



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Tiago Rafael Carvalho Ribeiro**

**M**

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Tiago Rafael Carvalho Ribeiro**

**Hospital Ružinov - Univerzitná Nemocnica Bratislava**

**Farmácia Antero de Quental**

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Lívia Buranská, PharmDr. Mária Ščensná,  
PharmDr. Silvia Bakošová

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Joana Santos

Setembro de 2024

## **Declaração de Integridade**

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de Setembro de 2024

**Tiago Rafael Carvalho Ribeiro**

## Resumo

Ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é-nos transmitido uma grande variedade conhecimento técnico-científico da área farmacêutica. Estes 5 anos terminam com um estágio de 6 meses onde temos a oportunidade de ter o primeiro contacto com a profissão e aplicar todos estes conhecimentos que nos foram transmitidos.

O presente relatório tem como por objetivos expôr o meu percurso ao longo dos 6 meses de estágio, 3 ao abrigo do programa de ERASMUS no Hospital *Ružinov*, em Bratislava, e os 3 subsequentes na Farmácia Antero de Quental, no Porto.

No decorrer dos meses de janeiro a abril realizei o meu estágio no Hospital *Ružinov*, em Bratislava, Eslováquia. Sendo um estágio fora do país, procurei entender o funcionamento do sistema de saúde e de um hospital no país, de forma a ter uma melhor compreensão do papel desempenhado pelo farmacêutico nessa sociedade. Relato, assim, algumas das atividades que um farmacêutico desempenha num ambiente hospitalar no país e que, por conseguinte, também eu desempenhei, desde a preparação de medicamentos estéreis e não estéreis, controlo de qualidade de substâncias usados nessas preparações e a validação, preparação e dispensa dos medicamentos para os diferentes departamentos do hospital.

Terminado o período de estágio em farmácia hospitalar e de volta a Portugal, iniciei, então, o período de estágio em farmácia comunitária, que decorreu de maio a agosto, na Farmácia Antero de Quental. No decorrer deste estágio procurei entender o funcionamento de uma farmácia comunitária e aprofundar-me nas diferentes vertentes do trabalho de um farmacêutico comunitário, passando pelo atendimento ao público, a realização de rastreios, a notificação de efeitos adversos e a preparação de medicamentos manipulados. No contexto da farmácia comunitária também desenvolvi 2 temas que considerei importantes tanto para a equipa como para o perfil dos utentes da farmácia, sendo eles a eficácias das ervas medicinais no tratamento da insónia, que utilizei para realizar uma formação à equipa da farmácia, e a interação medicamentosa entre o hipericão e antidepressivos.

Em suma, no presente relatório descrevo parte da minha experiência e conhecimentos que adquiri que irão contribuir para o meu futuro profissional.

## Agradecimentos

Em 2019 quando entrei na FFUP, não sabia o que esperar, a única coisa que sabia é que ia para uma nova cidade, na qual não conhecia ninguém, mas que tinha entrado no curso que queria. Ao longo destes 5 anos esta decisão revelou-se ter sido uma das melhores decisões da minha vida, por todas as pessoas e experiências que me trouxe. Só me resta agradecer a todos que fizeram parte destes 5 anos.

Em primeiro lugar aos meus Pais, sei que colocarem-me na faculdade não foi fácil para vocês, são um exemplo de dedicação e amor, espero deixar-vos orgulhosos e fazer jus ao sacrifício que fizeram ao longo destes anos para eu conseguir chegar aqui.

À Faculdade de Farmácia por me ter acolhido ao longo destes 5 anos, por todo o ambiente e sentimento de casa que se sente neste lugar.

À equipa farmacêutica do hospital Ružinov, em especial à PharmDr. Livia Buranská, à PharmDr. Mária Ščensná e à PharmDr. Petra Hruběšová por se mostrarem sempre dispostas a me ajudar, a responder a todas as minhas questões, sendo elas sobre a farmácia ou não, e pelas dicas de sítios a conhecer.

À equipa da Farmácia Antero de Quental, em especial à Sónia, à Dr<sup>a</sup> Sara e à Dr<sup>a</sup> Joana, por me terem ajudado ao longo daqueles três meses, obrigado por todos os ensinamentos, boa disposição e partilha de experiências.

À Rita, à Filipa, à Bia, à Cláudia e à Catarina por me acompanharem desde sempre e estarem presentes e apoiarem-me em todas as mudanças da minha vida.

À Beebs, à Val, à Marta, ao Dave, à kris, à Kika e ao Benny, o meu grupo de “psicólogos”, por todos os momentos que passamos juntos, por todos os desabafos no grupo no meio do caos e todas as conversas aleatórias.

À Lena, ao Chico, à Alice, à Raquel, ao Lourenço, à Raquel, ao Alexandre, ao Ramalho e à Gi, por serem a minha casa fora de casa, alguns de forma literal. Não há palavras que sejam suficientes para descrever a vossa importância, crescemos juntos ao longo destes anos e sei que posso confiar sempre convosco. aguardo ansiosamente para ver todas as conquistas de cada um de vocês.

Aos meus padrinhos, Mafalda e Clemente, por todos os conselhos, cafés e boleias que me deram, foram uma parte muito importante do meu percurso.

Ao Gabriel, ao Gustavo, à Guida, à Teresa e à Catarina, vocês foram importantes para mim em momentos diferentes do curso e guardo no coração os momentos que passamos juntos.

À U.DREAM, à APEF, à nowScience, e a todas as pessoas que lá conheci, por contribuírem para o meu crescimento pessoal e profissional, levo tudo o que fizemos juntos e todo o conhecimento comigo para o futuro.

Por último, agradeço à Professora Doutora Manuela Morato, por me ter acompanhado ao longo destes 6 meses e se ter demonstrado sempre disponível.

# Índice geral

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Declaração de Integridade .....                                                                       | iii |
| Resumo.....                                                                                           | iv  |
| Agradecimentos .....                                                                                  | v   |
| Índice geral .....                                                                                    | vii |
| Índice de Figuras .....                                                                               | ix  |
| Índice de Tabelas.....                                                                                | ix  |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....                                                        | x   |
| Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....                               | 1   |
| SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar .....                                                                  | 1   |
| 1-Contextualização do estágio curricular.....                                                         | 1   |
| 2-Cronograma e sua explicação .....                                                                   | 2   |
| 3 - Atividades Desenvolvidas.....                                                                     | 4   |
| Activity 1: Preparation of Bevacizumab injections.....                                                | 4   |
| Activity 2: Identity control of substances in the hospital lab.....                                   | 7   |
| Activity 3: Description of one working day in the department of clinical pharmacy.....                | 9   |
| SECÇÃO B - Farmácia Comunitária .....                                                                 | 11  |
| 1-Contextualização do estágio curricular.....                                                         | 11  |
| 2-Cronograma e sua explicação .....                                                                   | 12  |
| 3 - Atividades desenvolvidas .....                                                                    | 14  |
| Atividade 1: Rastreio de intolerância à lactose.....                                                  | 14  |
| Atividade 2: Notificação de uma possível RAM .....                                                    | 16  |
| Atividade 3: Preparação de um manipulado.....                                                         | 18  |
| Parte 2 – Temas de desenvolvimento .....                                                              | 21  |
| Tema 1 – Eficácia de ervas medicinais no tratamento da insónia .....                                  | 21  |
| O Sono .....                                                                                          | 21  |
| Importância do ácido gama-aminobutírico (GABA) e 5-hidroxitriptamina (5-HT) na regulação do sono..... | 22  |
| Insónia .....                                                                                         | 23  |
| Tratamento da Insónia .....                                                                           | 24  |
| O uso de plantas medicinais no tratamento da Insónia.....                                             | 25  |
| Valeriana ( <i>Valeriana officinalis</i> ) .....                                                      | 25  |
| Passiflora ( <i>Passiflora incarnata</i> ) .....                                                      | 26  |
| Óleos essenciais de Lavanda ( <i>Lavandula angustifolia</i> ) .....                                   | 27  |

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Camomila .....                                                                | 28 |
| Kava (Piper methysticum) .....                                                | 29 |
| Erva-cidreira (Melissa officinalis) .....                                     | 29 |
| Ashwagandha (Withania somnifera).....                                         | 30 |
| Uso combinado de diversas plantas medicinais .....                            | 30 |
| Conclusão .....                                                               | 31 |
| Tema 2 – Interação Medicamentosa entre Hiperício em Suplementos Alimentares e |    |
| Antidepressivos .....                                                         | 32 |
| Hiperício .....                                                               | 32 |
| Depressão.....                                                                | 34 |
| Antidepressores: Classes Principais e Mecanismos de Ação .....                | 34 |
| Interações com o hiperício.....                                               | 36 |
| Tipos de interações medicamentosas possíveis .....                            | 37 |
| Interação Hiperício – Antidepressivos .....                                   | 38 |
| Casos reportados de interações.....                                           | 38 |
| Síndrome serotoninérgica .....                                                | 39 |
| Prevenção e Monitorização.....                                                | 39 |
| Conclusão .....                                                               | 40 |
| Conclusão global .....                                                        | 41 |
| Bibliografia .....                                                            | 42 |
| Anexos .....                                                                  | 50 |



## Índice de Figuras

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| Figura 2 – Misturador TOPITEC® .....    | 19 |
| Figura 1- Frasco TOPITEC® .....         | 19 |
| Figura 4- Estrutura da hiperforina..... | 33 |
| Figura 3- Estrutura da hipericina.....  | 33 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 1 - Schedule of the passage by different departments in the Hospital Pharmacy internship .     | 2  |
| Tabela 2 - Cronograma das funções e atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária..... | 12 |
| Tabela 3 - Componentes e quantidade a pesar na preparação da pomada quadriderme .....                | 19 |
| Tabela 4 - Interações medicamentosas do hipericão com diferentes classes de antidepressivos..        | 38 |

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.**

5-HT - 5-hidroxitriptamina

EMA – Agencia Europeia do Medicamento

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

KNV - Corneal Neovascularization

NREM - Non-Rapid Eye Movement

RAM - Reações Adversas ao Medicamento

REM - Rapid Eye Movement

SNC – Sistema Nervoso Central

SNRIs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

SSRIs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

TCAs – Antidepressivos Tricíclicos

UNB - Univerzita Nemocnica Bratislava

# Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

## SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

### 1-Contextualização do estágio curricular

The Slovakian healthcare system is based on a mandatory health insurance where the population contribute with part of their salary. That public health insurance covers a wide range of health services, including doctor visits, laboratory tests, hospital treatments, surgeries and prescription medications and they can resort to a public or private healthcare unit [1].

My Erasmus internship took place from January 22<sup>nd</sup> to April 19<sup>th</sup> on Univerzitná Nemocnica Bratislava (UNB) with collaboration of Faculty of Pharmacy at Comenius University. During the internship I was monitored by PharmDr. Lívia Buranská, PharmDr. Mária Ščensná and PharmDr. Silvia Bakošová, head of hospital pharmacy.

The UNB is the largest medical facility in Slovakia, it is form by 5 hospitals, *Nemocnica Ružinov*, *Nemocnica Akademika Ladislava Dérera*, *Nemocnica Svätého Cyrila a Metoda*, *Nemocnica Staré Mesto* and *Špecializovaná geriatrická nemocnica Podunajské Biskupice* [2]. My internship took place exclusively at *Nemocnica Ružinov*, located on *Ružinovská 4810/6, 821 01 Bratislava*.

The *Ružinov* Hospital has around 30 different departments, including the pharmaceutical department, and clinics. The Clinics differ from the departments because there is where medical students begin their clinical practice. In addition to that there are also “*ambulancies*”, this term is used to refer to doctor offices focus on the treatment of some specific disease in non-hospitalized patients.

The hospital pharmacy is officially subdivided in six different departments: clinical pharmacy, preparation of drugs, control of drugs and preparation of test tubes, preparation of sterile drugs, medical supplies and central preparation of cytostatics [3]. The pharmacy department is responsible for all the medicines that are in the hospital, since the moment they are purchased or prepared to the moment of administration. There’s also one community pharmacy in the hospital, but it works independently of the hospital pharmacy, despite that, is it also run by PharmDr. Silvia Bakošová.

## 2-Cronograma e sua explicação

During my period of internship I was able to work in some of the departments of the hospital pharmacy. Table 1 shows my journey through the departments of the pharmacy, which I will detail below.

*Table 1 - Schedule of the passage by the different departments in the Hospital Pharmacy internship*

| Department                                                      | January<br>22 <sup>nd</sup> to<br>February<br>18 <sup>th</sup> | February<br>19 <sup>th</sup> to<br>March<br>31 <sup>st</sup> | April 1 <sup>st</sup><br>to April<br>9 <sup>th</sup> | April 16 <sup>th</sup> | April 10 <sup>th</sup><br>to April<br>19 <sup>th</sup> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Department of Clinical Pharmacy                                 |                                                                | X                                                            |                                                      |                        | X                                                      |
| Department of Preparation of<br>Drugs                           | X                                                              |                                                              | X                                                    |                        |                                                        |
| Department of Control of Drugs<br>and Preparation of Test Tubes | X                                                              |                                                              | X                                                    |                        |                                                        |
| Department of Preparation of<br>Sterile Drugs                   | X                                                              |                                                              | X                                                    |                        |                                                        |
| Department Medical Supplies                                     |                                                                |                                                              |                                                      |                        |                                                        |
| Central Preparation of Cytostatics                              |                                                                |                                                              |                                                      | X                      |                                                        |

The first four weeks, from January 22<sup>nd</sup> to February 18<sup>th</sup> and in the first week of April, of my internship were spent in the galenical part of the hospital pharmacy, where the team is responsible for the Department of Preparation of Drugs, Department of Preparation of Sterile Drugs and the Department of Control of Drugs and Preparation of Test Tubes. During that time I was able to make medicines and other preparations with a wide spectrum of application. While that, in some days I did test in some substances that come for the hospital pharmacy labs, like boric acid, magnesium sulphate, and many other, this is a normal procedure to guarantee the identity of the substances.

For the following six weeks, from February 19<sup>th</sup> to March 31<sup>st</sup> and from April 10<sup>st</sup> to April 19<sup>th</sup>, I went to the Department of Clinical Pharmacy. In this department, there are 6 pharmacists responsible for order, receive, organize and dispense all the medication that

each department need. In this department it was given to me different prescriptions for organize and dispense. There are two types of prescriptions, one are sent by the departments of the hospital weekly and it contains the most used drugs by the department, the other ones are shorter prescriptions that can be sent by the departments that concerns to specific medication of one patient. Furthermore, when the prescriptions of the day ended I used to talk with the pharmacists about the medication that is sent to each department and its importance in that context, sometimes it was given to me some pharmacological group to me search and talk with them about that in the next day, some of the groups addressed were antidiabetics, antidyslipidemics, antiemetics, analgesics, among others.

