

José Gabriel Martins Brazielas

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas e Epilepsia: Fatores, Interações e Riscos na Terapêutica” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Joana Martins e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**José Gabriel Martins Brazielas**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas e Epilepsia: Fatores, Interações e Riscos na Terapêutica” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Joana Martins e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, José Gabriel Martins Brazielas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013173294, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Plantas e Epilepsia: Fatores, Interações e Riscos na Terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2018.

José Gabriel Martins Brazielas

(José Gabriel Martins Brazielas)

# Agradeço...

Aos meus **pais** por me erguerem sempre que caio, por todos os ensinamentos e valores perpetuados, por toda a força transmitida e por me permitirem voar sempre mais alto, mantendo-me, contudo, sempre com os pés bem assentes na terra.

Ao meu **irmão Batatinha** por ser um exemplo excelso de auxílio permanente, coragem, determinação e força de viver e por me recordar que ter um irmão é ter para sempre uma infância lembrada com segurança noutra coração.

Aos meus **avós** por serem um exemplo vivo e máximo de companheirismo, amor transcendente, persistência, resiliência, fidelidade ao Senhor, por me ensinarem que, muitas vezes, é de batalhas que se define a vida e por me terem proporcionado uma infância inolvidável pautada pela atenção, carinho, dignidade, honra, simplicidade, valor da palavra e pelo contacto com a Natureza.

À minha **tia Tércia** por ser a minha fã número um, por me lembrar diligentemente do meu valor e das minhas capacidades, por me ensinar a nunca desistir, por me incentivar a perseguir os meus sonhos (ainda falta o derradeiro livro, tia!), a agarrar as oportunidades que a vida me dá e por vincar que mais do que vencer sempre, o importante é não parar de lutar.

Aos meus **tios Joel e Teresa** por representarem um exemplo fundamental de fé, por serem fulcrais servos do Senhor e por me demonstrarem que, verdadeiramente, podemos todas as coisas Naquele que nos fortalece.

Aos meus **primos João e Tiago** por me incutirem o bichinho e o primeiro amor por Coimbra, por me falarem do encanto, da magia e das tradições desta eterna cidade dos estudantes, por me impulsionarem a percorrer os seus caminhos e trilhos pessoalmente e por sempre reforçarem que, de facto, Coimbra não se explica... sente-se.

Aos meus **restantes primos** por me proporcionarem uma infância inundada de alegria, companheirismo, diversão e felicidade.

A todos os **restantes familiares** pelo apoio constante, pela força notória e contagiante e por constituírem o meu porto de abrigo a qualquer hora e momento.

Ao meu grande **Brunits** (que sabe que as palavras serão sempre poucas para ele) por desempenhar de forma única, excelente e incomparável o desafiante papel de meu

“maninho” mais velho, por ser o meu companheiro fiel durante esta inolvidável jornada em Coimbra, por me ensinar que os dias só são mais cinzentos se eu quiser, que os problemas só não têm solução se eu os complicar, os momentos maus só têm (mais) importância se eu lhes der, que aquilo que pensam de mim não define quem eu sou e por me ensinar sempre a sorrir e a acenar melhor do que ninguém.

À minha **Tati** linda por todas as gargalhadas, risadas, momentos de descontração, parvoíces, devaneios, almoços e jantares pelos mais recônditos lugares de Coimbra, pelas longas, valiosas e marcantes conversas até extensas horas da noite, por ser uma ouvinte incomparável e por ser uma amiga não de sempre, mas, absolutamente, para sempre.

A todos os **amigos** que fui somando, não unicamente nesta passagem incomparável por esta cidade mística, mas com que me fui cruzando ao longo da vida e que, passando por mim, deixaram sempre um pouco de si, levando um pouco de mim.

A **toda a equipa da Farmácia Alagoas** por se dedicarem e esforçarem, desde o momento inicial, para que me sentisse parte integrante entre vós, pelo respeito transversal, por todos os ensinamentos legados, por toda a prontidão e preocupação em suprir as minhas dúvidas e necessidades, pelo apoio incondicional e intemporal que prestaram, pelo encorajamento a ser mais e melhor, pelas amizades construídas, aqui vos dirijo o meu mais sincero, profundo, saudoso e grato Bem-Haja.

À **Professora Doutora Maria da Graça Campos** por constituir a melhor orientadora que alguma vez poderia ter escolhido, por toda a amizade, carinho, empenho, esforço, força e tempo empreendidos, pelo exemplo ilustre na área da Fitoterapia e Plantas Medicinais que representa para milhares de alunos e por toda a confiança que depositou no meu trabalho, bem como na minha pessoa.

A **Deus** que das mais diversas maneiras e ocasiões me instrui que sou mais valente do que penso, me ensina a reconciliar com o sol que trago dentro de mim, me demonstra que a vida dá muitas voltas, sendo nenhuma delas em vão, e que para tudo existe um sentido, uma razão e uma resposta.

*“Posso todas as coisas naquele que me fortalece.”*

Filipenses 4:13, Bíblia Sagrada

## ÍNDICE

### Parte I – Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária Farmácia Alagoas

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATURAS.....   | 5  |
| I. Notas Introdutórias.....   | 6  |
| II. A Farmácia Alagoas.....   | 7  |
| III. Análise SWOT.....  | 8  |
| III. I. Análise SWOT Interna.....                                     | 9  |
| PF. Pontos Fortes.....  | 9  |
| PF. 1. Localização da Farmácia.....                                   | 9  |
| PF. 2. Equipa Técnica da Farmácia.....                                | 9  |
| PF. 3. Horário da Farmácia.....                                       | 10 |
| PF. 4. Serviços Prestados pela Farmácia.....                          | 10 |
| PF. 5. Multiplicidade de Tarefas.....                                 | 12 |
| PF. 6. Protocolos com Instituições.....                               | 18 |
| PF. 7. Implementação do <i>Kaizen</i> .....                           | 19 |
| PF. 8. Existência de <i>Cashlogy</i> .....                            | 21 |
| F. Fraquezas.....   | 21 |
| F. 1. Associação do Princípio Ativo à Marca Comercial.....            | 21 |
| F. 2. Reduzida Preparação de Medicamentos Manipulados.....            | 22 |
| III. E. Análise SWOT Externa.....                                     | 23 |
| O. Oportunidades.....   | 23 |
| O. 1. Dinamização da Farmácia.....                                    | 23 |
| O. 2. Formações.....  | 23 |
| O. 3. MNSRM-EF: Uma Oportunidade para a Intervenção Farmacêutica..... | 24 |
| O. 4. Contacto com o Novo Módulo de Atendimento Sifarma.....          | 25 |
| A. Ameaças.....   | 27 |
| A. 1. Locais de Venda de MNSRM.....                                   | 27 |
| A. 2. Automedicação.....  | 27 |
| A. 3. Constantes Atualizações de Preços.....                          | 28 |
| A. 4. Medicamentos Esgotados.....                                     | 29 |
| A. 5. Erros de <i>Stock</i> .....                                     | 29 |
| A. 6. Receita Manual.....   | 30 |

|  |    |
|--|----|
| IV. Casos Clínicos .....                           | 31 |
| IV. A. Caso Clínico: Cessação Tabágica .....       | 31 |
| IV. B. Caso Clínico: Adolescente com Diarreia..... | 33 |
| IV. C. Caso Clínico: Senhora com Tosse.....        | 34 |
| V. Considerações Finais.....                       | 35 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                   | 36 |
| ANEXO I.....                                       | 38 |
| ANEXO II.....                                      | 43 |
| ANEXO III.....                                     | 47 |

### **Índice de Tabelas**

|  |   |
|--|---|
| Tabela I. Caracterização da Farmácia Alagoas ..... | 7 |
|--|---|

### **Índice de Figuras**

|  |   |
|--|---|
| Figura I. Sistematização da Análise SWOT ..... | 8 |
|--|---|

**Parte II – Monografia**  
**Plantas e Epilepsia: Fatores, Interações e Riscos na Terapêutica**

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATURAS.....   | 49 |
| RESUMO.....   | 51 |
| ABSTRACT .....  | 52 |
| I. Notas Introdutórias .....  | 53 |
| 2. Epilepsia.....   | 54 |
| 2.1. Mecanismos Celulares e Moleculares na Geração de Crises Epiléticas ..... | 55 |
| 2.2. Mecanismos Celulares e Moleculares dos Antiepiléticos.....               | 56 |
| 2.3. Plantas com Atividade Pró-Convulsivante.....                             | 63 |
| 2.4. Problemática dos Óleos Essenciais .....                                  | 66 |
| 3. O Papel das Plantas no Tratamento da Epilepsia .....                       | 66 |
| 3.1. Plantas com Atividade Anticonvulsivante .....                            | 66 |
| 4. Importância e Influência da Alimentação na Patologia Epilética.....        | 71 |
| 5. Considerações Finais.....  | 73 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 74 |
| ANEXO I.....  | 85 |
| ANEXO II.....   | 86 |
| ANEXO III.....  | 88 |
| ANEXO IV .....  | 89 |

**Índice de Tabelas**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Resumos dos Mecanismos Celulares e Moleculares dos Antiepiléticos..... | 85 |
| Tabela 2. Plantas com Atividade Pró-Convulsivante e os seus Mecanismos.....      | 86 |
| Tabela 3. Síntese dos Óleos Essenciais com Efeitos Epileptogénicos .....         | 88 |
| Tabela 4. Plantas com Atividade Anticonvulsivante e os seus Mecanismos .....     | 89 |

**Índice de Figuras**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Mecanismos Fisiopatológicos Determinantes da Hiperexcitabilidade Neuronal.....                              | 56 |
| Figura 2. Conformação do Complexo Macromolecular do Recetor GABA <sub>A</sub> – Canal Iónico de Cl <sup>-</sup> ..... | 61 |



**Parte I – Relatório de Estágio Curricular  
em Farmácia Comunitária  
Farmácia Alagoas**

## **ABREVIATURAS**

ANF – Associação Nacional das Farmácias

CNP – Código Nacional do Produto

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

DCI – Denominação Comum Internacional

FEFO – *First Expire, First Out*

FIFO – *First In, First Out*

IMC – Índice de Massa Corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

IPC – Índice de Preços ao Consumidor

IPSS – Instituição Particular de Solidariedade Social

IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OTC – *Over-the-counter*

PIC – Preço Inscrito na Cartonagem

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

## I. Notas Introdutórias

O presente relatório insere-se no âmbito da unidade “Estágio Curricular” em farmácia comunitária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O estágio mencionado teve lugar na Farmácia Alagoas, em Aveiro, de 8 de janeiro a 6 de junho de 2018 sob a orientação da Dra. Joana Catarina Ventura Martins, tendo sido realizadas uma média de 8h diárias em cada dia útil da semana. A realização de estágio de verão na farmácia mencionada, a sua localização geográfica estratégica, a afluência e presença de um público extenso, fidelizado e com faixas etárias distintas, a variedade de serviços disponibilizados e prestados, assim como a extensa e vasta gama de produtos, nomeadamente, nas áreas da Dermocosmética, Dispositivos Médicos e Ortopedia, Higiene Oral, Medicina Veterinária, Maternidade e Puericultura, revelaram-se fatores decisivos, fundamentais e primordiais na decisão da Farmácia Alagoas, enquanto farmácia de escolha e eleição para a realização do meu estágio curricular.

O estágio realizado em farmácia comunitária será descrito e analisado, no relatório apresentado seguidamente, sob a forma de uma análise SWOT fundamentada, expondo e explicitando os conhecimentos formulados e consolidados, as competências adquiridas, os desafios deparados, o trabalho demonstrado e os fatores alvo de melhoria e aperfeiçoamento. Em contígua linha de pensamento, a análise SWOT permite, de um ponto de vista amplo e refletido, dissecar e perspetivar as características positivas e negativas desta etapa conclusiva do MICF.

O acrónimo SWOT é composto pelas iniciais nas quais a referida análise se baseia e assenta: *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), sendo que o resultado final adquirido é reflexo da avaliação dos quatro aspetos citados [1].

O estágio em farmácia comunitária integrado no último ano do MICF, com uma duração total de 810 horas, constitui uma simbiose exemplar e fulcral entre a aplicação e consolidação prática dos conhecimentos conquistados ao longo dos cinco anos de formação, proporcionando identicamente uma relação estreita com o mundo farmacêutico e o doente. A título final, este estágio permite a adequação necessária do futuro farmacêutico à realidade laboral e do mercado de trabalho, constituindo um veículo entre a formação adquirida durante o curso e a realidade da saúde pública portuguesa.

## II. A Farmácia Alagoas

Inicialmente constituída Farmácia Aristides Figueiredo, a Farmácia Alagoas abriu portas, na sua presente localização, no dia 1 de março de 2009, como resultado de um processo de ampliação espacial, de transição geográfica, de crescimento e de progressiva melhoria logística e funcional. Iniciando as suas funções com uma equipa constituída somente por três elementos, a Farmácia Alagoas tem vindo a afirmar-se como uma farmácia ímpar, moderna, adaptada às necessidades dos seus utentes e da população em geral, sendo detentora de uma imagem característica e diferenciadora, primando por preservar os preceitos e valores pelos quais sempre se regeu.

Situada na periferia da cidade de Aveiro, mais especificamente na freguesia de Esgueira, a Farmácia Alagoas aliou a sua proximidade a uma zona industrial e comercial de elevada afluência populacional com a sua parca distância da estrada nacional (EN230), distanciando-se, por sua vez, da agitação e confusão que caracterizam o epicentro da cidade. Em acréscimo, a sua atual morada proporcionou o rápido e facilitado acesso dos utentes fidelizados no passado, continuando a recebê-los e a tratá-los com o elevado padrão de qualidade, competência e excelência a que se encontravam habituados.

Para além disso, a Farmácia Alagoas é aderente do Cartão Saúde das Farmácias Portuguesas, o que permite ao utente a acumulação de pontos na aquisição de determinados serviços e produtos, sendo um fator importante na fidelização de utentes. Os pontos acumulados podem ainda ser trocados por vales de dinheiro ou por produtos indicados no Catálogo de Pontos.

