessoas se dirigem para procurar ajuda e esclarecer dúvidas. Isto denota inequivocamente a importância e confiança concedida à palavra do farmacêutico. Esta foi uma das situações que observei com agrado ao longo do meu estágio, a credibilidade depositada no aconselhamento farmacêutico, o que faz valer a pena os cinco anos de estudo que são aplicados na altura do estágio e, posteriormente, ao longo da vida profissional.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Inexistência de realização de medicamentos manipulados

A preparação de medicamentos manipulados tem vindo a cair em desuso ao longo do tempo, devido ao facto de existirem outras formas vindas da indústria que ficam mais em conta para os utentes.

A Farmácia Adriana não contempla no seu leque de serviços prestados a realização de medicamentos manipulados e, por este motivo, não tive oportunidade de contactar com esta valência da Farmácia Comunitária. Considero este como um dos pontos fracos do meu estágio, pois, apesar de não serem tão pedidos como outrora, alguns médicos ainda os prescrevem, portanto, julgo que teria sido uma mais-valia ter contactado com esta vertente. Além disso, acredito que a terapia personalizada é muito importante, nomeadamente no que toca à diminuição de efeitos secundários e melhoria da terapêutica, podendo vir a ser uma área em crescimento no futuro, apesar dos custos que acarreta.

3.2.2. Inexistência de medição de parâmetros bioquímicos

Na Farmácia Adriana, atualmente, não se realiza a medição de parâmetros bioquímicos, tais como, glicémia e colesterol total, visto que a procura *versus* custo e obrigações legais torna este serviço negativamente rentável para farmácia. Considero este um ponto fraco, pois não tive oportunidade de explorar e pôr em prática os conhecimentos que adquiri ao longo da minha formação académica nestas áreas.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Utentes exponencialmente mais informados

Nos dias de hoje todos temos acesso à informação de forma privilegiada, basta um *click* para termos todas as respostas nas palmas das nossas mãos. Por este motivo, grande parte dos utentes chega à farmácia já com alguns conhecimentos sobre a patologia e a medicação em causa. Isto é um desafio para os profissionais de saúde, pois, muitas vezes, a informação que os utentes reuniram não corresponde totalmente à verdade e, portanto, temos de estar constantemente alerta e conscientes para contrapor o que estes consideram como verdade absoluta e clarificar conceitos. Para isso, é fundamental munirmo-nos do máximo de conhecimentos possível para estarmos preparados para qualquer tipo de dúvida ou de questão.

O facto de a internet possuir grande quantidade de informação disponível para todas as pessoas não faz do farmacêutico um profissional prescindível, antes pelo contrário, torna-

o mais relevante na sociedade do que nunca, pois tem como função desmistificar conceitos e restituir a sua verdade científica. Esta é uma função que cabe muito mais amiúde aos farmacêuticos do que aos médicos, pois a farmácia é o primeiro local de contacto da maioria das pessoas quando estas têm alguma dúvida ou alguma insegurança relativamente à sua condição de saúde.

3.3.2. Mudança dos hábitos de vida da população em geral

Atualmente, constatamos uma clara mudança dos comportamentos da população em relação à sua saúde. É evidente a crescente busca por um estilo de vida saudável e preocupação com o aspeto físico que se denota na procura recorrente de suplementos alimentares e produtos de dietética e cosmética. Portanto, estas são áreas em expansão nas quais se deve investir, tendo o farmacêutico de estar informado em relação à vasta panóplia de produtos existentes no mercado e consciente das suas características e efeitos, para que possa proporcionar ao utente o melhor aconselhamento farmacêutico possível.

3.3.3. Existência de outros estabelecimentos de venda de MNSRM

Segundo o Decreto-Lei nº 134/2005, é possível a venda de MNSRM fora das farmácias (7). Apesar de também considerar este ponto como uma ameaça, consigo apontá-lo também como uma oportunidade, pois, ainda que estes estabelecimentos consigam efetuar preços mais apelativos para uma variedade de produtos e, por esse motivo, sejam procurados por muitos utentes, é nestas situações que o papel do farmacêutico marca a diferença. O aconselhamento farmacêutico é valioso e, por isso, deve ser tido em conta aquando da compra de qualquer tipo de medicamento, porque são sempre fornecidas informações importantes relativas à medicação em questão. Por este motivo, é imperativo inculcar na população em geral a consciencialização da importância do farmacêutico como agente da saúde pública, por forma a que seja sempre privilegiada a compra de medicamentos onde esteja presente este profissional para que possa, desta forma, prestar o devido aconselhamento.

3.4. Ameaças

3.4.1. Localização da farmácia e proximidade com outras farmácias

À primeira vista, a localização da Farmácia Adriana na Praça da República poderia ser uma vantagem, no entanto, tal não se verifica. Isto deve-se ao facto de não haver muito interesse em visitar esta zona da cidade, por inúmeros motivos, entre eles, a falta de zonas de estacionamento, a falta de estabelecimentos de comércio sem ser do ramo da restauração e

o facto de ser uma zona habitada maioritariamente por estudantes, que não é o público que mais frequenta as farmácias no geral. Além disso, a menos de cinquenta metros da Farmácia Adriana existe outra farmácia, o que acaba por dividir os clientes pelos dois estabelecimentos.

Além de tudo o que foi acima referido, o meu período de estágio coincidiu com os quatro meses de obras na Praça da República, o que condicionou consideravelmente os acessos a esta zona da cidade e reduziu ainda mais as áreas de estacionamento nas redondezas da farmácia.

3.4.2. Medicamentos sistematicamente esgotados – a luta diária

O flagelo dos medicamentos esgotados foi constante ao longo do meu estágio. Precocemente me apercebi que existia uma enorme quantidade de medicamentos aos quais não conseguíamos ter acesso. Era frequente, nos diversos atendimentos existir algum medicamento que não existia em *stock* e o qual não era possível encomendar. As farmácias com menor volume de compras são mais afetadas por esta situação, pois em medicamentos cujo *stock* seja reduzido, os armazenistas dão prioridade às farmácias com maior volume de compras. Esta situação é grave e coloca em causa a terapêutica dos utentes, terapêutica essa que, muitas vezes, tem de ser administrada com uma regularidade que não pode ser quebrada sob pena de piorar a sua condição.

Também pode ocorrer o facto de a matéria-prima estar esgotada no laboratório produtor, tendo de ser equacionados medicamentos alternativos para os doentes que tomam essa medicação regularmente, como foi o caso do Sinemet[®], com o qual me deparei ao longo do período de estágio (8).

3.4.3. Existência de outros estabelecimentos de venda de MNSRM

Segundo o Decreto-Lei nº 134/2005, é possível a venda de MNSRM fora das farmácias (7). Estes estabelecimentos representam uma forte concorrência perante as farmácias comunitárias, tendo em conta que estes conseguem fazer preços mais apelativos, muitas vezes e principalmente nas áreas de cosmética e suplementos alimentares, as pessoas optam por comprar nestas superfícies. Esta forte acessibilidade a este tipo de medicação, sem qualquer tipo de aconselhamento, potencia fortemente a automedicação, o que pode colocar em risco a saúde dos utentes, muitas vezes por desconhecimento das posologias ou interação com outros fármacos administrados concomitantemente.

4. Caso Clínico

4.1. Contraceção de Emergência

Uma jovem, com cerca de 18 anos dirigiu-se à farmácia visivelmente preocupada com a possibilidade de uma gravidez não desejada. Ela explicou que costumava tomar a pílula contraceptiva regularmente e que há cerca de duas semanas fez o intervalo normal sem toma de comprimidos e teve a hemorragia de privação. No entanto, deveria ter começado a tomar o novo *blister* no final dessa semana (vamos considerar este como dia 1), não o tendo efetuado porque não tinha a pílula em casa e só o fez uma semana depois do dia em que deveria ter iniciado a toma (dia 7). Ela referiu que no dia 4 dessa semana em que não tomou a pílula teve relações sexuais desprotegidas, mas que verificou alguns episódios de *spotting* e, por isso, pensou que estava protegida. No dia 8 dirigiu-se à farmácia, porque teria dúvidas se poderia estar grávida. Depois de ouvir toda a sua explicação disse-lhe que sim, que existia esse risco. Ela perguntou se ainda havia a possibilidade de tomar a contraceção de emergência e eu sugeri-lhe a toma do acetato de ulipristal, visto que tem eficácia até 120 horas após a relação sexual desprotegida, frisando o facto de que esta toma poderia não ser 100% eficaz. Alertei a utente para fazer a toma assim que possível e caso experienciasse vômitos ou diarreia 3 horas após a ingestão do comprimido deveria repetir a toma (9). Adverti também para continuar a tomar normalmente a pílula contraceptiva que havia iniciado no dia 7 e utilizar método contraceptivo de barreira durante os catorze dias seguintes (10).

5. Considerações Finais

O MICEF proporciona aos seus estudantes um vasto leque de competências nas mais variadas áreas do saber que foram os alicerces que sustentaram toda a experiência ao longo do estágio em Farmácia Comunitária. Este estágio foi crucial para adaptar os conhecimentos adquiridos aquando da formação académica com a realidade do dia a dia de uma Farmácia de Oficina.

Ao longo destes meses em que tive oportunidade de contactar mais de perto com o exercício da profissão farmacêutica em Farmácia Comunitária pude constatar a importância desta profissão na comunidade e na sociedade em geral. É um erro crasso comparar um Farmacêutico com um mero dispensador de medicamentos, a profissão farmacêutica vai muito para além disto. O Farmacêutico é um agente da saúde (11) e, por esse motivo, tem uma responsabilidade social da qual deve fazer jus no desempenho das suas funções.

O Farmacêutico tem não só um papel ativo na farmácia, como também na população com a qual interage. No decorrer deste percurso denotei com agrado o apreço e o valor que

os utentes atribuem à palavra deste profissional, respeitando o seu conhecimento e levando em consideração o aconselhamento prestado. É evidente a importância que a farmácia representa na comunidade em que está inserida.

Verifiquei também o seu papel preponderante no estímulo da literacia em saúde. É fulcral e cada vez mais imperativo instruir a população para as questões relativas à saúde, pois só assim poderemos ter cidadãos informados que não se deixem ludibriar pela contra-informação que existe hoje em dia em todos os meios de difusão de informação, como é o caso gritante da internet. É também inegável a sua importância na promoção do uso racional do medicamento, sendo do seu primordial interesse inculcar na população a consciência de que os medicamentos são substâncias que não devem ser usadas de forma irrefletida, evidenciando claramente a sua função como agentes do medicamento.

É essencial o Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, estar sempre em constante busca de conhecimentos, de modo a não estagnar, visto estarmos perante uma área que se encontra em permanente evolução.

Com a finalização deste estágio, termino convicta de que aprendi bastante ao longo deste percurso e que os ensinamentos inculcados por toda a equipa da Farmácia Adriana foram cruciais no meu desenvolvimento tanto profissional como pessoal.

6. Referências Bibliográficas

- (1) GLINTT – **Sifarma**. [Acedido a 1 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
- (2) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. [Acedido a 25 de março de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
- (3) ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE, IP. – **Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS**. [Acedido a 28 de abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ccf.minsaude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual%20de%20Relacionamento%20de%20Farm%C3%A1cias_v1.17.pdf
- (4) SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **Programa de Troca de Seringas**. [Acedido 15 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
- (5) SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE – **Relatório Infecção VIH e SIDA –situação em Portugal em 2017**. [Acedido a 1 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-vih-e-sida-situacao-em-portugal-em-2017/>
- (6) SÁBADO – **Troca de Seringas distribuiu mais de 57 milhões de seringas em 25 anos**. [Acedido a 25 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.sabado.pt/portugal/detalhe/troca-de-seringas-distribuiu-mais-de-57-milhoes-de-seringas-em-25-anos>
- (7) DECRETO-LEI n.º 134/2005. D. R. I Série-A. 134 (16 de agosto de 2005). 4763–4765.
- (8) INFARMED, IP. – **Circular Informativa – Rutura de stock do medicamento Sinemet**. [Acedido a 31 de maio de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Rutura+de+stock+do+medicamento+Sinemet/eea2f583-a7f6-4d7d-9f03-7accdd57dd2>
- (9) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 29 de abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_pt.pdf
- (10) PACHECO, A., COSTA, A. R., MARTINS, I., PALMA, F., SOUSA, F., ALMEIDA, M. C., BOMBAS, T. – **Recomendações sobre Contraceção de Emergência**. *Sociedade Portuguesa da Contraceção*. (2015). [Acedido a 5 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf

(11) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Acedido a 29 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>

PARTE II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Siglas e Abreviaturas

^{99m}Tc – Tecnésio 99 metaestável

AA – Assistentes Administrativos

AO – Assistentes Operacionais

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

DGS – Direção Geral de Saúde

DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

HDO – Hospital de Dia de Oncologia

HG – Hospital Geral

HP – Hospital Pediátrico

HSC – Hospital Sobral Cid

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MBB – Maternidade Bissaya Barreto

MDD – Maternidade Daniel de Matos

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TSDT – Técnicos Superiores de Diagnostico e Terapêutica

UCI – Unidades de Cuidados Intensivos

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosos

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC) é um dos maiores e mais importantes hospitais do país, sendo uma referência a nível nacional e internacional nas mais variadas especialidades. Está dividido em diversos polos: Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Geral (HG), Hospital Pediátrico (HP), Maternidade Bissaya Barreto (MBB), Maternidade Daniel de Matos (MDD) e Hospital Sobral Cid (HSC) (1), devido à fusão das diversas instituições, como é ilustrado pelo Decreto-Lei nº 30/2011 (2). Esta instituição, além da principal função de prestação de cuidados de saúde à população, tem também como missão promover o ensino e formação de futuros profissionais de saúde.

Os Serviços Farmacêuticos do CHUC são constituídos por uma equipa multidisciplinar, sendo crucial a existência de uma interação saudável e construtiva entre todos os profissionais de saúde, pois cada um tem uma função importante no circuito do medicamento, sendo as tarefas executadas de uma forma muito mais célere e eficiente. Torna-se, portanto, primordial fomentar o trabalho em equipa para que todos os encargos sejam realizados harmoniosamente. Esta equipa é constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Operacionais (AO) e Assistentes Administrativos (AA). Segundo o Decreto-Lei nº 109/2017, a carreira especial farmacêutica passou a ter um regime legal distinto da dos outros Técnicos Superiores (3).

Um dos grandes pilares da atividade farmacêutica em ambiente hospitalar dever ser o uso racional do medicamento, sendo o farmacêutico a figura preponderante nesta missão, tendo sempre por base a saúde e bem-estar do doente, como descrito no Artigo 5º do Decreto-Lei 176-2006 (4).

O estágio curricular no CHUC orientado pela Doutora Marília Rocha tem como objetivo dar a conhecer o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos num hospital e expor o importante circuito do medicamento dentro desta estrutura, com a finalidade de proporcionar ao doente a terapêutica correta na altura certa. Pretende-se que sejam aplicados na prática os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica, visualizando a sua aplicação real. Outro dos grandes objetivos é conhecer o papel do Farmacêutico Hospitalar e todas as suas interações dentro do hospital.

À semelhança do efetuado no relatório de Estágio de Farmácia Comunitária, também este relatório será apresentado sob a forma de uma Análise SWOT, evidenciando os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) inerentes aos dois meses de estágio decorridos entre maio e junho no CHUC.

2. Serviços Farmacêuticos do CHUC

Os Serviços Farmacêuticos do CHUC, atualmente sob a Direção do Dr. José António Feio, têm como principal função a gestão do medicamento em todas as suas vertentes (5), garantindo a existência, conservação e cedência destes para todos os doentes em internamento e em ambulatório (6). Segundo o Artigo 4º do Decreto-Lei nº 44204 os Serviços Farmacêuticos (SF) são também centros de produção de investigação científica e de ensino (7).

O circuito do medicamento engloba várias etapas, desde a prescrição, validação, preparação de medicamentos e produtos farmacêuticos, distribuição, administração, gestão de stocks e da qualidade (6). Todas estas funções são executadas pela equipa multidisciplinar dos SF que trabalha todos os dias arduamente para que todos os doentes do hospital obtenham o melhor serviço possível e lhes seja proporcionada a melhor qualidade de vida.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Possibilidade de conhecer as atividades realizadas nos diferentes setores dos SF

Ao longo do período de estágio foi dada aos estagiários a possibilidade de passar algum tempo nos diferentes setores dos SF, com a finalidade de conhecer o trabalho que por lá é realizado, de modo a ter uma noção mais real do seu funcionamento. De seguida enumeram-se os diversos setores nos quais tive oportunidade de testemunhar a atividade desenvolvida.

3.1.1.1. Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV)

A UMIV encontra-se numa sala em que a qualidade do ar é elevada. Esta sala é constituída por dois compartimentos, um compartimento onde é efetuada a validação das prescrições pelos farmacêuticos e a individualização e rotulagem dos produtos que são colocados em tabuleiros e, posteriormente, enviados para o outro compartimento da sala através dos *transfers*. O outro compartimento engloba as salas estéreis que têm pressão negativa e onde se encontram a Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) e a Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), onde se efetua a manipulação dos medicamentos.