In the hospital there is no an outpatient pharmacy, instead they have one community pharmacy inside the hospital. On 10<sup>th</sup> of April I went with one of the pharmacists to this community pharmacy, in it I learn that the 2 pharmacies work individually and they don't even share the system or drugs availability, the only connection is that they are head by the head of the hospital pharmacy.

There are also the Central Preparations of Cytostatics' Department that I was allow to visit on 16<sup>th</sup> of April. This department is smaller than the others and have only 2 persons working there, and because of that I only could visit and see what is done there. The department prepare mostly cytostatic drugs to be use in the treatment of lungs cancer and, in some specific cases, they also prepare biosimilars or treatments to cancers of gynaecological, urological and ophthalmological origin. The *Ružinov* Hospital is the only one of the UNB that has this department, so when the others hospitals need some cytostatic preparation they need to send the preparation request to this department to prepare it. This department does not prepare a lot of treatments because there are two hospitals specialized in oncology in Bratislava, where the most part of the patients are sent.

Lastly about the Department of medical supplies, this department is part of the hospital pharmacy but there is only one pharmacist working and I wasn't able to visit it.

### **3 - Atividades Desenvolvidas**

#### **Activity 1: Preparation of Bevacizumab injections**

##### **Contextualization:**

During the first month of my internship, I integrated the team responsible for the production of galenical preparations, where I had the opportunity of preparing all of different types of products that the departments need. These preparations may be sterile, like injections or eye drops, or non-sterile, like creams, balsams, solutions, powders, capsules and bandages. Also, these preparations can had a big spectrum of use, from simple antiseptics to antibiotics.

One of the preparations that caught my attention was the preparation of injections of Bevacizumab as an off-label use to treat the corneal neovascularization (KNV). The hospital pharmacy is responsible for the preparation of this injections to be use in this hospital and for other hospital in Bratislava that can't do this preparation due to the lack of material.

##### **Development:**

Cornea is a clear and avascular tissue located at the anterior side of the eye. It has approximately 560  $\mu\text{m}$  of thick and is composed by different layers, each one with its own structure and functions. In addition to refracting light toward the lens and retina, the cornea also serves as an external barrier to protect the intraocular structures. Problems in the cornea can severely impact the vision and, in more serious cases, can lead to blindness. Cornea diseases are the fourth leading cause of blindness, behind cataracts, glaucoma and age-related macular degeneration [4-6].

The absence of blood vessels in the cornea is due to a set of factors that act as safeguard against their infiltration, a phenomenon called "angiogenic privilege." On the other side, a lot of pathological insults such as inflammation, corneal degeneration, trauma, hypoxia, infection and corneal transplantation can cause the block of these safeguard and lead to KNV [5, 6].

The most obvious treatment for KNV is transplantation of a cornea without vessels. However, despite it could be effective in the initial phase, and the eye starts to heal, this method may have limited clinical use, because of the high risk of the transplant rejection and the risk of the KNV from any other graft invades the new tissue [5, 6].

The bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that binds to the VEGF-A isoform. Initially approved to the treatment of metastatic colorectal cancer, it is now used off-label to treat a series of ophthalmic conditions, such as the central retinal vein occlusion, neovascular age-related macular degeneration, diabetic retinopathy and CNV. The systemic administration of bevacizumab is associated to several serious complications, some of them potentially fatal, suchlike hypertension, impaired wound healing, gastrointestinal perforation, bleeding, arteriolar hemorrhage, and arterial thromboembolic events. The safest, most efficient and practical route of administration for corneal treatment is ocular surface topical instillation [7, 8].

Like other VEGF-A isoforms, this treatment is administered monthly for approximately 6 to 8 months. The injections are prepared from one bottle of bevacizumab concentrate for infusion that has 4 ml of volume and the concentration of 25 mg/ml. Each syringe prepared has 0.1 ml of the solution, which means that each syringe has 2.5 mg of bevacizumab, but just half of the volume is administered in the patient, being the rest of the volume waste to prevent contaminations or eliminate air bubbles. This medication must be maintained in the fridge before and after being prepared.

The preparation of bevacizumab injections must be in an aseptic environment. For that, it is necessary to use a laminar flow chamber and have some additional care; in the chamber area is mandatory the use of a disposable gown, wash the hands and arm, gloves, mask and mobcap. Furthermore, all the space of the chamber needs to be disinfected before and after being use. Finally in the laminar flow chamber, the bottle of bevacizumab is open and disinfected in the place that is going to be pierced by needle. It must be used the same needle to fill all the syringes and change the needle in the syringe to a sterilized one when it's full. During this process it is very important to make sure that there's no bubbles in the syringes. Then each syringe is placed in a sterilized and individual bag, sealed and sent to the department or to the other hospital.

### **Conclusion:**

The laboratories of galenical pharmacy in the hospital are essentials for the proper functioning of the hospital. They are used either to prepare medication with dosage or pharmaceutical form that do not exist on the market or to make formulations in a more economical way. There are also useful to manipulate and prepare the administration of

some medicines, such bevacizumab, this way it is possible to reduce the probability of being wrong prepare and reduce the waste of it, as well as guarantee the sterility and safety of the medicine.



## Activity 2: Identity control of substances in the hospital lab

### Contextualization:

Due to the large quantity of products used by the Department of Preparation of Drugs, there are a large quantity of substances that arrive at the hospital for this purpose. In order to validate the identity of the substances that arrive, it is necessary to test them. The tests are carried out in accordance with the substance identification processes present in the Slovak Pharmacopoeia [9] or the *Slovenský farmaceutický kódex* (Slovak Pharmaceutical Codex) [10], a set of rules and regulations that govern pharmaceutical practice in Slovakia.

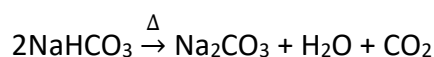
During the period I spent in the laboratory I had the opportunity to carry out these tests on various substances, of which some examples I will described below.

### Development:

To carry out these tests, a document is used which indicates the characteristics of the product, a description of the different possible identification tests, and the way that each product should be stored. In addition to the tests, a record is kept that includes the date of delivery, wholesaler, quantity (product), quantity (number of packages), batch, validity, quality certificate, test date, result, operator signature, and internal batch. These tests are carried out on all products that arrive at the hospital to be used in laboratory preparations and on those which the packaging has been changed by the wholesaler.

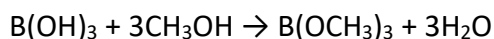
In all tests in which water is used it must be according to the European pharmacopeia requirements to water R, for that reason it is prepared in advance [9, 10].

- Sodium hydrogen carbonate (sodium bicarbonate) - in this identification part of it is dissolved in water R and phenolphthalein is added. This solution has a neutral pH, which leads to the appearance of a pink color. The mixture is heated and the following reaction occurs:



The  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$  are realised, forming sodium carbonate that is more alkaline and turns the solution red, that confirms the identity of the substance [9-11].

- Boric acid - identified by dissolving the presumed product in methanol, which acts as a solvent, that will form trimethyl borate and water as shown in this reaction:



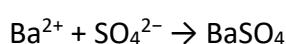
Then concentrated sulfuric acid is added to remove the water. The resulting solution is then ignited resulting in a green flame caused by the excitation of the boron atoms which emit light at wavelengths corresponding to the green color. [9-11].

- Magnesium sulphate - it is necessary to identify the presence of sulphate and magnesium separately.

To identify magnesium, it is necessary to add diluted ammonia, which forms a white precipitate (magnesium hydroxide ( $\text{Mg(OH)}_2$ )). Then add ammonium chloride, which will form ammonia ions ( $\text{NH}_4^+$ ) that will increase the solubility of magnesium ions ( $\text{Mg}^{2+}$ ), making the magnesium hydroxide dissolve. After this reaction, sodium hydrogen phosphate is added, and the phosphate ions ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) will react with the magnesium ions and the ammonia ions forming a white crystalline precipitate (magnesium ammonium phosphate), as shown in the following reaction:



To identify the sulphate ion, it is necessary to add diluted hydrochloric acid, to neutralize other ions beyond the sulphate, and barium chloride is added, reacting as shown in this reaction:



The barium ions ( $\text{Ba}^{2+}$ ) in barium chloride reacts with the sulphate ions ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) forming a white precipitate called barium sulphate [9-11].

### **Conclusion:**

This verification process is extremely important as it guarantees the identity and quality of the substances used in the preparation of all types of hospital products by the Department of Preparation of Drugs and the Department of Preparation of Sterile Drugs in this hospital and it also contributes to increase the confidence in the hospital pharmacy.

In this activity I learn more about the internal processes of the hospital pharmacy, the importance of the compliance with regulations and gain ability in analytical chemistry and laboratory testing.

### **Activity 3: Description of one working day in the department of clinical pharmacy**

#### **Contextualization:**

During my time in the department of clinical pharmacy I had the opportunity to understand how it is organized and the main functions of the pharmacists who work there. This department is responsible for ordering and organizing all medication and validating, preparing and dispensing medication to all departments and *ambulancias* in the hospital.

#### **Development:**

In order to facilitate the process of distributing medication to the hospital departments, every week each department has a specific day to request all the usual medication necessary for the normal functioning of the department. The work of the clinical pharmacy department is to validate, prepare and dispense this medication to the departments.

When the department receives a prescription in the system, it is marked according to its urgency. When it is an urgent order, the prescription appears highlighted in yellow in the system and marked with an X when printed and should be prepared right away, when is a non-urgent order, the prescription appears in white in the system and without the X when printed.

The first step to take, when the prescription is received, is to validate the medication according to the department that requested it, for this there are a list made by the hospital that states which medications each department can require. If any of the medication is not according to the stipulations, the pharmacist must contact the department in order to understand the reason for the request and, depending on the reason, decide whether or not to give the medication to the department.

After verification the drugs, the quantity and batch that will be sent to the department are selected from the pharmacy's existing stock and the preparation prescription is printed, turning the prescription green in the system.

The collection of the medication present in the prescription can be done by a pharmacist or one of the technicians, as long as it is reviewed by the pharmacist.

Once prepared and reviewed, the prescription must be closed in the system, turning them blue, and sent to the department.

Regarding the process of ordering medication from distributors, this work is also done by the pharmacists of this department, and carried out approximately twice a day, taking into account the medication that has been dispensed the most in the day, as well as medication that been requested and were not in stock. One of the problems with the pharmacy system is the fact that it's not possible contact the distributors through the system, meaning that the contacts to make some order must be made by telephone.

Another responsibility of this department is dispensing medication to *ambulancias*. In this case, each of the pharmacists is responsible for the medication covered by the insurance of specific *ambulancias*, so each one is responsible for regularizing the situation with the insurance, ordering, receiving and sending the medication to the respective *ambulancias* that was assigned to him.

### **Conclusion:**

The work of this department is extremely important for the normal functioning of the hospital, as it is responsible for the majority of the medication that exists in the hospital and ensuring that it reaches where it is needed and in the required quantity. The pharmacists in this department are also the main contact with the insurance agencies, assuring that the patients have access to the treatment they need the best way possible. Staying in this department was important to me because made me understand more about what medication is more used in each department and why, as well contributed to get to know better the role of the pharmacists in Slovakia.

## **SECÇÃO B - Farmácia Comunitária**

### **1-Contextualização do estágio curricular**

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de dia 13 de Maio a dia 1 de Agosto na Farmácia Antero de Quental, situada na Rua Antero Quental 520 no Porto, sendo supervisionado pela Dr<sup>a</sup>. Joana Santos, diretora técnica da Farmácia.

A Farmácia Antero de Quental localiza-se a poucos minutos da Praça Marquês de Pombal, próxima da estação de metro do Marquês e está rodeada por várias clínicas dentárias, estéticas, veterinárias, para além do Hospital Santa Maria, e ainda diversos hotéis e hostels. A sua localização privilegiada atrai, assim, uma grande diversidade de utentes em termos de géneros, idades e nacionalidades.

Diariamente, a farmácia atende tanto utentes ocasionais, nacionais e estrangeiros, quanto utentes regulares. Os utentes regulares são, em sua maioria, pessoas polimedicadas com idades compreendidas entre 60 e 90 anos, que já possuem uma relação de confiança e familiaridade com a equipa da farmácia.

Esta diversidade de clientes permitiu-me aprofundar conhecimentos abrangendo várias atividades farmacêuticas como aconselhamento, venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, produtos de venda livre (Suplementos Alimentares e Produtos Cosméticos) e venda de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica, para além de ter promovido uma aprimoração da minha capacidade de comunicação com os utentes.

Além da dispensação de medicamentos e do aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Antero de Quental oferece diversos outros serviços para garantir o melhor atendimento aos seus utentes. Entre os serviços disponíveis estão a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, realizada por uma farmacêutica especializada, dispensação de medicamentos hospitalares, realização de primeiros socorros, consultas semanais de nutrição com uma nutricionista, consultas de podologia com uma especialista, medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como pressão arterial, glicemia, colesterol total, triglicerídeos, altura e peso, e ações de marketing na área da dermocosmética.

A equipa da farmácia é constituída por 4 elementos, a diretora técnica e proprietária, 1 farmacêutica e 2 técnicas.

## 2-Cronograma e sua explicação

Na Tabela 2 estão descritas as funções que fui desempenhando ao longo do meu período de estágio, bem como a localização temporal das atividades que descreverei ao longo deste relatório.

*Tabela 2 - Cronograma das funções e atividades desenvolvidas no estágio em Farmácia Comunitária*

|                                               | Maio | Junho | Julho | Agosto |
|-----------------------------------------------|------|-------|-------|--------|
| Conferência e Receção de Encomendas           | X    | X     | X     | X      |
| Armazenamento e Reposição de Produtos         | X    | X     | X     | X      |
| Determinação de Parâmetros bioquímicos        | X    | X     | X     | X      |
| Gestão de Devoluções                          | X    |       | X     | X      |
| Atendimento com supervisão                    | X    | X     | X     |        |
| Atendimento com autonomia                     |      |       | X     | X      |
| Construção de lineares e montras              |      | X     | X     | X      |
| Verificação de prazos de validade de Produtos |      | X     |       |        |
| Realização de Encomendas Mensais              |      | X     | X     |        |
| Preparação de Medicamentos Manipulados        |      |       | X     |        |
| Contabilidade e Gestão                        |      |       | X     |        |
| Verificação do Receituário                    |      |       | X     |        |
| Atividade 1                                   |      | X     |       |        |
| Atividade 2                                   |      |       | X     |        |
| Atividade 3                                   |      |       | X     |        |

Ao longo dos meses de estágio fui realizando algumas funções de forma constante e autónoma, como o armazenamento e reposição de produtos, também desde o início fiquei responsável por auxiliar os utentes nas medições da pressão arterial, peso e altura. Tive também oportunidade de realizar medições da glicémia colesterol total no contexto da Atividade 1 por mim realizada e em casos isolados.