**Tabela I.** Caracterização da Farmácia Alagoas.

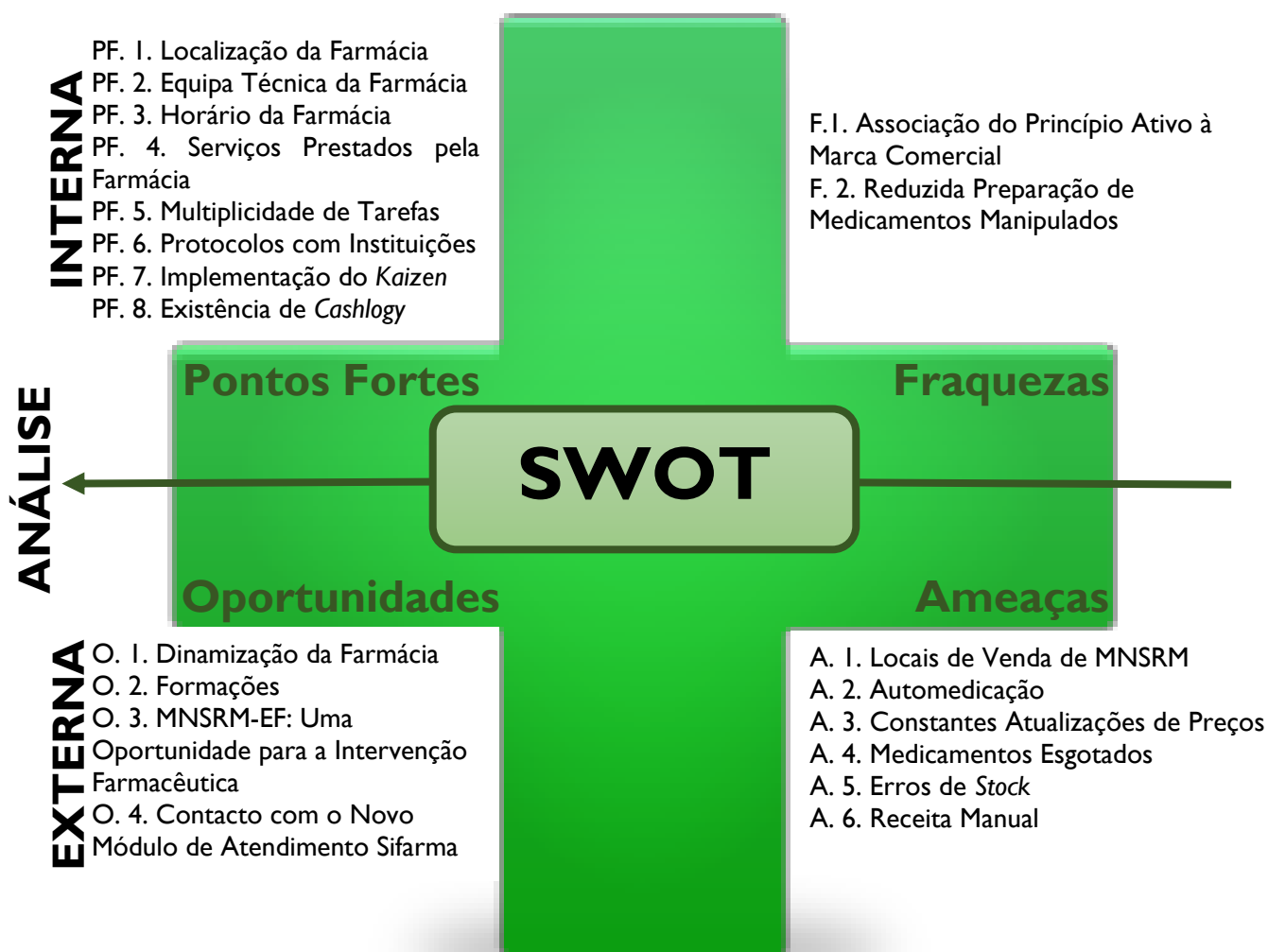
| <b>FARMÁCIA ALAGOAS</b> |   |
|-------------------------|---|
| <b>LOCALIZAÇÃO</b>      | Periferia da cidade de Aveiro           |
| <b>DIREÇÃO TÉCNICA</b>  | Dr. <sup>a</sup> Carla Cristina Meleiro |
| <b>HORÁRIO</b>          | Segunda a Sábado: 8h30 - 20h00          |
| <b>SERVIÇOS</b>         | Medição da Pressão Arterial             |
|                         | Determinação de Parâmetros Bioquímicos  |
|                         | Administração de Vacinas e Injetáveis   |
|                         | Consultas de Nutrição                   |
|                         | Consultas de Podologia                  |
|                         | Entregas ao Domicílio                   |

### III. Análise SWOT

A técnica de análise SWOT foi fomentada com base nos resultados de um estudo da Universidade de Stanford, na década de sessenta, com o intuito de auxiliar as pessoas envolvidas num projeto a compreendê-lo de uma forma mais detalhada e aprofundada. Derivado à sua versatilidade, a análise SWOT constitui uma ferramenta de diagnóstico estratégico muito utilizada por empresas [1].

A análise SWOT segmenta-se em duas análises complementares, interdependentes e cruzadas entre si [2]:

- Análise Interna – vantagens (Pontos Fortes) e desvantagens (Fraquezas) do estágio intrínsecas à farmácia.
- Análise Externa – aspetos positivos (Oportunidades) e aspetos negativos (Ameaças) do estágio associados ao meio envolvente da farmácia.



**Figura I.** Sistematização da Análise SWOT.

### **III. I. Análise SWOT Interna**

#### **PF. Pontos Fortes**

##### **PF. 1. Localização da Farmácia**

A Farmácia Alagoas localiza-se a uma escassa distância do centro da cidade de Aveiro, tirando partido da sua proximidade e envolvência com múltiplas vilas e zonas rurais à qual conjuga, simultaneamente, a sua contiguidade a uma extensa e frequentada área comercial. Inferimos que a sua permanência atual representa efetivamente um fator propício e favorável para a promoção do fluxo de utentes na farmácia, bem como a existência de um estacionamento particular. A identidade única e a imagem positiva e profissional da Farmácia Alagoas, junto da população em derredor, salvaguardam uma afluência e fulcral fidelização dos utentes.

Em acrescento ao constatado precedentemente, percecionei que o significativo fluxo de utentes diariamente comprovado, possibilitaram o contacto com os mais variados casos que, por conseguinte, permitiram o aprimoramento de uma postura técnica e científica. Os utentes fidelizados e de presença regular na farmácia permitiram a prática de um acompanhamento farmacoterapêutico mais próximo e personalizado relativamente à terapêutica e ao tratamento instituídos, potenciando uma aplicação *in loco* mais detalhada e efetiva dos conhecimentos conquistados e consolidados durante o curso e, igualmente, durante o estágio.

##### **PF. 2. Equipa Técnica da Farmácia**

A equipa técnica da Farmácia Alagoas rege-se pelos mais altos padrões de profissionalismo, seriedade, integridade, primazia e qualificação profissional, sendo formada por sete farmacêuticos, dois técnicos de farmácia e uma auxiliar técnica.

Ao longo do meu período de estágio, cada elemento desempenhou de uma forma única e particular um papel determinante para a concretização dos objetivos propostos e para o meu crescimento profissional e pessoal. O acolhimento e a inserção, enquanto membro integrante da equipa técnica, revelou-se uma prioridade transversal a todos os elementos, dispondo sempre de completa disponibilidade por parte de todos nas diversas tarefas, nos procedimentos respeitantes às múltiplas funções, no esclarecimento das dúvidas expostas e salvaguardando a minha posição, enquanto estagiário, junto das diversas entidades.

Na qualidade de utente fidelizado, havia já denotado a garantia de um elevado padrão de qualidade e competência por parte da equipa, sendo que tais características vieram a ser reafirmadas aquando do meu período de estágio.

### **PF. 3. Horário da Farmácia**

As variações no fluxo de utentes e no tipo de público ao longo das horas do dia foi notória e facilmente categorizável.

Em momentos específicos do dia, é manifesta uma maior afluência de utentes, coincidindo estes momentos, usualmente, com os horários a que os utentes terminam o seu dia de trabalho, intensificando-se especialmente entre as 18h e as 20h. Extrapolando esta variável a uma dimensão mensal, o número de utentes alcança números máximos no final de cada mês, período em que o poder de compra do utente sobe por auferir o vencimento proveniente do seu salário ou reforma.

Mais detalhadamente, observei que a faixa etária durante o período da manhã correspondia à classe mais idosa, já que neste horário, se deslocam essencialmente indivíduos não trabalhadores, mais particularmente, pessoas reformadas. No horário que abrange a altura de almoço, o tipo de público que frequenta a farmácia é mais heterogéneo, incluindo utentes mais idosos, mas também trabalhadores que tiram partido da sua hora de almoço para adquirir os seus medicamentos. No final do dia de trabalho, observa-se uma maior afluência de utentes provenientes das urgências e consultas e, em consonância com o período de almoço, uma grande percentagem de utentes provenientes dos seus postos de trabalho.

Finalizando, tive a oportunidade de estagiar no período da manhã e da tarde, constatando a multiplicidade de casos e experienciando as variações no fluxo de utentes observadas no decorrer do dia de trabalho.

### **PF. 4. Serviços Prestados pela Farmácia**

A Farmácia Alagoas prima por providenciar e colocar à disposição o mais variado conjunto de serviços e de cuidados prestados à população, sendo descrita e reconhecida como uma farmácia na primeira linha da inovação e que se distingue por apresentar uma equipa empenhada. Dentro do vasto leque de serviços disponibilizados, podemos enumerar:

- Medição e monitorização da pressão arterial;

- Determinação e monitorização de parâmetros bioquímicos, nomeadamente, ácido úrico, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, glicémia, hemoglobina e triglicerídeos;
- Realização de testes de gravidez;
- Avaliação do peso, altura e cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC);
- Administração de vacinas e medicamentos injetáveis;
- Consultas de nutrição;
- Consultas de podologia;
- Entrega de medicamentos ao domicílio.

A medição da pressão arterial e a determinação de parâmetros bioquímicos, com particular ênfase sobre o colesterol total, representaram uma prática constante e recorrente ao longo do meu estágio, tornando-se numa experiência fulcral, enriquecedora e indispensável para o futuro exercício da minha atividade, enquanto profissional farmacêutico. A familiarização com os materiais e equipamentos requeridos para as determinações e com os procedimentos técnicos necessários à obtenção de um resultado fidedigno é fundamental para ultrapassar a notória inexperiência inicial, sendo que a realização contínua destas técnicas conduz ao aperfeiçoamento e ao aumento da autoconfiança do operador.

É imperativo estabelecer desde o início uma relação de segurança e confiança com os utentes que recorrem a estes serviços específicos, inquirindo-os, durante o procedimento, se a monitorização do parâmetro em questão tem sido regular, se os valores têm estado controlados ultimamente e se possui boletim de registo dos valores medidos anteriormente de forma a averiguar se o utente apresenta uma evolução favorável ou não. Para além destas perguntas essenciais, o profissional deve informar-se junto do utente sobre a possível existência de uma patologia crónica subjacente, reconhecer a presença de comorbidades e, em caso afirmativo, procurar descobrir se o utente realiza tratamento farmacológico instituído para a patologia e se o tratamento instituído tem sido efetuado de acordo com as instruções e indicações posológicas preconizadas pelo médico.

Em género de conclusão da minha intervenção, analisava o resultado obtido e, caso fosse exequível, avaliava a evolução do doente, tendo em consideração resultados de medições antecedentes. Em função da situação presenciada, a minha intervenção assentava no aconselhamento de medidas para manter os valores dentro dos intervalos de referência, sublinhando a importância da adoção de um estilo de vida saudável e do impacto das medidas não farmacológicas no progresso propício do quadro clínico. Pontualmente, em casos



consignados a estas necessidades, direcionava igualmente o meu discurso para a promoção da adesão à terapêutica e, em última instância, recomendava a marcação de uma consulta médica. Esta vertente do estágio revelou-se uma tarefa altamente gratificante e satisfatória, já que permitia um contacto mais próximo e reservado com o utente num gabinete destinado a estes serviços, constituindo uma oportunidade singular para aperfeiçoar e desenvolver um aconselhamento farmacêutico mais personalizado e concentrado nas dúvidas e especificações de cada utente.

No que às consultas de nutrição e de podologia concerne, tive a oportunidade de contactar, expandir conhecimentos e trocar impressões com profissionais devidamente creditadas e qualificadas nas respetivas áreas. Assumindo-o como um ponto forte ao longo do meu estágio e, igualmente, uma mais-valia para a farmácia que, mais uma vez, demonstra a incessante preocupação e missão em suprir as múltiplas necessidades dos seus utentes. Devido ao aconselhamento proporcionado pelas respetivas profissionais aos utentes que requeriam os seus serviços, a proximidade com diferentes gamas de produtos podológicos, dietéticos e de emagrecimento revelou-se uma realidade sempre presente. Com enfoque nos produtos ao dispor e no aconselhamento veiculado pela nutricionista da farmácia, enuncio, especialmente, o auxílio e apoio empreendidos no desenvolvimento e estruturação de uma tabela sujeita à temática dos produtos de emagrecimento (Anexo I). Este documento específico correlacionava os principais componentes, constantes na formulação destes produtos, com o seu mecanismo de ação e as suas aplicações maioritárias. Ao longo do meu percurso, este elemento informativo revelou-se distintamente importante para assegurar a resposta às várias dúvidas dos utentes, possibilitando-me aconselhar o produto mais adequado de acordo com o seu intento pessoal, as suas necessidades, as patologias associadas e a sua medicação habitual.

Ao longo do meu estágio, constatei um número considerável de pedidos de entregas de medicamentos ao domicílio. Este serviço representa uma alternativa extremamente vantajosa para os utentes que se encontram impossibilitados ou incapazes de se deslocar à farmácia, quer devido ao seu estado de saúde, quer pela escassez de meios de transporte.

## **PF. 5. Multiplicidade de Tarefas**

No desenrolar do período de estágio, a multiplicidade e a variedade de funções exercidas traduziram-se numa das maiores valências que posso enunciar e destacar. A referida diversidade e abundância de tarefas converteram o estágio num espaço de aprendizagem dinâmico, ativo, multidisciplinar e polivalente. Numa análise mais detalhada, enfatizo as

atividades desempenhadas em ambiente de *back office*, fundamentais para a sustentabilidade da farmácia.