Este serviço é responsável pela execução da nutrição parentérica, tanto de recém-nascidos como para doentes nos cuidados intensivos, são também manipulados antivíricos, colírios, antifúngicos, anticorpos monoclonais e também enzimas necessárias a muitos doentes com deficiências enzimáticas.

Tive oportunidade de observar a manipulação de todos os produtos acima mencionados, perceber a sua finalidade e participar na individualização dos produtos e respetiva rotulagem.

3.1.1.2. Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)

A UPC localiza-se no edifício S. Jerónimo, no polo do HUC. Nesta unidade são preparados medicamentos citotóxicos, sendo essencial que os profissionais sejam devidamente qualificados e treinados, de modo a conferir o máximo de qualidade dos produtos e de segurança na sua preparação. Deste modo, os profissionais com formação específica que manuseiam os produtos citotóxicos são os Farmacêuticos e os TSDT. Outros profissionais sem formação específica realizam tarefas de apoio à preparação, como é o caso dos Assistentes Operacionais (8).

A UPC é constituída por uma sala limpa que deve ter sistemas de ventilação apropriados, filtração do ar para remoção de partículas e ter qualidade de ar e pressão controladas. Esta sala é constituída por diferentes compartimentos, cada um deles com diferentes exigências para o controlo da contaminação, de acordo com as atividades desenvolvidas e os produtos preparados (8).

Para terem acesso a estas zonas, tanto os profissionais como os materiais devem atravessar ambientes de limpeza crescente, sendo também necessário ter atenção ao fluxo de pessoas e material (8).

Antes de serem preparadas, todas as prescrições são validadas pelos farmacêuticos na sala de validação. Já dentro da sala limpa existe a sala de individualização, onde se individualizam e rotulam os produtos e são reconfirmadas as concentrações e as doses. Nesta sala existe um *transfer* que dá acesso ao compartimento onde são preparados os produtos. Existe também uma sala de apoio que possui dois *transfers*, um rente ao chão, por onde, no final do dia, passam todos os lixos da sala e outro por cima, por onde passam os medicamentos que são, posteriormente, embalados em sacos que protegem da luz e levados para o internamento. Existe ainda uma antecâmara que antecede a sala de produção e é a única que dá acesso a esta. A sala de produção possui pressão negativa pois, devido ao facto de se estarem a manusear citotóxicos que são produtos farmacêuticos perigosos, é necessário proteger o operador e o ambiente envolvente, fazendo com que não haja a possibilidade desses produtos contaminarem o ambiente exterior. Esta sala possui duas CFLV, onde são manuseados os citotóxicos. Dentro destas câmaras o ambiente é de classe A e no espaço que as rodeia verifica-se um ambiente de classe B. Existe uma mesa no meio da sala, entre as duas CFLV, onde está o farmacêutico

responsável por libertar o lote. Os medicamentos, dentro da sala estéril, circulam sempre da direita para a esquerda, isto é, das CFLV para a mesa de apoio do farmacêutico. A sala de produção possui dois *transfers* que dão acesso a duas salas de tratamento, a sala 1 e a sala 2. Estes dois *transfers* fazem descompressão para não haver risco de contaminação para o exterior (8).

As prescrições de citotóxicos são efetuadas sob a forma de protocolos, isto é, são prescritos um determinado conjunto de fármacos concomitantemente. O nome dos protocolos está relacionado com o nome dos fármacos envolvidos ou com alguns dos seus nomes de marca.

É importante também realçar que ao longo de todo o percurso do medicamento, por cada profissional que passam é efetuada a sua verificação, além de ficar gravado no Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) qual o profissional que efetuou a validação, individualização, preparação e libertação de lote.

Neste serviço, além de ter observado de perto a manipulação dos medicamentos citotóxicos tive oportunidade de participar na sua individualização e rotulagem.

3.1.1.3. Ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia (HDO)

O Ambulatório de Oncologia situa-se também no edifício S. Jerónimo. É neste edifício que os doentes oncológicos realizam os seus tratamentos e é neste ambulatório onde lhes é cedida toda a medicação que lhes foi prescrita para administrarem em casa. Vem descrito no Despacho 13382/2012, de 4 de outubro, que todas as prescrições de medicamentos para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares têm, obrigatoriamente, de ser realizadas através de sistemas de prescrição eletrónica (9), no caso do CHUC, através do SGICM. Esta prescrição é validada pelo farmacêutico na presença do doente e, posteriormente, cedida a medicação devidamente rotulada e acompanhada de uma folha farmacoterapêutica e a devida explicação da terapêutica, de forma ainda mais pormenorizada quando é a primeira vez que o doente vai levantar os seus medicamentos ao ambulatório (Anexo I). A medicação é cedida para dois meses, no máximo e, por esse motivo, o doente deve trazer a medicação que ainda tem em casa, de modo a fazer o cálculo correto da quantidade a ceder e da taxa de adesão. Sempre que o doente tem consulta médica deve ser o próprio a vir levantar a medicação, no caso de a consulta farmacêutica não coincidir com a consulta médica e se o doente não se puder apresentar, poderá vir outra pessoa levantar a sua medicação mediante a apresentação de uma autorização assinada pelo próprio doente. Em

situações de devolução de medicamentos por parte dos doentes, estes são registados para cálculo da adesão e, posteriormente, inutilizados (6).

Neste contexto é possível estabelecer um contacto mais próximo com os doentes, sendo este o local ideal para estes exporem todas as suas dúvidas relativas à medicação e à terapêutica em geral. Os doentes que se dirigem ao ambulatório do HDO apresentam-se, muitas vezes, desgastados face aos intensos tratamentos que lhes são administrados e, por isso, denotei a importância da sensibilidade no contacto e prestação de aconselhamentos farmacêuticos a estes doentes.

3.1.1.4. Radiofarmácia

O serviço de Radiofarmácia do polo do HUC situa-se na Unidade de Medicina Nuclear, visto ser nesta unidade que se realizam os exames e tratamentos que utilizam radiofármacos, de modo a não haver necessidade de percorrer longas distâncias na posse destas substâncias, com a finalidade de diminuir ao máximo a possível contaminação com radiação.

Os radiofármacos não possuem ação farmacológica e são constituídos por um radionuclídeo, como é o caso do ^{99m}Tc , que emite radiação e um veículo que dirige o radiofármaco para um órgão ou tecido específico, devido às suas características físico-químicas e biológicas (10)(11). Estes podem ser utilizados tanto no diagnóstico como na terapêutica de diversas doenças. Radionuclídeos emissores de radiação γ ou emissores de positrões (β^+) são utilizados no diagnóstico, visto que o seu decaimento origina radiação eletromagnética penetrante, atravessando os tecidos e sendo detetada externamente. Radionuclídeos emissores de partículas ionizantes, como é o caso da radiação α , β^- e eletrões Auger são utilizados na terapêutica, pois possuem a capacidade de destruir tecidos (11).

Neste serviço é muito importante a radioproteção, visto que estamos a trabalhar com materiais radioativos. Neste caso, é protegida a fonte de radiação e, por esse motivo, toda a manipulação é efetuada em câmaras revestidas a chumbo, são utilizadas proteções nas seringas, também elas revestidas a chumbo, utilizam-se pinças de manipulação e o material é colocado num contentor forrado a chumbo para haver o decaimento radioativo. É também muito importante o tempo de exposição que deve ser o mínimo possível, por esse motivo tenta-se sempre estar o mínimo tempo dentro da sala de trabalho. No sentido de monitorizar a quantidade de radiação a que são expostos, todos os manipuladores possuem dois sensores, um anelar e um na lapela, que medem a radiação.

3.1.1.5. Distribuição

O setor de distribuição do HUC é o responsável pelo abastecimento de todo o hospital em termos de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, quer se destinem a doentes internados ou em regime de ambulatório (6). Este abastecimento é efetuado consoante prescrição médica que é, posteriormente, validada pelo farmacêutico, atendido pelo TSDT e entregue pelo AO (6).

A validação das prescrições por parte do farmacêutico é muito importante, por forma a conferir uma maior segurança, eficácia e a sua adequação (6), sempre tendo como finalidade a saúde e bem-estar do doente. Esta atividade deve ser realizada com espírito crítico, de modo a tomar a decisão mais acertada e encontrar possíveis erros de prescrição.

A distribuição dos medicamentos é maioritariamente efetuada segundo o modelo de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU). Este modelo aplica-se a todos os medicamentos e produtos de saúde dispensados aos doentes em regime de internamento e tem como objetivo o aumento da segurança no circuito do medicamento e a racionalização da distribuição com conseqüente diminuição dos custos inerentes (12). Este tipo de distribuição é efetuada para 24 horas, depois da validação pelo farmacêutico é gerado um mapa de distribuição do serviço pelo TSDT, de forma a proceder ao seu atendimento, sendo os módulos de medicação individualizada por doente transportados pelo AO para o respetivo serviço (6). Todos os serviços possuem um *stock* de apoio que é repostado segundo o Modelo Tradicional, ou seja, é repostado consoante o seu consumo, face aos valores máximos estabelecidos, em dias pré-definidos entre o serviço e os SF. Existe também o sistema de distribuição nominal que se destina a todos os medicamentos que não constam do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) nem da adenda do CHUC, medicamentos sujeitos a legislação restritiva ou preparações injetáveis individualizadas realizadas no setor da Farmacotecnia (6).

Tive oportunidade de contactar com alguns procedimentos relativos aos medicamentos sujeitos a legislação restritiva, como é o caso dos hemoderivados e dos estupefacientes. Os hemoderivados estão sujeitos ao preenchimento de um documento de requisição (Anexo 2). Este documento possui 4 quadros, o Quadro A, onde constam os dados identificativos do médico e do doente, o Quadro B, onde se encontra o hemoderivado requisitado, a sua dose e duração do tratamento e a justificação do seu pedido, o Quadro C, onde se regista o hemoderivado cedido, a sua quantidade, lote, fornecedor e o número do Certificado INFARMED (nº CAUL) e é assinado e datado pelo farmacêutico que cedeu o respetivo hemoderivado e o Quadro D, onde é efetuado o registo de administração no

respetivo serviço. Este documento é composto por duas vias, a via farmácia, constituída pelos 3 primeiros quadros, que permanece nos SF após a cedência e é arquivada por 50 anos no hospital e a via serviço que possui os 4 quadros, que segue para o serviço junto com o hemoderivado. Relativamente à cedência de estupefacientes, todos os serviços do HUC realizam um pedido diário de estupefacientes para os SF. Este pedido é realizado por serviço e dentro de cada serviço vêm individualizados os estupefacientes necessários para cada doente. Os estupefacientes encontram-se guardados num cofre ao qual só os farmacêuticos têm acesso, visto que este tipo de medicação apenas é cedida por este profissional de saúde. A quantidade solicitada de estupefacientes é dividida por doente e são coladas etiquetas identificativas e anexada a guia de transporte de medicamentos especiais.

Existe também o sistema de distribuição de medicamentos urgentes, alterações e faltas. Encontra-se sempre um farmacêutico de urgência que, por via informática ou telefónica (6), regista os medicamentos solicitados pelos diversos serviços em situações de falta da medicação, alteração do próprio dia, inutilização ou troca de medicamentos e estes são, posteriormente, cedidos pelo TSDT e entregues pelo AO em horário estipulado ou entregues ao AO do respetivo serviço se este se deslocar ao expediente dos SF (6).

Foi-me também concedida a possibilidade de observar as funções do farmacêutico no ambulatório do HUC que se situa no piso - I deste edifício. Este ambulatório possui um sistema semi-automático de dispensa e armazenamento de medicamentos, o CONSYS®, que vai buscar os medicamentos que são pedidos para cada doente através do sistema informático e os faz sair por uma das 4 mangas de saída que possui. A medicação é cedida para 2 meses e tem de se fazer a contagem da quantidade de comprimidos que o doente toma, quantas vezes toma por dia, para se ceder a quantidade exata. Neste serviço são prestadas todas as informações ao doente relativas à sua medicação e este tem a possibilidade de ver esclarecidas todas as suas dúvidas.

Os carros de emergência do CHUC baseiam-se na norma da Direção Geral de Saúde (DGS) e as normas do hospital foram recentemente atualizadas e, por isso, pude participar na colocação em prática desta nova norma no HUC, em particular nos Serviços de Ortopedia – Internamento e Ortopedia Oncológica. Os carros de emergência são estruturas móveis, transportáveis em certos casos, que albergam um conjunto de equipamentos e fármacos e outros materiais indispensáveis para a reanimação cardio-respiratória. É recomendado um rácio mínimo de 1 carro por cada 50 camas. Existem 3 tipos de carros de emergência, os carros tipo A, que se aplicam às Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e Blocos Operatórios, os carros tipo B, que se aplicam à Urgência Geral Polivalente, Consultas Externas e Unidades

Funcionais e o carro tipo C, que remete às Unidades de Atendimento Pediátrico. Estes carros devem encontrar-se num local facilmente acessível e visível, sem obstrução, próximo das áreas de assistência aos doentes e do conhecimento de todos os profissionais da unidade (13). Particpei na reorganização dos carros de emergência destes dois serviços, atualizando o número de produtos e inserindo e retirando alguns deles consoante as suas necessidades específicas.

3.1.1.6. Monitorização de antibióticos

A resistência aos antibióticos é um problema cada vez mais alarmante e é considerada uma questão de saúde pública a nível mundial. Estudos comprovam que cerca de 30-50% dos antibióticos utilizados a nível hospitalar são usados de forma inapropriada (14). Durante o período de estágio tive oportunidade de participar na monitorização de alguns antibióticos, como foi o caso da gentamicina, da amicacina e da vancomicina, que são antibióticos de margem terapêutica estreita. O objetivo desta monitorização é assegurar que a dose que é administrada ao doente proporciona eficácia terapêutica e não toxicidade, visto que se os valores destes antibióticos ultrapassarem a concentração máxima de vale ou pico pode ocorrer nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade (15). Com esta finalidade é efetuada uma análise da concentração máxima (pico) e da concentração mínima (vale) do antibiótico que está a ser administrado ao doente e estes valores são comparados com os seus parâmetros bioquímicos, de modo a averiguar se a dose administrada está a obter efeitos terapêuticos ou se, por sua vez, está a provocar toxicidade. De acordo com as conclusões obtidas, o farmacêutico propõe os respetivos ajustes de dose.

3.1.2. Contacto com fármacos de uso exclusivo hospitalar

Ao longo do meu período de estágio tive a possibilidade de contactar com diversos medicamentos utilizados somente a nível a hospitalar, o que me permitiu adquirir conhecimentos importantes sobre estes e sobre a sua utilização. Tive também oportunidade de aprofundar o meu domínio acerca de diversas patologias e da terapêutica utilizada no seu tratamento.

3.1.3. Realização de inquéritos de Satisfação relativos ao Programa de Proximidade do CHUC

O Programa de Proximidade de acesso aos medicamentos do CHUC consiste na iniciativa de proporcionar aos doentes que residem longe deste centro hospitalar a

possibilidade de poderem adquirir a sua medicação do ambulatório hospitalar numa Farmácia Comunitária perto da sua zona de residência, sendo esta enviada pelos SF para a farmácia elegida pelo doente.

Durante o estágio tive a oportunidade de participar na realização de inquéritos de satisfação aos doentes que estão, atualmente, a usufruir deste programa. A realização destes inquéritos foi uma mais-valia para mim, visto que tomei conhecimento da existência do programa e da sua importância para a comunidade e apercebi-me da realidade vivida por muitos doentes e do esforço que fazem para conseguir adquirir a sua medicação atempadamente. Constatei que a esmagadora maioria dos doentes contactados mostrou-se bastante satisfeita com este programa, devido à evidente redução dos custos e tempo inerentes à deslocação propositada ao CHUC para levantar os seus medicamentos.

Concluo, portanto, que este programa implementado pelo CHUC ajuda sobejamente os doentes deslocados a terem acesso aos seus medicamentos, sendo que pode ser um programa a vir a ser instaurado em outros hospitais do país.

3.1.4. Elaboração do Caderno de Estagiário e realização de reuniões regulares

O Caderno de Estagiário que foi fornecido no início do período de estágio foi fundamental, pois permitiu-me ter uma noção mais concreta do desenrolar das atividades e o seu preenchimento proporcionou-me um desempenho mais ativo nos locais de estágio, obrigando-me a procurar informações relevantes acerca do setor em que me encontrava e sobre os medicamentos existentes nesse mesmo setor.