No início do período de estágio fui logo ambientado com diversas funções de *BackOffice* desde a criação, receção e conferência de encomendas, devoluções, quando necessário, e a realização de encomendas diárias.

No início de cada mês tive a oportunidade de contribuir na realização das encomendas mensais aos principais laboratórios parceiros da farmácia, através da análise do histórico de vendas de cada produto.

No início de cada mês é também feita a verificação dos produtos com um prazo de validade próximo, esta atividade é essencial para garantir a qualidade e segurança dos produtos quando dispensados ao utente, bem como permitir uma melhor gestão dos produtos que devem ser escoados com mais urgência ou que necessitam de ser devolvidos ao fornecedor por já não poderem ser vendidos (por exemplo, possuírem um número de tomas que ultrapassariam o prazo de validade aquando do final do tratamento). Para isso, no início de todos os meses é impressa uma listagem dos produtos que irão terminar o prazo de validade no mês seguinte, (por exemplo, no início de Julho é retirada a listagem referente a Agosto).

Todos estes procedimentos de *BackOffice* permitiram-me compreender melhor o ciclo do medicamento dentro da farmácia, bem como, entrar em contacto com diferentes laboratórios e distribuidoras farmacêuticas essenciais para o bom funcionamento de uma farmácia.

No que concerne ao atendimento, ainda em maio comecei por observar atendimentos da equipa, tendo mais tarde passado a realizar alguns atendimentos com supervisão e mais tarde realizado alguns atendimentos mas de forma mais autónoma, no entanto, durante os atendimentos autónomos toda a equipa se mostrava disponível para me auxiliar quando necessário. Nos diversos atendimentos que realizei fui confrontado com utentes que pretendiam a dispensa de uma prescrição médica, comprar produtos cosméticos e dermatológicos, dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e aconselhamento referente a alguma afeção menor, que não justificam a ida ao médico.

Apesar da farmácia em que estagiei não realizar a preparação de medicamentos manipulados, esta possui uma parceria com outra farmácia onde são encomendados este tipo de medicamentos. Assim sendo, no dia 30 de Julho surgiu a oportunidade de passar um dia na farmácia Aliança, no departamento de medicamentos manipulados, de forma a poder ficar a conhecer melhor este serviço, assim sendo, durante esse dia estive envolvido na preparação de diferentes manipulados.

### 3 - Atividades desenvolvidas

#### Atividade 1: Rastreio de intolerância à lactose

##### Contextualização:

Atualmente a prevalência de intolerância à lactose a nível mundial ronda os 57% em casos confirmados, no entanto, acredita-se que o valor real de prevalência ultrapasse os 65%. Ainda assim a distribuição é bastante desigual, rondando os 50% na América, 70% na Ásia, quase 100% em África e 28% na Europa, sendo estas também muito desiguais entre países do mesmo continente e etnias dentro de cada país [12, 13].

Sendo esta síndrome bastante presente na nossa sociedade, cada vez mais surgem novos produtos que visam reduzir os efeitos provocados pela ingestão de produtos que contêm lactose nas pessoas intolerantes. Assim, durante o meu período de estágio recebemos por parte da Tecnimede, integrado no seu programa de *Marketing*, produtos para realizar o rastreio de intolerância à lactose e assim divulgar um dos seus produtos. Desta forma, no dia 5 de Junho realizei um rastreio de intolerância à lactose junto dos utentes que demonstraram interesse.

##### Desenvolvimento:

A lactose é um dissacarídeo encontrado exclusivamente no leite humano e em outros leites de mamíferos, sendo uma importante fonte de energia desde a origem da humanidade. É composta por galactose e glicose, unidas por uma ligação específica que precisa da enzima lactase para ser quebrada e absorvida. A atividade da lactase é alta no nascimento, com tendência para diminuir ao longo dos anos [13, 14].

No caso de uma pessoa intolerante à lactose, existe uma deficiência da enzima lactase, o que leva a que a lactose não seja digerida chegando ao cólon, onde é fermentada por bactérias, formando gases e ácidos gordos de cadeia curta, causando sintomas como diarreia, inchaço e dor abdominal, sendo estes sintomas dependentes do equilíbrio entre a produção e eliminação dos produtos de fermentação do cólon [13, 15].

A deficiência de lactase pode ter origem em diversas causas, entre eles: **Deficiência de Lactase Primária Adquirida:** Redução geneticamente regulada da produção de lactase com a idade, comumente conhecida como hipolactasia do adulto, esta é a causa mais comum para intolerância à lactose [13, 15]; **Deficiência Congénita de Lactase:** Ausência total de lactase desde o nascimento, uma condição rara e grave [13, 15]; **Deficiência de**



**Lactase no Desenvolvimento:** Decorrente de prematuridade, melhorando com o amadurecimento do intestino[13]; **Má Absorção de Lactose Secundária:** Resultante de doenças intestinais que afetam a mucosa ou função do intestino delgado, como gastroenterite, doença celíaca, uso de antibióticos e outras [13-15].

No que concerne a formas de diagnóstico também existem diferentes possibilidades: Teste Respiratório do Hidrogénio, Biópsia do Intestino Delgado, Testes Genéticos, Teste de Gaxilose (4-galactosilxilose) e Teste de Tolerância à Lactose[12, 13].

Para a realização do rastreio na farmácia foram-me fornecidos produtos para realizar **teste de tolerância à lactose**, que envolve a ingestão de 50 g de lactose após jejum e medição da glicemia, antes da ingestão e alguns minutos depois da ingestão. Assim, antes de realizar o teste questionei se o utente estava em jejum de pelo menos 2 horas e se apresentava algumas doenças como diabetes e doença de Cohn, doenças apresentadas como contraindicações para a realização do teste. O diagnóstico é feito com base na variação das glicemias medidas, assim se a variação for igual ou superior a 20 mg/dl, a pessoa é tolerante à lactose, no caso de a variação ser inferior 20 mg/dL com desenvolvimento de sintomas a pessoa é intolerante à lactose [12, 13].

A divulgação da iniciativa foi feita durante os atendimentos, nas 2 semanas anteriores ao rastreio. Disponibilizaram-se para participar na atividade 4 utentes, tendo 2 deles testado positivo e 2 testado negativo. Nos casos positivos expliquei ao utente que provavelmente iria sentir alguma má disposição durante o resto do dia e dos cuidados alimentares que deve ter no futuro, bem como, as opções terapêuticas que existem para reduzir os sintomas desta intolerância.

### **Conclusão:**

A intolerância à lactose é uma síndrome que afeta cada vez mais pessoas e muitas destas não estão diagnosticadas, assim é positivo existirem métodos, fáceis e rápidos para obter um diagnóstico, bem como alertar a população para esta problemática.

Com esta atividade pude aprender mais sobre a intolerância à lactose e praticar tanto a técnica de realização de um parâmetro bioquímico (glicémia) como a comunicação com o utente de uma forma mais pessoal e individualizada, uma vez que esta atividade foi realizada relativamente no início do meu estágio e ainda não tinha tido muito contacto com os utentes.

## **Atividade 2: Notificação de uma possível RAM**

### **Contextualização:**

Para que um medicamento obtenha autorização de introdução no mercado necessita de passar por uma série de ensaios clínicos e pré-clínicos de forma a verificar a sua segurança e eficácia [16]. Esses ensaios são realizados com um conjunto de população gradualmente maior, no entanto não é possível identificar todas as Reações Adversas ao Medicamento (RAM) através deles. Isso deve-se tanto pela sua curta duração, o que não permite verificar o aparecimento de RAMs de forma tardia, como pelo facto da amostra populacional utilizada não ser representativa de toda a população. Assim, estes ensaios permitem apenas, na maioria dos casos, identificar as reações adversas mais frequentes. Desta forma, é extremamente importante continuar a monitorização da segurança dos medicamentos após a sua comercialização de forma a descobrir novas RAMs e melhor esclarecer as já identificadas [16, 17].

Tanto os utentes como os Profissionais de Saúde podem contribuir para a identificação de RAMs através do portal RAM da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed) [18]. Decidi escrever esta atividade no seguimento de uma situação que presenciei durante o período de estágio de uma possível RAM que levou à notificação por parte da farmacêutica, que vou passar a explicar de seguida.

### **Desenvolvimento:**

Uma utente do sexo feminino, com 47 anos, previamente diagnosticada com esclerose múltipla, apresentou-se na farmácia com uma prescrição médica de Levonorgestrel 1,5mg, sendo-lhe este dispensado sem qualquer entrave. Uns dias depois a utente voltou à farmácia dizendo que o medicamento lhe teria provocado um surto de esclerose, tendo esta ficado paralisada do lado esquerdo do corpo e com falta de força nas pernas, estando já a recuperar-se dos sintomas.

A esclerose múltipla é uma doença autoimune crônica que afeta o sistema nervoso central, levando à destruição da mielina, uma substância que isola e protege as fibras nervosas [19]. O tratamento da esclerose múltipla frequentemente envolve o uso de múltiplos medicamentos, o que pode resultar em interações medicamentosas pelo que, um utente com esta patologia deve sempre indicar ao médico que possui a doença e a

terapêutica que faz, de forma a este poder fazer um melhor julgamento no momento da prescrição de novos fármacos.

No seguimento deste acontecimento e após consultar o resumo de características do medicamento do fármaco, a farmacêutica verificou que esta não se tratava de nenhuma RAM ou interação medicamentosa descrita para o fármaco pelo que, em conjunto com a paciente decidiram realizar uma notificação através do portal RAM do Infarmed.

O sistema de notificação Português está dependente de diversas entidades, sendo estas o Infarmed, as Unidades Regionais de Farmacovigilância e a Agência Europeia do Medicamento (EMA). O Sistema Nacional de Farmacovigilância funciona sobre a tutela do Infarmed e está dividido em 10 unidades regionais, responsáveis pela análise das notificações submetidas nessa região [17]. Estas notificações são avaliadas cuidadosamente por profissionais do Sistema Nacional de Farmacovigilância e da EMA, que indicam, então se pode ou não existir uma relação entre a toma do medicamento e os sintomas descritos [18]. Assim sendo, no caso acima descrito, passado uns dias foi recebido um *e-mail* por parte do Infarmed indicando a interação e os sintomas apresentados como não descritos mas com causalidade possível.

Em Portugal a notificação de uma RAM pode ser feita de diversas formas, entre eles *e-mail* e telefone, no entanto o mais prático e rápido é a notificação pelo portal RAM do Infarmed [17, 18]. Este portal recolhe informações sobre a reação adversa, o medicamento suspeito de a causar, dados e perfil do paciente, e os contactos do notificador, permitindo a obtenção de informações adicionais, quando necessário [18].

### **Conclusão:**

Através desta atividade tive oportunidade de entrar em contacto com o portal RAM do Infarmed e aprender como funciona o portal e como é todo o processo de notificação de uma RAM, bem como, compreender os passos para identificar uma, de forma a não criar notificações desnecessárias.

### **Atividade 3: Preparação de um manipulado**

#### **Contextualização:**

Um medicamento manipulado é uma preparação com base em fórmulas magistrais (quando são preparados segundo uma receita médica personalizada para o doente) ou officinais (quando são preparados segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário), estes são preparados em farmácias comunitárias ou farmácias hospitalares e são da responsabilidade do farmacêutico que os preparou [20].

Como já tinha referido na contextualização, a Farmácia Antero de Quental não faz preparação de medicamentos manipulados, no entanto, quando um utente surge com uma prescrição de um medicamento manipulado este é encomendado à Farmácia Aliança. A Farmácia Aliança localiza-se na Maia e fabrica medicamentos manipulados para farmácias de todo o país. No dia 30 de julho, surgiu a oportunidade de fazer uma visita à Farmácia Aliança e ficar a conhecer o seu laboratório, bem como, realizar algumas preparações. Ao longo do dia aprendi como funciona um laboratório de uma farmácia comunitária, quais as regras que este deve seguir para que tudo funcione de acordo com a lei, tal como, as normas de segurança adotadas, qual o processo a realizar desde a receção de uma receita até estar pronta a ser dispensada, como estabelecer o preço do medicamento manipulado e alguns processos de preparação de manipulados. Durante esse dia preparei cápsulas, uma pomada e uma solução. Um dos medicamentos que preparei foi uma pomada quadriderme que é tipicamente utilizada para o alívio do eczema.

#### **Desenvolvimento:**

A pomada quadriderme é uma pomada anteriormente autorizada em Portugal, tendo a autorização de introdução no mercado (AIM) sido revogada em 2015 [21]. Assim sendo, atualmente, a única forma de obter esta pomada é através da prescrição do medicamento manipulado. A pomada quadriderme é assim chamada por ter na sua base 4 componentes: um corticosteróide (betametasona), um antibiótico (gentamicina), um antifúngico (clotrimazol) e vaselina [21].

Aquando da receção de uma prescrição por parte do laboratório da farmácia deve ser conferido se esta está de acordo com a lei e pode ser preparada. Assim, de acordo com o nº 2 do artigo 6º do Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, o Conselho Diretivo do INFARMED, I.P decreta que nas preparações de medicamentos manipulados: não podem

ser utilizados extratos de órgãos de animais; substâncias ativas, em dosagens superiores às autorizadas para medicamentos de uso humano (quando uso sistêmico); não pode ser usada anfepramona, benzefetamina, sec-butabarbital, clobenzorex, etilanfetamina, entre outras substâncias ativas; outras substâncias ativas contidas em medicamentos que, por razões de saúde pública, sejam objeto de suspensão ou revogação da respectiva autorização de introdução no mercado [22].

Uma vez que a prescrição estava de acordo com os termos da lei, começamos, então, por preencher uma ficha de preparação. Nesta ficha ficam registadas todas as informações sobre a preparação como dados gerais sobre a prescrição, as quantidades a usar de cada composto, o operador, descrição da preparação e as verificações que devem ser realizadas. Sendo uma preparação de 150g as quantidades utilizadas estão representadas na tabela 3.

*Tabela 3 - Componentes e quantidade a pesar na preparação da pomada quadriderme*

| Nome                             | Quantidade a usar/pesar |
|----------------------------------|-------------------------|
| <b>Betametasona Dipropionato</b> | 0,075g                  |
| <b>Sulfato de Gentamicina</b>    | 0,15g                   |
| <b>Clotrimazol</b>               | 1,5g                    |
| <b>Vaselina Líquida</b>          | 10mL                    |
| <b>Vaselina Sólida</b>           | 138,1g                  |

Para a preparação, inicialmente foram pesadas todas as substâncias, depois comecei por juntar a betametasona, a gentamicina e o clotrimazol num frasco TOPITEC® (figura 1 [23]), recipiente usado nos misturadores TOPITEC® (figura 2 [24]), que funciona como embalagem final, onde adicionei a vaselina líquida e misturei. Quando a mistura se encontrava uniforme acrescentei a vaselina sólida e levei a mistura ao misturador TOPITEC® durante 3 minutos à velocidade 3.