### **PF. 5.1. Realização de Encomendas**

A Farmácia Alagoas integra um grupo composto por sete farmácias. As compras efetuam-se em conjunto, ou seja, são compras centralizadas que depois são disponibilizadas a cada uma das farmácias através de duas formas: *stock* de grupo (plataforma no armazenista principal) e armazém pertencente ao grupo.

Quando os produtos são armazenados no *stock* de grupo, as encomendas são realizadas ao fornecedor principal assim que as farmácias necessitem dos produtos. Por outro lado, quando ficam no armazém do grupo, as encomendas são repartidas e distribuídas pelas farmácias mediante a rotatividade dos produtos em cada uma delas.

De ambas as formas, é possível adquirir-se um maior volume e, por consequente, preços mais reduzidos, bonificações mais apelativas e margens de lucro superiores. Assim, conseguem-se preços mais competitivos, o que constitui também uma mais-valia para o utente.

Em acréscimo às compras efetuadas pelo grupo, a Farmácia Alagoas define as compras a fazer aos armazenistas, mediante encomendas diárias, de acordo com as vendas recentes e com as faltas patentes no *stock*. Em momentos distintos, são enviadas encomendas diárias aos fornecedores principais. As primeiras encomendas são efetuadas até às 13h de cada dia, sendo entregues à farmácia a meio do período da tarde, por volta das 16h30. No final do dia, até às 20h, realizam-se as restantes encomendas, que chegam à farmácia no momento da sua abertura, ou seja, pela manhã do dia seguinte. São cinco os armazenistas que asseguram o aprovisionamento diário da Farmácia Alagoas: PLURAL, Empifarma, Magium Farma, Cooprofar e Alliance Healthcare. É útil adquirir produtos a mais do que um fornecedor, uma vez que as entregas são efetuadas em distintos momentos ao longo do dia, a farmácia tem acesso a uma grande variedade de produtos e a preços mais vantajosos. Na obtenção de produtos rateados e esgotados, o fato de termos mais do que um fornecedor aumenta a probabilidade de aquisição dos mesmos.

Quando o utente necessita ou requer algum produto, que momentaneamente não se encontra em *stock* ou não está incluído no *stock* habitual da farmácia, efetua-se uma encomenda instantânea. Em dependência da disponibilidade do produto na distribuidora, a sua respetiva chegada pode ocorrer na encomenda seguinte. Assim, a encomenda instantânea afirma-se

enquanto uma ferramenta de trabalho útil para suprir as necessidades mais pontuais dos diversos utentes.

### **PF. 5.2. Gestão de Existências**

A gestão criteriosa e minuciosa de *stocks* é preponderante para reduzir, ao máximo, a rutura dos mesmos e evitar a estagnação de capital. Toda e qualquer encomenda realizada deve ter em consideração as campanhas/promoções em vigor, as condições de pagamento, as bonificações propostas pelos fornecedores, a área de armazenamento disponível e a rotatividade de produtos.

Fixando-se amiúde na vanguarda da Saúde e da Inovação, a Farmácia Alagoas presta os seus serviços a um público com faixas etárias bastante díspares e heterogéneas, colmatando as mais diversas necessidades e requisitos com um leque de produtos ampliado e atualizado. A diversidade de produtos é muito importante para colmatar as diferentes necessidades de uma população utente bastante heterogénea. No que diz respeito aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), mais concretamente os genéricos, a escolha/definição de *stocks* é ainda mais preponderante. Esta definição deve constituir um equilíbrio entre as necessidades dos utentes e a gestão da farmácia.

Não é praticável para a farmácia ter todos os laboratórios existentes no mercado e, portanto, cabe à farmácia selecionar um leque de opções que permita a escolha por parte do utente, mas que evite a existência de produtos com elevado tempo de prateleira. É de salientar que está previsto na lei que a farmácia tenha três dos genéricos constantes no grupo dos cinco mais acessíveis (dentro de cada grupo homogéneo). Em acréscimo, a farmácia deverá selecionar os genéricos consoante a margem comercial e, por isso, é frequente realizarem parcerias com determinados laboratórios.

A ampla variedade de produtos que a farmácia disponibiliza foi, igualmente, um ponto favorável para a minha aprendizagem e para solucionar os diferentes casos com que me confrontei no atendimento ao público. Por sua vez, um *stock* diversificado proporciona selecionar um produto razoavelmente económico e, igualmente, eficaz, afirmando-se enquanto uma componente chave para fidelizar os utentes e assegurar as vendas.

### **PF. 5.3. Conferência e Receção de Encomendas**

Desde o momento da entrada do produto na farmácia no respetivo contentor da distribuidora farmacêutica, até à sua arrumação no espaço predestinado e posterior venda ao

utente, o profissional farmacêutico deverá atender a um conjunto de questões e especificações, visando assegurar com elevado enfoque a qualidade do produto disponibilizado e, por conseguinte, a segurança do doente.

A primeira etapa consiste em averiguar e inspecionar as condições do produto fornecido sob alvo de, em caso de não se cumprirem as condições e diretrizes estabelecidas para a respetiva dispensa ao utente, ter que se proceder à sua devolução à distribuidora correspondente. Em situações que seja evidente a danificação da embalagem secundária, selagem incorreta ou perda do número de unidades constituintes, os produtos são alvo de devolução justificada. Seguidamente, é crucial verificar e recolher os produtos armazenados no frio, arrumando-os imediatamente no frigorífico, de forma a que não sejam alvo de alterações nas suas características, possivelmente ocasionadas por variações de temperatura e/ou humidade.

O passo seguinte assenta na introdução dos produtos fornecidos no sistema informático Sifarma2000<sup>®</sup> através da funcionalidade “Receção de Encomendas”. No decurso desta função, o profissional deve observar atentamente 3 valores distintos: o PIC (Preço Inscrito na Cartonagem), PVF (Preço de Venda à Farmácia) e PVP (Preço de Venda ao Público). Ocasionalmente, é primordial atentar e realizar a comparação dos valores indicados na nota de encomenda com os valores inscritos na cartonagem, assim como com os valores inseridos no sistema informático, procedendo à sua correção sempre que requerido. Ocasionalmente, os preços inscritos na cartonagem não coincidem com os preços faturados pelo fornecedor. Podemos deparar-nos com um preço faturado superior ao preço inscrito na embalagem secundária ou vice-versa. Em consequência do relatado, é preciso proceder à devolução do produto, de modo a que nem a farmácia, nem o fornecedor saiam prejudicados. Para além do mencionado, impõe-se a verificação dos prazos de validade inscritos na cartonagem. A correção do prazo de validade indicado pelo sistema informático está prevista, sempre que o prazo inscrito na cartonagem seja inferior ao prazo inserido no sistema informático.

Os preços dos produtos e medicamentos de venda livre carecem de atenção redobrada, já que estes valores são definidos em função do seu preço de compra e da margem definida mediante o seu IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado). Sempre que se justifique uma alteração do PVP, essa alteração deverá ser transversal a todos os produtos idênticos, constantes em *stock*.

Finalmente, após receção da encomenda, é mandatário analisar a razão porque determinado produto encomendado não foi disponibilizado na encomenda. Sumarizando, podem contemplar-se dois cenários distintos: ou a distribuidora aguarda a receção do produto, colocando-se a hipótese de este somente ser fornecido no dia seguinte, ou o produto estará possivelmente esgotado. Entre o conjunto de produtos esgotados, é essencialmente importante verificar se existe algum produto de elevada rotação. Em alguns casos, pode proceder-se à compra do respetivo produto de forma direta ao laboratório fabricante.

#### **PF. 5.4. Arrumação dos Produtos**

Seguidamente, como efeito da receção das encomendas no sistema informático Sifarma2000<sup>®</sup>, executa-se o adequado armazenamento dos produtos recebidos nos locais correspondentes. Comprovei que uma arrumação lógica, ordenada e organizada é indispensável para a otimização do espaço disponível na farmácia e que se repercute direta e instintivamente na qualidade e eficácia do atendimento, diminuindo fortemente o tempo despendido na procura e recolha dos produtos.

Ao longo do desempenho desta função, empreguei determinadas noções de gestão e organização farmacêutica, mais especificamente no que respeita ao prazo de validade dos produtos. O armazenamento dos produtos obedece ao método FEFO (*First Expire, First Out*). Mais concretamente, os produtos com um prazo de validade mais curto deverão ser primeiramente escoados em alternativa aos restantes. Em situação do prazo de validade ser similar, emprega-se um método distinto, designado por FIFO (*First In, First Out*). No método referenciado, o produto primeiramente rececionado na farmácia deverá ser o primeiro a ser dispensado.

A disposição dos produtos no espaço da farmácia é efetuada, perspetivando que sempre que se verifique a necessidade de aceder a qualquer produto, o seu acesso seja realizado da forma mais eficiente possível, proporcionando um atendimento mais fluído e contínuo.

A seleção de produtos de venda livre estrategicamente colocados à vista do utente, acentua a dita compra por impulso, tão determinante para assegurar a sustentabilidade da farmácia. Por outro lado, existem ainda produtos, que não estando visíveis, são de fácil acesso por se encontrarem próximos do balcão. Estes produtos possuem uma rotação considerável, sendo preponderante que estejam próximos do local de venda. Os desinfetantes, adesivos, ligaduras, pensos, bálsamos labiais, termómetros e testes de autodiagnóstico constituem exemplos de produtos que figuram nas gavetas antecedentes ao balcão de atendimento. A

arrumação dos diversos produtos apresentados ao utente é, igualmente, concretizada segundo as técnicas de *Merchandising*, mais objetivamente, tirando partido dos pontos quentes existentes onde se colocam os produtos com interesse em vender. Frequentemente, tive a possibilidade de organizar e dispor alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) na área de atendimento, sendo as campanhas promocionais, a publicitação nos meios de comunicação social e a sazonalidade, três fatores imperativos na escolha dos produtos a expor nos lineares e gôndolas. A título exemplificativo, na época de inverno, caracterizada por uma elevada incidência de gripes e constipações, as pastilhas para a garganta, antigripais e xaropes para o tratamento da tosse seca e/ou produtiva são comumente dispostos nos lineares localizados atrás dos balcões de atendimento.

A atribuição e realização desta tarefa com alguma autonomia repercutiu-se num aumento da minha confiança, traduzindo-se na realização espontânea de outras iniciativas semelhantes. Em acréscimo, proporcionou-me o contacto e familiarização com o *stock* da farmácia, adquirindo competências de organização e gestão dos recursos ali existentes.

#### **PF. 5.5. Controlo de Prazos de Validade e de Stocks**

Mensalmente, um membro da equipa técnica da farmácia encontra-se encarregue de proceder ao controlo dos prazos de validade dos produtos, recorrendo ao *software* Sifarma2000<sup>®</sup>, ferramenta essencial para o controlo deste parâmetro. O Sifarma2000<sup>®</sup> lista de forma automática e imediata os produtos com prazo de validade a expirar no período de tempo selecionado pelo utilizador. A partir desta listagem, realiza-se a verificação dos produtos nomeados, identificando e sinalizando devidamente os produtos com prazo de validade a expirar para que lhes seja conferida prioridade de venda. Produtos com prazo de validade expirado, ou que apresentem perspectiva de não serem vendidos ou utilizados em tempo útil até à data de expiração do seu prazo de validade, são devolvidos à distribuidora de origem. Ao longo do meu período de estágio, tive oportunidade de participar ativa e periodicamente no desempenho desta função.

A deteção de erros de *stock* é principalmente evidente durante a dispensa do produto. Pode também acontecer durante a receção de encomendas, a arrumação dos produtos e a realização das auditorias internas. As auditorias internas decorrem periodicamente e consistem em confrontar os *stocks* indicados pelo sistema informático, com os *stocks* reais de múltiplos produtos e medicamentos, escolhidos aleatoriamente. Logo após, é calculada uma estimativa da percentagem de erros de *stock* com base nos dados recolhidos.

Os *stocks* erróneos são devidamente notificados numa aplicação *web* concebida para esse propósito onde se discrimina: o Código Nacional do Produto (CNP) com *stock* errado, o número de unidades indicado no sistema informático e o número de unidades efetivamente existentes. Posteriormente, os erros são confirmados por um elemento da equipa técnica da farmácia, de forma a realizar-se a sua devida correção no Sifarma2000®.

### **PF. 5.6. Receituário e Faturação**

Desde logo, quando iniciei o meu período de estágio, foi-me dado a conhecer os três tipos de receita. A receita manual, a receita eletrónica materializada e a receita eletrónica não materializada designam estas três categorias. Posteriormente, no atendimento ao público, familiarizei-me com os decorrentes procedimentos de dispensa aliados a cada tipo de prescrição.

No término de cada mês, foram-me explicados os procedimentos referentes ao processamento do receituário e faturação, mais especificamente a organização das receitas por organismo e lote e o seu respetivo agrupamento com o verbete de identificação do lote, a emissão da Relação Resumo de Lotes e Fatura Mensal de Medicamentos. Todo o receituário correspondente ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e a sua documentação relativa são remetidos para o Centro de Conferência de Faturas situado na Maia, instituído da verificação, conferência e cálculo dos valores em dívida à farmácia pelo SNS. Atualmente, o processo descrito desenrola-se praticamente de forma automatizada e instantânea, sendo diminutas as receitas direcionadas ao SNS pelo meio convencional como resultante do escasso número de receitas manuais e receitas eletrónicas materializadas dispensadas. O receituário dos restantes organismos é remetido à Associação Nacional das Farmácias (ANF), que desempenha o papel de mediadora, reenviando seguidamente os receituários para as entidades participantes.

### **PF. 6. Protocolos com Instituições**

Os protocolos estabelecidos com lares de terceira idade constituem uma relação cooperante e abonadora para ambas as entidades em questão. A farmácia auxilia na gestão do receituário, bem como na identificação das embalagens dos medicamentos e respetiva posologia. Por outro lado, as vendas regulares associadas a estas instituições contribuem para a sustentabilidade da farmácia.

Examinando a atual conjuntura económica e reconhecendo a dificuldade de aquisição da medicação habitual por parte de alguns utentes carenciados, é necessário que as farmácias exerçam o seu papel cívico e social junto da população.

Evocando o seu lado social e privilegiando a atenção constante para com o utente, a Farmácia Alagoas apresenta, igualmente, acordos com algumas instituições particulares de solidariedade social (IPSS), proporcionando um acesso rápido aos medicamentos de que o utente mais carece. Nestes casos excecionais, o utente não acarreta os gastos inerentes à venda, sendo que este valor é comportado posteriormente pela instituição em causa.