As reuniões regulares com todos os estagiários foram também muito importantes, pois permitiram-nos expor os conhecimentos adquiridos e ouvir as perspetivas dos outros colegas que se encontravam em setores diferentes e até em polos diferentes. Em algumas destas reuniões foram-nos apresentados os diferentes setores dos SF pelos farmacêuticos que neles trabalham, o que nos permitiu ter uma visão mais abrangente do trabalho que se realiza em todos os setores dos SF do CHUC. Esta troca de ideias foi crucial no decorrer do estágio, pois é através da interação com os outros colegas e com outros profissionais que podemos exponenciar os nossos conhecimentos e tornar esta experiência mais proveitosa.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1. Estágio observacional e de curta duração

Na maioria dos setores em que estive somente tive a oportunidade de observar as funções realizadas pelos profissionais que lá se encontravam, o que, apesar de considerar importante, acredito que teria sido proveitoso para a minha formação se pudesse, de facto, experimentar as várias áreas e colocar em prática os conhecimentos académicos adquiridos. No entanto, sendo as tarefas realizadas nesta área funções de extrema responsabilidade, compreendo perfeitamente a importância de qualquer profissional ter primeiro um período de formação e adaptação antes de ter possibilidade de, de facto, exercer. Considero, portanto, que o estágio em Farmácia Hospitalar se prolonga por um curto período de tempo, tendo em conta que se este período fosse alargado, poderíamos ter a possibilidade de realizar mais tarefas no que toca às funções de um farmacêutico hospitalar.

3.3 Oportunidades

3.3.1. Inovação nas terapias

Atualmente, a velocidade com que surgem novos tratamentos é muito grande, o que pode levar, em poucas décadas, ao surgimento de terapias inovadoras nas mais variadas áreas da saúde.

No CHUC são realizados diversos ensaios clínicos nos mais diversos ramos, o que permite a este centro hospitalar estar no topo da inovação e na linha da frente da descoberta de novos fármacos e novas formas de tratamento. É, portanto, importante alargar a quantidade de ensaios clínicos realizados neste hospital, de forma a testar a eficácia e segurança de novos fármacos para que estes possam ser administrados a mais doentes, melhorando a sua qualidade de vida.

3.3.2. Avanços tecnológicos

É fundamental na área da Farmácia Hospitalar estar consciente da evolução tecnológica de modo a aumentar a eficiência, qualidade e segurança de todo o circuito do medicamento dentro do hospital. Desta forma, é importante aumentar a rastreabilidade dos medicamentos, desde o armazenamento, distribuição, dispensa e administração. A automatização, principalmente a nível da distribuição, é crucial de modo a diminuir os erros de seleção e dispensa (16). No HUC, existem equipamentos que auxiliam no processo de distribuição, como é o caso do Fast Dispensing System® (FDS), que possibilita a reembalagem e identificação de formas sólidas orais (comprimidos e cápsulas) de forma individualizada ou de acordo com

a dose unitária prescrita para cada doente, o Kardex[®] que é um sistema semi-automático de armazenamento de medicamentos e o Consis[®], um sistema semi-automático de dispensa e armazenamento de medicamentos, que se encontra no ambulatório. Estes sistemas facilitam bastante todo o trabalho que é efetuado nos SF, melhorando a eficiência de todo o circuito do medicamento. Neste sentido, é extremamente importante estar atento a todas as novas tecnologias presentes no mercado que visem a diminuição de erros humanos e tornem a função do farmacêutico cada vez mais voltada para os cuidados com o doente e a monitorização da sua terapêutica farmacológica.

3.3.3. Implementação da Residência Farmacêutica

Prevê-se que, futuramente, a carreira farmacêutica no Serviço Nacional de Saúde (SNS) venha a incluir a chamada Residência Farmacêutica, isto é, a oferta de quatro anos de formação especializada na área da Farmácia Hospitalar para todos os novos farmacêuticos que ingressem por esta vertente (17). Estes anos de formação permitem ao profissional aprimorar os seus conhecimentos e adquirir experiência, obtendo, assim, profissionais mais aptos e com mais capacidades. Esta implementação será, portanto, uma mais-valia, no sentido em que teremos profissionais mais bem preparados e isso terá repercussões a nível da eficiência no trabalho na área da Farmácia Hospitalar.

3.4. Ameaças

3.4.1. Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM)

Durante o período de estágio tive a oportunidade de ter algum contacto com o programa informático utilizado no HUC. Este é um programa bastante útil, pois é através dele que se efetuam quase todas as atividades relativas ao trabalho do farmacêutico, como validar as prescrições, dar saídas dos medicamentos quando são utilizados na manipulação, dar saída e validar os medicamentos que são cedidos em ambulatório, entre muitas outras. No entanto, pude constatar que em algumas alturas do dia, devido à grande afluência de acesso à plataforma esta bloqueava muitas vezes, o que colocava em causa o trabalho efetuado pelos profissionais de saúde, atrasando as atividades e colocando os doentes em espera.

3.4.2. Plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF)

Ao longo de toda a formação do MICF, somos submetidos a uma multidisciplinariedade de conhecimentos no âmbito das mais diversas áreas do conhecimento. No entanto, considero

que a formação a nível da Farmácia Hospitalar não se coaduna com a realidade prática vivenciada nos serviços farmacêuticos de um hospital. Esta lacuna do plano curricular de MICF poderia ser colmatada com a inclusão de unidades curriculares que fornecessem conhecimentos mais práticos acerca desta vertente das Ciências Farmacêuticas, assim como explorar os fármacos de uso exclusivo em ambiente hospitalar e a sua farmacocinética.

3.4.3. Interação Médico-Farmacêutico

A interação médico-farmacêutico é crucial a nível hospitalar e deveria estar muito mais vinculada em prol da melhoria da qualidade de vida dos doentes. Estas profissões são complementares e têm como objetivo comum a promoção do bem-estar dos seus doentes.

A debilidade da interação médico-farmacêutico prende-se com a rotatividade de atividades que acontecem num hospital de grandes dimensões como é o caso do HUC e a quantidade de funções designadas a cada profissional de saúde, o que faz com que, muitas vezes, se criem barreiras na comunicação com outros profissionais e esta seja passada para segundo plano por falta de tempo. O doente tem de ser a peça central deste puzzle que são as atividades médicas e farmacêuticas e é para isso que todos os profissionais devem trabalhar.

4. Considerações Finais

Este estágio foi fundamental para aprofundar os meus conhecimentos no que toca à atividade farmacêutica dentro de um hospital. Contribuiu sobejamente para constatar a importância da profissão farmacêutica em todo o circuito do medicamento e a importância que a Farmácia Hospitalar representa não só no hospital, como também na sociedade. Destaco a relevância do farmacêutico na validação das prescrições médicas, retificação das doses e monitorização da terapêutica, o que promove, inequivocamente, a segurança da medicação, sendo muitas vezes detetados erros de prescrição, como duplicação de medicação e/ou interações medicamentosas.

Constatee a enormidade dos SF e a complexidade organizacional de toda a estrutura e a dificuldade de a manter a funcionar adequadamente, sendo, para isso, importante que todos os intervenientes façam a sua parte para que toda esta máquina funcione da melhor forma e a medicação seja administrada corretamente a todos os doentes, de modo a que estes tenham o melhor usufruto da terapêutica. É evidente a interação entre farmacêuticos e outros profissionais de saúde que demonstrou ser crucial em todo o processo de desenvolvimento da atividade farmacêutica, tendo todos os intervenientes o objetivo comum de promover a saúde de todos os doentes do CHUC.

A formação e atualização constante dos conhecimentos evidenciou ser fulcral na área da Farmácia Hospitalar, visto esta ser uma vertente da saúde em constante inovação, quer seja a nível do surgimento de novos fármacos e novas terapias, assim como a nível da renovação de equipamentos que permitem auxiliar a função farmacêutica.

Esta experiência permitiu fazer uma interligação dos diversos conhecimentos apreendidos ao longo da formação académica, sendo fundamental a sua aplicação na prática. Este estágio permitiu-me ter um contacto mais próximo com áreas em expansão, como foi o caso da radiofarmácia.

Ao longo destes dois meses absorvi informação pertinente que me permitirá, decerto, ser uma melhor profissional de saúde, tendo em conta que contactar com as diversas áreas de atuação do farmacêutico permite-nos ter uma adequada noção da realidade farmacêutica e, desta forma, exercer melhor a nossa profissão qualquer que seja a área em que venhamos a trabalhar no futuro.

5. Referências Bibliográficas

- (1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, EPE – **Relatório Anual sobre o Acesso a Cuidados de Saúde**. Coimbra: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, 2017. [Acedido a 30 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.chuc.minsaude.pt/media/docs_divulgacao_obrigatoria/2018/CHUC__Relatorio_Acesso_2017.pdf
- (2) DECRETO-LEI n.º 30/2011. D. R. I Série. 30 (2 de março de 2011) 1274–1277.
- (3) DECRETO-LEI n.º 109/2017. D. R. I Série. 109 (30 de agosto de 2017) 5233–5238.
- (4) DECRETO-LEI n.º 176/2006 D. R. I Série. 176 (30 de agosto de 2006) 629–6383.
- (5) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, EPE – **Regulamento Interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE**. 2012. [Acedido a 2 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.chuc.minsaude.pt/media/download_gallery/Regulamento_Interno_CHUC_EPE_Homologado_ARS_C_20_12__2012_PB.pdf
- (6) FEIO, J., MACHADO, F., GOMES, I., LEMOS, L., ROCHA, M.J., CABRAL, M.A., SILVA, S. – **Manual de Procedimentos do Circuito do Medicamento, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos**. 2019. Acessível no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.
- (7) DECRETO-LEI n.º 44204 de 2 de fevereiro. Diário da República. Ministério da Saúde. Lisboa.
- (8) GOUVEIA, A. P. N. M., SILVA, A. S. B., BERNARDO, D. M. B., FERNANDES, J. M. S. S. I.N. **Manual de Preparação de Citotóxicos**. *Ordem dos Farmacêuticos: Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar*. (2013). [Acedido a 2 de junho de 2019]. Disponível na Internet: [file:///C:/Users/mariaperolane/Downloads/MICF%20%20Normas%20%20para%20Bibliografia%20\(3\)-%202019%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/mariaperolane/Downloads/MICF%20%20Normas%20%20para%20Bibliografia%20(3)-%202019%20(2).pdf) . ISBN: 978-989-98069-2–4.
- (9) DESPACHO n.º 13382/2012. D. R. 2.ª Série. 198. (12 de outubro de 2012).
- (10) OLIVEIRA, R., SANTOS, D., FERREIRA, D., COELHO, P., & VEIGA, F. – **Preparações Radiofarmacêuticas e suas aplicações**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Vol.42, n.º 2 (2006), 151-165.
- (11) SORIANO, B., MENDARTE, I., SAN MARTÍN, E. – **Agentes de diagnóstico y radiofarmacia**. *Libro de Farmacia Hospitalaria*, 750–775.
- (12) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 1 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/>

capitulo_d_manual_de_boas_praticas_de_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf

- (13) DEVESA, N., RAIMUNDO, H. – **Carros de Emergência. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.** 2019. Acessível no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.
- (14) BENNETT, N., SCHULZ, L., BOYD, S., & NEWLAND, J. G. - **Understanding inpatient antimicrobial stewardship metrics.** *American Journal of Health-System Pharmacy.* Vol. 75, nº 4 (2018), 230–238.
- (15) HUTH, M. E., RICCI, A. J., & CHENG, A. G. - **Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection.** *International Journal of Otolaryngology.* M. E. Huth et al. This. (2011), 1–19.
- (16) ESTEBAN-CARTELLE, H., GUTIERRES, R. V., FERNÁNDEZ-FERREIRO, A. - **Technology and Telemedicine in Hospital Pharmacy, It has Come to Stay.** *Behavioural Brain Research.* SM Group. Vol. 281 (2017), 1–14.
- (17) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Governo e Sindicato chegam a acordo sobre internato farmacêutico.** [Acedido a 30 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/governo-e-sindicato-chegam-a-acordo-sobre-internato-farmaceutico/>

6. Anexos

Anexo I – Exemplar da informação escrita cedida aos doentes no ambulatório HDO

CHUC-HUC
SERVIÇOS FARMACÊUTICOS
Ed S Jeronimo (9-17h)
T: 239400405
Ext: 7311/7312

Nome

Capecitabina mg após o pequeno-almoço:
comprimidos de 500 mg + comprimidos de 150 mg

Capecitabina mg após o jantar:
comprimidos de 500 mg + comprimidos de 150 mg

Tomar os comprimidos de capecitabina durante **14 dias** seguidos a partir de:

Tomar os comprimidos de capecitabina com água após uma refeição, ou seja, durante os 30 minutos que se seguem à refeição.

A Farmaceutica

___/___/2019

Anexo 2 – Documento de requisição de Hemoderivados

Número de série 2677004

VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos)*

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
---	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(a preencher pelo médico)</i>		QUADRO B
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i>		
Dose/Frequência _____	Duração do tratamento _____	
Diagnóstico/Justificação Clínica _____		

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ <i>(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>					QUADRO C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED	

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

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

() Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

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

<p>I. Instruções relativas à documentação:</p> <p>A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.</p> <p>VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.</p> <p>VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <i>Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</p> <p>a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;</p> <p>b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>	QUADRO D
--	-----------------

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

PARTE III

Monografia

Plantas Medicinais no Alívio da Depressão

Lista de Siglas e Abreviaturas

5-HT – 5-hidroxitriptamina

ACTH – Adrenocorticotropic hormone

ATC – Antidepressivos Tricíclicos

BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor

COMT – Catecol O-metiltransferase

COX – Ciclo-oxigenase

CREB – cAMP Response Element Binding

CRH – Corticotropin-Releasing Hormone

DA – Dopamina

DAT – Transportador de dopamina

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

EMA – *European Medicines Agency*

EU – União Europeia

GABA – Ácido γ -aminobutírico

HAM-D – Hamilton Rating Scale for Depression

HMPC – *Herbal Medicinal Product Committee*

HPA – Hipotálamo-pituitário-adrenal

IL – Interleucina

iMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

IRSN – Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MAO – Monoamina Oxidase

NA – Noradrenalina

NET – Transportador de noradrenalina

NO – Óxido Nítrico

NPY – Neuropeptídeo-Y

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDM – Perturbação Depressiva *Major*

PGE2 – Prostaglandina E2

SERT – Transportador de serotonina

TNF – Fator de Necrose Tumoral

Resumo

A depressão é uma patologia que está largamente disseminada por todo o mundo, não escolhe faixas etárias, afetando indivíduos de todas as idades e apresenta-se como uma das principais causas de suicídio. A quantidade de pessoas afetadas por esta doença continua a crescer de dia para dia, sendo este um problema da responsabilidade de toda a sociedade. Esta doença do foro psíquico traz consequências graves para aqueles que dela sofrem, não só a nível pessoal, como também a nível social e profissional. A procura de novas formas de tratamento para esta doença dever ser, portanto, uma prioridade na saúde pública, devido aos custos significativos diretos e indiretos que acarreta. As plantas medicinais podem representar uma alternativa viável, estando este ramo, atualmente, em considerável expansão.

A presente monografia debruça-se sobre algumas plantas medicinais e os compostos passíveis de conferir algum tipo de alívio nos sintomas desta doença. Pretende-se com este trabalho fazer uma análise crítica relativamente à efetividade da utilização dos extratos destas plantas medicinais em pacientes que sofrem desta patologia, assim como, apresentar alguns dos ensaios clínicos mais relevantes elaborados com os extratos abordados.

Palavras-Chave: Perturbação Depressiva *Major*; Perturbações do Humor; Plantas Medicinais; Antidepressivo; Ensaio Clínicos; Revisão.

Abstract

Depression, pathology widespread throughout the world, does not choose age groups, affecting individuals of all ages and is one of the main causes of suicide. The number of people affected by this disease continues to grow from day to day making this a problema of the responsibility of the whole society. This psychiatric disease has serious consequences for those who suffer from it, not only on a personal level, but also at a social and professional level. The search for new forms of treatment for this disease should therefore be a priority in public health because of the significant direct and indirect costs involved. Medicinal plants may represent a viable alternative, and this area is currently in considerable expansion.

The present monograph focuses on some medicinal plants and their compounds that may confer some kind of relief from the symptoms of this disease. This work intends to make a critical analysis regarding the effectiveness of the use of extracts of these medicinal plants in patients suffering from this pathology, as well as to present some of the most relevant clinical trials elaborated with the referred extracts.

Keywords: Major Depressive Disorder; Mood Disorders; Medicinal Plants; Antidepressant; Clinical Trials; Review.

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a depressão afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo o mundo (1-3), o que representa cerca de 4,4% da população mundial (1-4). Esta patologia está associada a um aumento da morbidade e mortalidade (5) e é considerada uma das principais causas de incapacidade na população (1-3). Além disso, estima-se que seja a segunda maior doença no mundo no ano de 2020 (6-9) e a responsável pelo segundo maior aumento na morbidade, logo após a doença cardiovascular, apresentando uma carga socioeconómica significativa (6-8).