*Figura 2- Frasco TOPITEC®*



*Figura 1 – Misturador TOPITEC®*

Uma vez que a mistura foi preparada na embalagem final bastou retirá-la do misturador, verificar se as características do produto estavam conforme o descrito, fechar e rotular de acordo com a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [20].

O cálculo de preço desta pomada foi feito com base na portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, tendo assim em conta o valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem, bem como os honorários da preparação [25].

### **Conclusão:**

Esta visita ao laboratório da Farmácia Aliança foi essencial para complementar o meu estágio em farmácia comunitária, permitiu-me pôr em prática conhecimentos que adquiri ao longo do curso, em especial nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica, mas também entender de uma forma prática a legislação da área e a dinâmica de funcionamento de um laboratório de medicamentos manipulados.

## **Parte 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – Eficácia de ervas medicinais no tratamento da insónia**

A demanda por produtos naturais e de venda livre, que contribuem para o tratamento de problemas menores de saúde da população é cada vez maior, assim, é essencial o farmacêutico conhecer estas opções de forma a poder fazer um aconselhamento mais personalizado ao utente.

Deste modo, no decorrer do meu estágio apercebi-me da enorme variedade de produtos de substâncias naturais que existem na farmácia para o tratamento da insónia, pelo que decidi então estudar quais os seus componentes, seus efeitos e eficácia. Aproveitei também para realizar uma formação (Anexo 1) na farmácia sobre o tema de forma a partilhar o conhecimento adquirido.

#### **O Sono**

O sono é um estado natural e periódico de repouso, caracterizado por uma redução na consciência, menor resposta a estímulos externos e uma atividade reduzida do sistema nervoso central (SNC). Durante o sono, o corpo e a mente passam por um processo de recuperação e regeneração, essencial para a manutenção da saúde física e mental [26, 27].

Tipicamente o sono ocupa 1/3 da vida humana [28]. A quantidade de sono necessária varia ao longo da vida de uma pessoa, enquanto os bebés dormem 14 a 20 horas diárias, até à adolescência esse tempo é reduzido para metade. Os ritmos circadianos também variam muito com a idade, assim crianças têm tendência a dormir mais cedo que adolescente e adultos [29].

A fisiologia do sono é regulada por redes neurais e mecanismos circadianos, sendo o sono iniciado pela supressão de sistemas que promovem a vigília. A adenosina desempenha um papel chave nesse processo, sinalizando a necessidade de sono. Os ritmos circadianos, controlados pelos núcleos supraquiasmáticos no hipotálamo, influenciam o ciclo sono-vigília e outras funções fisiológicas. Fatores externos, como luz e escuridão, também influenciam esses ritmos, hormonas como a melatonina, que é liberada em resposta à escuridão, e o cortisol, libertado em resposta à luz, impactam diretamente a regulação do sono [27].

Uma boa noite de sono é formada por 4 a 5 ciclos de sono, com aproximadamente 90 minutos cada. Um ciclo alterna entre os três estágios de sono *non-rapid eye movement* (NREM) e um quarto estágio de sono *rapid eye movement* (REM). O primeiro estágio NREM caracteriza-se por um sono leve em que é fácil acordar e representa cerca de 5% do sono total, o segundo estágio NREM caracteriza-se por um sono um pouco mais profundo e acredita-se estar associado à consolidação da memória e representa 50% do sono total e o terceiro estágio NREM é um sono profundo que ocupa 20-25% do sono total, característico da primeira metade da noite e essencial para a reparação do corpo e fortalecimento do sistema imunológico. Por fim, o quarto estágio, sono REM, ocupa 20% do sono total e predomina na segunda metade da noite, caracteriza-se por movimentos rápidos dos olhos e atonia muscular, é crucial para consolidação da memória e é neste estágio que ocorrem os sonhos [27, 30].

A qualidade do sono está associada ao bom funcionamento de diversos sistemas do corpo, incluindo a saúde cardiovascular, a imunidade, a cognição e a regulação hormonal. Distúrbios no sono envolvem sono insuficiente, excessivo ou irregular [27, 28].

Assim, os distúrbios do sono têm consequências graves para a saúde e qualidade de vida dos doentes, no entanto, atualmente a sua grande maioria podem ser facilmente controlados com a intervenção adequada. Os principais distúrbios do sono são a insónia, os distúrbios do ritmo circadiano/narcolepsia, as parasónias (sonambulismo ou pesadelos) e síndrome das pernas inquietas/perturbação do movimento periódico dos membros [28].

### **Importância do ácido gama-aminobutírico (GABA) e 5-hidroxitriptamina (5-HT) na regulação do sono**

O GABA é um neurotransmissor inibitório que mantém o equilíbrio entre a excitação e a inibição neuronal do SNC. Desempenha um papel importante no desenvolvimento e funcionamento do cérebro. Existem 3 tipos de recetores GABA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub>; estes são responsáveis pela regulação do sono e a vigília de formas distintas [31].

- GABA<sub>A</sub> – são canais iónicos pentaméricos de Cl<sup>-</sup>, possuem duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$  ou  $\delta$ , sendo o recetor  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  o mais abundante. Os agonistas dos recetores GABA<sub>A</sub> ajudam a induzir o sono suprimindo o sono REM, enquanto promovem o sono NREM [31].



- GABA<sub>B</sub> – são dímeros metabólicos de ação lenta, contêm uma subunidade GABA<sub>B1</sub> (GABA<sub>B1a</sub> ou GABA<sub>B1b</sub>) e uma subunidade GABA<sub>B2</sub>. Os agonistas GABA<sub>B</sub> promovem o aumento tanto do sono NREM como REM, contudo acredita-se que grande parte do efeito seja alcançado como efeito colateral e que este não seja o principal alvo terapêutico dos agonistas GABA<sub>B</sub>. A ativação deste recetor em neurónios hipocretina/orexina aumentam a potência e a duração do sono NREM e diminui a frequência das transições entre vigília e sono REM [31].
- GABA<sub>C</sub> – são também canais iónicos pentaméricos de Cl<sup>-</sup>, mas formados apenas por subunidades  $\rho$ . Atualmente começam a ser classificados como uma subclasse do GABA<sub>A</sub> devido à sua semelhança estrutural e funcional. Mas apresentam agonista e antagonistas distintos e são mais sensíveis que os restantes recetores GABA<sub>A</sub> [31, 32].

A 5-HT, também conhecida como serotonina, é um neurotransmissor inibitório associado aos ritmos circadianos e aos distúrbios do sono. A 5-HT relaciona-se com o sono de duas formas diferentes, indução do sono NREM e regulação dos ritmos circadianos. A 5-HT liberta-se pelas terminações nervosas axonais durante o estado de vigília, o que diminui a síntese de substâncias hipnóticas, como a adenosina e a melatonina, em alvos específicos do cérebro (córtex e hipotálamo, por exemplo). Contrariamente, quando a 5-HT é libertada através dos dendritos dos neurónios serotoninérgicos no núcleo da rafe dorsal, a 5-HT atua de forma auto-inibitória, ou seja, reduz a sua própria atividade por *feedback* negativo. Atualmente defende-se que a 5-HT promove a vigília e inibe o sono REM, pois os neurónios serotoninérgicos estão muito ativos na fase de vigília, enquanto diminuem a sua atividade durante o sono NREM e são praticamente inativos durante o sono REM. Este possui sete classes de recetores, 5-HT<sub>1</sub> a 5-HT<sub>7</sub> [33].

## **Insónia**

A insónia é o distúrbio de sono mais comum e apresenta uma prevalência de cerca de 5-15% da população de forma crónica [34, 35]. A insónia é caracterizada por insatisfação na quantidade e qualidade do sono, por dificuldade em adormecer, despertares frequentes durante a noite com dificuldade a voltar a adormecer e despertar mais cedo do que o desejado [27, 34, 36, 37]. Embora o entendimento sobre a natureza, etiologia e

fisiopatologia da insónia tenha avançado, ainda não existe um modelo universalmente aceite para explicá-la devido à sua heterogeneidade de sintomas [34]. No entanto, sabe-se que a insónia tem impacto no bem-estar, humor, relacionamentos e produtividade das pessoas uma vez que os seus sintomas incluem sonolência durante o dia, fadiga, mau humor e problemas de concentração e memória[27, 34].

A insónia pode existir isoladamente ou estar associada a outras condições, sendo frequentemente relacionada com o stresse e fatores externos como ruído, luz temperatura, *jet-lag* e o trabalho por turnos, estando muito presente em pessoa com depressão, ansiedade, dor, apneia do sono, síndrome das pernas inquietas, demência, distúrbios endócrinos e certos medicamentos [27]. Há também casos como, por exemplo, na Perturbação de Ansiedade Generalizada em que existe uma relação bidirecional, no qual o avançar de uma delas pode despoletar o aparecimento da outra [35].

O diagnóstico de insónia crónica é estabelecido quando há relatos de noites mal dormidas associadas aos sintomas diurnos em pelo menos 3 noites por semana durante 3 meses [28, 35, 37]. Já a insónia de curto prazo dura menos de 3 meses e afeta cerca de 30-50% da população [35].

### **Tratamento da Insónia**

Existem alguns subtipos diferentes de insónia, no entanto os tratamentos para todas são semelhantes. O tratamento pode ser feito recorrendo tanto a medidas farmacológicas como não farmacológicas [28].

Os tratamentos farmacológicos variam dependendo se a insónia é no início do sono ou na sua manutenção, a frequência dos sintomas, duração do tratamento e outros problemas apresentados pelos pacientes [28]. Algumas das opções mais usadas são benzodiazepinas e hipnóticos, mas possuem diversas desvantagens devido aos efeitos colaterais que podem apresentar como sedação excessiva, dependência, dores de cabeça, pesadelos, fadiga diurna, náusea, confusão e perda de equilíbrio [28, 35]. Outros tratamentos farmacológicos são antipsicóticos e antidepressivos, que são prescritos “*off-label*” para a insónia crónica, ou ainda antagonistas de orexina e agonistas da melatonina [28, 35]. Sendo que todos eles apresentam vantagens e desvantagens, cada caso deve ser muito bem avaliado para que seja prescrita a melhor opção fazendo com que as vantagens superem as desvantagens.

Algumas das medidas não farmacológicas utilizadas são manter hábitos de sono adequados, como horários regulares, alimentação equilibrada, prática de atividade física, evitar cafeína à tarde e a Terapia Cognitivo-Comportamental na insónia [28, 37]. A Terapia Cognitivo-Comportamental é um tratamento psicoterapêutico estruturado que visa ajudar as pessoas a superar a insónia através da modificação dos pensamentos e comportamentos que contribuem para a insónia, sendo muito utilizada como primeira linha e permite a combinação de métodos farmacológicos e não farmacológicos [35-38].

Face aos efeitos colaterais e à tolerância desenvolvida do uso prolongado de medicamentos para a insónia, cada vez mais há uma vontade crescente em encontrar abordagens alternativas [39, 40]. É aqui que surgem os produtos naturais, como as ervas medicinais [39] e a melatonina [41].

### **O uso de plantas medicinais no tratamento da Insónia**

A medicina fitoterapia, que se refere à utilização de plantas ou materiais derivados de plantas para fins terapêuticos, já é utilizada há muito tempo por fitoterapeutas e comunidades indígenas para tratar uma série de distúrbios do sono [31, 42]. A fitoterapia representa um dos tratamentos mais utilizados para a insónia, seja este de forma exclusiva ou complementar [42]. Várias plantas como *Rosmarinus officinalis* (alecrim), *Crocus sativus* (açafrão), *Rosa damascena* (rosa de damasco), *Curcuma longa* (cúrcuma), *Valeriana officinalis* (valeriana), *Portulaca oleracea* (beldroega), *Citrus aurantium* (laranja-azeda), *Lippia citriodora* (lúcia-lima), *Melissa officinalis* (erva-cidreira), *Withania somnifera* (ashwaganda), *Humulus lupulus* (lúpulo), *Matricaria recutita* (camomila) já se revelaram promissoras na redução da latência de sono e aumento de tempo de sono no geral [31, 42, 43]. Estas plantas atuam no SNC, principalmente no sistema serotoninérgico (5-HT), em especial no recetor 5-HT<sub>1A</sub>, e no GABA, em especial no recetor GABA<sub>A</sub>, promovendo a sedação e o relaxamento [31, 33, 42, 43].

### **Valeriana (*Valeriana officinalis*)**

A valeriana é uma das plantas mais estudada e utilizada atualmente para o tratamento da insónia e ansiedade [31, 44]. Sendo utilizada na insónia moderada devido às suas propriedades sedativas e tranquilizantes [33]. Alguns estudos indicam que a valeriana

melhora a qualidade de sono nas mulheres na menopausa e reduz a ansiedade em paciente com transtorno obsessivo-compulsivo [45-47].

As suas atividades farmacológicas são provenientes de diferentes componentes como o ácido valeriânico, valtrato, didovaltrato, os seus óleos essenciais, entre outros [35, 47].

O ácido valeriânico provoca uma modulação alostérica nos recetores do GABA<sub>A</sub> [31, 35, 48] e aumenta os níveis de neurotrofina, sendo apontado como o principal composto ativo da substância [49]. Extratos de valeriana e o ácido valeriânico são, também, aplicados para tratar a insónia e inquietação como ativadores do recetor 5-HT<sub>5a</sub>. Acredita-se que a valeriana tem uma atividade semelhante à adenosina, promovendo o sono. Para que o ciclo sono-vigília funcione corretamente e o sono seja iniciado, é fundamental que a interação temporal entre os sinais internos (como a secreção de melatonina) e externos (como luz e escuridão) esteja bem regulada. Isso está intimamente associado à secreção natural de melatonina, que sinaliza ao corpo que é hora de dormir [50].

Estudos demonstraram que a dose terapêutica diária recomendada de extrato de valeriana é 600mg/kg, sendo que os efeitos só serão sentido ao fim de 2 a 3 semanas após o início da toma [51].

No geral, a valeriana é reconhecida pelas suas propriedades ansiolíticas que, indiretamente, melhoram a qualidade do sono, mas são necessárias mais pesquisas antes que possa ser recomendada clinicamente [35, 52].

### **Passiflora (*Passiflora incarnata*)**

O género passiflora inclui mais de 500 espécies diferentes, conhecidas pelas suas flores complexas e únicas, sendo que algumas dessas espécies possuem efeitos medicinais e outras não [53].