Tive oportunidade de participar, durante o mês de maio transato, na campanha “Dê Troco a Quem Precisa” promovida pelo Programa abem. O Programa abem é o primeiro programa solidário promovido pela Associação Dignidade (IPSS). Para se associarem a esta iniciativa, os utentes tinham apenas de deixar o troco da sua venda ou outra quantia monetária que desejassem, quando realizavam as compras na sua farmácia habitual. Os fundos recolhidos revertiam inteiramente para o apoio direto dos doentes carenciados desta instituição.

### **PF. 7. Implementação do Kaizen**

O vocábulo *Kaizen*, com origem na língua japonesa, significa etimologicamente “melhoria contínua”, podendo ser adequado ao ambiente de trabalho, família ou vida pessoal [3]. No que à área farmacêutica consigna, o referido conceito relaciona-se com o aperfeiçoamento crescente e constante, visando potenciar a produtividade, o rendimento e os serviços prestados pela farmácia. Em acrescento ao mencionado, este processo contempla, igualmente, a eliminação de fatores anómalos, dispensáveis e ameaçadores do exponencial progresso da farmácia, aprimorando a gestão do tempo útil e dos recursos disponíveis.

Perspetivando a concretização dos objetivos propostos previamente, a equipa técnica, com participação dos estagiários da farmácia, realiza reuniões quinzenais no âmbito de dialogar, discutir e idealizar novas diretrizes e ideias a implementar, possuindo como foco fundamental o crescimento coletivo e a produtividade da farmácia. A Glintt encarrega-se da formação de indivíduos responsáveis pela apresentação, introdução e explicitação do conceito de *Kaizen* nas respetivas farmácias aderentes. Estas equipas auxiliam a farmácia no processo de adaptação, transmitindo e delegando as informações e tarefas fundamentais para a concretização das metas traçadas, através de formações aos múltiplos membros da equipa técnica com inclusão dos estagiários.



Pessoalmente, o facto da Farmácia Alagoas estar familiarizada há mais de 1 ano com o conceito de *Kaizen*, representou uma vantagem significativa para a minha formação, permitindo-me contactar com profissionais especializados no processo de melhoria contínua de serviços e que constituem um benefício notório e evidente na organização e funcionamento diário da farmácia. O elevado fluxo de utentes, a necessidade de escoamento de produtos sem rotatividade, os múltiplos serviços prestados, as atividades temáticas desenvolvidas em dias festivos e a dinâmica complexa inerente a uma farmácia desta dimensão, constituíram fatores determinantes na altura da adesão a este conceito e modo de trabalho. Apesar do tempo investido e do incremento no número de tarefas atribuídas a cada elemento da equipa, os benefícios ultrapassam indubitavelmente qualquer risco, compensando todo o esforço e dedicação dispensados.

Aquando o meu estágio, na primeira visita da equipa do *Kaizen*, destaco a formação sobre a importância de serem evitados os erros do *stock* e quais as medidas a ter em consideração para reduzir esses respetivos erros.

Naquele momento, a Farmácia Alagoas apresentava uma estimativa de 8% de erros de *stock*, o que poderia, por extrapolação, traduzir-se fisicamente em cerca de quinhentos produtos com *stock* errado. Em equipa e conjuntamente com os elementos do *Kaizen*, foi traçado um objetivo bem definido, acordando-se mutuamente reduzir a percentagem indicada para um valor que ronde os 4% de erros de *stock*. Consequentemente, foi exposto e explicitado um grupo de medidas que iriam possibilitar à farmácia alcançar a meta traçada, entre as quais: etiquetagem dos OTC pelo mesmo profissional que realizou a receção da encomenda em questão; redobrada atenção no momento da arrumação dos produtos nas gavetas; evitar encher as gavetas de arrumação em demasia; diferenciar os locais de arrumação de embalagens grandes e pequenas com recurso a autocolantes de cores garridas; cuidado na verificação de todos os produtos dispensados no momento da venda e associação dos produtos do *stock* ao seu respetivo código alternativo, sempre que aplicável.

Nas visitas subsequentes, foram abordados múltiplos temas, nomeadamente: dinâmicas a abordar para agilização do preenchimento da ficha correspondente aos manipulados; distribuição equitativa de tarefas entre os membros da equipa; elaboração de tabelas de síntese das promoções vigentes na farmácia, com delineamento dos objetivos a atingir; anotação esquemática dos pontos rebatidos no Cartão Saúde, por cada membro da equipa, (semanalmente); parametrização de gavetas, prateleiras e do interior do frigorífico e aconselhamento para uma arrumação mais correta e utilitária.

Em suma, considero que o contacto com a equipa do *Kaizen* enriqueceu o meu período de estágio, proporcionando-me conhecimentos únicos na área da organização e gestão de recursos humanos e apresentando-me uma filosofia de vida aplicável não só à dinâmica em farmácia, mas transversal a qualquer situação do nosso dia-a-dia.

### **PF. 8. Existência de *Cashlogy***

O *Cashlogy* possibilita a obtenção automática e praticamente instantânea do troco no momento da venda, potenciando a rapidez do atendimento, eliminando o possível erro humano cometido e, por consequência, restringindo a existência de erros de caixa ao máximo, bem como o tempo necessário para os detetar e corrigir. Em períodos de elevado fluxo de utentes, a necessidade de reduzir o tempo de espera o máximo possível resulta numa maior dificuldade de cálculo do valor do troco, sendo que é nestes casos que o *Cashlogy* desempenha o seu papel principal.

Para além de constituir um meio vantajoso para a farmácia, a nível pessoal, o *Cashlogy* constituiu um aspeto positivo ao longo do meu estágio, permitindo-me o foco total no ato da dispensa do medicamento e reduzindo a preocupação inerente ao cálculo do troco.

## **F. Fraquezas**

### **F. I. Associação do Princípio Ativo à Marca Comercial**

Durante a realização do meu estágio, um dos maiores obstáculos com que me deparei foi a associação entre o princípio ativo e respeitantes marcas comerciais.

Uma vez que a prescrição médica, por imposição legal, é redigida por Denominação Comum Internacional (DCI), é conferido, ao utente, opção de escolha entre o medicamento de marca comercial e o respetivo(s) medicamento(s) genérico(s). Quando a opção do utente recaía sobre o medicamento de marca, ocasionalmente, surgiam-me dúvidas na identificação do medicamento dentro do rol de medicamentos disponíveis no mercado e que se encontravam em concordância com a prescrição em causa. No caso das receitas eletrónicas materializadas, torna-se inevitável digitar e inserir o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) de forma a reconhecer o medicamento pretendido.

Em consonância com o anteriormente descrito, considero que a arrumação dos medicamentos por DCI ou por grupo farmacoterapêutico, teria minorado esta dificuldade.

## **F. 2. Reduzida Preparação de Medicamentos Manipulados**

A Farmácia Alagoas encontra-se equipada com um laboratório funcional e apropriadamente provido com material devidamente higienizado, calibrado e padronizado para a preparação de medicamentos manipulados.

No decorrer do meu estágio, tive unicamente a possibilidade de proceder à preparação de duas pomadas de vaselina salicilada a 2% e 10%, respetivamente, e à reconstituição de suspensões de antibióticos. Na preparação dos medicamentos manipulados indicados previamente, atentei às indicações da prescrição médica e às instruções que constituem parte integrante na Farmacopeia Portuguesa. Seguidamente, efetuei a correta rotulagem e preenchimento dos diversos campos constantes na Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados (Anexo II).

A preparação de medicamentos manipulados proporcionou-me conhecer e compreender a legislação que regulamenta e rege a sua preparação. Particularmente, enuncio a Portaria n.º 594/2004, de 2 junho que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e em farmácia hospitalar [4], a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho que estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem [5] e o Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro que estabelece as condições de comparticipação dos medicamentos manipulados [6]. Por fim, a fórmula de cálculo do preço dos manipulados compreende uma parcela referente ao fator F, cujo valor é comunicado atempadamente às farmácias por meio de circular própria (Anexo III). O fator F é alvo de atualização pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), anualmente, mediante a proporção do crescimento do Índice de Preços ao Consumidor (IPC) no ano anterior àquele a que se respeita [5, 7].

Todavia, devido ao diminuto número de prescrições que requisitam a preparação de medicamentos manipulados e de forma a contribuir para uma economia de tempo, recursos humanos e recursos materiais, a Farmácia Alagoas encomenda uma parte significativa, dos medicamentos manipulados dispensados, a farmácias que se dedicam especificamente à manipulação, preparação e envio destes medicamentos. Existem utentes habituais e fidelizados à farmácia, mais particularmente pais de bebés ou crianças muito jovens, que requerem medicamentos manipulados específicos e fundamentais para a sua terapêutica, sendo efetuadas encomendas regulares dos mesmos.

No entanto, a reduzida preparação de medicamentos manipulados ao longo do meu estágio não me proporcionou uma aplicação prática ativa dos conhecimentos teóricos conquistados e a consolidação das técnicas adquiridas, nomeadamente, ao longo da unidade curricular de Farmácia Galénica, sendo identificada, por conseguinte, como um ponto negativo do meu estágio.

### **III. E. Análise SWOT Externa**

#### **O. Oportunidades**

##### **O. 1. Dinamização da Farmácia**

A Farmácia Alagoas possibilita aos estagiários a participação em atividades dinamizadoras da farmácia e do seu espaço, delegando funções de *design* e elaboração de folhetos promocionais e cartazes publicitários. Por conseguinte, participei e cooperei ativamente com ideias para o desenvolvimento de campanhas, promoções e temáticas alusivas a celebrações específicas, sendo exemplos o dia dos Namorados, o dia do Pai ou ainda o dia da Mãe. Mais vincadamente, colaborei no concebimento de campanhas lançadas pela própria farmácia, antevendo vender produtos não sujeitos a receita médica sem rotação de *stock* e/ou com prazo de validade curto.

Rematando, foi-me dada a oportunidade de dinamizar a farmácia em inúmeras áreas, inclusivamente a nível do espaço físico. A este nível, considero que desenrolei um papel diligente juntamente com a equipa, nomeadamente na montagem, estruturação de expositores e disposição do espaço de atendimento ao público. Oportunamente, procedia à rotação de produtos sazonais, de produtos em promoção ou incluídos em campanhas publicitárias.

##### **O. 2. Formações**

O profissional farmacêutico deve estar ciente que o processo de aprendizagem não termina no momento em que conclui a sua formação académica. Por outro lado, é algo permanente e fundamental para um exercício do ato farmacêutico responsável e alicerçado em conhecimentos teórico-práticos atualizados e fundamentados. Na verdade, a presença de um público alvo cada vez mais exigente, informado e diversificado reforçam e reafirmam esta necessidade. Desde cedo, a equipa da Farmácia Alagoas me consciencializou desta realidade e incentivou o enriquecimento da minha vertente profissional e pessoal com a presença e

participação em diversas ações de formação afetas a múltiplos temas e áreas, onde tive a oportunidade de reencontrar colegas de curso, conhecer e trocar impressões com outros futuros colegas e com profissionais das mais distintas áreas.

Saliento, excecionalmente, as formações atendidas das marcas Uriage, Eucerin e Lierac, marcas líder e distintivas na área da cosmética e cuidados do corpo. As formações mencionadas foram especialmente proveitosas para conhecer e explorar ao detalhe a gama de produtos comercializados, os seus ingredientes essenciais e, mais importante, o tipo de público a que cada produto se dirige.

No campo dos MSRM, tive a possibilidade de frequentar uma formação, promovida pela Academia LEO Pharma, que visava a apresentação do produto Enstilar<sup>®</sup>. Na extensa área dos MNSRM, expandi conhecimentos relativamente a toda a gama de suplementos alimentares Bioactivo. Não posso deixar de mencionar todas as formações, que tiveram lugar na Farmácia Alagoas, e que vieram colmatar várias lacunas do meu conhecimento relativo à vasta gama de produtos figurantes e lançados, sucessivamente, para o mercado farmacêutico.

Por fim, relembro, especialmente, uma formação desenvolvida pela distribuidora Cooprofar, afeta a um tema bastante atual “Rastreio de Infecções Virais na Farmácia Comunitária” e, por último, uma formação intitulada “Protocolos de Aconselhamento: Casos Práticos de Veterinária”, que me proporcionou expandir horizontes neste campo de atuação.

### **O. 3. MNSRM-EF: Uma Oportunidade para a Intervenção Farmacêutica**

A introdução da categoria de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) traduziu-se num novo paradigma no âmbito da dispensa de medicamentos. Esta nova classificação pressupõe uma dispensa com particular e única intervenção do farmacêutico e a aplicação de protocolos que estabelecem as condições em que os medicamentos podem ser dispensados e utilizados.

Os MNSRM-EF representam, assim, uma oportunidade diferenciadora para as farmácias e respetivas equipas, que vêem reforçada a sua intervenção junto dos utentes, o que se traduz num aumento da segurança e da eficiência na utilização dos medicamentos pela população.

O tratamento de situações de saúde menos graves e autolimitadas no tempo com recurso a MNSRM e MNSRM-EF é um serviço fundamental que a farmácia e os farmacêuticos devem prestar à população, e que permite assegurar a utilização racional destes medicamentos, a otimização de recursos e a obtenção de ganhos em saúde, remetendo para uma consulta médica os casos mais graves e/ou dúbios.

Por sua vez, é competência do INFARMED a aprovação e publicação regular e periódica da lista atual de todas as DCI consideradas e comercializadas enquanto MNSRM-EF até ao momento, bem como as respetivas indicações terapêuticas, protocolos de dispensa e marcas comerciais disponíveis na farmácia.

Como suporte à intervenção do farmacêutico, é disponibilizado um conjunto de informações atualizado para cada MNSRM/MNSRM-EF, as atualizações relativas ao reforço da sua segurança e ao aconselhamento na dispensa, constantes, sob formato físico e/ou digital, nas circulares redigidas e endereçadas pela ANF à farmácia.