Entre 2005 e 2015 houve um aumento de 18% nos casos de depressão em todo o mundo (2), o que torna este um problema de saúde pública que requer a atenção tanto dos profissionais de saúde como da população em geral.

É, portanto, prioritária a procura de soluções que travem o crescimento desta patologia, explorando novos tratamentos passíveis de fazer face a este flagelo.

A procura de terapias à base de plantas medicinais tem vindo a aumentar, o que denota o crescente aumento da relevância desta área. Muitos indivíduos que sofrem de depressão não se sentem confortáveis com os tratamentos antidepressivos de primeira linha. Os fármacos antidepressivos convencionais possuem diversas desvantagens, tais como, efeitos secundários anticolinérgicos e interações medicamentosas fármaco-fármaco. Tudo isto, corrobora a importância da pesquisa de novas formas de tratamento para a depressão, como é o caso das terapias complementares e alternativas que possuem um menor custo e menos efeitos secundários (10).

Esta monografia tem o intuito de focar as propriedades de algumas plantas medicinais com efeito no alívio de diversos sintomas relacionados com a patologia da depressão, assim como, apresentar alguns dos ensaios clínicos efetuados nesta área até à data.

2. A Doença

2.1. Caracterização e prevalência

A depressão é considerada uma patologia heterogénea e, por esse motivo, pode ter diversas formas de tratamento (11). Esta doença possui um largo espectro clínico que varia desde a depressão leve a moderada, que se caracteriza por sintomas como, baixa capacidade de concentração, baixa energia, humor depressivo, ansiedade, distúrbios do sono (7), baixa autoestima (7)(12) e perda de interesse ou prazer em atividades normalmente agradáveis (12), até ao estado clínico mais severo, a *Perturbação Depressiva Major* (PDM), em que estão presentes sentimentos de profundo desespero (7), que podem conduzir a pensamentos

suicidas. (2)(7). Por ano, cerca de dez a vinte milhões de tentativas de suicídio estão relacionadas com esta doença (11), sendo, nos dias de hoje, o stress considerado o seu maior potenciador (2).

Os estados depressivos são característicos de alguns síndromes psiquiátricos, como é o caso da PDM, mas podem também ser uma reação normal a eventos como o luto, um sintoma de algumas patologias ou um efeito secundário de alguns fármacos (11).

Em casos extremos de depressão severa pode ocorrer insónia ou hipersónia, alteração dos padrões das refeições, anorexia e perda de peso ou sobrealimentação, diminuição da energia e da libido, descontinuação do ciclo circadiano, da temperatura corporal e de algumas funções endócrinas (11).

A PDM é uma patologia relativamente comum com uma prevalência ao longo da vida de, aproximadamente, 16,2% (5)(13)(14) (Fig.1), sendo a quarta maior causa de incapacidade no mundo (5). Estudos epidemiológicos evidenciaram um aumento da frequência desta doença com a idade (14) e estima-se que seja cerca de duas vezes mais comum entre as mulheres do que entre os homens (2)(5)(14). Este facto é atribuído a perturbações nos esteroides sexuais que se manifestam nos períodos de pré e pós-menopausa (14). No seio de indivíduos com algum tipo de patologia associada estes valores escalam para os 20% e 30% (5).

Casos de depressão (em milhões), por região

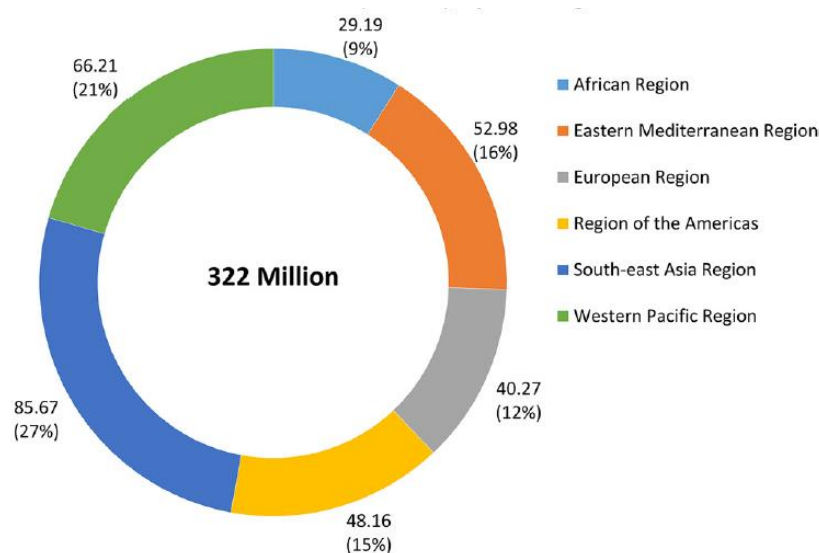


Fig.1– Prevalência da depressão, em milhões, nas diferentes regiões do mundo. Adaptado de (2).

Evidências indicam que a depressão e a ansiedade, muitas vezes, são patologias que coexistem no mesmo indivíduo (13). Quando em conjunto, a PDM, insónia e transtornos de ansiedade prejudicam a função dos sistemas imunológico e cardiovascular (8). Estes distúrbios psiquiátricos não afetam apenas o trabalho e a vida quotidiana dos indivíduos, mas diminuem

também a sua qualidade de vida e a percepção de bem-estar (6).

2.2. Fisiopatologia

Estudos de neuroimagem em indivíduos com PDM identificaram anomalias funcionais específicas em vários sistemas neuronais: nos sistemas subcorticais envolvidos no processamento de recompensa e emoção (por exemplo, amígdala e estriado ventral); regiões do córtex medial pré-frontal e do córtex cingulado anterior, envolvidas na regulação automática ou implícita da emoção e processamento da emoção; e nos sistemas corticais pré-frontais laterais, envolvidos no controlo cognitivo e regulação voluntária da emoção (por exemplo, córtex pré-frontal ventrolateral e córtex pré-frontal dorsolateral) (5) (Fig. 2).

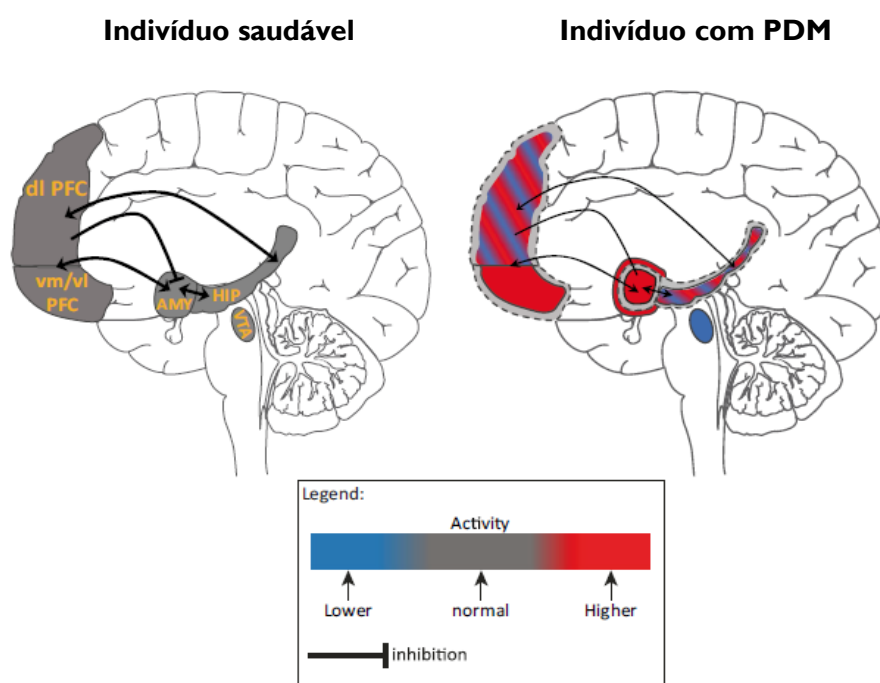


Fig. 2 – **Modificações apresentadas no cérebro de um indivíduo com PDM.** Nos pacientes com esta patologia existe uma diminuição da comunicação entre as diferentes áreas cerebrais, como está indicado na imagem pelas setas mais finas. Esta falta de conectividade sináptica deve-se às alterações nos processos de neuroplasticidade que mantêm a integridade neuronal. No hipocampo e no córtex pré-frontal dorsolateral denotam-se discrepâncias na atividade neuronal, como se evidencia pelas cores azul e vermelha. As linhas a tracejado representam o volume cerebral que teria um indivíduo saudável, visto que evidências comprovam que indivíduos com PDM apresentam menor volume em determinadas zonas cerebrais.

dIPFC - córtex pré-frontal dorsolateral; vm/vlPFC - córtex pré-frontal ventromedial/ventrolateral; AMY – amígdala; HIP – hipocampo; VTA – área ventral tegmental; Adaptado de (15).

Supõe-se que a depressão seja uma manifestação sindrómica de múltiplos processos patológicos que levam a uma manifestação clínica semelhante (5).

Um dos processos fisiopatológicos da depressão são os danos nos sistemas de transmissão das monoaminas, como a diminuição das concentrações de 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina, noradrenalina (NA) e dopamina (DA) no cérebro (6).

A serotonina é o principal neurotransmissor que afeta o humor e, consequentemente,

os estados depressivos. Os seus locais de ligação estão localizados maioritariamente no *raphe nuclei* do cérebro e também noutras áreas, como no córtex frontal, nos sistemas límbico e no estriado, afetando o hipotálamo e o hipocampo. Este neurotransmissor controla a sensação de fome, violência, impulsividade, ansiedade, medo, capacidade de pensar com clareza, percepção, entre outros. A noradrenalina promove a vigilância pelo aumento do estado de alerta e melhora a formação e recuperação da memória. A dopamina tem como principal função o controlo motor, comportamento motivado por recompensa e libertação de diversas hormonas (2).

Foi revelado que indivíduos com PDM demonstraram modificações nos recetores 5-HT_{1A}, assim como uma redução na sua densidade no terminal pós-sináptico. Além disso, estudos genéticos evidenciaram que indivíduos com alta densidade e atividade de autorreceptores 5-HT_{1A} são mais propensos a transtornos depressivos e respondem parcamente a tratamentos com antidepressivos, sugerindo que os antagonistas dos recetores 5-HT_{1A} possuem atividade antidepressiva. Os transportadores de dopamina (DAT), noradrenalina (NET) e serotonina (SERT) têm também um papel importante na recaptação destes neurotransmissores, sendo alvos farmacológicos dos fármacos antidepressivos (2). Como ilustrado na Figura 3, após a libertação de neurotransmissores para a fenda sináptica pelo terminal pré-sináptico, estes são recaptados para o neurónio pré-sináptico pelo seu respetivo transportador. Por este motivo, a inibição destes transportadores previne a recaptação dos neurotransmissores, aumentando os seus níveis no cérebro, o que mitiga os sintomas depressivos.

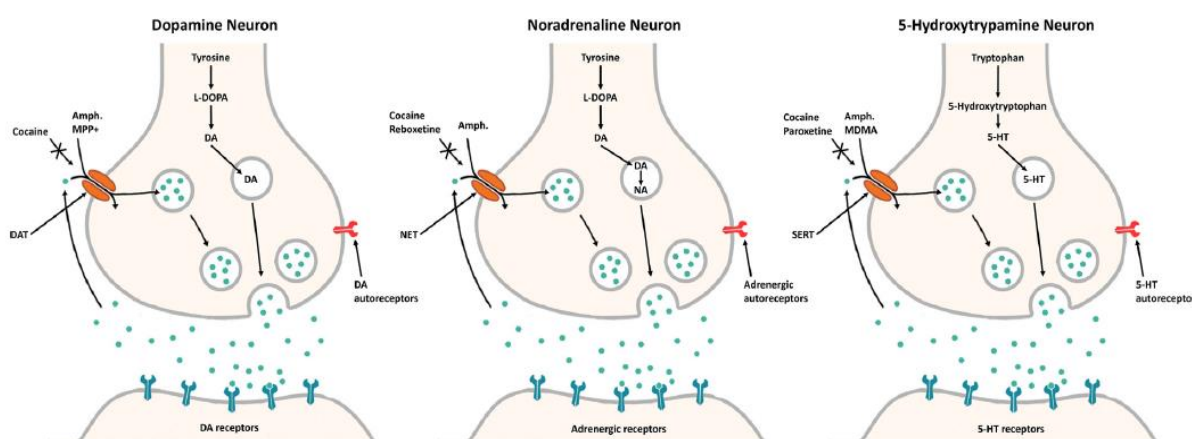


Fig. 3 – Importância dos transportadores de dopamina (DAT), noradrenalina (NET) e serotonina (SERT) na recaptação de neurotransmissores. L-Dopa – L-3,4-dihidroxi-fenilalanina; Amph – Anfetamina; MPP+ - 1-metil-4-fenilpiridínio; MDMA - 3,4- metilendioximetanfetamina. Retirado de (2).

As monoaminas oxidases (MAOs) são uma classe de enzimas que promove a desaminação oxidativa de aminas como a serotonina, a noradrenalina ou a dopamina (2)(10). Estas enzimas possuem duas isoformas, a MAO-A que é responsável pela desaminação oxidativa da serotonina, da melatonina e da noradrenalina e a MAO-B que decompõe a feniletilamina e a bezilamina. Ambas decompõem de forma igual a dopamina, a tiramina e a triptamina. Além das MAOs A e B, também a catecol O-metiltransferase (COMT) degrada estas aminas, portanto, como podemos concluir, a inibição destas enzimas por diversos fármacos diminui a destruição destes neurotransmissores, aumentando a sua concentração no cérebro, o que leva a uma ação antidepressiva (2) (Fig. 4). Os inibidores seletivos da MAO-A são frequentemente utilizados no tratamento de depressão e ansiedade, enquanto os inibidores da MAO-B, sozinhos ou combinados com L-Dopa, são úteis no tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson (13).

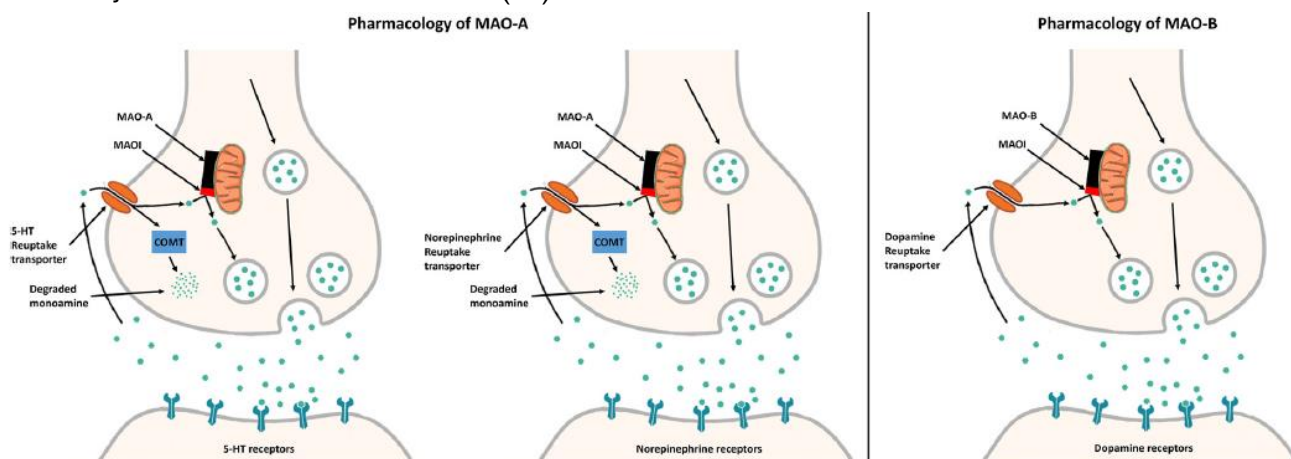


Fig. 4 – Inibidores da monoamina oxidase A (MAO-A) e monoamina oxidase B (MAO-B) no efeito antidepressivo. Retirado de (2).