A *Passiflora incarnata*, em especial, as partes aéreas desta, tem sido usada como sedativo e auxiliar no sono desde o tempo dos nativos americanos, tendo-se observado um efeito hipnótico decorrente da sua utilização ao longo dos anos [35, 53-55]. Os principais componentes químicos desta planta são flavonoides (orientina, isoorientina, vitexina e isovitexina), maltol e alcaloides (harmano, harmina, harmalina, harmol e harmalol) que têm efeitos sedativos, ansiolíticos e analgésicos, contribuindo assim para o tratamento da insónia [53, 55].

Os extratos de passiflora contendo flavonoides e alcaloides funcionam como moduladores alostéricos dos recetores GABA<sub>A</sub>, usados para induzir relaxamento e sono [31, 55-57]. A *Passiflora incarnata* possui uma grande quantidade GABA e grande afinidade com os recetores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>, conseguindo desenvolver atividade hipnótica através dos dois recetores. No entanto, o seu mecanismo de ação exato ainda não foi comprovado [31, 57]. Alguns ensaios demonstraram que a *Passiflora incarnata* provoca um aumento significativo do sono NREM e redução do sono REM e vigília [58]. Assim, esses ensaios indicam que os extratos desta planta exercem uma ação facilitadora sobre os reguladores do sono NREM e uma ação inibidora sobre os recetores do sono REM [58].

Não existe uma dose diária estabelecida, no entanto, estudos demonstraram que entre 260 a 500 mg por dia são suficientes para provocar efeitos calmantes e melhorar a qualidade do sono [59].

### **Óleos essenciais de Lavanda (*Lavandula angustifolia*)**

Os óleos essenciais de lavanda são amplamente usados para o tratamento da ansiedade e da insónia [35].

A principal substância ativa derivada do óleo essencial de lavanda é o silexan, este possui um efeito ansiolítico significativo e que já se demonstrou tão eficaz como o lorazepam. Esta eficácia foi comprovada através de um estudo comparativo, no qual os participantes foram divididos em 2 grupos, ao primeiro foi dado silaxan 80mg e ao segundo lorazepam 0,5mg, durante 6 semanas. Os resultados do estudo demonstraram que em ambos os grupos ocorreu uma redução da ansiedade em 45%, uma melhoria do sono e da qualidade de vida [60, 61].

Relativamente ao seu mecanismo de ação, os resultados são divergentes, enquanto alguns estudos indicam que estes estão relacionados com a regulação de neurotransmissão GABAérgica, em especial os recetores GABA<sub>A</sub> [62, 63], outros afirmam que este se relaciona com os recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> [60, 64]. Um estudo realizado em 2013 em ratos com o objetivo de descobrir qual o seu mecanismo de ação, concluiu que o efeito ansiolítico do óleo foi bloqueado por antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>, mas não por antagonistas do recetor GABA<sub>A</sub>, o que nos leva a concluir que o efeito é obtido pelo recetor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>, diferenciando-se assim do mecanismo associado às benzodiazepinas [65].

A aromaterapia com óleo de lavanda tem efeitos muito positivos na regulação da melatonina. Estudos indicam que a inalação deste óleo essencial faz aumentar a melatonina no sangue resultando numa regulação do ciclo circadiano que contribui para o tratamento da insónia [66, 67]. A aromaterapia está indicada como tendo efeitos positivos em pacientes com diabetes tipo 2 e paciente submetidos a cirurgias ou outros procedimentos médicos, pois melhora qualidade do sono e reduz a sua ansiedade [68, 69].

Quando usado como óleo essencial, é preparada uma solução para inalação, no entanto dependentemente da forma de aplicação das gotas, a quantidade necessária para produzir efeito pode variar. Assim, um estudo realizado no sentido de testar a efetividade do óleo essencial de lavanda, demonstrou que 2 gotas, de óleo com contração de 2%, por inalação direta, são suficientes para melhorar uma noite de sono. A inalação direta é a forma mais eficaz e na qual é necessária uma menor quantidade de gotas para o efeito ser obtido [70]. Por outro lado, quando extraído o silexan do óleo essencial e utilizado sobre a forma de suplemento em cápsulas, a quantidade necessária é de 80 mg por dia [61].

### **Camomila**

A camomila é uma das plantas medicinais mais antigas e mais utilizadas [71]. A camomila é geralmente representada por 2 variantes: a Camomila Alemã (*Matricaria chamomilla*) e a Camomila Romana (*Chamaemelum nobile*) [72, 73].

O óleo essencial de camomila é extraído das suas flores [73]. Os principais compostos bioativos da camomila alemã são os terpenóides  $\alpha$ -bisabolol e os seus óxidos azulenos, incluindo o camazuleno e os derivados do acetileno [73, 74]. Já no óleo essencial da camomila romana contém menos camazuleno e os principais bioativos são ésteres de ácido angélico, ácido tíglico, farneseno e  $\alpha$ -pineno [73, 74]. No geral estão também bastante presentes flavonoides, cumarinas e terpenóides.

A camomila é, geralmente usada para tratar a insónia ou induzir a sedação sob a forma de chá ou aromaterapia com óleos essenciais. O efeito sedativo está associado ao flavonoide apigenina, que se liga ao recetor GABA<sub>A</sub> [31, 73, 75].

Estudos demonstraram que 300mg/kg de extrato de camomila provocam uma diminuição significativa da latência do sono, ou seja, o processo de adormecer é mais rápido [76].

A camomila é utilizada para melhorar a qualidade de sono em idosos e mulheres no pós-parto [77, 78].

### **Kava (*Piper methysticum*)**

A kava é o nome dado a uma bebida preparada com raízes de *Piper methysticum*, planta típica da região da Melanésia e da Polinésia [79, 80]. O principal composto bioativo das suas raízes é a Kavain [80]

O mecanismo de ação desta está de alguma forma relacionado com o GABA<sub>A</sub>, pois melhora a sua atividade [80, 81]. A kava pode ser usada com alternativa a medicamentos para a ansiedade e a insónia induzidas pelo stress [42, 80]. Quando usado em combinação com medicamentos como o diazepam ocorre um sinergismo havendo um aumento muito grande da atividade do GABA<sub>A</sub> [81]. Dependendo da dose utilizada na formulação esta pode causar desde uma sensação de bem-estar e melhorar algumas capacidades intelectuais a induzir um sono profundo e sedação [82, 83]. Esta capacidade de sedação é alcançada devido à ação no GABA<sub>A</sub> combinada com o bloqueio dos canais de sódio-cálcio dependentes da voltagem e da supressão da síntese de tromboxano A<sub>2</sub> que vão provocar efeitos calmantes [60, 84].

Ensaio realizado com 160mg ao longo de 6 semanas com extrato de kava demonstraram que esta quantidade produziu efeitos positivos no tratamento da insónia dos participantes, através da diminuição do tempo passado em vigília, aumento das horas de sono e melhoria na disposição ao acordar [85].

### **Erva-cidreira (*Melissa officinalis*)**

A erva-cidreira é uma planta com efeitos positivos no tratamento de ansiedade leve moderada e da insónia [39, 86-88]. Os seus principais compostos bioativos disponíveis são compostos voláteis (geranial, neral, citronelal e geraniol), os triterpenos (ácido ursólico e ácido oleanólico), os ácidos fenólicos (ácido rosmarínico, ácido cafeico e ácido clorogénico) e os flavonoides (quercetina, ramnocitrina e luteolina), ao extrato padronizado destas substâncias é dado o nome de Cyracos® [86, 89, 90].

O mecanismo de ação da *Melissa officinalis* relaciona-se com a inibição da GABA transaminase, causando, assim, um aumento da disponibilidade de GABA no cérebro sem prejudicar a sua atividade normal [31, 39, 87].

Um ensaio para analisar a efetividade da erva-cidreira no tratamento da insónia, foi realizado em mulheres em pós-menopausa, no qual foi comparado o efeito da toma de 30mg de citalopram com a toma de 500 mg de extrato de erva-cidreira e com placebo durante 8 semanas. Os resultados deste ensaio revelaram que as pacientes que tomaram 500mg de erva-cidreira demonstraram resultados significativamente melhores em relação ao citalopram e ao placebo [91].

### **Ashwagandha (*Withania somnifera*)**

A Ashwagandha, ou ginseng indiano, é uma erva da medicina ayurvédica (medicina alternativa originária da Índia) muito usada para melhorar a qualidade do sono e tratar a ansiedade [92, 93], especialmente em pessoa com Perturbação de Ansiedade Generalizada e na esquizofrenia, bem como melhorar a qualidade do sono em idosos [35, 94]

Os extratos mais interessantes provenientes da Ashwagandha estão localizados nas raízes e folhas da planta [95]. Pensa-se que os principais compostos bioativos presentes nestas partes da planta são os vitanolídeos e o trietilenoglicol [95].

Relativamente ao seu mecanismo de ação, não há grandes certezas, poderá estar relacionado com a diminuição da expressão de cortisol [96] ou com os recetores GABAérgicos [95].

Um ensaio com o objetivo de testar a eficácia da Ashwagandha, realizado com extrato das raízes da planta demonstrou que a toma de 300mg 2 vezes ao dia provoca melhorias na qualidade do sono e diminuição do período de latência [97].

### **Uso combinado de diversas plantas medicinais**

Diversos estudos sugerem que a combinação de plantas medicinais pode ser mais eficaz no tratamento da insónia, ansiedade e stresse do que o uso de uma única planta isolada. Por exemplo, combinações de valeriana com lúpulo ou valeriana com erva-cidreira demonstraram melhorias na qualidade do sono, como a redução do tempo necessário para adormecer, aumento do tempo total de sono e eficiência do sono, além de melhorias na qualidade de vida, em comparação com placebos ou tratamentos isolados [35, 98-100].

Outras combinações, incluindo kava, passiflora e outras plantas, demonstraram benefícios adicionais, como o aumento do tempo total de sono e a redução do número de despertares noturnos [85, 100, 101].



Além disso, combinações com melatonina e vitamina B6, juntamente com extratos de plantas como a papoila-da-Califórnia, passiflora e erva-cidreira, mostraram melhorias na qualidade do sono. Estes resultados sugerem que o uso de certas combinações de plantas medicinais, e combinações de plantas com melatonina e vitamina B6, pode ser uma abordagem eficaz para tratar a insónia e a ansiedade [102-104].

## **Conclusão**

A insónia é um problema comum, particularmente entre as mulheres e os idosos.

Várias plantas têm mostrado potencial para melhorar a qualidade e horas de sono, embora os resultados variem dependendo do grupo populacional e da planta utilizada. Além disso, a combinação de diferentes plantas medicinais pode influenciar os resultados devido a possíveis sinergias farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

Estes mecanismos de ação incluem, de forma geral, a modulação do sistema GABAérgico e do sistema serotoninérgico.

No entanto, a falta de estudos clínicos bem desenhados e de protocolos homogêneos dificulta a comparação dos resultados obtidos. São necessários estudos adicionais para compreender melhor as vias de administração, os mecanismos de ação, as dosagens adequadas e a segurança das plantas medicinais no tratamento da insónia, de forma a proporcionar um entendimento mais sólido e fundamentado sobre o seu uso clínico.

## **Tema 2 – Interação Medicamentosa entre Hipericão em Suplementos Alimentares e Antidepressivos**

A busca por suplementos alimentares por parte dos utentes é cada vez maior. Existe uma enorme variedade de suplementos no mercado, pelo que é de extrema importância o farmacêutico conhecer essas opções e quais os mais indicados para as necessidades de cada utente.

Após alguma pesquisa no sentido de poder fazer um melhor aconselhamento nesta área, percebi que existem algumas interações entre certos medicamentos e estilos de vida e determinadas substâncias presentes em alguns suplementos alimentares. Assim, decidi explorar a interação existente entre o hipericão, tomado muitas vezes como suplemento alimentar e infusão e o uso de antidepressivos, que é cada vez maior na nossa sociedade.

### **Hipericão**

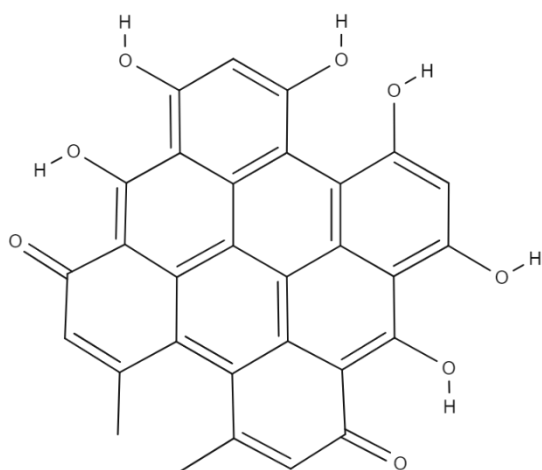
O hipericão ou erva-de-são-João, do Latim, *Hypericum perforatum*, é uma planta originária da Europa [105]. Os extratos desta planta são feitos a partir das suas flores e folha, são ricos em flavonóides (rutina, hiperósido, isoquercetina, quercitrina, quercetina e outros), ácidos fenólicos, naftodiantronas (hipericina, pseudo-hipericina, proto-hipericina e outros) e floroglucínóis (hiperforina, adhyperforin). No entanto, não há certezas em relação aos compostos bioativos responsáveis pelos seus efeitos, sendo os principais apontados a hipericina e a hiperforina [105, 106].

O extrato de hipericão é essencialmente utilizado para o tratamento da depressão ligeira a moderada e da ansiedade. Contudo, é também usado para tratar sintomas somáticos da menopausa, perturbação obsessiva-compulsiva, problemas comportamentais e psoríase [107, 108].

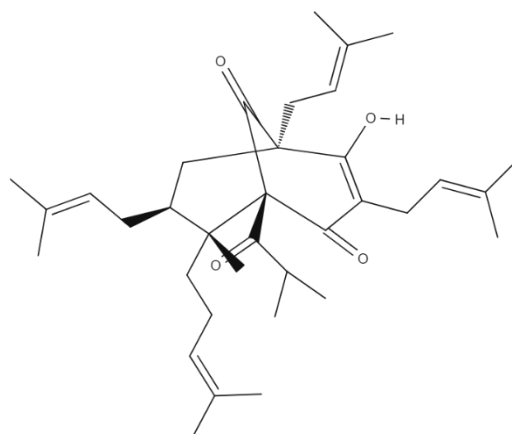
O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. Ainda assim, um dos mecanismos mais referidos para explicar a sua ação é que a hipericina, presente no seu extrato, provoca a inibição da recaptção da serotonina, noradrenalina e dopamina nas fendas sinápticas. Por outro lado, a hiperforina, presente no extrato de hipericão atua como ativador do recetor X de pregnano, que regula enzimas como o sistema citocromo P450. Assim, a ativação do recetor X de pregnano induz a produção do citocromo P450,

incluindo a CYP3A4, e a proteína transportadora, glicoproteína P. O CYP3A4 é responsável pela metabolização de diversos medicamentos e compostos exógenos como o hipericão, através da sua hidroxilação. Após a hidroxilação do extrato de hipericão, o produto da reação é conjugado com outras moléculas polares e excretado. Outro mecanismo do extrato de hipericão que contribui para a atividade antidepressiva é a capacidade de ligação aos recetores do GABA, diminuindo a ligação destes ao GABA, o que provoca a redução da depressão no SNC [107]. Ainda outra proposta está relacionada com possuir compostos inibidores da Monoamina Oxidase (quercetina), todavia essa propriedade não foi confirmada e pode não ter magnitude para ser clinicamente significativa [109].