Enquanto estagiário, tive ainda a oportunidade de beneficiar e usufruir da elaboração e análise de fluxogramas de indicação farmacêutica, em várias áreas terapêuticas que possuem enquadramento nesta classificação, nomeadamente fluxogramas de indicação farmacêutica referentes a temas como conjuntivite alérgica, constipação, contraceção oral de emergência, dismenorrea, febre ou queimaduras solares. Como tal, a utilidade deste tipo de esquemas e tabelas de aconselhamento é inequívoca e relevante no respeitante às questões a formular ao utente e às medidas a adotar consoante o caso considerado, inclusive a necessidade de remeter o utente para o médico ou não.

#### **O. 4. Contacto com o Novo Módulo de Atendimento Sifarma**

Enquanto sócia da ANF, a Farmácia Alagoas tira partido do sistema informático desenvolvido pela empresa Glintt, o Sifarma2000<sup>®</sup>. Essencial para um atendimento dinâmico, fluido e abrangente, este *software*, para além de intuitivo e prático, integra múltiplas funcionalidades, ultimando corresponder às necessidades dos profissionais farmacêuticos. No respeitante à vertente de gestão farmacêutica, o Sifarma2000<sup>®</sup> tornou-se um auxiliar fundamental durante o atendimento ao público, possibilitando acesso a um conjunto de informação atualizada respeitante à composição qualitativa e quantitativa, indicações posológicas, contraindicações, reações adversas e potenciais interações de um medicamento particularizado. Todavia, o registo do historial de vendas associado à ficha do utente, com consulta da terapêutica habitual e produtos dispensados até à atualidade, constitui a vantagem absolutamente indispensável do Sifarma2000<sup>®</sup>, em praticamente qualquer venda. Através desta funcionalidade, o profissional de saúde pode inteirar-se, não só, dos laboratórios e medicamentos realizados, mas também dos produtos adquiridos no passado. Assim, é possível reduzir ao máximo o tempo de dispensa do medicamento, uma vez que a procura do mesmo deixa de basear-se apenas em características como a cor da embalagem ou do comprimido,

bem como nos elementos constituintes do *design* exterior. Por conseguinte, este programa traduziu-se num apoio singular para o fornecimento de informações indispensáveis ao uso racional do medicamento e para a resposta a interrogações colocadas pelos utentes, manifestando com especial enfoque a sua importância nos primeiros atendimentos onde a insegurança e nervosismo são sempre fatores presentes.

A partir do dia 1 de janeiro de 2019, será implementado o Novo Módulo de Atendimento Sifarma, introduzido nas farmácias pela Glintt, em detrimento do atual sistema informático Sifarma2000<sup>®</sup>, que ficará totalmente inoperacional na data mencionada. Uma vez que ainda é um projeto piloto, a Glintt propôs e possibilitou a algumas farmácias realizarem um período de transição gradual, adaptando-se progressivamente a todas as novas funcionalidades e particularidades do sistema informático. Neste período de transição, as farmácias podem usufruir inclusivamente da vantagem de trabalhar em simultâneo com ambos os sistemas informáticos e de transmitirem à empresa quais as principais desvantagens, erros e incorreções que necessitam de ser alvo de correção e colmatação.

O fato de ter contactado com o Novo Módulo de Atendimento Sifarma proporcionou-me identificar claras melhorias e evoluções em relação ao Sifarma2000<sup>®</sup>. Este sistema informático inovador permite ao utilizador separar os produtos dispensados em função do seu IVA e associar utentes distintos a determinados produtos somente numa única venda, aliando todas estas novas funcionalidades a um *design* gráfico apelativo e inovador. O rebate de produtos figurantes no catálogo do Cartão Saúde é efetuado de um modo muito mais simples, rápido e intuitivo.

Analisando o lado oposto do prisma, pelo fato de constituir um sistema em desenvolvimento, o Novo Módulo de Atendimento apresenta determinadas funcionalidades inativas ou pouco otimizadas. Nesta área, destaco a impossibilidade de consultar o histórico passado de vendas do utente (não há portabilidade de dados entre este programa e o Sifarma2000<sup>®</sup>). Nomeio, igualmente, a incapacidade de concluir a venda e proceder ao pagamento em numerário no novo programa, uma vez que este sistema informático não funciona integrado com a caixa automática *Cashlogy*. Por fim, realço a inaptidão do novo sistema para efetuar o rebate dos Vales Saúde nos respetivos produtos que visam (vales presentes na Revista Saúde, atualizados mensalmente e que representam um desconto considerável em determinados produtos).

Apesar destes inconvenientes e desajustes, esta experiência conferiu-me uma vantagem significativa para o meu futuro profissional, permitindo-me, em conjunto com toda a equipa

técnica, contactar com um sistema informático que constituirá o futuro *software* na maioria das farmácias comunitárias.

## **A. Ameaças**

### **A. 1. Locais de Venda de MNSRM**

A perda da exclusividade e do monopólio farmacêutico na venda de MNSRM, com a sua imediata liberalização nos hipermercados e centros comerciais, assumiu-se enquanto um fator antagónico para a estabilidade e viabilidade económica das farmácias comunitárias.

Estando agregadas a conhecidas e frequentadas superfícies comerciais, que efetuam largos volumes de compras a nível nacional, as parafarmácias possuem pleno usufruto de descontos massivos na obtenção dos produtos aos fornecedores. Como tal, este seu posicionamento possibilita a instituição de preços inferiores nos produtos de venda ao público.

A impossibilidade de estabelecer preços similares aos preços praticados pelas parafarmácias conduz a uma diminuição abrupta do número de clientes que, múltiplas vezes, apenas se dirigem à farmácia em busca de aconselhamento personalizado, adquirindo posteriormente os produtos nestes estabelecimentos.

### **A. 2. Automedicação**

Toda a problemática da desvalorização do medicamento favorece o seu consumo inconsequente e irrefletido por parte do utente, elevando-se como um obstáculo ao seu uso consciente e racional.

Ao longo do meu estágio, constatei que várias foram as situações na farmácia, em que os utentes requeriam insistentemente a dispensa de MSR, sem terem em sua posse uma prescrição médica. A argumentação exposta recaía sobre o fato da medicação ser crónica e que a marcação de uma consulta médica acarretava maior encargo monetário do que a aquisição do próprio medicamento no seu valor total.

Por outro lado, alguns utentes tentavam adquirir MSR para solucionar um sintoma ou uma doença sem a devida avaliação por parte do médico. Cabe ao farmacêutico avaliar a situação e, no caso de não existir nenhuma opção terapêutica viável que se possa dispensar, encaminhar o utente para o médico.



Torna-se pouco claro, para alguns utentes, entender que não nos é lícito dispensar os medicamentos sem apresentação da respetiva receita médica, sob consequência de constituir um risco sério para a sua saúde, se utilizados sem vigilância médica.

Mesmo no que toca aos MNSRM, deparei-me inúmeras vezes com o pedido de produtos/medicamentos que não iam ao encontro das necessidades do utente. Mediante uma série de perguntas com foco na sintomatologia do utente, foi-me possível fazer uma avaliação da gravidade da situação e, então, dispensar a melhor opção terapêutica para o mesmo. Nalguns casos, constatei que o tratamento médico seria o mais indicado.

É nestas situações que o farmacêutico desempenha o seu papel fulcral num aconselhamento específico, fundamentado e diferenciador.

### **A. 3. Constantes Atualizações de Preços**

As mudanças de preço dos medicamentos e a alteração do valor da comparticipação praticado pelo SNS são muito frequentes, registando-se com maior incidência em períodos de 3 em 3 meses, ou seja, quando são efetivadas as devidas atualizações nos valores de comparticipação. As variações nos preços instituídos podem ser menos notórias ou mais acentuadas. Em caráter exemplificativo, denota-se uma diminuição no valor da comparticipação do medicamento de marca, coincidente com a queda da sua patente e imediato lançamento do genérico equivalente. Resultante desta inconstância de preços preconizados, surte alguma desconfiança e apreensão por parte dos utentes que, inúmeras vezes, consideram que a elevação no custo dos produtos está diretamente relacionada e dependente da farmácia a que se dirigem habitualmente.

A modificação permanente de preços entra igualmente em conflito com a menção dos preços dos medicamentos nas respetivas prescrições. O valor mencionado na prescrição médica fundamenta-se no cálculo da média dos preços dos cinco medicamentos mais baratos, dentro do respetivo grupo homogéneo, naquele preciso instante. Atentando à hipótese da terapêutica habitual do utente já não contemplar um medicamento do grupo mencionado, inevitavelmente, os custos monetários acarretados serão superiores. Como tal, subjacente a estas inúmeras alterações, o preço constante na receita na data da prescrição pode já não coincidir com o seu custo real na data da dispensa. Esta constatação é particularmente alvo de destaque e enfoque nas prescrições com prazo de validade de seis meses. Rematando esta perspetiva, deparei que a informação relativa ao preço do medicamento, transcrito na

receita médica, leva a múltiplas dúvidas e equívocos, constituindo incontestavelmente um fator de suspeita e descrédito por parte dos utentes.

Ainda que pontuais e escassas, estas situações despoletam falta de confiança do utente em relação ao profissional de saúde. Na mesma linha de raciocínio, a falta de confiança complica o diálogo estabelecido, introduzindo obstáculos e criando distanciamento com o utente. Por conseguinte, estes percalços podem culminar em algo profundamente prejudicial e nocivo para a relação utente-farmacêutico.

#### **A. 4. Medicamentos Esgotados**

Frequentemente, os medicamentos pretendidos pelos utentes encontravam-se rateados (com reduzida quantidade disponível nos laboratórios responsáveis pela sua comercialização) ou até mesmo esgotados. Os medicamentos esgotados representam um inconveniente grave para a farmácia e perigoso para o utente.

Ocasionalmente, a urgência do medicamento por parte do utente era imperativa e da máxima necessidade, uma vez que pontualmente se tratava de medicação de toma crónica, inerente a patologias de considerável gravidade, na qual o utente possuía já escassas unidades. Como coadjuvante a este fator, era comum o utente não apresentar outras opções terapêuticas viáveis e seguras em relação ao medicamento requerido. Deste modo, tentei arranjar o medicamento em todos os fornecedores e, igualmente, noutras farmácias. Caso não fosse possível a aquisição do produto, tentava perceber o que se passava junto do próprio laboratório.

Mediante a regular apreensão por parte dos utentes e a falta de resposta por parte da farmácia, impunha-se a inevitabilidade de remeter o doente ao médico prescritor de forma a que este pudesse instituir uma terapêutica alternativa, momentaneamente exequível e equivalente à inicialmente declarada.

#### **A. 5. Erros de Stock**

Encontramo-nos perante um designado erro de *stock*, quando o sistema informático indica um número de unidades em *stock*, diferente daquele que realmente existe. A situação assume particular gravidade quando o número de unidades em *stock* físico é inferior ao constante no sistema informático. Quando isto acontece, estes erros impossibilitam o normal funcionamento e impedem uma prestação de serviços adequada, constituindo, igualmente, uma adversidade lamentável para o próprio utente. Isto pode ser crítico quando existe urgência na

aquisição do medicamento e o utente acaba por abandonar a farmácia sem o produto pretendido ou sem uma solução viável em tempo útil.

Por outro lado, quando um *stock* errado implica uma nova deslocação à farmácia, para aquisição do produto, acarreta sempre descontentamento por parte do utente.

Uma vez que a farmácia apresenta um *stock* de produtos baseado e fundamentado no seu histórico de compras e de vendas, os erros de *stock* constituem uma problemática proporcionalmente superior nos produtos de *stock* inferior.

Em suma, a disponibilidade e aquisição rápida dos produtos é uma condicionante fundamental na fidelização do utente a determinada farmácia. Visando contornar este inconveniente, momentânea e ocasionalmente, procede-se à alteração do valor de *stock* mínimo e máximo delineados no sistema informático, de forma a que o produto em falta seja devidamente requisitado às distribuidoras farmacêuticas, aquando a realização e gestão das encomendas diárias.

## **A. 6. Receita Manual**

No que diz respeito à receita manual, esta diferencia-se das restantes prescrições médicas pelo seu procedimento de dispensa, na medida em que supõe uma interpretação da receita. Ao deparar-me com uma receita manual, deve atender-se a múltiplos elementos para que a receita seja válida, entre os quais: identificação do utente, da entidade responsável, do número de beneficiário e do regime de comparticipação; sinalização da devida exceção que justifica o preenchimento da receita manual; número de unidades prescritas; presença da assinatura e vinheta do médico prescriptor; ausência de rasura(s) ou de rúbrica(s) próxima(s) da(s) rasura(s) e da data de validade (trinta dias). A dispensa só se encontra devidamente concluída quando, no verso da receita considerada, consta a impressão da lista dos medicamentos dispensados, a assinatura do utente e a assinatura do profissional de saúde que concluiu a venda, assim como respetivo carimbo e data.

Concluída a venda, este tipo de receituário é sujeito a uma segunda verificação, de modo a evitar o envio de receituário com erros. A deteção de erros ou omissões, aquando da conferência do receituário, acarreta prejuízos em termos monetários para a farmácia como resultado do não reembolso do valor de comparticipação pelas entidades envolvidas.

Apesar de cada vez mais diminutas e escassas, as receitas manuais constituem ainda uma realidade no rol de prescrições médicas dispensadas diariamente, em farmácia comunitária. Este tipo de prescrição está predisposta à presença de erros e enganos por parte do médico

prescritor e pode ser alvo de interpretação incorreta por parte do profissional de saúde. Assim, a receita manual não representa apenas perdas para a farmácia, mas igualmente um risco para o utente.

## **IV. Casos Clínicos**

### **IV. A. Caso Clínico: Cessação Tabágica**

Caso Exposto: Um indivíduo do sexo masculino dirige-se à farmácia, solicitando ajuda diferenciada para deixar de fumar. Alega que já foram múltiplas as tentativas espontâneas de abandonar os seus hábitos tabágicos, sendo que o processo de cessação tabágica foi sempre empreendido totalmente por iniciativa própria e desassociado de qualquer tipo de acompanhamento terapêutico e/ou farmacológico. Contudo, as iniciativas intentadas, ainda que seguidas de motivação e empenho, assumiram-se como frustradas, reincidindo, novamente, nos hábitos tabágicos instituídos no passado. Os alertas constantes da sua médica de família referentes aos malefícios do tabaco e, mais recentemente, o fato de apresentar níveis de colesterol total significativamente mais elevados, quando comparados com as últimas análises clínicas, assumiram-se enquanto fatores determinantes para motivar mais uma tentativa de cessação tabágica. O indivíduo já ouvira falar de pastilhas mastigáveis e pensos transdérmicos à base de nicotina direcionados para o propósito em questão, mas desconhece qual a melhor opção a selecionar, qual a posologia indicada para a sua situação específica e que outras medidas não farmacológicas adotar, procurando aconselhamento farmacêutico nesse sentido.