Os fatores neurotróficos possuem também um papel preponderante na fisiopatologia da depressão, assim como no seu tratamento (5)(6). O *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) é o fator neurotrófico mais comum e está amplamente difundido no cérebro de adultos (6)(5), mais precisamente no hipocampo, possuindo um papel crucial no crescimento neuronal, sobrevivência, maturação e plasticidade sináptica (2). Estudos indicam que o *stress* reduz a neurogênese e a expressão de genes do BDNF no hipocampo e córtex pré-frontal, provocando a sua atrofia e perda de células neuronais (2)(3)(5). Como se evidencia na Figura 5, a diminuição da expressão de BDNF causada pelo *stress* leva a uma redução da fosforilação do TrkB e, conseqüentemente, da fosforilação do ERK. Além disso, o *stress* aumenta também a atividade do MKP que contribui para a diminuição da atividade da via ERK. A redução da quantidade ativa de ERK que é transportado do citoplasma para o núcleo leva a

uma hipoativação dos fatores de transcrição, como o CREB. A diminuição da atividade do CREB induz mudanças adaptativas de longa duração na expressão de um conjunto de genes associados à depressão (16). O BDNF, que inicialmente é sintetizado como uma proteína precursora no retículo endoplasmático, medeia a sobrevivência neuronal, diferenciação e aumento da formação de espículas dendríticas e sinapses (3). Estudos clínicos e farmacológicos evidenciaram que existe um declínio nas concentrações séricas de BDNF em pacientes com depressão (6)(5)(2), com perda de volume

no hipocampo e diminuição da proliferação neuronal, correlacionada com a severidade da doença (2). Estudos em animais evidenciaram que ratos injetados com BDNF exógeno no cérebro exibiram comportamentos antidepressivos (6). Está também demonstrado que a melhoria genética do sistema nervoso em murganhos, protege-os contra sintomas de depressão (10). Provou-se que o tratamento com antidepressivos promove a neurogênese e aumenta a expressão de BDNF no hipocampo e córtex pré-frontal (2)(5)(6).

O eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA) é caracterizado por um conjunto de interações entre três glândulas endócrinas responsáveis pela reação do organismo quando exposto a ambientes de *stress* (10). Estudos revelam que deficiências no eixo HPA estão relacionadas com estados de depressão (5)(10). Condições de *stress* resultam na hipersecreção de cortisol, *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) e *Adrenocorticotrophic Hormone* (ACTH) (10). A ACTH ativa a produção e liberação de glucocorticoides nas glândulas suprarrenais e esses glucocorticoides vão ligar-se aos recetores de glucocorticoides no cérebro, o que leva a um mecanismo de retroalimentação negativo que inibe a liberação de CRH. Em indivíduos com PDM a sensibilidade dos recetores de glucocorticoides está comprometida, levando a um reduzido mecanismo de retroalimentação negativo e consequente hipersecreção de CRH e aumento da produção de glucocorticoides (17). Ensaio em animais cujos recetores glucocorticoides foram geneticamente modificados evidenciaram comportamentos *depressive-like*, o que indica o papel destes recetores na patologia da depressão (10). Portanto, podemos

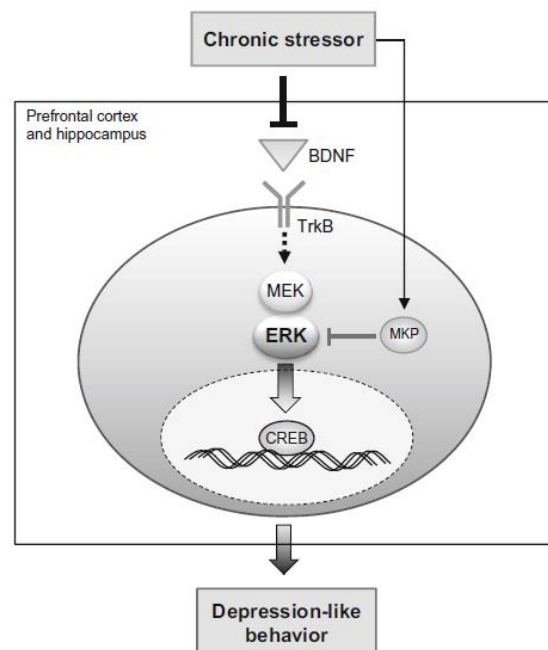


Fig. 5 – Papel do BDNF-ERK-CREB no comportamento *depression-like*. Retirado de (16).

concluir que esta via pode ser útil no seu tratamento (5)(10), no entanto, estudos comprovam que nem todos os indivíduos com depressão apresentam alterações no eixo HPA (17).

Acredita-se que as citocinas pró-inflamatórias estejam envolvidas nos processos fisiopatológicos da depressão, incluindo o metabolismo de neurotransmissores, a função neuroendócrina, a plasticidade sináptica e a atividade cerebral regional. Níveis elevados de citocinas da imunidade inata, de interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) α , assim como os receptores solúveis foram encontrados no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com PDM. Níveis aumentados de IL-6 foram associados à diminuição dos níveis de metabólito de serotonina, 5-HIAA, e diminuições nestes últimos foram correlacionadas com sintomas de depressão (5).

Atualmente, sabe-se que este tipo de patologia é também fortemente condicionado por anomalias endocrinológicas, tais alterações na transmissão de neurotransmissores GABAérgicos e/ou glutamatérgicos, comprometimento da função opióide endógena, alterações dos esteroides e desregulação do ritmo circadiano (6).

3. Terapia Convencional vs Terapia Alternativa

Na patologia da depressão, o uso de antidepressivos convencionais está bastante disseminado, no entanto, há dados clínicos limitados quanto aos seus benefícios em formas leves de depressão (7)(14), porque a maioria dos ensaios clínicos randomizados de eficácia antidepressiva, regra geral, exclui pacientes com formas leves de depressão com a justificação de que estes não fornecerão uma vantagem em comparação com o placebo. Os efeitos adversos emergentes do tratamento com antidepressivos convencionais são mais prováveis de ocorrer em pacientes menos graves, o que leva, muitas vezes, à falta de adesão à terapêutica e descontinuação do tratamento por parte destes doentes. Além disso, os antidepressivos convencionais podem suprimir, em vez de eliminar, os sintomas depressivos em muitos pacientes e existem poucas evidências que a supressão dos sintomas reduza o risco geral de recidiva da doença (14).

Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) são o tratamento de primeira linha da depressão devido à sua eficácia e perfil de segurança comparativamente com outros antidepressivos, como é o caso dos Antidepressivos Tricíclicos (ATC) (13)(18), enquanto os Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina (IRSN) são considerados tratamento de segunda ou terceira linha, devido à quantidade limitada de ensaios clínicos que suportam a sua utilização (18)(19). No entanto, apesar dos avanços recentes, os tratamentos atuais possuem várias limitações, tais como, baixa tolerância (6)(20), taxas de resposta e

remissão baixas (20), início de ação lento, efeitos adversos persistentes e potencial para interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas (11)(13). Dados apontam que 28% dos pacientes deixam de tomar a medicação no primeiro mês de tratamento e 43% abdica da medicação passados três meses (20).

Alguns dos efeitos secundários mais comuns com este tipo de terapia são náuseas, dores de cabeça, insónias, agitação, ganho de peso, hipertensão, sonolência diurna, disfunção sexual e abstinência que levam à interrupção precoce da terapêutica por parte de vários pacientes (6)(13)(14). É, portanto, necessária uma forte motivação do paciente (6), de modo a não comprometer a adesão à terapêutica (11)(21).

Além de tudo o que foi acima referido, existem outros problemas inerentes. Aproximadamente 50% dos pacientes com PDM não respondem de forma adequada à medicação, cerca de 60% a 70% possuem uma resposta incompleta após 8 semanas de terapia antidepressiva convencional e mais de 30% não respondem de forma alguma (5)(14). Pelo menos 75% dos pacientes deprimidos que recuperam durante a terapia antidepressiva inicial têm uma recidiva ou recorrência dentro de dois anos, e 33% têm episódios com duração maior que dois anos. Muitos indivíduos não são diagnosticados e não são tratados, vivendo sem saber que têm esta doença ou sem saber, sequer, que se trata de uma patologia (14).

Por todos os motivos anteriormente mencionados, as plantas medicinais no ramo da depressão estão a ganhar impacto, descobrindo compostos que atuam em vários alvos e com um baixo nível de toxicidade, sendo amplamente utilizadas por todo o mundo, estando associadas a eficácia terapêutica com menos efeitos secundários, o que leva ao interesse na sua investigação científica (6)(11).

A OMS estima que, pelo menos, quatro mil milhões de pessoas ou 80% da população mundial utiliza algum tipo de medicina alternativa ou complementar para alguma situação ao longo da sua vida (14).

4. Plantas Medicinais

Na literatura estão referenciadas diversas plantas medicinais passíveis de serem utilizadas na terapia da depressão, com base nos ensaios clínicos efetuados, evidenciando efeitos farmacológicos de acordo com os diferentes mecanismos de ação, tais como, inibição da recaptção de monoaminas, modulação da neurogênese ou do eixo HPA (6). Nesta monografia serão apenas focadas algumas delas.

4.1. *Hypericum perforatum* L.

Hypericum perforatum L., também conhecida como Erva de S. João, é uma planta herbácea perene, pertencente à família *Hypericaceae*, que se pode encontrar em zonas temperadas (5). Possui caules eretos e lenhosos, as suas folhas são pequenas e ovais e são anexadas diretamente ao caule (sésstil), com glândulas de óleo translúcidas características que se encontram na superfície da folha. Possui flores amarelas brilhantes com cinco pétalas e pequenas glândulas escuras situadas ao longo dos bordos periféricos que emanam um aroma balsâmico (7). A parte da planta utilizada nos extratos são as partes aéreas secas (7)(22), usualmente recolhidas durante a sua época de floração (7).



Fig. 6 – *Hypericum perforatum* L.

Retirado de (23)

Esta planta é largamente utilizada no tratamento da depressão leve a moderada em alguns países da União Europeia (UE) (22). A sua caracterização fitoquímica evidenciou a presença de várias classes de compostos, tais como, naftodiantronas (hipericina e pseudo-hipericina), acilfloroglucinóis prenitados derivados de floroglucinol (hiperforina e adiperforina), xantonas (1,3,6,7-tetrahidroxixantona), proantocianidinas, óleo essencial rico em sesquiterpenos, entre outros (7)(13)(22). As propriedades medicinais que lhe são atribuídas devem-se aos metabolitos secundários presentes nos extratos, como hipericina, hiperforina, flavonoides, xantonas e outros compostos de interesse (7)(22)(24). Existe uma sinergia entre todos os constituintes que se demonstra muito importante, pois, por exemplo, evidências comprovam que a ausência de rutina, um flavonoide que se encontra na constituição de *H. perforatum*, reduz a sua atividade antidepressiva (24).

O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido mas, de acordo com ensaios *in vitro* e *in vivo* já efetuados, o seu efeito pode ser atribuído à inibição da recaptção sináptica de serotonina e alteração dos níveis de dopamina, noradrenalina, ácido γ -aminobutírico (GABA), L-glutamato e outros neurotransmissores (5)(7)(24) (Fig. 7). Diminui a degradação de substâncias neuroquímicas e aumenta a sensibilização da ligação a vários recetores como GABA, glutamato e adenosina (7)(24). Apresenta também a capacidade de induzir as enzimas do citocromo P450 e a glicoproteína P intestinal, que afetam o mecanismo de ação de dezenas de fármacos (5)(25). A padronização de *H. perforatum* é baseada no seu

conteúdo em hiperforina (3,0%) e hipericina (0,3–0,5%) (13). Sabe-se que a hipericina é um indutor das enzimas hepáticas CYP 1A2 e a hiperforina é um indutor das CYP 3A4 (26), portanto, extratos de *H. perforatum* não devem ser utilizados concomitantemente com anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, imunossupressores, como a ciclosporina, contraceptivos orais, fármacos anti-HIV, estatinas, benzodiazepinas e outros antidepressivos convencionais (7)(10)(26), pois têm tendência a reduzir os seus níveis séricos (10)(24)(26), devido à sua indução das enzimas do citocromo P450 e da glicoproteína P (10)(24), o que pode levar, por exemplo, a uma trombose ou gravidez não desejada (26). No entanto, estudos comprovam que a indução da CYP 3A4 e da glicoproteína P só ocorre em extratos com doses mais elevadas de hiperforina (>10 mg por dia) em comparação com extratos de dose inferior (<4 mg por dia) que não demonstraram efeito significativo sobre esta enzima (7)(24)(26). Além disso, a sua utilização em simultâneo com ISRS, ATC ou iMAO, afeta o seu metabolismo, o que pode levar a sintomas de Síndrome de Serotonina, devido ao excesso deste neurotransmissor (5)(7)(26). Por isso, é crucial a recomendação dos extratos de *H. perforatum* somente em monoterapia (27).

Pensava-se que o principal composto do *H. perforatum* responsável pelo seu efeito antidepressivo seria a hipericina. Porém, estudos recentes parecem demonstrar que o composto mais importante é a hiperforina. Os seus principais efeitos *in vitro* são efeitos pré-sinápticos não específicos que resultam na inibição não seletiva da captação de alguns neurotransmissores, tais como, colina, GABA e glutamato. Ensaio experimentais evidenciaram que a inibição da recaptação do transportador de serotonina é dose-dependente (26).

A inibição das MAOs é também um dos mecanismos apontados para a ação do *H. perforatum* (Fig. 7). Estudos evidenciaram a inibição irreversível de ambas as MAOs, no entanto, as concentrações utilizadas são consideradas demasiado elevadas para se conseguirem alcançar *in vivo* e constatou-se que em concentrações inferiores a 10^{-9} mol/L o efeito inibitório sobre as MAOs é insignificante. Um ensaio de 6 semanas em 23 indivíduos, saudáveis e com depressão, com extratos de *H. perforatum* não teve qualquer efeito significativo na MAO-A, sugerindo que os extratos de *H. perforatum* não devem ser classificados como inibidores da MAO-A, podendo os seus efeitos antidepressivos ser explicados pelo efeito inibitório sobre a captação em sinaptossomas de numerosos neurotransmissores. Os extratos de *H. perforatum* têm valores de IC₅₀ aproximadamente de 0,05–0,10 µg/ml para 5-HT, NA, DA e GABA e 0,5 µg/ml para L-glutamato sugerindo uma atividade inibitória semelhante para os cinco neurotransmissores. No entanto, estudos evidenciaram que o tratamento em ratos com

extratos etanólicos de *H. perforatum* não tem qualquer impacto significativo nos níveis cerebrais de 5-HT e ácido 5-hidroxi-indolacético, porém, extratos hidrometanólicos confirmaram a inibição da 5-HT pela sua acumulação nos sinaptossomas corticais cerebrais dos ratos. Não obstante, os efeitos das concentrações *in vitro* não foram atingidas no cérebro depois da administração de doses farmacologicamente efetivas. Existem também evidências que demonstram que os efeitos inibitórios dos extratos de *H. perforatum* sobre a recaptação da serotonina pode ser mediada pela elevação da concentração intracelular de sódio livre, podendo afirmar-se que os extratos de *H. perforatum* e, em particular, a hiperforina, são potentes inibidores da recaptação sinaptossomal de 5-HT, NA e DA, sendo, no entanto, inespecíficos (13) (Fig. 7).

Estudos evidenciaram que os extratos de *H. perforatum* estão também envolvidos na regulação dos genes que controlam o eixo HPA. A hiperforina reduz as respostas imunológicas e proinflamatórias da microglia. A microglia quando se torna altamente fagocitária liberta mediadores proinflamatórios, como é o caso do óxido nítrico (NO). A produção excessiva de NO pode estar na base de diversos distúrbios neuropsiquiátricos, como é o caso da depressão. Extratos de *H. perforatum* com 50% de álcool (V/V) mostraram evidências de suprimirem eficazmente a libertação de NO induzida por polilipossacarídeos. A hiperforina foi considerada o composto responsável por este efeito em concentrações entre 0,25 e 0,75 μM . Para estes autores, a hiperforina não é, no entanto, um composto essencial na ação dos extratos de *H. perforatum*, visto que estudos comprovam que preparações de *H. perforatum* sem hiperforina apresentaram efeito antidepressivo (28).

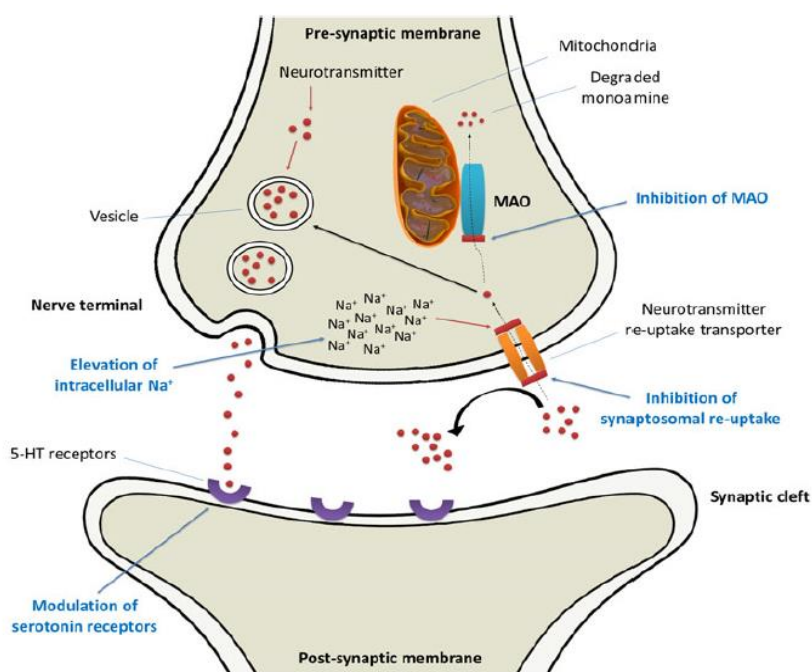


Fig. 7 – Possíveis mecanismos de ação dos extratos de *H. perforatum*. Retirado de (13)

A eficácia, segurança e tolerância dos extratos de *H. perforatum* para o tratamento da depressão leve a moderada tem sido sobejamente estudada (7), com ensaios bastante robustos (24). Estes extratos apresentam um perfil de tolerância favorável, sendo melhor tolerados do que alguns antidepressivos convencionais (7). Um ensaio numa população de 35562 indivíduos evidenciou que a taxa de efeitos adversos foi de 0% a 5,7% (7)(24) e numa revisão de 16 estudos de vigilância pós-comercialização, extratos de *H. perforatum* evidenciaram ser dez vezes mais seguros que antidepressivos sintéticos (7)(24), com uma percentagem de efeitos adversos entre 0,1% e 2,4% (7). Não entrando em consideração com as reações idiopáticas, os efeitos secundários mais comuns foram manifestações dermatológicas e gastrointestinais, náuseas, fadiga, inquietação e fotossensibilidade (7)(24) (26). Alguns estudos relataram possível síndrome de mania e serotonina induzida pelos extratos de *H. perforatum*, no entanto, muitos destes casos denotaram uso concomitante com outros medicamentos e/ou drogas recreativas. Mesmo assim, deve haver especial atenção no uso destes extratos em pacientes com história familiar de transtorno bipolar (7).