Assim, a hipericina (figura 3) é o principal composto ativo do extrato de hipericão indicado como causador da atividade antidepressiva e a hiperforina (figura 4) a principal indicada como responsável pela ativação do recetor X de pregnano. [106, 110, 111].



*Figura 4- Estrutura da hipericina*



*Figura 3- Estrutura da hiperforina*

O consumo de hipericão pode ser feito de diversas formas; as suas flores secas podem ser utilizadas em chá e ingeridas via oral ou transformadas em óleo por infusão e utilizadas topicamente. Contudo, a forma mais comum encontrada é como suplemento dietético sob a forma de cápsula. A posologia recomendada é de 1 cápsula de 300mg com 0,3% de hipericina, 3 vezes ao dia, que corresponde à dose diária recomendada de 900mg [107].

## **Depressão**

A depressão é uma doença psiquiátrica comum. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde em 2015 estimava-se que cerca de 322 milhões de pessoas sofriam de depressão, o que equivale a 4,4% da população, sendo mais comum na mulher (5,1%) do que no homem (3,6%). É também mais prevalente entre os 55 e os 74 anos [112]. Estes números estão em constante crescimento especialmente nos países menos desenvolvidos, onde a população e a esperança média de vida estão em crescimento, havendo uma maior percentagem de população a atingir idades mais avançadas e nas quais é mais frequente o surgimento de depressão [112].

A depressão caracteriza-se por humor deprimido, anedonia, pouca energia, sentimentos de culpa, baixa autoestima, perturbações no sono ou apetite, cansaço, falta de concentração, entre outros, podendo muitas vezes estar associada a outras condições crónicas ou transtornos de ansiedade [112, 113]. A depressão pode apresentar-se de forma recorrente ou duradoura e prejudica significativamente a capacidade de um indivíduo lidar com situações do dia-a-dia, assim como o seu desempenho no trabalho ou escola. Em situações mais extremas a depressão pode levar ao suicídio [112]. De uma forma geral existem 2 subcategorias de depressão:

- Depressão major ou episódios depressivos: esta apresenta os sintomas comuns da depressão já mencionados e, dependendo da quantidade e da gravidade dos sintomas, pode ser classificada em ligeira, moderada ou grave [112];
- Distímia: esta é uma forma crónica de depressão ligeira, apresenta os mesmos sintomas da anterior mas de uma forma mais ligeira, no entanto com uma duração mais prolongada [112].

## **Antidepressores: Classes Principais e Mecanismos de Ação**

O tratamento farmacológico da depressão geralmente envolve o uso de antidepressivos, que podem ser divididos em várias classes com base nos seus mecanismos de ação no SNC. Todos os antidepressivos existentes no mercado atualmente aumentam um ou vários neurotransmissores, entre eles a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, na sinapse. De uma forma geral a forma de aumentar estes neurotransmissores passa pela influência na recaptação nos terminais nervosos [114, 115].

- **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs)**

Os SSRIs são a primeira linha de tratamento para a depressão [116]. A recaptação da serotonina para os terminais pré-sinápticos é mediada pelos transportadores SERT. Os SSRIs bloqueiam a recaptação provocando um prolongamento e melhoria da neurotransmissão da serotonina. Uma administração contínua de SSRIs provoca um aumento na sinalização da adenosina-monofosfato cíclica e na fosforilação dos fatores da transcrição nuclear, bem como o aumento da neurogênese [114]. Alguns dos principais fármacos pertencentes a esta classe são sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram e escitalopram [114].

- **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (SNRIs)**

Os SNRIs diferem dos SSRIs pois, como o nome indica, para além de bloquearem a recaptação de serotonina, bloqueiam, também, a recaptação de noradrenalina na fenda sináptica, prolongando a estimulação dos recetores [114, 117]. Alguns dos principais fármacos pertencentes a esta classe são duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano e levomilnaciprano, sendo que os últimos 2 diferem dos restantes por promoverem uma maior inibição de recaptação da noradrenalina do que da serotonina [114, 118].

- **Antidepressivos Tricíclicos (TCAs)**

À semelhança dos SNRIs, os TCAs inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina, no entanto, estes também possuem afinidade para outros sistemas de neurotransmissores, os recetores muscarínicos M1 e histamínicos H1, ou seja, estes podem causar efeitos secundários de sedação e anticolinérgicos. Devido aos efeitos adversos que podem surgir da sua toma, atualmente os TCAs não são usados como primeira linha de tratamento da depressão. Alguns dos principais fármacos pertencentes a esta classe são amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina [114, 119].

- **Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)**

Os IMAO foram os primeiros antidepressivos descobertos. Estes inibem a enzima Monoamina Oxidase, responsável pela catabolização da serotonina, dopamina e noradrenalina. Atualmente não são considerados primeira linha de tratamento pois

apresentam diversos efeitos secundários indesejáveis e interações medicamentosas. Alguns dos fármacos pertencentes a esta classe são selegilina, moclobemida, tranilcipromina, isocarboxazida e fenelzina [114].

- **Antidepressivos Atípicos**

Os antidepressivos atípicos possuem mecanismos de ação distintos entre eles, assim sendo destaque os seguintes:

Bupropiona: inibe a recaptação de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica [114].

Mitrazapina: bloqueia os recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos nos corpos celulares e terminais nervosos levando à libertação de noradrenalina na sinapse. É também antagonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> o que pode provocar um aumento da libertação de noradrenalina e dopamina nas regiões corticais do cérebro [115].

Agomelatina: é agonista dos recetores de melatonina M1 e M2 e antagonista dos recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>2C</sub>, promovendo a libertação de dopamina e noradrenalina [114].

### **Interações com o hipericão**

Tendo em conta a sua influência do hipericão tanto no citocromo P450 e na glicoproteína P, como na inibição da recaptação de neurotransmissores, é de esperar que este tenha interações medicamentosas com diversos fármacos que aí atuam. Assim, ao longo do tempo foram relatadas diversas interações medicamentosas com o hipericão, incluindo imunossuppressores, antirretrovirais, medicamentos cardiovasculares, contraceptivos, anti-inflamatórios, anticancerígenos, antimicrobianos e medicamentos que atuam no SNC (como antidepressivos, antiepiléticos, ansiolíticos e agentes relaxantes musculares), sistema respiratório e trato gastrointestinal, entre outros [110]. Assim deve-se ter muito cuidado e pesquisar se existem interações com outros medicamentos quando se utiliza hipericão.

## **Tipos de interações medicamentosas possíveis**

As interações medicamentosas podem ocorrer por meio de vários mecanismos, sendo os mais relevantes farmacodinâmicos e farmacocinéticos.

- **Interações medicamentosas farmacodinâmicas**

Dá-se uma interação farmacodinâmica quando dois ou mais medicamentos possuem o mesmo local de ação. Assim, estas interações ocorrem sem alterar as concentrações dos medicamentos no organismo mas sim afetando os seus efeitos biológicos. Estes efeitos podem ser aditivos ou sinérgicos, quando possuem efeitos semelhantes, ou antagônicos, quando possuem efeitos opostos.

No caso deste tipo de interações com o hipericão, os seus principais causadores são as atividades de inibição da recaptação da serotonina e da modulação da densidade e função do recetor da serotonina. Interações do hipericão com medicamentos psicotrópicos, em particular com medicamentos serotoninérgicos (por exemplo, SSRIs, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina, triptofano, tramadol, buspirona) e outros antidepressivos são consideradas interações farmacodinâmicas [120-124].

- **Interações medicamentosas farmacocinéticas**

Dá-se uma interação farmacocinética quando há alterações nos processos de absorção, distribuição, metabolização ou eliminação de um medicamento no corpo causada pela toma de outro medicamento. Assim, estas interações afetam as concentrações dos medicamentos no organismo ao longo do tempo, podendo, desta forma, influenciar a resposta terapêutica ao medicamento.

No caso deste tipo de interações com o hipericão, os seus principais causadores são a indução de produção do citocromo P450 e da glicoproteína P pelo hipericão. Como este tipo de interações está dependente de fatores genéticos, ambientais (exposição a compostos exógenos, como alimentos) e fatores de estado de doença, estes exigem uma análise pessoa a pessoa e medicamento a medicamento. Contudo, alguns fármacos pertencentes à categoria dos antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e a imipramina, foram já reportados com tendo desenvolvido interações farmacocinéticas com o hipericão [122-125].

## Interação Hipericão – Antidepressivos

Na tabela 4 encontra-se de forma sintetizada as principais classes de fármacos antidepressivos e alguns fármacos em específico, onde já foram reportados casos de interações com o hipericão.

Tabela 4 - Interações medicamentosas do hipericão com diferentes classes de antidepressivos

| Classe de antidepressivos          | Nome do Fármaco                    | Comentários                                               |
|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Interações farmacodinâmicas</b> |                                    |                                                           |
| <b>SSRIs</b>                       | Fluoxetina, sertralina, paroxetina | Possibilidade de síndrome serotoninérgica ou mania        |
| <b>SNRIs</b>                       | Venlafaxina                        | Possibilidade de síndrome serotoninérgica                 |
| <b>Antidepressivos Atípicos</b>    | Bupropiona                         | Possibilidade de síndrome serotoninérgica                 |
| <b>Modeladores da Serotonina</b>   | Nefazodona                         | Possibilidade de síndrome serotoninérgica                 |
| <b>Interações Farmacocinéticas</b> |                                    |                                                           |
| <b>Antidepressivos tricíclicos</b> | Amitriptilina                      | Atividade é reduzida devido à indução do citocromo CYP3A4 |

[123, 126, 127]

## Casos reportados de interações

Ao longo dos anos foram reportados diversos casos de interações medicamentosas em pessoas que usaram ao mesmo tempo hipericão e antidepressivos. Na maioria dos casos reportados, os doentes recorreram ao hipericão por ser um produto natural e numa tentativa de se sentirem melhores sem recorrerem à toma de novos fármacos, tendo iniciado a sua toma sem recorrer a um aconselhamento médico ou farmacêutico. Os sintomas mais recorrentemente reportados são náuseas profundas, vômitos, ansiedade, inquietação e irritabilidade, tendo em casos mais graves surgido episódios maníacos, distonia e síndrome serotoninérgica. Na maioria dos casos os sintomas desapareceram pouco tempo após a interrupção da toma de ambos os produtos [128-132].



## **Síndrome serotoninérgica**

Este é o efeito secundário mais comum resultante da interação farmacodinâmica do hipericão com antidepressivos.

A Síndrome serotoninérgica dá-se por excesso de serotonina no SNC, isto pode ocorrer por excesso de dosagem de uma medicação ou por combinação de 2 medicamentos que aumentam a serotonina [133]. O papel dos recetores serotoninérgicos não é ainda totalmente conhecido mas existem evidências que demonstram que os efeitos causados pela sobredosagem são mediados pelos recetores 5-HT<sub>2A</sub> [134].

Esta síndrome é caracterizada por uma combinação de sintomas de características clínicas diferentes: excitação neuromuscular (hiperreflexia, clónus, mioclonia, tremor e hipertonia/rigidez), estimulação autonómica (hipertermia, taquicardia, diaforese, rubor e midríase) e alterações do estado mental (agitação, hipomania, ansiedade e confusão). Existem alguns sinais neurológicos característicos desta síndrome, que direcionam para este diagnóstico como a hiperreflexia e clónus, apresentando um grau muito mais elevado nos membros inferiores do que nos superiores [134, 135].

A Síndrome serotoninérgica pode ser classificada em 3 graus, ligeira, quando os sintomas são muito ligeiros, moderada, no qual os sintomas provocam sofrimento, e grave, nesta há rigidez muscular que progride para falência dos órgãos no prazo de horas quando não é tratada. A maioria dos casos são de síndrome ligeira, que é facilmente resolvível pela interrupção da medicação, já nos casos moderados e graves, para além da interrupção da medicação, devem ser administrados fármacos conforme os sintomas apresentados, como sedativos benzodiazepínicos, antieméticos e antagonistas específicos da serotonina [134, 135].

## **Prevenção e Monitorização**

Ao prescrever antidepressivos pela primeira vez deve ser avaliada toda a medicação que o paciente toma, inclusivamente medicamentos de venda livre e suplementos alimentares [107, 133, 136].

Em casos em que não seja possível evitar a toma conjunta de hipericão e antidepressivos devem ser feitos ajustes nas doses ou escolhidas classes de antidepressivos diferentes das referidas na tabela 4, para reduzir o risco de interação [133, 136].

Também de forma a prevenir o aparecimento de efeitos secundários, ou quando surgem, de forma a prevenir o seu agravamento, é importante educar o paciente em relação aos riscos associados da toma de hipericão junta com antidepressivos, e indicar os sintomas que podem surgir e que devem ser comunicados aos profissionais de saúde de imediato [107, 133, 136].

## **Conclusão**

A toma conjunta de hipericão e antidepressivos pode despoletar efeitos negativos na saúde do utente podendo em casos mais graves levar a sintomas de síndrome serotoninérgica.

A maioria das interações encontradas entre os antidepressivos e o hipericão ocorrem como consequência de automedicação do utente, que procura produtos naturais numa tentativa de se sentirem melhor, sem recorrer a indicação médica ou farmacêutica.

Assim, é importante o farmacêutico, aquando da dispensa de um antidepressivo pela primeira vez, garantir que o utente não toma nenhum suplemento com esta substância e, caso não o faça, preveni-lo para ter esse cuidado.

## Conclusão global

O estágio curricular marca o fim do meu percurso pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este serviu para pôr em prática todos os conhecimentos que adquiri ao longo do curso, mas também adquirir novos, sejam eles técnico-científicos ou a nível de crescimento pessoal.

O estágio em farmácia hospitalar, no hospital *Ružinov*, foi muito interessante pois para além de me permitir pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, tive a oportunidade de conhecer um país diferente com uma cultura diferente. Foi muito interessante estar em contacto com um sistema de saúde diferente, com leis diferente e no qual os profissionais de saúde têm métodos de trabalho diferentes dos nossos. Permitiu-me aprender mais sobre políticas de saúde e desenvolver o meu espírito crítico sobre o que se faz bem tanto em Portugal como no exterior. A realidade do papel do farmacêutico hospitalar é relativamente diferente e a nível galénico há uma maior necessidade de manipulação de medicamentos e outro tipo de preparações, por outro lado, a nível clínico senti que o nosso papel é ainda muito desvalorizado.