Abordagem Realizada: Antes de mais, apoio o utente por iniciar mais uma tentativa em cessar os seus hábitos tabágicos, enfatizando que, a sua força de vontade constituirá a atitude decisiva ao longo de todo o processo de cessação tabágica.

Seguidamente, questiono o utente relativamente aos seus hábitos tabágicos, nomeadamente, a quantidade de cigarros fumados por dia. Dependendo desta variável, a dose instituída será distinta. O senhor referiu que fumava cerca de meio maço por dia (aproximadamente 10 cigarros), sendo que, em picos de maior stress e ansiedade, pode atingir facilmente os 20 cigarros diários. Em consonância com a informação fornecida, apresentei duas alternativas viáveis ao utente, aconselhando as gomas para mascar ou os comprimidos para chupar de nicotina numa dosagem inferior (2 mg) já que este se tratava de um fumador moderado (menos de 10 cigarros por dia).

Aconselhei as gomas para mascar ou os comprimidos para chupar, em detrimento dos sistemas transdérmicos, por forma a facilitar a adaptação do utente a esta nova etapa. Fumar não é só um vício, é uma prática que obedece a um determinado padrão (tipicamente, existem várias ocasiões ao longo do dia em que as pessoas fumam, nomeadamente, após as refeições, nas pausas do trabalho ou nos períodos de stress mais intenso). De modo a que a cessação tabágica não implique uma quebra nos hábitos implementados ao longos dos anos, as gomas/comprimidos apresentam-se como a alternativa que possibilita manter a rotina já instituída.

Selecionada a melhor opção terapêutica, é importante mencionar a síndrome de abstinência e a sintomatologia característica que o acompanha. Xerostomia, aumento dos níveis de ansiedade e nervosismo, alterações e perturbações no ciclo do sono, obstipação, cefaleias, aumento do apetite e aumento do peso corporal são alguns dos sintomas que descrevem a síndrome de abstinência, sendo que a intensidade dos sintomas oscila consoante a intensidade da dependência, a idade ou ainda a predisposição genética. Nesta linha de pensamento, é indispensável enunciar algumas medidas não farmacológicas que visem evitar, controlar e atenuar a sintomatologia subjacente. É aconselhável recomendar o aumento da ingestão de líquidos, preferencialmente de água, infusões e sumos naturais, de forma a precaver a sensação de boca seca, eventual obstipação e aumento do apetite.

Em complemento desta orientação e antecipando um ligeiro aumento no peso corporal, sublinhei a importância de adotar ou reforçar as medidas inerentes a um estilo de vida saudável, tais como alterações nos hábitos alimentares e prática de exercício físico. A definição de um plano alimentar adequado, contemplando um aumento da ingestão de alimentos ricos em fibras, assim como a prática de exercício físico adaptada a cada indivíduo, previnem e combatem a obstipação, a ansiedade generalizada e o acréscimo de peso, ocasionado por um aumento do apetite (resultante da maior perceção do sabor dos alimentos).

Caso o utente verifique alterações no padrão de sono e/ou caso sinta dificuldade na normalização dos níveis de ansiedade, existem alternativas terapêuticas não sujeitas a receita médica, que contribuem para o sucesso do processo. Neste âmbito, salientei, mais especificamente, produtos à base de raiz de Valeriana (*Valeriana officinalis*), extrato de flores de Papoila da Califórnia (*Eschscholzia californica*) ou melatonina.

A título conclusivo, é fundamental consciencializar o utente que o processo de cessação tabágica não ocorre de uma forma instantânea e imediata, desenrolando-se durante um período de tempo substancial, pautado por alguns momentos de desânimo e esmorecimento.

Momentos tais que, devem ser contornados ao constatar todas as pequenas vitórias alcançadas até ao momento e relembrando os benefícios ganhos para a saúde não só do doente, como também para a saúde daqueles que o rodeiam.

#### **IV. B. Caso Clínico: Adolescente com Diarreia**

Caso Exposto: Uma senhora deslocou-se à farmácia, afirmando que o seu filho de 15 anos se encontra com diarreia e que este quadro clínico se encontra instalado há cerca de dois dias, sem alterações significativas. Derivado à persistência das dejeções diarreicas, procura uma solução para resolver esta situação com a máxima rapidez, uma vez que o filho manifesta desconforto abdominal, algum constrangimento e necessidade de uma solução eficaz por se encontrar numa fase de testes.

Abordagem Realizada: Iniciei a avaliação do caso, colocando um conjunto de questões que me guiaram na seleção das opções farmacológicas mais adequadas.

Neste sentido, inquiri a senhora se o filho tinha apresentado algum episódio de febre ao qual me respondeu negativamente, acrescentando igualmente que este nunca tinha tido episódios de vómitos. Seguidamente, perguntei se era perceptível a presença de sangue nas fezes e se o filho se queixava de alguma dor abdominal. A resposta foi negativa novamente. Por fim, questionei ainda se o jovem tinha ingerido algum tipo de comida distinta do habitual, se era possível relacionar a diarreia com alguma ocasião pontual decorrida e se mais algum membro da família apresentava uma sintomatologia semelhante. Em resposta às questões formuladas, a senhora informou-me que o filho era o único membro da família que apresentava aqueles sintomas e que não identificava nenhum evento particular que pudesse remeter para a causa dos mesmos. Por fim, concluiu o seu discurso, afirmando que o seu filho não sofria de nenhuma patologia e que não se encontrava a efetuar a toma de qualquer medicação, permitindo-me eliminar a possibilidade da diarreia estar subjacente à toma de um fármaco específico.

Reunindo e integrando as informações veiculadas, optei por dispensar uma solução para correção e reposição de fluidos e electrólitos, mais propriamente o Dioralyte<sup>®</sup>, frisando que deveria ser administrada lentamente em períodos espaçados no tempo. Em acrescento, dispensei associado Imodium Rapid<sup>®</sup> (loperamida) [8]. O Imodium Rapid<sup>®</sup> apresenta-se como a melhor opção terapêutica, já que proporciona um alívio rápido e imediato das dejeções diarreicas associado a um processo de toma facilitado (surge sob a formulação de um

comprimido orodispersível) [8]. Por sua vez, na ausência de outra sintomatologia de base, assume-se como a alternativa terapêutica ideal.

Na vertente das medidas não farmacológicas vocacionadas para esta situação, reforcei que era primordial a ingestão de líquidos, preferencialmente água ou infusões, para reposição de fluidos e electrólitos. Alertei que deveria ser evitada a administração de leite e produtos lácteos até 24 horas após o desaparecimento dos sintomas e que a ingestão de leite deveria ser recomeçada lenta e progressivamente. No respeitante aos cuidados alimentares, referi ainda que deveria ser privilegiada a ingestão de carnes magras grelhadas ou cozidas, evitando leguminosas e vegetais de difícil digestão (folha verde escura), ou ainda, comida rica em gorduras e excessivamente condimentada.

Rematei a minha intervenção, comunicando à utente que se o filho não evidenciasse melhoras no prazo de três dias ou se verificasse alterações no quadro clínico, designadamente episódios febris, com agravamento e/ou persistência dos sintomas, deveria recorrer a aconselhamento médico.

#### **IV. C. Caso Clínico: Senhora com Tosse**

Caso Exposto: Uma senhora de idade dirige-se à farmácia, queixando-se de uma tosse persistente há já alguns dias. Inclusivamente, refere que a tosse é particularmente intensa durante a noite e que esta a impossibilita de ter um sono tranquilo e recuperador. A utente acrescenta ainda que sente que tem expetoração, retida ao nível da garganta, e que sente dificuldade em a eliminar. Neste sentido, procura uma solução terapêutica eficaz, que não lhe provoque mais tosse do que aquela que já têm, uma vez que já se encontra muito cansada devido às noites mal dormidas.

Abordagem Realizada: Perante esta situação, torna-se fundamental questionar a senhora sobre a existência de alguma patologia do foro respiratório, nomeadamente, asma ou bronquite, ao qual a resposta foi negativa. Logo após, perguntei se a utente era diabética, sendo que esta me disse que não. Não havendo dúvidas quanto ao tipo de tosse, inquiri a utente sobre a preferência em relação ao tipo de formulação. Uma vez que já havia experimentado umas pastilhas para o mesmo tipo de tosse, que se demonstraram insuficientes no alívio da mesma, preferia nesta altura optar por um xarope.

Dentro da gama de xaropes válida nesta situação, optei pelo xarope Grintuss Adult<sup>®</sup>. Este xarope que possui na sua composição mel e complexos moleculares de Grindélia, Tanchagem (*Plantago major*) e Helicriso (*Helichrysum italicum*). Estes componentes modulam a tosse sem

suprimi-la, promovem uma hidratação do muco, favorecem a sua eliminação, apresentam uma ação lubrificante ao nível da faringe e ainda protegem a mucosa do contato com agente irritantes.

Esta opção permite acabar com a expetoração acumulada e, simultaneamente, consegue acalmar a tosse, o que vai ao encontro das necessidades da utente. Independentemente de outras patologias não referidas ou de outra medicação que a utente possa realizar, esta opção terapêutica é perfeitamente segura, visto tratar-se de um dispositivo médico (o seu efeito no corpo humano não é alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos).

Em relação às medidas não farmacológicas, é muito importante a ingestão de líquidos (de modo a fluidificar as secreções), a elevação da cabeceira da cama (de modo a facilitar a respiração) e a permanência da garganta lubrificada (de modo a acalmar a tosse).

## **V. Considerações Finais**

Em carácter sintético, podemos afirmar, efetivamente, que o profissional farmacêutico compõe um elo exclusivo de ligação entre o doente e o medicamento no ato da cedência. No seguimento desta vertente, concretizamos, portanto, que o profissional farmacêutico está incumbido de exercer este direito e dever perante a sociedade.

Tomando como mote os parágrafos prévios, o estágio decorrido na Farmácia Alagoas, para além de ter constituído uma etapa decisiva e preponderante no culminar do meu percurso curricular, representou um período de instrução e aprendizagem por excelência para o meu exercício profissional, bem como para o meu crescimento pessoal. A título retrospectivo, realço as inúmeras aprendizagens ministradas e consolidadas, a inestimável experiência conquistada no atendimento, a perceção da dinâmica interna da farmácia e o contacto com o mais vasto conjunto de medicamentos e produtos de saúde, concebidos e elaborados com um propósito especificamente definido e um modo de utilização manifestamente delineado.

Presentemente, após a conclusão do estágio curricular, formulo uma visão mais definida, personalizada e fundamentada do atual panorama profissional, projetando de um modo mais concreto e consistente o meu posicionamento no contexto da Farmácia Comunitária. Vinculado a esta constatação, compreendo mais notória e pessoalmente o lugar do farmacêutico na sociedade, que tem honrosamente merecido o crescente reconhecimento e mérito por parte dos cidadãos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SERAFIM, A. – **A Análise SWOT – Como encontrar a solução certa**. Porto: Portal Gestão, 2013. [Acedido a 8 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.portal-gestao.com/artigos/6971-a-an%C3%AAlise-swot-%E2%80%93-como-encontrar-a-solu%C3%A7%C3%A3o-certa.html>.
2. MOURA, J.P. – **Definição de análise SWOT**. Matosinhos: Economias, 2017. [Acedido a 9 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>
3. **A Nossa Missão....** Amadora: KAIZEN Institute Portugal, Lisboa. [Acedido a 18 de abril de 2018]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/home.html>.
4. Ministério da Saúde – **Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho**. Diário da República n.º 129 – Série I-B (2004) 3441-3445.
5. Ministério da Economia e da Saúde – **Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho**. Diário da República n.º 153 – Série I-B (2004) 4016-4017.
6. Ministério da Saúde – **Despacho n.º 18694/2010 de 16 de dezembro**. Diário da República n.º 242 – Série 2 (2010) 61028-61029.
7. ANF, Associação Nacional das Farmácias – **Circular Informativa n.º 088/2018**. ANF, Associação Nacional das Farmácias. 2018.
8. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – **Folheto informativo: Imodium Rapid 2 mg comprimido orodispersível**. Lisboa: INFARMED, I.P., 2016. [Acedido a 5 de junho de 2018]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4444&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=fi)