Ficou evidenciado, portanto, que os potenciais mecanismos de ação do *H. perforatum* são semelhantes aos dos fármacos antidepressivos convencionais, no entanto, é necessário ter em conta que este pode atuar por via de mecanismos de ação ainda desconhecidos, realçando a necessidade de elaboração de estudos adicionais neste campo. Além disso, estes extratos demonstraram uma taxa de efeitos secundários significativamente menor do que os ISRS, tendo ocorrido uma redução dos sintomas de abstinência (13).

Um ensaio randomizado, controlado, duplo cego de longa duração debruçou-se sobre a eficácia de extratos de *H. perforatum* em doentes com PDM. Os pacientes randomizados receberam 900-1500 mg de extrato de *H. perforatum*, 50-10 mg de sertralina ou placebo durante um período de 8 semanas em que os indivíduos que responderam à terapêutica permaneceram no tratamento por mais 18 semanas. Estudos revelaram um efeito potencial do placebo. Após 26 semanas de tratamento, o extrato de *H. perforatum* apresentou resultados na *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) bastante aceitáveis (Anexo I). Apesar de os resultados serem clinicamente efetivos é importante realizar mais estudos, visto que ficou demonstrado algum efeito por parte do placebo (5).

Valores estatisticamente significativos evidenciaram que os tratamentos com *H. perforatum* tiveram uma baixa taxa de desistência comparados com tratamentos com ISRS, além disso, apresentaram-se taxas de resposta e remissão comparáveis (13)(26).

Existem diversas limitações relativas aos estudos acima mencionados, como por exemplo, a duração dos ensaios. Em ensaios de cerca de 4 a 12 semanas, não é possível

assegurar se a melhoria observada será ou não estável a longo prazo (13)(26). Isto é de extrema importância, pois no caso da depressão os tratamentos são muitas vezes de longa duração, devendo estar planejados estudos de *follow-up* (26). A maioria dos estudos foi realizada em pacientes com depressão leve a moderada, portanto, não é possível assegurar que extratos de *H. perforatum* sejam benéficos em pacientes com depressão severa, especialmente aqueles com elevado risco de suicídio (26)(27). Apesar de os efeitos adversos reportados nos ensaios randomizados e controlados serem comparáveis com o placebo e menos comparáveis com antidepressivos convencionais, estes foram reportados de forma limitada, fazendo com que os resultados tenham de ser interpretados com precaução (27). É importante também referir que o seu perfil fitoquímico diverge de acordo com as condições do solo na qual a planta é cultivada, com as estações do ano, e com a região geográfica de cultivo. Por isso, as culturas *in vitro* têm sido uma forte aposta, visto que crescem sob condições controladas e mantêm a sua composição fitoquímica (22). Outro problema que também é importante frisar são as divergências na potência entre as diferentes marcas e os diferentes lotes, além de que é observada uma falta de regulamentação e consenso sobre a dosagem apropriada de *H. perforatum* (26). Além disso, são apenas conhecidos 50 a 70% dos compostos bioativos presentes na constituição desta planta e 30 a 50% dos seus compostos não são estruturalmente conhecidos, sendo que estes poderão também ser responsáveis pelo seu efeito antidepressivo (28).

Outro fator de relevo prende-se com o facto de existir pouca evidência científica acerca da eficácia e segurança dos extratos de *H. perforatum* em adolescentes e crianças com PDM, por falta de ensaios clínicos em indivíduos nestas faixas etárias, sendo, portanto, importantes estudos futuros para a sua averiguação (24) (26).

As mulheres grávidas têm relativa apetência para estados depressivos e, geralmente, têm interesse por produtos de origem natural, procurando extratos de *H. perforatum* na tentativa de aliviar os sintomas. No entanto, os ensaios realizados com *H. perforatum* em mulheres grávidas e a amamentar não são estatisticamente significativos, devido a falhas metodológicas (29). Portanto, a segurança destes extratos tem de ser ainda intensivamente estudada, principalmente neste nicho da população, o que levanta várias questões éticas (7)(29). As taxas de depressão perinatal e pós-parto rondam valores de 7,5% e 15%, no entanto, há muitas mulheres não diagnosticadas. É notório o crescente número de mulheres que se automedica com produtos naturais, o que pode ser um risco pela falta de ensaios de segurança e tolerância de alguns extratos ou pela medicação que possam estar a tomar concomitantemente (29).

O uso de extratos de *H. perforatum* na terapêutica da depressão leve a moderada foi aceite pela monografia do *Herbal Medicinal Product Committee* (HMPC) da *European Medicines Agency* (EMA), validados pelos diversos ensaios clínicos realizados (28)(30).

4.2. *Panax notoginseng* F. H. Chen

Panax notoginseng F. H. Chen, conhecido por Sanqi ou Tianqi nos países do leste asiático, pertence à família *Araliaceae* (32) e é principalmente cultivada nas províncias chinesas de Yunnan e Guangxi (12). Esta planta possui folhas verdes escuras, ramificadas a partir do caule e um agrupamento de bagas vermelhas no centro. Possui hastes simples, eretas e não ramificadas.



Fig. 8 – *Panax notoginseng* F. H. Chen.
Retirado de (31)

A raiz/rizoma principal é cônica ou cilíndrica e o seu comprimento varia de 1 a 6 cm. Esta planta pode crescer até uma altura de 30 a 60 cm (32). A parte utilizada é a raiz/rizoma (8) que normalmente é retirada do solo e seca antes de florescer no outono (32).

O *P. notoginseng* possui efeitos anti-insónia e anti-depressivos e pode aliviar a ansiedade. Os seus principais constituintes são as saponinas, que podem ser classificadas em quatro tipos: protopanaxadiol, protopanaxatriol, *ocotillo-type* e constituintes do ácido oleanólico (8).

Dentro do grupo das saponinas do *P. notoginseng*, os ginsenosídeos que apresentam maior efeito antidepressivo são Rg1, Rb1, Rc e Rb3, através de diversos mecanismos de ação, tais como: a regulação dos neurotransmissores 5-HT, DA e NA, a modulação da neurotransmissão do GABA e do sistema glutamatérgico, a modulação do eixo HPA, a expressão de BDNF, as vias de sinalização intracelular no sistema nervoso central e a produção de proteção neuronal através de efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidantes, inibição da apoptose neuronal ou agregação plaquetária e suas vias de sinalização intracelular (8).

Os ginsenosídeos modulam as correntes de Na^+ , reduzem as concentrações internas de Ca^{2+} nas células nervosas o que promove a libertação dos neurotransmissores 5-HT, NA e DA. Além disso, aumentam a nestina (8), proteína expressa nas células nervosas que estão em neurogênese (33), e o BDNF (8), revertendo a diminuição da densidade das espículas dendríticas e neurogênese do hipocampo causada por *stress* crónico (12). Estes compostos exercem também efeitos *antidepressant-like* através da regulação da libertação de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 ou TNF- α (8).

Foram efetuados ensaios em modelos de animais para a depressão com saponinas extraídas do *P. notoginseng* que demonstraram efeitos favoráveis quanto ao seu efeito. Por

exemplo, murganhos que receberam doses de 10-1000 mg/kg de saponinas diariamente por 1, 7 ou 14 dias revelaram diminuição do tempo de imobilização no *forced swim test* (12). Devem ser efetuados estudos mais exaustivos relativamente à estrutura, composição química e função destas saponinas, assim como do seu potencial terapêutico, dos seus mecanismos moleculares e alvos farmacológicos na patologia da depressão (8).

4.3. *Rhodiola rosea* L.

Rhodiola rosea L., também conhecida como raiz de ouro ou *roseroot*, pertence à família *Crassulaceae* (14) e é uma planta nativa de regiões frias, assim como, parte do Ártico, Alpes e outras zonas da Europa e Ásia (35). É uma planta perene que cresce de 30 a 70 cm. Possui flores amarelas e um rizoma espesso, que é a porção da planta utilizada (35)(36). São necessários cerca de cinco a seis anos de crescimento para estar pronta para a colheita, que deve ocorrer durante o outono, quando a planta interrompe o seu crescimento vegetativo e o teor de matéria seca da raiz é maior (35).



Fig. 9 – *Rhodiola rosea* L. Retirado de (34)

Esta planta é um estimulante adaptogénico, constituída pelos fenilpropanóides rosavina, rosina e rosarina. A sua atividade antidepressiva ocorre por via da modulação da monoamina oxidase A e modulação do cortisol (24).

Extratos desta planta podem aumentar os níveis de 5-HT no hipocampo em modelos animais de depressão. Os seus extratos promovem também a proliferação de células-estaminais neuronais no hipocampo e reparam os neurónios danificados nesta estrutura. Na sua mais alta atividade podem inibir as vias de sinalização p-SAPK/p-JNK induzidas pelo *stress*, e esta atividade supressora de *R. rosea* pode estar relacionada com a sua atividade antidepressiva e a sua influência benéfica sobre o estado mental em circunstâncias de *stress* (6) (Fig. 10).

O composto rosiridina evidenciou ser um potente inibidor da monoamina oxidase A e B, *in vitro*, num bioensaio de frações de membrana mitocondrial de células de inseto, contendo MAO-A e MAO-B humanas recombinantes, sendo este um potencial mecanismo para o efeito antidepressivo da *R. rosea*. No entanto, a sua concentração é tão ínfima nos extratos de *R.*

As provas científicas que suportam a efetividade da *R. rosea* para estados de depressão em adultos são limitadas, mas há alguns estudos em animais e humanos que sugerem uma putativa ação antidepressiva (14).

Segundo ensaios realizados, o tratamento crônico com salidroside por 2 semanas reduziu significativamente os níveis de TNF- α e IL-1 β e aumentou a expressão dos recetores glucocorticoides e do BDNF no hipocampo. Além disso, reduziu a produção de CRH e corticosterona sérica (14).

Um extrato de 1500 mg/kg de *R. rosea* evidenciou aumentar os níveis de serotonina e promover a proliferação e diferenciação das células estaminais neuronais no hipocampo de modelos de depressão de ratos induzidos por stress, processo que pode ter um possível papel na reparação dos neurónios do hipocampo danificados (14).

Existem diversos ensaios pré-clínicos *in vivo* e *ex vivo* que sugerem a ação farmacológica *antidepressant-like* da *R. rosea*, entre os quais, dois estudos randomizados, duplo cegos, controlados com placebo, possuindo 146 indivíduos com PDM e também sete estudos abertos com 714 indivíduos com depressão leve, induzida por stress. Estes estudos evidenciaram uma possível ação antidepressiva dos extratos de *R. rosea* em humanos adultos, sendo bem tolerados em estudos de curto prazo e apresentando um perfil de segurança favorável (14).

Foi realizado um ensaio aberto com 128 indivíduos com sintomas de depressão, onde foram administrados 150 mg de *R. rosea* ou placebo, três vezes por dia. Os resultados evidenciaram que dois terços dos pacientes melhoraram significativamente a sua condição depressiva (24).

Teve também lugar um ensaio randomizado, duplo cego, em ambulatório, com a duração de 12 semanas. Este estudo teve como objetivo obter informação acerca dos dados de segurança e eficácia preliminares da ação dos extratos de *R. rosea* versus sertralina versus placebo, em pacientes com, pelo menos, 18 anos, com transtorno depressivo leve a moderado. Foram administradas cápsulas, contendo 340 mg de extrato de *R. rosea*, 50 mg de sertralina e placebo. O tratamento iniciou-se com uma cápsula por dia durante as duas primeiras semanas. Os indivíduos com $\leq 50\%$ de redução no Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) viram a sua dose aumentada para 2 cápsulas diárias durante 3 a 4 semanas (Anexo 1). De 2 em 2 semanas este processo foi aplicado aos indivíduos com $\leq 50\%$ de redução no HAM-D, até um máximo de 4 cápsulas diárias. Indivíduos incapazes de tolerar o fármaco em estudo tiveram a sua dose reduzida para 1 cápsula diária. Não houve diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo relativamente aos resultados do questionário HAM-D entre os grupos de tratamento e evidenciou-se um declínio dos resultados do HAM-D na semana 12, sendo esse

declínio ligeiramente superior para a sertralina do que para os extratos de *R. rosea* e o placebo. No entanto, houve *odds ratios* clinicamente significativos (IC95%) na melhoria global na 12ª semana de 1,39 para *R. rosea* e de 1,90 para a sertralina, indicando que os indivíduos que estavam a tomar sertralina tiveram uma maior probabilidade de melhoria do que aqueles que receberam os extratos de *R. rosea*, *versus* placebo. Em contraste, uma maior quantidade de indivíduos relatou eventos adversos devido à administração de sertralina (63,2%) do que devido aos extratos de *R. rosea* (30,0%) ou placebo (16,7%). Dois indivíduos interromperam prematuramente o tratamento com sertralina, enquanto nenhum indivíduo descontinuou o tratamento com *R. rosea* ou placebo. Contudo, este estudo não revelou diferenças estatisticamente significativas entre a eficácia das três variáveis em estudo (extratos de *R. rosea*, sertralina e placebo). Não obstante, ficou provado que estes extratos são melhor tolerados do que a sertralina (14).

Apesar de todas as suas limitações, os estudos sugerem que *R. rosea* pode, de facto, representar uma forte alternativa para indivíduos intolerantes aos fármacos antidepressivos convencionais ou para aqueles que não têm interesse na sua administração (14).

4.4. *Crocus sativus* L.

Crocus sativus L., pertencente à família *Iridaceae*, é uma das especiarias mais caras do mundo, devido ao seu cultivo e forma como é colhido (9)(38) e tem sido utilizado como planta medicinal na medicina tradicional árabe e islâmica por centenas de anos (1). É uma planta perene que floresce durante os meses de novembro e dezembro e atinge a



Fig. 11 – *Crocus sativus* L. Retirado de (37)

altura máxima de 30 cm (39). Esta planta é encontrada principalmente na Europa e na Ásia e é amplamente cultivada no Irão, países do Mediterrâneo (especialmente na região de Kozani, na Grécia) e Índia. A parte de interesse é o bolbo perene (20).

Os seus compostos ativos são as crocinas (30%), o seu composto maioritário, a crocetina, um carotenóide natural precursor do ácido dicarboxílico da crocina, as picrocrocinas (5-15%), precursoras do safranal e produto da degradação da zeaxantina e os compostos voláteis (5%), incluindo o safranal. Ensaios pré-clínicos em animais, com extratos etanólicos de *C. sativus* evidenciaram efeitos antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos (24)(40). A crocetina é o produto da hidrólise da crocina (41). A crocina e crocetina são responsáveis

pela cor, a pirocrocina pelo sabor e o safranal pelo odor e no seu conjunto são responsáveis pelas propriedades desta planta (20) (40).

O safranal, a crocina e a crocetina possuem uma forte ação antioxidante, no entanto, os seus efeitos são acentuados quando estes compostos atuam em conjunto, demonstrando os seus efeitos sinérgicos na melhoria do *stress* oxidativo (40).

Foram efetuados diversos ensaios com *C. sativus* em comparação com placebo e com outros fármacos antidepressivos convencionais que demonstraram que este apresentava eficácia antidepressiva semelhante. As propriedades antidepressivas remetidas ao *C. sativus*, possivelmente devem-se aos seus efeitos serotoninérgicos, antioxidantes, anti-inflamatórios, neuroendócrinos e neuroprotetores (40). Estes ensaios clínicos suportam a hipótese de que extratos de *C. sativus* são significativamente mais eficazes que o placebo e com eficácia não inferior aos antidepressivos testados (1).