O estágio em Farmácia Antero de Quental, foi igualmente interessante, permitiu-me pôr em prática muitos dos conhecimentos que adquiri ao longo do curso. A integração na equipa da farmácia foi fácil, esta esteve sempre disposta a ajudar-me e disponível para esclarecer todas as dúvidas que tinha, no entanto, senti que não me foi dada muita autonomia, o que considero ter prejudicado, em parte, a minha experiência. Entender como funciona a gestão e dinâmica interna de uma farmácia comunitária foi enriquecedor, para além disso a visita ao laboratório da Farmácia Aliança foi essencial para complementar o meu percurso e consolidar conhecimentos. Acrescentar a tudo isso o contacto com o utente, sentir que estou a contribuir para o bem-estar da comunidade foi bastante gratificante.

Em suma, considero que os 2 estágios tornaram-se complementares, tendo sido ambos fundamentais para colocar em prática os meus conhecimentos, ao passo que, adquiri novos que serão essenciais para fazer de mim uma melhor pessoa e profissional no futuro.

## Bibliografia

1. Europeia, C., *Your social security rights in Slovakia*. 2012.
2. Bratislava, U.n. *Nemocnica Ružinov*. [cited 2024 02 March]; Available from: <https://www.unb.sk/vsetko-o-nas/>.
3. Bratislava, U.n. *Nemocnica Ružinov*. [cited 2024 12 March]; Available from: <https://www.unb.sk/nemocnica-ruzinov/>.
4. Giannaccare, G., et al., *Anti-VEGF Treatment in Corneal Diseases*. *Curr Drug Targets*, 2020. **21**(12): p. 1159-1180.
5. Nicholas, M.P. and N. Mysore, *Corneal neovascularization*. *Exp Eye Res*, 2021. **202**: p. 108363.
6. Wels, M., et al., *Challenges and strategies for the delivery of biologics to the cornea*. *J Control Release*, 2021. **333**: p. 560-578.
7. Kim, S.W., et al., *The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization*. *Ophthalmology*, 2008. **115**(6): p. e33-8.
8. Stevenson, W., et al., *Corneal neovascularization and the utility of topical VEGF inhibition: ranibizumab (Lucentis) vs bevacizumab (Avastin)*. *Ocul Surf*, 2012. **10**(2): p. 67-83.
9. republiky, M.z.S., *Pharmacopeia Slovaca*. 1<sup>a</sup> ed. 1997: HERBA spol. s r. o.
10. Republiky, M.Z.S., *Slovenský farmaceutický kódex*. 2<sup>a</sup> ed. 2015.
11. (EDQM), E.D.f.t.Q.o.M.H., *European Pharmacopoeia*. 11th ed. ed. 2023, Strasbourg: Council of Europe.
12. Catanzaro, R., M. Sciuto, and F. Marotta, *Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment*. *Nutr Res*, 2021. **89**: p. 23-34.
13. A., S., *Intolerância à Lactose*, C.d.l.d.M.-O.d. Farmacêuticos, Editor. 2024: Ordem do Farmacêuticos.
14. Toca, M.D.C., et al., *Lactose intolerance: myths and facts. An update*. *Arch Argent Pediatr*, 2022. **120**(1): p. 59-66.
15. Di Costanzo, M. and R. Berni Canani, *Lactose Intolerance: Common Misunderstandings*. *Ann Nutr Metab*, 2018. **73 Suppl 4**: p. 30-37.
16. Sienkiewicz, K., et al., *The Importance of Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in the Safety Monitoring Process*. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. **19**(1).
17. *Perguntas Frequentes - Farmacovigilância*. [cited 2024 27 de Julho]; Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/farmacovigilancia](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia).
18. *Portal RAM - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos*. [cited 2024 27 de Julho]; Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>.
19. Dobson, R. and G. Giovannoni, *Multiple sclerosis - a review*. *Eur J Neurol*, 2019. **26**(1): p. 27-40.
20. *Portaria n.o 594/2004, de 2 de junho, Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Diário da República, 1.a série, n.o 129, 2004, 3441–3445*.
21. INFARMED. *Pomada Quadriderme*. [cited 2024 August 1]; Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

22. *Legislação Farmacêutica Compilada. Deliberação n.º 1985/2015, de 17 de setembro.* [cited 2024 July 31]; Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A3\\_Delib\\_1985\\_2015\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A3_Delib_1985_2015_VF.pdf).
23. WEPA. TOPITEC® KRUKE. [cited 2023 September 07]; Available from: <https://www.topitec.de/sortiment/mischbehaeltnis/topitec-kruke/>.
24. WEPA. TOPITEC® TOUCH. [cited 2024 September 07]; Available from: <https://www.topitec.de/sortiment/mischsysteme/topitec-touch/>.
25. *Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, Diário da República, 1.ª série, n.º 153, 2004, 4016 – 4017.*
26. Billings, M.E., L. Hale, and D.A. Johnson, *Physical and Social Environment Relationship With Sleep Health and Disorders*. Chest, 2020. **157**(5): p. 1304-1312.
27. Baranwal, N., P.K. Yu, and N.S. Siegel, *Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene*. Prog Cardiovasc Dis, 2023. **77**: p. 59-69.
28. M, K.P. and V. Latreille, *Sleep Disorders*. Am J Med, 2019. **132**(3): p. 292-299.
29. Mason, G.M., et al., *Sleep and human cognitive development*. Sleep Med Rev, 2021. **57**: p. 101472.
30. Carley, D.W. and S.S. Farabi, *Physiology of Sleep*. Diabetes Spectr, 2016. **29**(1): p. 5-9.
31. Bruni, O., et al., *Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep*. Nutrients, 2021. **13**(2).
32. Gottesmann, C., *Function of GABAB and  $\rho$ -Containing GABAA Receptors (GABAC Receptors) in the Regulation of Basic and Higher Integrated Sleep-Waking Processes*, in *GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, J.M. Monti, S.R. Pandi-Perumal, and H. Möhler, Editors. 2010, Springer Basel: Basel. p. 169-188.
33. Wang, H., et al., *Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a systematic review*. Chin J Nat Med, 2023. **21**(7): p. 483-498.
34. Levenson, J.C., D.B. Kay, and D.J. Buysse, *The pathophysiology of insomnia*. Chest, 2015. **147**(4): p. 1179-1192.
35. Borrás, S., I. Martínez-Solis, and J.L. Rios, *Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review*. Planta Med, 2021. **87**(10-11): p. 738-753.
36. Kansagra, S., *Sleep Disorders in Adolescents*. Pediatrics, 2020. **145**(Suppl 2): p. S204-S209.
37. Riemann, D., et al., *Sleep, insomnia, and depression*. Neuropsychopharmacology, 2020. **45**(1): p. 74-89.
38. Trauer, J.M., et al., *Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Ann Intern Med, 2015. **163**(3): p. 191-204.
39. Feizi, F., et al., *Medicinal Plants for Management of Insomnia: A Systematic Review of Animal and Human Studies*. Galen Med J, 2019. **8**: p. e1085.
40. Xie, Z., et al., *A review of sleep disorders and melatonin*. Neurol Res, 2017. **39**(6): p. 559-565.

41. Poza, J.J., et al., *Melatonin in sleep disorders*. Neurologia (Engl Ed), 2022. **37**(7): p. 575-585.
42. Leach, M.J. and A.T. Page, *Herbal medicine for insomnia: A systematic review and meta-analysis*. Sleep Med Rev, 2015. **24**: p. 1-12.
43. Ghasemzadeh Rahbardar, M. and H. Hosseinzadeh, *Therapeutic potential of hypnotic herbal medicines: A comprehensive review*. Phytother Res, 2024. **38**(6): p. 3037-3059.
44. Plushner, S.L., *Valerian: Valeriana officinalis*. Am J Health Syst Pharm, 2000. **57**(4): p. 328, 333, 335.
45. Taavoni, S., et al., *Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial*. Menopause, 2011. **18**(9): p. 951-5.
46. Roh, D., et al., *Valerian extract alters functional brain connectivity: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Phytother Res, 2019. **33**(4): p. 939-948.
47. Shinjyo, N., G. Waddell, and J. Green, *Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Evid Based Integr Med, 2020. **25**: p. 2515690X20967323.
48. Felgentreff, F., et al., *Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxyl valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity*. Phytomedicine, 2012. **19**(13): p. 1216-22.
49. Gonulalan, E.M., et al., *The roles of valerenic acid on BDNF expression in the SH-SY5Y cell*. Saudi Pharm J, 2018. **26**(7): p. 960-964.
50. Liu, L., et al., *Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia*. Curr Neuropharmacol, 2015. **13**(4): p. 481-93.
51. Abad, V.C. and C. Guilleminault, *Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management*. Drugs Aging, 2018. **35**(9): p. 791-817.
52. Farah, G.J., et al., *Assessment of Valeriana officinalis L. (Valerian) for Conscious Sedation of Patients During the Extraction of Impacted Mandibular Third Molars: A Randomized, Split-Mouth, Double-Blind, Crossover Study*. J Oral Maxillofac Surg, 2019. **77**(9): p. 1796 e1-1796 e8.
53. *Passionflower*, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012: Bethesda (MD).
54. Brown, E., et al., *Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a Passiflora incarnata extract, in the laboratory rat*. AANA J, 2007. **75**(5): p. 333-7.
55. Soulimani, R., et al., *Behavioural effects of Passiflora incarnata L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse*. J Ethnopharmacol, 1997. **57**(1): p. 11-20.
56. Grundmann, O., et al., *Anxiolytic activity of a phytochemically characterized Passiflora incarnata extract is mediated via the GABAergic system*. Planta Med, 2008. **74**(15): p. 1769-73.
57. Appel, K., et al., *Modulation of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system by Passiflora incarnata L.* Phytother Res, 2011. **25**(6): p. 838-43.
58. Guerrero, F.A. and G.M. Medina, *Effect of a medicinal plant (Passiflora incarnata L) on sleep*. Sleep Sci, 2017. **10**(3): p. 96-100.
59. Janda, K., et al., *Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review*. Nutrients, 2020. **12**(12).
60. Zhang, W., et al., *Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis*. Pharmacol Res, 2022. **179**: p. 106204.

61. Woelk, H. and S. Schlafke, *A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder*. Phytomedicine, 2010. **17**(2): p. 94-9.
62. Woronuk, G., et al., *Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents*. Planta Med, 2011. **77**(1): p. 7-15.
63. Koulivand, P.H., M. Khaleghi Ghadiri, and A. Gorji, *Lavender and the nervous system*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 681304.
64. Cline, M., et al., *Investigation of the anxiolytic effects of linalool, a lavender extract, in the male Sprague-Dawley rat*. AANA J, 2008. **76**(1): p. 47-52.
65. Chioca, L.R., et al., *Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission*. J Ethnopharmacol, 2013. **147**(2): p. 412-8.
66. Velasco-Rodriguez, R., et al., *The effect of aromatherapy with lavender (Lavandula angustifolia) on serum melatonin levels*. Complement Ther Med, 2019. **47**: p. 102208.
67. Shaw, D., et al., *Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats*. Phytomedicine, 2007. **14**(9): p. 613-20.
68. Nasiri Lari, Z., et al., *Efficacy of inhaled Lavandula angustifolia Mill. Essential oil on sleep quality, quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type II and insomnia*. J Ethnopharmacol, 2020. **251**: p. 112560.
69. Karan, N.B., *Influence of lavender oil inhalation on vital signs and anxiety: A randomized clinical trial*. Physiol Behav, 2019. **211**: p. 112676.
70. Karadag, E., et al., *Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients*. Nurs Crit Care, 2017. **22**(2): p. 105-112.
71. Astin, J.A., et al., *Complementary and alternative medicine use among elderly persons: one-year analysis of a Blue Shield Medicare supplement*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2000. **55**(1): p. M4-9.
72. Hans V. Hansen, K.I.C., *The common chamomile and the scentless mayweed revisited*. TAXON, 2009. **Volume 58**(Issue 1): p. p. 261-264.
73. Srivastava, J.K., E. Shankar, and S. Gupta, *Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future*. Mol Med Rep, 2010. **3**(6): p. 895-901.
74. Lemberkovics, E., et al., *[Phytochemical evaluation of essential oils, medicinal plants and their preparations]*. Acta Pharm Hung, 1998. **68**(3): p. 141-9.
75. R. Avallone, P.Z., L. Corsi, G. Cannazza, M. Baraldi, *Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of Matricaria chamomilla*. Phytotherapy Research, 1996. **Vol. 10**: p. S177-S179 ref. 8.
76. Shinomiya, K., et al., *Hypnotic Activities of Chamomile and Passiflora Extracts in Sleep-Disturbed Rats*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2005. **28**(5): p. 808-810.
77. Adib-Hajbaghery, M. and S.N. Mousavi, *The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial*. Complement Ther Med, 2017. **35**: p. 109-114.
78. Chang, S.M. and C.H. Chen, *Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: a randomized controlled trial*. J Adv Nurs, 2016. **72**(2): p. 306-15.
79. Singh, Y.N., *Kava: an overview*. J Ethnopharmacol, 1992. **37**(1): p. 13-45.

80. Graziano, S., et al., *Herbal Highs: Review on Psychoactive Effects and Neuropharmacology*. Curr Neuropharmacol, 2017. **15**(5): p. 750-761.
81. Chua, H.C., et al., *Kavain, the Major Constituent of the Anxiolytic Kava Extract, Potentiates GABAA Receptors: Functional Characteristics and Molecular Mechanism*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157700.
82. Shi, Y., et al., *Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence*. Curr Neuropharmacol, 2014. **12**(3): p. 289-302.
83. Savage, K.M., et al., *Kava for the treatment of generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 493.
84. Singh, Y.N. and N.N. Singh, *Therapeutic potential of kava in the treatment of anxiety disorders*. CNS Drugs, 2002. **16**(11): p. 731-43.
85. Wheatley, D., *Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia*. Phytother Res, 2001. **15**(6): p. 549-51.
86. Cases, J., et al., *Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances*. Med J Nutrition Metab, 2011. **4**(3): p. 211-218.
87. Ibarra, A., et al., *Effects of chronic administration of Melissa officinalis L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice*. Phytomedicine, 2010. **17**(6): p. 397-403.
88. Moradkhani H., S.E., Bibak H., Naseri B., Sadat-Hosseini M., Fayazi-Barjin A. and Meftahizade H., *Melissa officinalis L., a valuable medicine plant: A review*. Journal of Medicinal Plants Research, 2010. **Vol. 4**(25),: p. pp. 2753-2759.
89. Shakeri, A., A. Sahebkar, and B. Javadi, *Melissa officinalis L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology*. J Ethnopharmacol, 2016. **188**: p. 204-28.
90. Haybar, H., et al., *The effects of Melissa officinalis supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina*. Clin Nutr ESPEN, 2018. **26**: p. 47-52.
91. Shirazi, M., et al., *The Effectiveness of Melissa Officinalis L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2021. **43**(2): p. 126-130.
92. Mishra, L.C., B.B. Singh, and S. Dagenais, *Scientific basis for the therapeutic use of Withania somnifera (ashwagandha): a review*. Altern Med Rev, 2000. **5**(4): p. 334-46.
93. Andrade, C., et al., *A double-blind, placebo-controlled evaluation of the anxiolytic efficacy of an ethanolic extract of withania somnifera*. Indian J Psychiatry, 2000. **42**(3): p. 295-301.
94. Fuladi, S., et al., *Assessment of the Efficacy of Withania somnifera Root Extract in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Double-blind Placebo-Controlled Trial*. Curr Rev Clin Exp Pharmacol, 2021. **16**(2): p. 191-196.
95. Cheah, K.L., et al., *Effect of Ashwagandha (Withania somnifera) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2021. **16**(9): p. e0257843.
96. Chandrasekhar, K., J. Kapoor, and S. Anishetty, *A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults*. Indian J Psychol Med, 2012. **34**(3): p. 255-62.