# **Anexos**

## ANEXO I

Tabela “Produtos de Emagrecimento: Principais Constituintes e Aplicações”

| Constituintes               | Mecanismo de Ação  | Aplicações/Usos  |
|-----------------------------|--|--|
| Taráxaco (Dente de Leão)    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diurético/Depurativo</li> </ul> <p>Estimula o funcionamento renal por aumento da diurese e reposição do potássio, sendo, portanto, indicado na retenção de líquidos.</p> <p>Redução do volume de líquidos no organismo.</p>   | Diurético  |
| Rainha dos Prados           | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Depurativo e Anti-Inflamatório</li> </ul> <p>Estimula a eliminação renal de água.</p>   | Diurético<br>Drenante  |
| Cavalinha                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diminuição do Peso Corporal</li> </ul> <p>Acelera o metabolismo e auxilia o organismo a eliminar mais gordura.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ação Diurética</li> </ul> <p>Favorece a eliminação de toxinas, diminuindo e prevenindo problemas como o inchaço e a retenção de líquidos.</p>   | Ação Adstringente<br>Ação Anti-Inflamatória<br>Diurético<br>Desintoxicante |
| Aloé                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ação Desintoxicante</li> </ul> <p>Promove uma limpeza acentuada de toxinas do organismo, incidindo fortemente na eliminação das gorduras acumuladas na área do abdómen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ativador do Metabolismo Celular</li> </ul> <p>Acelera o metabolismo celular, ajudando na produção de energia que o corpo necessita e melhorando o metabolismo dos lípidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Propriedades Digestivas e Laxantes</li> </ul> <p>Auxilia a evacuação do intestino de uma forma natural graças aos compostos antraquinónicos, que atuam aumentando e estimulando a motilidade intestinal.</p> | Perda de Peso<br>Diurético<br>Propriedades Digestivas e Laxantes           |
| Amieiro Negro<br>(Frângula) | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Aumento do Peristaltismo Estomacal</li> <li>● Tratamento de Problemas no Fígado e Distúrbios de Prisão de Ventre</li> <li>● Regulador Digestivo</li> <li>● Elemento Detox para Limpeza do Organismo</li> </ul>  | Perda de Peso<br>Propriedades Digestivas e Laxantes                        |

| Constituintes                            | Mecanismo de Ação  | Aplicações/Usos   |
|--|--|---|
| <i>Cascara sagrada</i>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diurético Natural</li> </ul> <p>Auxílio no controlo do peso e na retenção de líquidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Laxante</li> </ul> <p>A <i>Cascara sagrada</i> apresenta afinidade para a água, o que proporciona fezes moles e, por consequência, um trânsito intestinal regular e saudável.</p> <p>Bloqueia a absorção de gorduras.</p>   | <p>Diurético</p> <p>Regulador do Trânsito Intestinal</p>  |
| Orthosiphon (Chá de Java)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Potentes Propriedades Diuréticas</li> </ul> <p>Aumento da excreção de água com eliminação de cloretos, ureia e ácido úrico associados.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tratamento de Problemas Metabólicos Urológicos</li> <li>● Complemento das Dietas de Emagrecimento (Auxílio na Perda de Peso)</li> <li>● Propriedades Hipoglicémicas, Antioxidantes e Anti-Inflamatórias</li> </ul>                      | <p>Diurético</p> <p>Drenante</p> <p>Depurativo</p>  |
| Alcachofra                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Atividade Colerética e Colagoga</li> </ul> <p>Possui cinarina, substância que estimula a produção de sais biliares pelo fígado e a sua respetiva secreção pela vesícula biliar. Verifica-se uma melhoria do processo digestivo, da função hepática e absorção de vitaminas.</p> <p>Fator protetor contra o desenvolvimento de dislipidemias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Atividade Antioxidante</li> </ul> | <p>Metabolização das Gorduras</p> <p>Auxílio da Função Hepática</p> <p>Metabolização das Gorduras</p> <p>Auxílio da Função Hepática</p> |
| Glucomanano<br>(Fibra Dietética Solúvel) | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduz a Absorção de Proteínas e de Gordura</li> <li>● Solução para Controlo do Apetite</li> </ul> <p>Trata-se de um saciante a nível físico e metabólico. Ocupa espaço no estômago ao intumescer na presença de água, reduzindo a fome e promovendo uma sensação de saciedade.</p> <p>Retarda o esvaziamento do estômago.</p>   | <p>Excesso de Peso</p> <p>Desejo por Doces</p> <p>Controlo do Apetite</p>   |
| Quitosano                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Controlo dos Níveis de Colesterol Sanguíneo e Regulação da Glicémia</li> <li>● Regulador do Apetite</li> </ul> <p>Devido a ser uma fibra, molécula não digerida com grande capacidade de retenção de água na sua estrutura, contribui para:</p> <p>- Aumento expressivo do volume no trato gastrointestinal;</p>  | <p>Excesso de Peso</p> <p>Obesidade</p>   |

| Constituintes                                   | Mecanismo de Ação  | Aplicações/Usos   |
|---|--|---|
| <p>Quitosano<br/>(continuação)</p>              | <p>- Redução do apetite após as refeições, resultando numa sensação de saciedade com menor quantidade de alimento.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Regulador do Trânsito Intestinal</li> </ul> <p>Contribui para a hidratação e aumento do conteúdo fecal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Redução dos Níveis de Colesterol e Triglicéridos/Controlo da Glicémia após as Refeições</li> </ul> <p>Complexação do quitosano com gorduras (ex.: colesterol) e moléculas de hidratos de carbono não absorvidos durante a digestão e, posteriormente, eliminados pelas fezes.</p> <p>O quitosano retarda, igualmente, a capacidade de ação das lipases.</p> | <p>Excesso de Peso</p> <p>Obesidade</p> <p>Obstipação</p>   |
| <p>Faseolamina</p>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Regulação do Peso Corporal e do Apetite</li> </ul> <p>Combina-se com a enzima alfa-amilase (responsável pela degradação dos hidratos de carbono de cadeia longa nos seus monómeros) e inibe a sua actividade. Como tal, bloqueia a absorção dos hidratos de carbono complexos ao nível do intestino delgado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diminuição da Vontade e Ânsia por Doces</li> </ul> <p>Impede a libertação súbita de insulina, com ocorrência de picos, após uma refeição graças à absorção reduzida e gradual de hidratos de carbono</p> <p>Regulação dos níveis de glicémia e redução da lipogénese.</p>     | <p>Desejo por Doces e Hidratos de Carbono</p> <p>Saciedade e Controlo da Fome</p> <p>Perda de Peso</p>  |
| <p><i>Garcinia cambogia</i></p>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Regulação do Peso Corporal e do Apetite</li> </ul> <p>Abranda a produção e o armazenamento de gorduras provenientes do metabolismo das proteínas e glúcidos.</p> <p>Inibe o neuropeptídeo Y (mediador da transmissão neuronal e principal estimulante da fome).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diminuição da Gordura Corporal</li> </ul> <p>Redução do tamanho das células adiposas (adipócitos).</p>   | <p>Obesidade</p> <p>Celulite</p> <p>Desejo por Doces e Hidratos de Carbono</p> <p>Estabilização de Peso</p> <p>Saciedade e Controlo da Fome</p> |
| <p>Chá Verde<br/>(<i>Camellia sinensis</i>)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diminuição da Gordura Corporal</li> </ul> <p>Possui uma catequina (EGCG) que estimula algumas enzimas responsáveis pelo metabolismo dos lípidos, aumentando a biodisponibilidade desses lípidos para seguir diversas vias metabólicas (β-oxidação).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensação de Saciedade</li> </ul> <p>Ação das catequinas presentes no chá sobre os receptores de leptina (hormona que controla a sensação de saciedade e de satisfação), diminuindo a fome.</p>   | <p>Perda de Peso</p> <p>Saciedade e Controlo da Fome</p> <p>Antioxidante</p>  |

| Constituintes   | Mecanismo de Ação   | Aplicações/Usos  |
|---|---|--|
| <p>Chá Verde<br/>(<i>Camellia sinensis</i> - continuação)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Ativador do Metabolismo Celular</b></li> </ul> <p>Os polifenóis em associação com a cafeína presente na composição do chá permitem que o chá verde seja considerado um alimento termogénico.</p> <p>Esta propriedade proporciona um aumento do metabolismo, do dispêndio energético e uma maior utilização das reservas energéticas do organismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Ação Antioxidante</b></li> </ul>  | <p>Perda de Peso</p> <p>Saciedade e Controlo da Fome</p> <p>Antioxidante</p>   |
| <p>Crómio</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Diminui a Vontade de Comer Doces</b></li> </ul> <p>Trata-se de um cofator da insulina que medeia o aporte de glucose dos vasos sanguíneos para as células, corrigindo esta disfunção nutricional.</p> <p>Por consequência, diminui o cansaço e a falta de energia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Melhora o Metabolismo das Proteínas e Gorduras</b></li> </ul> <p>Influência significativa na proporção músculo-gordura, promovendo uma redução gradual de gordura.</p> <p>Estimula a lipólise.</p> | <p>Perda de Peso</p> <p>Prevenção da Diabetes</p> <p>Saciedade e Controlo da Fome</p>  |
| <p>L-carnitina</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Ativador do Metabolismo Celular</b></li> </ul> <p>Transporta a gordura através das membranas das mitocôndrias, permitindo assim a sua oxidação para produção de energia (lipólise).</p> <p>Transporta em associação com os ácidos gordos, toxinas, evitando a sua acumulação no organismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Auxilia o Corpo na Produção de Energia por Libertação dos Ácidos Gordos</b></li> </ul>   | <p>Potenciador do Emagrecimento</p> <p>Melhoria da Performance Desportiva</p> <p>Aumento da Sensação de Bem-Estar</p> <p>Promotor da Saúde</p> <p>Incremento da Memória e Concentração</p> |
| <p>Colina<br/>(Vitamina do Complexo B)</p>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Emulsificante de Gorduras</b></li> </ul> <p>Atua em conjunto com o inositol (fator de crescimento), utilizando o colesterol e outros lípidos complexos para evitar o ganho de peso e promover a perda de peso.</p> <p>Acelera o metabolismo das gorduras, que contribuem para o aumento de peso, ao nível do fígado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Presente em Alimentos como: Amendoim, Couve-Flor e Pepino</b></li> </ul>   | <p>Perda de Peso</p> <p>Metabolização das Gorduras</p> <p>Auxílio da Função Hepática</p>   |
| <p>Bétula</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Propriedades Depurativas e Purificantes</b></li> </ul> <p>Elimina de toxinas do organismo e é ligeiramente inibidor do apetite</p>  | <p>Emagrecimento</p> <p>Celulite</p> <p>Depurativo</p>   |

| Constituintes                                       | Mecanismo de Ação   | Aplicações/Usos   |
|---|---|---|
| <p>Bétula<br/>(continuação)</p>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Propriedades Diuréticas</li> </ul> <p>Eliminação de líquidos sem irritação renal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias</li> <li>● Ação Estimulante da Digestão</li> </ul>   | <p>Diurético</p> <p>Anti-Inflamatório Renal</p>                               |
| <p>Café Verde</p>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bloqueia a Absorção dos Hidratos de Carbono</li> </ul> <p>Promove a inibição das enzimas (glicosidasas) que degradam os hidratos de carbono. Os hidratos de carbono acabam por ser excretados nas fezes, porque não são degradados e, portanto, não são absorvidos.</p>                | <p>Perda de Peso</p> <p>Eliminação de Gordura</p>                             |
| <p>Espirulina (Alga)</p>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diminuição do Apetite</li> </ul> <p>Possui fenilalanina, substância que atua sobre o centro da fome.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensação de Saciedade</li> </ul> <p>Reveste as paredes estomacais, dando a sensação de saciedade sem causar perda de nutrientes.</p> | <p>Emagrecimento</p>  |
| <p>Laranja Amarga<br/>(<i>Citrus aurantium</i>)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Ação Termogénica</li> </ul> <p>Favorece a libertação e catabolismo das gorduras acumuladas, aumentando a energia biodisponível.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Impede a Perda de Massa Muscular por Estimulação da Síntese Proteica</li> </ul>                           | <p>Emagrecimento</p> <p>Eliminação da Celulite</p> <p>Controlo do Apetite</p> |

## ANEXO II

### Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Vaselina salicilada a 10%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (mL ou unidades) contém 10 g (mL) de Ácido salicílico

Forma farmacêutica: Pomada propriamente dita Data de preparação: 19/1/2018

Lote: 02/2018 Quantidade a preparar: 50 g

| Matérias-primas  | Lote        | Origem  | Quantidade para 100g ou mL | Quantidade calculada | Quantidade pesada | Rubrica do operador e data | Rubrica do supervisor e data |
|------------------|-------------|---------|----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Vaselina sólida  | VS1710 165  | Aetae   | 90 g                       | 45 g                 | 45,357g           | Su.<br>19.01.2018          |                              |
| Ácido salicílico | RAS15 00300 | Labchee | 10 g                       | 5g                   | 5,000 g           | Su.<br>19.01.2018          |                              |
|                  |             |         |                            |                      |                   |                            |                              |
|                  |             |         |                            |                      |                   |                            |                              |

Preparação

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. Pesar 5g de ácido salicílico                    | Rubrica do operador |
| 2. Pesar a massa total com vaselina sólida         | Su.                 |
| 3. Misturar e homogeneizar no unguato <sup>®</sup> | Su.                 |
| 4.   |                     |
| 5.   |                     |
| 6.   |                     |
| 7.   |                     |
| 8.   |                     |
| 9.   |                     |
| 10.  |                     |

Rubrica do Director Técnico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_



**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados**

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Unguante

Capacidade do recipiente: 140 ml

| Material da embalagem | Lote | Origem |
|-----------------------|------|--------|
| <u>Plástico opaco</u> |      |        |
|                       |      |        |

**Prazo de utilização e Condições de conservação**

Condições de conservação: Conservar em local fresco e seco

Prazo de utilização: 3 meses

**Nome, morada e telefone do utente**

[Redacted]

**Nome do prescriptor:** [Redacted]

**Posologia:** Aplicar à noite no pé

**Nome do operador:** \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

**Farmácia Alagoas**  
**Prop. e Dir. Técnica – Dra Carla Cristina Meleiro**

Nome Doente: [Redacted] Médico: [Redacted]

Manipulado: *Acidum salicylicum 5g*

Lote: *02/2018*



Preparado em: *15.01.2018*

Pede usar até: *19.04.2018*

Fórmula Galénica: *Pomada* Qt. Dispensada: *50g*

Posologia: P.V.P. *23,62€*

Receita Médica Nº [Redacted]

MM

| Utilente: [Redacted]<br>Telefone: [Redacted] R.C.: [Redacted]<br>Entidade Responsável: SNS<br>N.º de Beneficiário: |   |                      |                     |
|--|---|----------------------|---------------------|
| [Redacted]   | Especialidade: DERMATO-VENEREOLOGIA<br>Telefone: [Redacted] | [Redacted]           |                     |
| R DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia  |   | N.º Extenso          | Identificação Ótica |
| 1 ácido salicílico 5g, vaselina qbp 50g. FSA e mande em boião<br><b>Posologia:</b> aplicar à noite no pé           |   | 1                    | Uma                 |
| 2  |   |                      |                     |
| 3  |   |                      |                     |
| 4  |   |                      |                     |
| Validade: 30 dias<br>Data: 2018-01-19  |   | [Redacted Signature] |                     |

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

| Matérias-primas  | Embalagem existente em armazém |                            | Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA) |       | Quantidade e a usar | Factor multiplicativo | Valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|------------------|--------------------------------|----------------------------|--|-------|---------------------|-----------------------|--|
|                  | Quantidade adquirida           | Preço de aquisição (s/IVA) | Quantidade e unitária                                      | preço |                     |                       |  |
| Vaselina sólida  | 1000g                          | 4,11                       | 1  | 0,004 | x 45                | x 1,9                 | = 0,342 €                                      |
| Ácido salicílico | 100g                           | 1,34                       | 1  | 0,013 | x 5                 | x 2,2                 | = 0,143 €                                      |
|                  |                                |                            |  |       | x                   | x                     | =  |
|                  |                                |                            |  |       | x                   | x                     | =  |
|                  |                                |                            |  |       | x                   | x                     | =  |
| Subtotal A       |                                |                            |  |       |                     |                       | 0,485 €  |