Pensa-se que a crocina tem como mecanismo de ação a inibição da recaptção de dopamina e noradrenalina e o safranal tem como mecanismo de ação a inibição da recaptção de serotonina (24).

Segundo estudos efetuados, a crocina e a crocetina possuem um forte efeito anti-inflamatório. Num ensaio *in vitro*, a crocina exibiu atividade inibitória dupla contra as enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e COX-2 e inibiu a produção de prostaglandina E(2) [PGE (2)] (40).

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, durante 6 semanas, envolvendo 40 pacientes com diagnóstico de depressão moderada, submetidos a uma intervenção coronária percutânea há menos de seis meses. Foram administrados 30 mg de *C. sativus* por dia ou uma cápsula de 40 mg de fluoxetina por dia. Neste estudo evidenciaram-se melhorias semelhantes aos fármacos convencionais (24)(38)(40)(41).

Um estudo concluiu que doses altas de *C. sativus*, de 200 mg a 400 mg por dia, podem provocar oscilações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos, no entanto, dentro dos limites normais. Foi também descrita a possibilidade de ocorrência de reações alérgicas. De acordo com um *case report* podem ser desenvolvidas crises anafiláticas em indivíduos com múltiplas alergias. Os efeitos adversos mais comuns são ansiedade, flutuações de apetite, sedação, náusea, dor de cabeça e hipomania (38). Segundo os estudos realizados, a incidência de efeitos adversos não foi estatisticamente diferente entre os extratos de *C. sativus* e o placebo (1). É fundamental a requisição de mais ensaios clínicos para avaliar a sua segurança e eficácia (1)(38), tendo também a farmacovigilância um papel importante (1).

Apesar de a maioria dos ensaios evidenciar resultados animadores, todos eles possuem algumas limitações. Por exemplo, o tempo de duração dos estudos que, na sua maioria, foi

curto (4 a 6 semanas), as amostras das populações foram também pequenas (20 a 30 indivíduos) (24)(38), a existência de potenciais resultados enviesados, devido ao facto de certos grupos de pesquisa iranianos conduzirem a maioria dos ensaios clínicos em humanos dentro de uma área restrita, falta de *follow-ups*, variação das doses prescritas nos diferentes ensaios (38), falta de identificação taxonómica dos produtos e problemas de adulteração (9).

4.5. *Curcuma longa* L.

Curcuma longa, da família *Zingiberaceae*, é uma planta herbácea perene (43) que pode medir até 1 metro de altura (44). Possui folhas ovais e pontiagudas e flores em forma de funil (45). É largamente utilizada como especiaria (43) e distribui-se pelas regiões tropicais e subtropicais, sendo amplamente cultivada na Ásia, principalmente na Índia e na China (44). A parte utilizada é o rizoma (44)(45), produzindo um pó amarelo (45).



Fig. 12 – *Curcuma longa* L. Retirado de (42)

O principal constituinte ativo da *C. longa* é a curcumina, que possui um forte poder anti-inflamatório, antioxidante, neuroprotetor e atividade monoaminérgica e modulatória (24).

Estudos comparativos com placebo indicam que a curcumina diminui as citocinas inflamatórias, como a IL-1 β e o TNF- α , diminui as concentrações salivares de cortisol e aumenta as concentrações plasmáticas de BDNF (24).

Foram realizados 6 ensaios clínicos com a duração de 4 a 6 semanas, envolvendo 377 indivíduos com depressão, comparando a curcumina com placebo, que revelou um efeito significativo na diminuição dos sintomas da depressão (24).

Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo estudou o efeito antidepressivo combinado da curcumina com extratos de *C. sativus*, em 123 indivíduos com PDM, durante 12 semanas. As condições de tratamento foram extrato de curcumina em baixas doses (250 mg, duas vezes ao dia), extrato de curcumina em altas doses (500 mg, duas vezes ao dia), combinado de extrato de curcumina com *C. sativus* em doses baixas (15 mg, duas vezes ao dia) ou placebo. Os indivíduos foram distribuídos por uma das quatro condições de tratamento. Concluiu-se que diferentes doses de curcumina e curcumina em combinação com *C. sativus* foram eficazes na redução dos sintomas de PDM (24)(41).

Outro ensaio clínico controlado randomizado de 6 semanas, possuindo 108 homens adultos testou a administração de duas cápsulas de 1000 mg de curcumina por dia versus placebo, onde foi revelada uma significativa melhoria dos sintomas da depressão pelo *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) e o *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (24)(46) (Anexos 1 e 2).

5. Produtos Comercializados

No sentido de aproximar os Estados-Membros relativamente à legislação dos suplementos alimentares surgiu a Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002 (47)(48). No seguimento desta diretiva, o Decreto-Lei n.º 118/2015 considera suplementos alimentares “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas”, sendo a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar (49).

Os suplementos alimentares estão divididos em três grupos, vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos e outras substâncias (47).

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, “um medicamento à base de plantas é um medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas” (50-51).

Segundo o Relatório de Avaliação do HMPC da EMA, o *H. perforatum* possui autorização de mercado e registo segundo o uso tradicional em diversos países (30).

Nos Estados Unidos da América os extratos de *H. perforatum* são comercializados como suplemento alimentar, como é o caso dos extratos padronizados de 0,3% de hipericina, em cápsulas de 400 mg (Anexo 3), que dizem promover o equilíbrio dos níveis de neurotransmissores (52). No Brasil é comercializado um medicamento fitoterápico à base de extratos de *H. perforatum*, o Remotiv®, que se apresenta sob a forma de comprimidos revestidos que contêm 250 mg de extrato seco de *H. perforatum* padronizado em 0,2% de hipericina total. Segundo o seu folheto informativo, este medicamento está indicado em situações de depressão leve a moderada (53).

De acordo com o Relatório de Avaliação do HMPC da EMA a *R. rosea* possui registo de uso tradicional na Áustria, Itália, nos Países Baixos, na Espanha, na Suécia e no Reino Unido (36).

Existem vários produtos no mercado à base de extratos de *R. rosea*, como é o caso do suplemento alimentar Tranquilidade[®], que além de outros compostos, possui extratos padronizados com 6% de rosavinas e 3% de salidrosideos (54) (Anexo 4). Existe também a Depsirina[®] que possui extrato seco da raiz de *R. rosea* padronizado a 3% de rosavina (55) (Anexo 5). Encontram-se também disponíveis suplementos alimentares com diversos compostos e extratos de várias plantas, como é o caso do Psifort[®] que possui extratos padronizados de 4% de rosavina da *R. rosea* e 2% de safranal do *C. sativus* (56) (Anexo 6). Todos eles referem evidenciar alívio nos sintomas da depressão (54-56).

6. Considerações Finais

Os dias agitados e com elevados níveis de *stress* que se vivem na atualidade são um fator de risco para o aparecimento exponencial de casos de depressão e este é um panorama muito preocupante, devido à forte incapacidade que esta patologia acarreta, sendo por vezes silenciosa e/ou menosprezada por aqueles que com ela convivem e que, muitas vezes, por vergonha não procuram ajuda.

É, portanto, crucial investir em alternativas para o tratamento desta doença para aqueles que não podem tomar a medicação convencional ou simplesmente procuram outras soluções.

O abandono da terapêutica com antidepressivos sintéticos convencionais é uma realidade a ter em conta no panorama clínico atual, o que dificulta enormemente o sucesso do tratamento. No entanto, de acordo com os dados mencionados nos diversos estudos ao longo desta monografia, a taxa de desistência da terapêutica à base de plantas medicinais é muito menor (26), o que demonstra a importância desta área e a necessidade no seu investimento.

Podemos constatar que existem diversas plantas com atividade nos mecanismos fisiopatológicos da depressão e que poderão ser utilizados na clínica com benefícios para os pacientes. No entanto, é importante frisar que muitos dos estudos existentes possuem diversas limitações e falhas metodológicas que inviabilizam a possibilidade de retirar conclusões precisas acerca da utilização destas plantas medicinais em pacientes que sofrem de depressão.

Muitas vezes as análises comparativas são insuficientes, devido à falta de poder estatístico para evidenciar as diferenças entre os efeitos adversos raros e individuais, visto que muitos ensaios randomizados controlados avaliam somente um intervalo limitado de efeitos adversos (27). Além de que muitas das conclusões retiradas em estudos pré-clínicos são obtidas com base em resultados com altas doses de compostos puros e extratos que não são comparáveis com as concentrações de constituintes ativos alcançadas após administração oral em humanos, o que pode levar a ilações erróneas (28).

Adicionalmente, estes ensaios possuem também algumas fraquezas relativas a questões botânicas, como a existência de misturas complexas de compostos, apesar de os extratos serem altamente purificados e padronizados para os seus constituintes ativos (14), variações respeitantes às condições ambientais, modo de colheita, práticas de cultivo, técnicas de processamento e armazenamento, que podem causar discrepâncias consideráveis no perfil químico dos constituintes deste tipo de preparações (6).

Outro ponto que poderá ser melhorado no futuro é a falta de estudos em diversos grupos de pacientes, como é o caso das mulheres grávidas e a amamentar e das crianças (29). É, portanto, importante que, num futuro próximo se tenham em conta estes nichos, para que tenhamos resultados mais abrangentes relativos à eficácia e segurança dos vários fármacos à base de plantas.

Não obstante, todos os entraves referidos é fulcral continuar a apostar no desenvolvimento de fármacos à base de plantas, seguros, efetivos, mais acessíveis, com maior tolerância e com menos efeitos secundários (14). Os estudos a realizar no futuro deverão englobar amostras maiores, ser realizados durante períodos de tempo mais longos e incluir mais estudos de *follow-up* (26).

7. Referências Bibliográficas

- (1) TÓTH, B., HEGYL, P., LANTOS, T., SZAKÁCS, Z., KERÉMI, B., VARGA, G., TENK, J., PÉTERVÁRI, E., BALASKÓ, M., RUMBUS, Z., RAKONCZAY, Z., BÁILINT, E., R., KISS, T., CSUPOR, D. – **The Efficacy of Saffron in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Meta-analysis.** *Thieme.* New York: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. ISSN 0032-0943. (2019), 24–31.
- (2) MARTINS, J., BRIJESH, S. – **Phytochemistry and pharmacology of anti-depressant medicinal plants: A review.** *Biomedicine & Pharmacotherapy.* Elsevier Masson SAS. ISSN 0753-3322. Vol. 104 (2018), 343–365.
- (3) KHAN, H., AMIN, S., PATEL, S. – **Targeting BDNF modulation by plant glycosides as a novel therapeutic strategy in the treatment of depression.** *Life Sciences.* (2018).
- (4) World Health Organization - **Depression and Other Common Mental Disorders Global.** *Health Estimates.* (2017).
- (5) Velehorsch, C., Bleau, P., Vermani, M., Furtado, M., Klassen, L.J. – **Understanding the role of adjunctive nonpharmacological therapies in management of the multiple pathways to depression.** *Psychiatry Research.* Ireland: Elsevier. Vol. 75 (2014), 34–44.
- (6) LIU, L., LIU, C., WANG, Y., WANG, P., LI, Y., LI, B. – **Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia.** *Curr Neuropharmacol.* Vol.13, nº4 (2015), 481–493.
- (7) ROSS, S.M. – **An overview of clinical efficacy and phytopharmacology for treatment of depression, anxiety and insomnia.** *Herbals and Nutritional Supplements: Psychophytomedicine.* Holist Nurs Pract. Vol. 28, nº4 (2014), 275–280.
- (8) XIE, W., MENG, X., ZHAI, Y., ZHOU, P., YE, T., WANG, Z., SUN, G., SUN, X. – **Panax notoginseng saponins: A review of its mechanisms of antidepressant or anxiolytic effects and network analysis on phytochemistry and Pharmacology.** *Molecules.* MDPI. Vol. 23 (2018), 940.
- (9) DWYER, A. V., WHITTEN, D.L., HONS, B., HAWRELAK, J.A., – **Herbal Medicines, other than St. John's Wort, in the Treatment of Depression: A Systematic Review.** *amr.* Alternative Medicine Review. Vol. 16, nº1 (2011), 40–9.
- (10) FARAHANI, M.S., BAHRAMSOLTANI, R., FARZAEI, M.H., ABDOLLAHI, M., RAHIMI, R. – **Plant-derived natural medicines for the management of depression : an overview of mechanisms of action.** *De Gruyter. Rev. Neurosci.* (2015).
- (11) PERVIZ, S., KHAN, H., PERVAIZ, A. – **Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression.** *Frontiers in Pharmacology.* University of Florida, USA: Ashok Kumar. Vol.7, nº28 (2016), 1–7.

- (12) ONG, W.Y., FAROOQUI, T., KOH, H.L., FAROOQUI, A.A., LING, E.A. – **Protective effects of ginseng on neurological disorders.** *Frontiers in Aging Neuroscience*. University of Southern California, USA: Fei Yin. Vol. 7, n° 129 (2015), 1–13.
- (13) ZIRAK, N., SHAFIEE, M., SOLTANI, G., MIRZAEI, M., SAHEBKAR, A. – ***Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action.** *Journal of Cellular Physiology*. Wiley Periodicals, Inc. (2018), 1–13.
- (14) AMSTERDAM, J.D., PANOSSIAN, A.G. – ***Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant.** *Phytomedicine*. Elsevier GmbH. Vol. 23 (2016), 770–783.
- (15) LEVY, M.J.F., BOULLE, F., STEINBUSCH, H.W., VAN DEN HOVE, D.L.A., KENIS, G., LANFUMEY, L. – **Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression.** *Psychopharmacology*. Springer. (2018).
- (16) WANG, J.Q., WANG, J.Q. – **The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression.** *Molecular Neurobiology*. Springer Science+Business Media. (2019).
- (17) MENKE, A. – **Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated , or Is There a New Hope ?.** *Frontiers in Psychiatry*. Leipzig University, Germany: Christian Sander. Vol. 10, n° 101 (2019),1–8.
- (18) LOCHER, C., KOECHLIN, H., ZION, S.R., WERNER, C., PINE, D.S., KIRSCH, I., KESSLER, R.C., KOSSOWSKY, J. – **Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis.** *JAMA Psychiatry*. American Medical Association. ISSN 1011-1020. Vol. 4, n°10 (2017), 1011–1020.
- (19) ZOEGA, H., KIELER, H., NORGAARD, M., FURU, K., VALDIMARSDOTTIR, U., BRANDT, L., HAGLUND, B. – **Use of SSRI and SNRI antidepressants during pregnancy: A population-based study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden.** *PLOS One*. (2015), 1–13.
- (20) CHRISTODOULOU, E., KADOGLOU, N. P.E., KOSTOMITSOPOULOS, N., VALSAMI, G. – **Saffron : a natural product with potential pharmaceutical applications.** *Royal Pharmaceutical Society: Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Vol. 67 (2015), 1634–1649.
- (21) SUN, Y., XU, X., ZHANG, J., CHEN, Y. – **Treatment of depression with Chai Hu Shu Gan San: A systematic review and meta-analysis of 42 randomized controlled trials.** *BMC Complementary and Alternative Medicine*. BioMed Central. Vol. 18, n° 1 (2018),1–

13.

(22) SHAKYA, P., MARSLIN, G., SIRAM, K., BEERHUES, L., FRANKLIN, G. – **Elicitation as a tool to improve the profiles of high-value secondary metabolites and pharmacological properties of *Hypericum perforatum***. *Royal Pharmaceutical Society: Journal of Pharmacy and Pharmacology*. John Wiley & Sons Ltd. Vol. 71, n° 1 (2019), 70–82.

(23) Emorsgate Seeds [Acedido a 21 junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://wildseed.co.uk/species/view/219>

(24) SARRIS, J. – **Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review**. *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd. (2018), 1–16.

(25) ZHANG, L., WANG, F. H., CHEN, S. Z., PAN, J. C. – **Advance in studies on natural antidepressant drugs and cytochrome P450**. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Vol. 40, n° 5 (2015), 828, 832.

(26) NG, Q. X., VENKATANARAYANAN, N., HO, C. Y. X. – **Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis**. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V. ISSN 0165-0327. 0165-0327 Vol. 210 (2017), 211–221.

(27) APAYDIN, E. A., MAHER, A. R., SHANMAN, R., BOOTH, M. S., MILES, J. N. V., SORBERO, M. E., HEMPEL, S. - **A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder**. *Systematic Reviews*. BioMed Central. (2016), 1–25.

(28) SCHMIDT, M., BUTTERWECK, V. – **The mechanisms of action of St. John's wort: an update**. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. Springer-Verlag Wien. (2015), 229–235.

(29) AVILA, C., WHITTEN, D., EVANS, S. – **The safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*) in pregnancy and lactation: A systematic review of rodent studies**. *Phytotherapy Research*. John Wiley & Sons, Ltd. (2018), 1–13.