97. Langade, D., et al., *Efficacy and Safety of Ashwagandha (Withania somnifera) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study*. Cureus, 2019. **11**(9): p. e5797.
98. Morin, C.M., et al., *Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial*. Sleep, 2005. **28**(11): p. 1465-71.
99. Koetter, U., et al., *A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder*. Phytother Res, 2007. **21**(9): p. 847-51.
100. Kennedy, D.O., et al., *Anxiolytic effects of a combination of Melissa officinalis and Valeriana officinalis during laboratory induced stress*. Phytother Res, 2006. **20**(2): p. 96-102.
101. Abdellah, S.A., et al., *A combination of Eschscholtzia californica Cham. and Valeriana officinalis L. extracts for adjustment insomnia: A prospective observational study*. J Tradit Complement Med, 2020. **10**(2): p. 116-123.
102. Meier, S., et al., *Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men - An explorative randomized placebo-controlled double-blind study*. Phytomedicine, 2018. **39**: p. 85-92.
103. Scholey, A., et al., *Exploring the Effect of Lactium and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial*. Nutrients, 2017. **9**(2).
104. Lemoine, P., J.C. Bablon, and C. Da Silva, *A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study*. Complement Ther Med, 2019. **45**: p. 104-108.
105. *St. John's Wort, in LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012: Bethesda (MD).
106. Kennedy, D.O. and E.L. Wightman, *Herbal extracts and phytochemicals: plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function*. Adv Nutr, 2011. **2**(1): p. 32-50.
107. Peterson, B. and H. Nguyen, *St. John's Wort, in StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
108. Le, T.T., S.R. McGrath, and P.S. Fasinu, *Herb-drug Interactions in Neuropsychiatric Pharmacotherapy - A Review of Clinically Relevant Findings*. Curr Neuropharmacol, 2022. **20**(9): p. 1736-1751.
109. Miller, L.G., *Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions*. Arch Intern Med, 1998. **158**(20): p. 2200-11.
110. Izzo, A.A. and E. Ernst, *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review*. Drugs, 2009. **69**(13): p. 1777-98.
111. Nicolussi, S., et al., *Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited*. Br J Pharmacol, 2020. **177**(6): p. 1212-1226.
112. *World Health Organization (WHO). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. WHO, Geneva, 2017.
113. Gong, L., et al., *Neuroprotective Mechanisms of Ginsenoside Rb1 in Central Nervous System Diseases*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 914352.
114. Sheffler, Z.M., P. Patel, and S. Abdijadid, *Antidepressants, in StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).

115. Harmer, C.J., R.S. Duman, and P.J. Cowen, *How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches*. *Lancet Psychiatry*, 2017. **4**(5): p. 409-418.
116. Sangkuhl, K., T.E. Klein, and R.B. Altman, *Selective serotonin reuptake inhibitors pathway*. *Pharmacogenet Genomics*, 2009. **19**(11): p. 907-9.
117. Lambert, O. and M. Bourin, *SNRIs: mechanism of action and clinical features*. *Expert Rev Neurother*, 2002. **2**(6): p. 849-58.
118. Asnis, G.M. and M.A. Henderson, *Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: a review*. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015. **11**: p. 125-35.
119. Gillman, P.K., *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. *Br J Pharmacol*, 2007. **151**(6): p. 737-48.
120. Greeson, J.M., B. Sanford, and D.A. Monti, *St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001. **153**(4): p. 402-14.
121. Muller, W.E., *Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy*. *Pharmacol Res*, 2003. **47**(2): p. 101-9.
122. Mannel, M., *Drug interactions with St John's wort : mechanisms and clinical implications*. *Drug Saf*, 2004. **27**(11): p. 773-97.
123. Dasgupta, A., *Chapter 7 - Effect of Herbal Remedies on Clinical Laboratory Tests*, in *Accurate Results in the Clinical Laboratory*, A. Dasgupta and J.L. Sepulveda, Editors. 2013, Elsevier: San Diego. p. 75-92.
124. Dülger G, . *Herbal drugs and drug interactions*. *Marmara Pharm. J* 2012; **16**(1): 009-022. <http://dx.doi.org/10.12991/201216415>.
125. Kim, R.B., et al., *Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein*. *Pharm Res*, 1999. **16**(3): p. 408-14.
126. Babos, M.B., et al., *Herb-Drug Interactions: Worlds Intersect with the Patient at the Center*. *Medicines (Basel)*, 2021. **8**(8).
127. Agbabiaka, T.B., et al., *Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review*. *Drugs Aging*, 2017. **34**(12): p. 891-905.
128. Barbenel, D.M., et al., *Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline*. *J Psychopharmacol*, 2000. **14**(1): p. 84-6.
129. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. *St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999 Spring;**12**(1):7-10. doi: 10.1177/089198879901200103. PMID: 10447148.
130. Shane-McWhorter L, Geil P. *Interactions between complementary therapies or nutrition supplements and conventional medications*. *Diabetes Spectr*. 2002;**15**(4):262–266. doi: 10.2337/diaspect.15.4.262.
131. Gordon, J.B., *SSRIs and St.John's Wort: possible toxicity?* *Am Fam Physician*, 1998. **57**(5): p. 950,953.
132. Milton, J.C. and A. Abdulla, *Prolonged oro-facial dystonia in a 58 year old female following therapy with bupropion and St John's Wort*. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. **64**(5): p. 717-8.
133. Foong, A.L., et al., *Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity)*. *Can Fam Physician*, 2018. **64**(10): p. 720-727.

134. Isbister, G.K., N.A. Buckley, and I.M. Whyte, *Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment*. Med J Aust, 2007. **187**(6): p. 361-5.
135. Mikkelsen, N., P. Damkier, and S.A. Pedersen, *Serotonin syndrome-A focused review*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2023. **133**(2): p. 124-129.
136. Wang, R.Z., et al., *Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it*. Cleve Clin J Med, 2016. **83**(11): p. 810-817.

## Anexos

### Anexo 1 – Apresentação *PowerPoint* utilizada na formação interna dada na farmácia

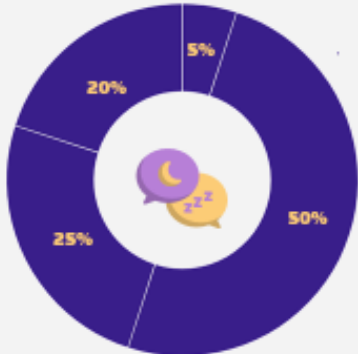
# Uso de ervas medicinais no tratamento da Insônia

Tiago Rafael Carvalho Ribeiro  
Farmácia Antero de Quental



## Sono

- Estado natural de repouso
- Normal composição de uma boa noite de sono:
  - 1º estágio Não REN – sono leve em que é fácil acordar, 5%;
  - 2º estágio Não REN – sono um pouco mais profundo, associado à consolidação da memória, 50%;
  - 3º estágio Não REN – reparação do corpo e fortalecimento do sistema imunológico, 20%;
  - sono REN – movimentos rápidos dos olhos e atonia muscular, 20%;



2

## Ritmo Circadiano



### Cortisol

Produzindo ao longo do dia



### Melatonina

Produzido ao longo da noite

3

## Ácido gama-aminobutírico (GABA)

Neurotransmissor inibitório que mantém o equilíbrio entre a excitação e a inibição neuronal do sistema nervoso central

### GABA<sub>A</sub>

Agonistas deste induzem o sono suprimindo o sono REN e as ondas de baixa frequência

### GABA<sub>B</sub>

Agonistas deste promovem tanto o sono NREN como REN.

### GABA<sub>C</sub>

Subunidade do GABA<sub>A</sub>, mas com agonistas e antagonistas distintos e mais sensível

## Serotonina (5-HT)

Neurotransmissor que se liberta nos nervos, mais especificamente no axónio e que afeta a síntese de substâncias hipnóticas em alvos específicos do cérebro. São muito ativos promovendo a vigília e inibindo o sono REN e pouco ativos no sono NREN

4

## Distúrbios do Sono

- Distúrbios no sono envolvem sono insuficiente, excessivo ou irregular
  - insónia;
  - distúrbios do ritmo circadiano/narcolepsia;
  - parasónias (sonambulismo ou pesadelos);
  - síndrome das pernas inquietas.



5



## Insónia

- Afeta entre 5-15% da população mundial de forma crónica;
- Afeta entre 30-50% da população de forma passageira, insónia de curto prazo
- insatisfação na quantidade e qualidade do sono, por dificuldade em adormecer, despertares frequentes durante a noite com dificuldade a volta a adormecer e despertar mais cedo do que o desejado;
- Associada a vários fatores entre eles trabalho por turnos, depressão, ansiedade, dor, apneia do sono, perturbação de ansiedade generalizada, etc;
- Diagnóstico: relatos de pelo menos 3 noites mal dormidas por semana durante 3 meses;

6

## Tratamento da Insônia

### Farmacológico

Benzodiazepinas

hipnóticos

antipsicóticos

antidepressivo

**sedação excessiva, dependência,  
dores de cabeça, pesadelos, fadiga  
diurna, náusea, confusão e perda  
de equilíbrio**

**efeitos colaterais**

### Não Farmacológico

horários regulares

evitar cafeína

alimentação equilibrada

prática de atividade física

**Terapia Cognitivo-Comportamental**

7

## Uso de plantas medicinais

- Face aos efeitos colaterais e à tolerância desenvolvida do uso prolongado de medicamentos para a insônia, cada vez mais há uma vontade crescente em encontrar abordagens alternativas;
- Fitoterapia - utilização de plantas ou materiais derivados de plantas para fins terapêuticos;
- Atuam no SNC, principalmente nos sistemas serotoninérgico, do GABA, em especial GABA<sub>A</sub>, e da 5-HT, em especial o 5-HT<sub>1A</sub>, promovendo a sedação e o relaxamento.



8

## Valeriana

- Raiz;
- Ácido valeriânico, valtrato, didovaltrato, os seus óleos essenciais;
  - Modulação alostérica nos receptores do GABA<sub>A</sub>;
  - Ativadores do recetor 5-HT<sub>5A</sub>;
- Mulheres na menopausa e reduz a ansiedade em paciente com transtorno obsessivo-compulsivo.



9



## Passiflora



- Partes aéreas;
- Flavonoides, Maltol e Alcaloides ;
  - Modulação alostérica nos recetores do GABA<sub>A</sub>;
- Aumento significativo do sono NREN e redução do sono REN e da vigília.

10

## Óleos essenciais de Lavanda

- Administração em comprimidos ou aromaterapia;
- Silexan;
- Mecanismo de ação incerto:
  - Regulação de neurotransmissão dos recetores GABA<sub>A</sub>;
  - Recetores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>;
- Aromaterapia faz aumentar a melatonina no sangue e resultando numa regulação do ciclo circadiano.



11

## Camomila



- 2 variantes essenciais;
- Óleo essencial extraído das flores;
- Camomila alemã - terpenóides  $\alpha$ -bisabolol e óxidos azulenos;
- Camomila romana - ésteres de ácido angélico e ácido tiglico, farneseno e  $\alpha$ -pineno;
- No geral - flavonoides, cumarinas e terpenóides;
- Chá ou aromaterapia;
- Liga-se ao recetor GABA<sub>A</sub>

12

## Kava

- Raízes;
- Kavain;
- Mecanismo de ação:
  - Ação no GABA<sub>A</sub> combinada com o bloqueio dos canais de sódio-cálcio dependentes da voltagem e da supressão da síntese de tromboxano A<sub>2</sub>;
- Efeito varia muito com a dosagem desde sensação de bem-estar a sedativo.



13

## Erva-Cidreira



- Compostos voláteis, triterpenos, ácidos fenólicos e flavonoides;
- Extrato padronizado - Cyracos®
- Inibição da GABA transaminase - aumento da disponibilidade de GABA

14

## Ashwagandha

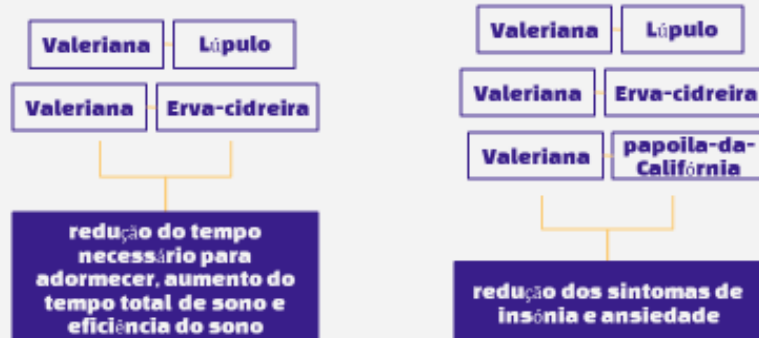
- Raízes e folhas;
- Vitanolídeos e o trietilenoglicol;
- Mecanismo de ação incerto:
  - Diminuição da expressão de cortisol;
  - Recetores GABAérgicos;
- Melhorar a qualidade do sono em pessoas com PAG e na esquizofrenia.



15



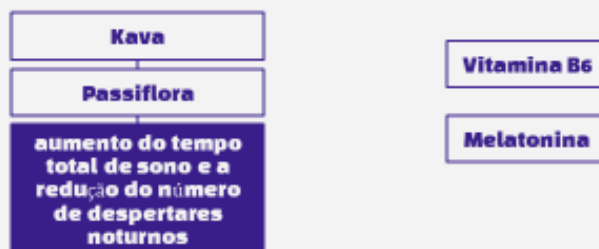
## Uso combinado de diversas plantas medicinais



16

## Uso combinado de diversas plantas medicinais

### Outras combinações



17

# FIM

## Obrigado pela atenção

Tiago Rafael Carvalho Ribeiro

18



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)