(30) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) – **Assessment Report on *Hypericum Perforatum* L., Herba**. [Em linha]. London: European Medicines Agency, 2009. [Acedido a 25 de maio de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba_en.pdf

(31) TUNG B. T., HAI, N. T., – **Phytochemical and pharmacology effect of *Panax notoginseng***. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. ISSN 2231-3354. Vol. 6, n° 8 (2016), 174–178.

(32) WANG, T., GUO, R., ZHOU, G., KOU, Z., SUI, F., LI, C., TANG, L., WANG, Z. – **Traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen: A review**. *Journal of Ethnopharmacology*. (2016).

- (33) ARAI, H., IKOTA, H. Sugawara, K., Nobusawa, S., Hirato, J., Nakazato, Y. – **Nestin expression in brain tumors : its utility for pathological diagnosis and correlation with the prognosis of high-grade gliomas.** *The Japan Society of Brain Tumor Pathology. Vol. 29* (2012) 160–167.
- (34) Photo © Carl Farmer Storr. [Acedido a 22 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.plant-identification.co.uk/skye/crassulaceae/rhodiola-rosea.htm>
- (35) MARCOLINA, T. S., PETACCIO, C. - *Rhodiola rosea: A Botanical Adaptogen.* Relias Media. (2014)
- (36) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) – **Assessment Report on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix.** [Em linha]. London: European Medicines Agency, 2012. [Acedido a 29 de maio de 2019] Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-rhodiola-rosea_en.pdf
- (37) Green Garden. [Acedido a 22 de junho de 2019] Disponível na Internet: <https://www.greengardenflowerbulbs.nl/en/spring-flowering-bulbs/crocus/crocus-sativus-bulbs>
- (38) HAUSENBLAS, H. A., HEEKIN, K., MUTCHIE, H. L., ANTON, S. – **A systematic review of randomized controlled trials examining the effectiveness of saffron (*Crocus sativus* L.) on psychological and behavioral outcomes.** *Journal of Integrative Medicine.* Singapore: Elsevier. ISSN 2095-4964. Vol. 13, n° 4 (2015), 231-240.
- (39) DAR, R. A., SHAHNAWAZ, M., MALIK, S. B., SANGALE, M. K., ADE, A. B., QAZI, P. H. – **Cultivation, distribution, taxonomy, chemical composition and medical importance of *Crocus sativus*.** *The Journal of Phytopharmacology: Pharmacognosy and Phytomedicine Research.* ISSN 2320-480X. Vol. 6, n°6 (2017), 356–358.
- (40) LOPRESTI, A. L., DRUMMOND, P.D. – **Saffron (*Crocus sativus*) for depression : a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action.** *Human Psychopharmacology.* John Wiley & Sons, Ltd. Vol. 29 (2014), 517–527.
- (41) SHAFIEE, M., AREKHI, S., OMRANZADEH, A., SAHEBKAR, A. – **Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: current evidence and potential mechanisms of action.** *Journal of Affective Disorders.* (2017).
- (42) Phyto Life Sciences P. Ltd. [Acedido a 22 de junho de 2019] Disponível na Internet: <http://phytochemicalsindia.com/herbal-extracts-for-bio-fertilizer-pesticide.html>
- (43) KUMAR, A., SINGH, A. K., KAUSHIK, M. S., MISHRA, S. K., RAJ, P., SINGH, P. K.,

PANDEY, K. D. – **Interaction of turmeric (*Curcuma longa* L .) with beneficial microbes : a review.** *3 Biotech.* Germany: Springer-Verlag GmbH. Vol. 7, n° 357 (2017), 1–8.

(44) OOKO, E., KADIOGLU, O., GRETEN, H. J., EFFERTH, T. – **Pharmacogenomic Characterization and Isobologram Analysis of the Combination of Ascorbic Acid and Curcumin — Two Main Metabolites of *Curcuma longa* — in Cancer Cells.** *Frontiers in Pharmacology.* National Autonomous University of Mexico, Mexico: Adolfo Andrade-Cetto. Vol. 8, n° 38 (2017), 1–17.

(45) YADAV, R. P., TARUN, G. – **Versatility of turmeric : A review the golden spice of life.** *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* ISSN: 2278-4136. Vol. 6, n°1 (2017), 41–46.

(46) YU, J. J., PEI, L. B., ZHANG, Y., WEN, Z. Y., YANG, J. L. - **Chronic Supplementation of Curcumin Enhances the Efficacy of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.** *Journal of Clinical Psychopharmacology.* Wolters Kluwer Health, Inc. ISSN: 0271-0749. Vol. 35, n° 4 (2015), 406–410.

(47) MARTINS, A. S., PONTE, A. L., MOUSINHO, C., BRAGANÇA, F., HERGY, F., GUERRA, L. N., PEDRO, M., SILVA, M., DUARTE, S., ARAÚJO, V. – **Suplementos alimentares: O que são e como notificar reações adversas.** *Boletim de Farmacovigilância.* [Em linha]. Vol. 21, n° 3 (2017). [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia%2C+Volume+21%2C+n%C2%BA3%2C+mar%C3%A7o+de+2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7> .

(48) DIRETIVA 2002/46/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. JO L. 183 de 12-07-2002, p. 51.

(49) DECRETO-LEI n° 118/2015. D. R. I Série. 118 (23 de junho de 2015) 4389–4394.

(50) DECRETO-LEI n° 176/2006. D. R. I Série. 176 (20 de agosto de 2006) 6297–6383.

(51) INFARMED – **Medicamentos à base de plantas.** [Acedido a 20 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas

(52) WHOLEHEALTH – **St. John's Wort Extract, 0.3% Hypericin 400mg (90 Capsules).** [Acedido a 27 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.wholehealth.com/st-johns-wort-extract-400mg-90-capsules.html>

(53) Folheto Informativo Remotiv® *Hypericum perforatum* L.. [Acedido a 6 de julho de 2019].

Disponível na Internet: <https://static-webv8.jet.com.br/drogaosuper/Bulas/7896658008726.pdf>

(54) NUTRIBIO – **Tranquilidade – 60 cápsulas – Ecogenetics**. [Acedido a 28 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://nutribio.pt/loja/tranquilidade-60-capsulas-ecogenetics/>

(55) ECONATURAL - **Depsirina® 50 cápsulas**. [Acedido a 28 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://econatural.pt/loja/suplementos/depsirina-50-capsulas/>

(56) NUTRIBIO – **Psyfort® Cápsulas – 30 cápsulas – Dietmed**. [Acedido a 28 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://nutribio.pt/loja/psy-forte-30-capsulas/>

(57) HAMILTON, M. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. Vol. 23, 56–62.

(58) MONTGOMERY, S.A & Åsberg, M. – **A new depression scale designed to be sensitive to change**. British Journal of Psychiatry, Vol. 134 (1979), 382–389.

8. Anexos

Anexo I – Questionário HAM-D utilizado na avaliação da severidade da depressão.

HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HAM-D)

(To be administered by a health care professional)

Patient Name _____

Today's Date _____

The HAM-D is designed to rate the severity of depression in patients. Although it contains 21 areas, calculate the patient's score on the first 17 answers.

1. DEPRESSED MOOD

(Gloomy attitude, pessimism about the future, feeling of sadness, tendency to weep)

- 0 = Absent
- 1 = Sadness, etc.
- 2 = Occasional weeping
- 3 = Frequent weeping
- 4 = Extreme symptoms

2. FEELINGS OF GUILT

- 0 = Absent
- 1 = Self-reproach, feels he/she has let people down
- 2 = Ideas of guilt
- 3 = Present illness is a punishment; delusions of guilt
- 4 = Hallucinations of guilt

3. SUICIDE

- 0 = Absent
- 1 = Feels life is not worth living
- 2 = Wishes he/she were dead
- 3 = Suicidal ideas or gestures
- 4 = Attempts at suicide

4. INSOMNIA - Initial

(Difficulty in falling asleep)

- 0 = Absent
- 1 = Occasional
- 2 = Frequent

5. INSOMNIA - Middle

(Complains of being restless and disturbed during the night. Waking during the night.)

- 0 = Absent
- 1 = Occasional
- 2 = Frequent

6. INSOMNIA - Delayed

(Waking in early hours of the morning and unable to fall asleep again)

- 0 = Absent
- 1 = Occasional
- 2 = Frequent

7. WORK AND INTERESTS

- 0 = No difficulty
- 1 = Feelings of incapacity, listlessness, indecision and vacillation
- 2 = Loss of interest in hobbies, decreased social activities
- 3 = Productivity decreased
- 4 = Unable to work. Stopped working because of present illness only. (Absence from work after treatment or recovery may rate a lower score).

8. RETARDATION

(Slowness of thought, speech, and activity; apathy; stupor.)

- 0 = Absent
- 1 = Slight retardation at interview
- 2 = Obvious retardation at interview
- 3 = Interview difficult
- 4 = Complete stupor

9. AGITATION

(Restlessness associated with anxiety.)

- 0 = Absent
- 1 = Occasional
- 2 = Frequent

10. ANXIETY - PSYCHIC

- 0 = No difficulty
- 1 = Tension and irritability
- 2 = Worrying about minor matters
- 3 = Apprehensive attitude
- 4 = Fears

HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HAM-D)

(To be administered by a health care professional)

11. ANXIETY - SOMATIC

Gastrointestinal, indigestion
Cardiovascular, palpitation,
Headaches Respiratory, Genito-
urinary, etc.

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Incapacitating

12. SOMATIC SYMPTOMS - GASTROINTESTINAL

(Loss of appetite , heavy feeling in
abdomen;
constipation)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

13. SOMATIC SYMPTOMS - GENERAL

(Heaviness in limbs, back or head;
diffuse backache; loss of energy and
fatiguability)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

14. GENITAL SYMPTOMS

(Loss of libido, menstrual disturbances)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

15. HYPOCHONDRIASIS

- 0 = Not present
- 1 = Self-absorption (bodily)
- 2 = Preoccupation with health
- 3 = Querulous attitude
- 4 = Hypochondriacal
delusions

16. WEIGHT LOSS

- 0 = No weight loss
- 1 = Slight
- 2 = Obvious or
severe

17. INSIGHT

(Insight must be interpreted in terms of
pa- tient's understanding and
background.)

- 0 = No loss
- 1 = Partial or doubtful loss
- 2 = Loss of insight

TOTAL ITEMS 1 TO 17: _____

- 0 - 7 = Normal
- 8 - 13 = Mild Depression
- 14-18 = Moderate Depression
- 19 - 22 = Severe Depression
- ≥ 23 = Very Severe Depression

18. DIURNAL VARIATION

(Symptoms worse in morning or
evening. Note which it is.)

- 0 = No variation
- 1 = Mild variation; AM () PM ()
- 2 = Severe variation; AM () PM ()

19. DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION

(feelings of unreality, nihilistic ideas)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Incapacitating

20. PARANOID SYMPTOMS

(Not with a depressive quality)

- 0 = None
- 1 = Suspicious
- 2 = Ideas of reference
- 3 = Delusions of reference and persecution
- 4 = Hallucinations, persecutory

21. OBSESSIVE SYMPTOMS

(Obsessive thoughts and compulsions
against which the patient struggles)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

* Adapted from Hamilton, M. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 23:56-62.

Anexo 2 - Questionário MADRS utilizado na avaliação da severidade da depressão.

Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)

The rating should be based on a clinical interview moving from broadly phrased questions about symptoms to more detailed ones which allow a precise rating of severity. The rater must decide whether the rating lies on the defined scale steps (0, 2, 4, 6) or between them (1, 3, 5) and then report the appropriate number. The items should be rated with regards to how the patient has done over the past week.

1. Apparent sadness

Representing despondency, gloom and despair (more than just ordinary transient low spirits), reflected in speech, facial expression, and posture. Rate by depth and inability to brighten up.

- 0 = No sadness.
- 2 = Looks dispirited but does brighten up without difficulty.
- 4 = Appears sad and unhappy most of the time.
- 6 = Looks miserable all the time. Extremely despondent

2. Reported sadness

Representing reports of depressed mood, regardless of whether it is reflected in appearance or not. Includes low spirits, despondency or the feeling of being beyond help and without hope.

- 0 = Occasional sadness in keeping with the circumstances.
- 2 = Sad or low but brightens up without difficulty.
- 4 = Pervasive feelings of sadness or gloominess. The mood is still influenced by external circumstances.
- 6 = Continuous or unvarying sadness, misery or despondency.

3. Inner tension

Representing feelings of ill-defined discomfort, edginess, inner turmoil, mental tension mounting to either panic, dread or anguish. Rate according to intensity, frequency, duration and the extent of reassurance called for.

- 0 = Placid. Only fleeting inner tension.
- 2 = Occasional feelings of edginess and ill-defined discomfort.
- 4 = Continuous feelings of inner tension or intermittent panic which the patient can only master with some difficulty.
- 6 = Unrelenting dread or anguish. Overwhelming panic.

4. Reduced sleep

Representing the experience of reduced duration or depth of sleep compared to the subject's own normal pattern when well.

- 0 = Sleeps as normal.
- 2 = Slight difficulty dropping off to sleep or slightly reduced, light or fitful sleep.
- 4 = Moderate stiffness and resistance
- 6 = Sleep reduced or broken by at least 2 hours.

5. Reduced appetite

Representing the feeling of a loss of appetite compared with when-well. Rate by loss of desire for food or the need to force oneself to eat.

- 0 = Normal or increased appetite.
- 2 = Slightly reduced appetite.
- 4 = No appetite. Food is tasteless.
- 6 = Needs persuasion to eat at all.

6. Concentration difficulties

Representing difficulties in collecting one's thoughts amounting to an incapacitating lack of concentration. Rate according to intensity, frequency, and degree of incapacity produced.

- 0 = No difficulties in concentrating.
- 2 = Occasional difficulties in collecting one's thoughts.
- 4 = Difficulties in concentrating and sustaining thought which reduced ability to read or hold a conversation.
- 6 = Unable to read or converse without great difficulty.

7. Lassitude

Representing difficulty in getting started or slowness in initiating and performing everyday activities.

- 0 = Hardly any difficulty in getting started. No sluggishness.
- 2 = Difficulties in starting activities.
- 4 = Difficulties in starting simple routine activities which are carried out with effort.
- 6 = Complete lassitude. Unable to do anything without help.

8. Inability to feel

Representing the subjective experience of reduced interest in the surroundings, or activities that normally give pleasure. The ability to react with adequate emotion to circumstances or people is reduced.

- 0 = Normal interest in the surroundings and in other people.
- 2 = Reduced ability to enjoy usual interests.
- 4 = Loss of interest in the surroundings. Loss of feelings for friends and acquaintances.
- 6 = The experience of being emotionally paralysed, inability to feel anger, grief or pleasure and a complete or even painful failure to feel for close relatives and friends.

9. Pessimistic thoughts

Representing thoughts of guilt, inferiority, self-reproach, sinfulness, remorse and ruin.

- 0 = No pessimistic thoughts.
- 2 = Fluctuating ideas of failure, self-reproach or self-depreciation.
- 4 = Persistent self-accusations, or definite but still rational ideas of guilt or sin. Increasingly pessimistic about the future.
- 6 = Delusions of ruin, remorse or irredeemable sin. Self-accusations which are absurd and unshakable.

10. Suicidal thoughts

Representing the feeling that life is not worth living, that a natural death would be welcome, suicidal thoughts, and preparations for suicide. Suicide attempts should not in themselves influence the rating.

- 0 = Enjoys life or takes it as it comes.
- 2 = Weary of life. Only fleeting suicidal thoughts.
- 4 = Probably better off dead. Suicidal thoughts are common, and suicide is considered as a possible solution, but without specific plans or intention.
- 6 = Explicit plans for suicide when there is an opportunity. Active preparations for suicide.

© 1979 The Royal College of Psychiatrists. The Montgomery Åsberg Depression Rating Scale may be photocopied by individual researchers or clinicians for their own use without seeking permission from the publishers. The scale must be copied in full and all copies must acknowledge the following source: Montgomery, S.A. & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389. Written permission must be obtained from the Royal College of Psychiatrists for copying and distribution to others or for republication (in print, online or by any other medium).

Adaptado de (58).

Anexo 3 – Exemplos de medicamentos disponíveis na internet.



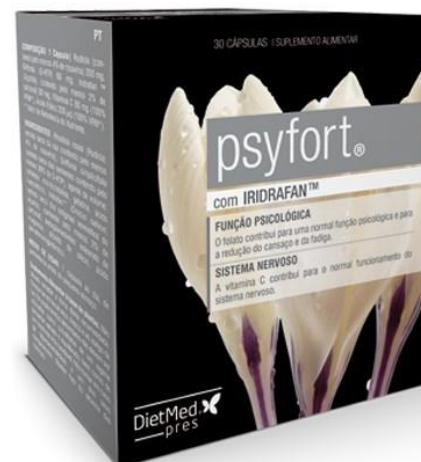
Retirado de (52).



Retirado de (53).



Retirado de (54).



Retirado de (55).