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

|                                   | Forma farmacêutica  | Quantidade | F(€) | Factor multiplicativo | Valor     |
|-----------------------------------|---------------------|------------|------|-----------------------|-----------|
| Valor referente à quantidade base | Pomada propra/ dita | 50g        | 4,98 | x 3                   | = 14,94 € |
| Valor adicional                   |                     |            | x    | x                     | =         |
| Subtotal B                        |                     |            |      |                       | 14,94 €   |

MATERIAL DE EMBALAGEM

| Materiais de embalagem | Preço de aquisição (s/IVA) | Quantidade | Factor multiplicativo | Valor    |
|------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|----------|
| Unguento               | 1,43                       | x 1        | x 1,2                 | = 1,72 € |
|                        |                            | x          | x 1,2                 | =        |
| Subtotal C             |                            |            |                       | 1,72 €   |

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

$(A + B + C) \times 1,3$  22,29 €  
 + IVA 1,3374

D 23,63 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

| Dispositivo | Preço unitário | Quantidade | Valor |
|-------------|----------------|------------|-------|
|             |                |            |       |

E

PREÇO FINAL: D + E

Operador: [assinatura]

Supervisor: \_\_\_\_\_

Rubrica do Director Técnico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

## ANEXO III

Circular n.º 0088/2018, de 18 de janeiro – Atualização do fator F para cálculo do preço dos manipulados

*Circular n.º 0088-2018*  
Lisboa, 18 de Janeiro de 2018

Assunto: Legislação aplicável a Medicamentos Manipulados- **Atualização do factor F para cálculo do preço dos manipulados**

Exmo. Associado,

Nos termos da lei, o cálculo dos honorários da preparação de medicamentos manipulados tem por base um factor F, cujo valor é actualizado automática e anualmente, na proporção do crescimento do IPC (Índice de Preços no Consumidor), divulgado pelo INE (Instituto Nacional de Estatística) para o ano anterior àquele a que respeita (art. 2.º da Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho).

Dada a importância de informar todos os Associados, promovendo uma uniformização dos honorários praticados, informa-se que **o valor do factor F** a aplicar, até nova divulgação por parte do INE do IPC para 2018, é de **4,98€**.

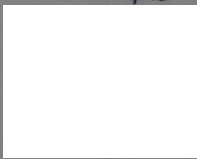
O valor de factor F a aplicar, até divulgação por parte do INE do IPC para 2018, resulta do seguinte cálculo:


$$(4€ \times 1,0237 \times 1,0228 \times 1,0311 \times 1,0245 \times 1,0259 \times 0,9917 \times 1,014 \times 1,0365 \times 1,0277 \times 1,0027 \times 0,9972 \times 1,0049 \times 1,0061 \times 1,0137) = 4,98€$$

Aproveitamos para ressaltar que os Associados dispõem de uma ferramenta auxiliar para o cálculo do Preço de Venda ao Público do Medicamento Manipulado, disponível na área reservada à farmácia no website do LEF em [www.lef.pt](http://www.lef.pt). Para entrar na área reservada não é necessário registo prévio. O acesso é efectuado com as credenciais de administrador da farmácia, igualmente utilizadas no acesso ao ANFOnline.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO



 **Farmácias Portuguesas**

Rua Marechal Saldanha, 1 - 1249-069 Lisboa  
Tel: 21 340 06 00 - Fax: 21 347 29 94  
email: [anf@anf.pt](mailto:anf@anf.pt) | [www.anf.pt](http://www.anf.pt)

**Parte II – Monografia**  
**Plantas e Epilepsia: Fatores, Interações e**  
**Riscos na Terapêutica**

## ABREVIATURAS

- 2-AG – Endocanabinóide 2-araquidonoilglicerol  
ACTH – Hormona adrenocorticotrópica  
AED – Antiepilético  
AMPA – Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico  
BZ – Benzodiazepina  
CAI – *Cornu ammonis I*  
 $\text{Ca}^{2+}$  – Ião cálcio  
CaMK II $\alpha$  – Proteína cinase dependente do cálcio/calmodulina II $\alpha$   
CBI – Recetor canabinóide do tipo I  
CBZ – Carbamazepina  
cGMP – Monofosfato cíclico de guanosina  
 $\text{Cl}^-$  – Ião cloreto  
CLB – Clobazam  
CLN – Clonazepam  
CYP3A4 – Enzima 3A4 do citocromo P450  
DAGL- $\alpha$  – Diacilglicerol lipase do tipo  $\alpha$   
DZP – Diazepam  
ECM – Eletrochoque máximo  
ESL – Acetato de eslicarbazepina  
ESM – Etossuccimida  
FBM – Felbamato  
GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
GABA-T – GABA transaminase  
GAD – Descarboxilase do ácido glutâmico  
GAT-1 – Transportador do GABA 1  
GAT-2 – Transportador do GABA 2  
GAT-3 – Transportador do GABA 3  
GBP – Gabapentina  
GLA – Ácido  $\gamma$ -linoleico  
Glu – Glutamato  
iNOS – Óxido nítrico sintase  
 $\text{K}^+$  – Ião potássio

LPS – Lipopolissacarídeo

LTG – Lamotrigina

LZP – Lorazepam

Mg<sup>2+</sup> – Ião magnésio

Na<sup>+</sup> – Ião sódio

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase – Bomba sódio/potássio adenosina trifosfatase

N-caderina – Caderina neural

NMDA – N-metil D-aspartato

NO – Óxido nítrico

NO/cGMP – Via do óxido nítrico/monofosfato cíclico de guanosina

NT-4 – Neurotrofina-4

OXC – Oxcarbazepina

PB – Fenobarbital

PHT – Fenitoína

PTZ – Pentilenotetrazol

PXR – Recetor X do pregnano

SNC – Sistema Nervoso Central

SV2A – Proteína 2A da vesícula sináptica

TGB – Tiagabina

TPM – Topiramato

VGB – Vigabatrina

VPA – Ácido valpróico

ZNS – Zonisamida

## RESUMO

O interesse crescente e generalizado pelas terapias alternativas e complementares estendeu-se a uma escala global, aliando-se a uma extensa abrangência cultural e reafirmando o seu destaque e relevância no tratamento de diversos eventos patológicos.

Verdadeiramente, o recurso a plantas medicinais para a supressão e controlo das crises epiléticas reveste-se de um carácter secular. Nos países em desenvolvimento, estes extratos botânicos com propriedades anticonvulsivantes assumem-se, frequentemente, como a única opção terapêutica viável e efetiva, em resultado dos débeis recursos económicos da população ou da frequente inacessibilidade a uma terapia medicamentosa segura e eficaz.

O presente trabalho monográfico perspetiva enumerar e designar as principais plantas que manifestaram significativa atividade pró-convulsivante e anticonvulsivante, maioritariamente registada em modelos animais. A título complementar, procede-se à elucidação dos mecanismos de ação, subjacentes a estas dinâmicas, e aos efeitos fisiológicos sobre a patologia considerada. Por último, em adenda, encontra-se formulada uma breve reflexão sobre a significância e pertinência de um regime alimentar adequado num doente epilético.

Visadas no conjunto das plantas com características pró-convulsivantes, destacam-se a *Ephedra* spp., a *Ginkgo biloba* L. e as espécies vegetais que apresentam metilxantinas na sua constituição química (*Camellia sinensis* L., *Coffea arabica* L., *Coffea robusta* L., *Cola acuminata* P. Beauv., *Cola nitida* Vent., *Ilex paraguariensis* A. St. -Hil., *Paullinia cupana* Kunth, *Theobroma cacao* L.).

Inseridas no vasto grupo das plantas com propriedades anticonvulsivantes, nomeiam-se o *Panax* spp., a *Passiflora incarnata* L., a *Pimpinella anisum* L., a *Salvia miltiorrhiza* Bunge e o *Zingiber officinale* L..

Todavia, os resultados inconclusivos e díspares, agregados à escassez de dados clínicos robustos em humanos, culminam no desinteresse, descrédito e receio dos profissionais de saúde em despoletarem efeitos secundários ou perpetuarem interações entre as plantas introduzidas e os fármacos instituídos.

Por conseguinte, a forma mais eficiente e determinante, de evitar reações adversas esporádicas e não intencionais, reside na apropriada instrução e elucidação tanto dos profissionais de saúde, como dos próprios doentes.

**Palavras-Chave:** Epilepsia; Plantas Mediciniais; Anticonvulsivantes; Riscos; Interações.



## ABSTRACT

The growing and generalized interest for alternative and complementary therapies has extended to a global scale, uniting itself to an extense cultural range and reaffirming its prominence and relevance in the treatment of different pathological events.

Truly, the use of medicinal herbs for supression and control of epileptic crises is revested with a centuries-old character. In developing countries, this botanical extracts with anticonvulsant properties, regularly, represent the only viable and effective therapeutic option, as a result of the low economical resources of the population or the frequent inaccessibility to a secure and efficient pharmacological therapy.

The present monographic dissertation aims to enumerate and appoint the main herbs who manifested significant pro-convulsivant and anticonvulsant activity, majorly registred in animal experiments. As a complementary matter, it provides an elucidation of the mechanism of action, underneath these dynamics, and the physiological effects of this botanicals over the considered pathology. At last, as an addendum, it can be found a brief reflection over the significance and pertinence of an appropriate dietary regimen in an epileptic patient.

Mentioned on the set of herbs with pro-convulsivant characteristics, *Ephedra* spp., *Ginkgo biloba* L. and botanical species who present metylxanthines on its chemical constitution (*Camellia sinensis* L., *Coffea arabica* L., *Coffea robusta* L., *Cola acuminata* P. Beauv., *Cola nitida* Vent., *Ilex paraguariensis* A. St. -Hil., *Paullinia cupana* Kunth, *Theobroma cacao* L.) stand out from this roll.

Integrated on the wide group of herbs with anticonvulsant properties, *Panax* spp., *Passiflora incarnata* L., *Pimpinella anisum* L., *Salvia miltiorrhiza* Bunge and *Zingiber officinale* are named.

However, the inconclusive and dissimilar results, associated to the lack of robust clinical data in humans, lead to the disinterest, discredit and concern of health care providers on sparking off side effects or perpetuating interactions between used herbs and established medication.

Consequently, the most determinant and efficient way, of avoiding sporadic and non-intentional adverse reactions, relies on the appropriate instruction and explanation of both, health care providers and also patients.

**Keywords:** Epilepsy; Herbal Medicine; Anticonvulsants; Risks; Interactions.

## I. Notas Introdutórias

Definindo-se como uma patologia de etiologia complexa, intrigante e desafiante, a epilepsia é uma doença que reúne múltiplos mecanismos celulares e moleculares inerentes à sua fisiopatologia característica. A ambiguidade e individualidade, agregadas a este processo patológico, convertem-se numa disparidade de efeitos, reações e resultados aquando a introdução terapêutica de inúmeras plantas medicinais.

As terapias à base de plantas, empregues no tratamento da epilepsia, apresentam uma extensão temporal avançada, longa e perpetuada, geograficamente, a inúmeras culturas e a diferentes pontos globais. Registos fatuais indicam um vasto historial de uso, na vertente das plantas medicinais, em regiões como a China, o Irão, a Índia, o continente europeu e o continente americano. De modo particularizado, a Medicina Tradicional Chinesa, consideravelmente distinta e dissimilar pelas suas características e métodos preconizados, pauta-se por uma tradição milenar fundamentada em técnicas clínicas e de diagnóstico que só viriam a ser adotadas e autenticadas, em tempo posterior, pelo mundo ocidental.

Os produtos à base de plantas assumem-se, presentemente, como a alternativa mais evidente, facilitada e simplificada em relação à terapêutica anticonvulsivante convencional. Estes produtos de origem herbácea desempenham um papel pertinente e curioso no controlo e supressão das crises epiléticas, bem como na erradicação das complicações ocasionadas pelos fármacos antiepiléticos (AED). Por sua vez, notificou-se que doentes epiléticos, oriundos de países economicamente desiguais, designam objetivos e motivações diversas no instante da aquisição de produtos à base de plantas.

Ainda que com uma procura elevada em todo o mundo, verifica-se uma ausência preocupante e comprometedora de resultados laboratoriais robustos e coesos referentes à efetividade e toxicidade das plantas medicinais.

Milhares de estudos e investigações documentam o emprego de plantas medicinais no tratamento da epilepsia. Contudo, uma porção significativa destas pesquisas assenta basicamente em experimentações animais. Em acréscimo, as elações e conclusões formuladas denotam uma relativa incongruência e discordância sobre a eficácia e os efeitos adversos intrínsecos ao recurso a estes extratos vegetais.

Visando impulsionar e incentivar a descoberta de novos mecanismos, causadores deste distúrbio neurológico, e promover o desenvolvimento de novas moléculas com propriedades anticonvulsivantes, foi concebida uma breve síntese e revisão dos efeitos fundamentais de dadas plantas medicinais, na doença epilética.

## 2. Epilepsia

A epilepsia caracteriza-se por ser uma perturbação neurológica crónica do Sistema Nervoso Central (SNC), descrita pela predisposição persistente que este evidencia para originar de modo repentino, recidivo, persistente e espontâneo, crises ou ataques epiléticos, procedidos das conseqüentes inerências e sequelas neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (FUERST, 1990).

Impõe-se, por sua vez, devido aos amiúdes equívocos e descontextualizações, elucidar e desmistificar o conceito de crise ou ataque epilético. As crises ou ataques epiléticos definem-se como distúrbios paroxísticos intermitentes, repentinos e transitórios do normal funcionamento cerebral, desencadeados pela atividade elétrica anormal síncrona ou excessiva do cérebro, nomeadamente, dos neurónios corticais (MESSING, 2014). Como tal, inferimos que a crise ou ataque epilético constitui um evento conseqüente ao desequilíbrio patente entre o sistema excitatório e inibitório do SNC aliado aos inevitáveis sintomas clínicos típicos e distintivos (FUERST, 1990).

Em consonância, depreendemos que, em função do foco localizado onde se desencadeia a descarga, associa-se uma manifestação clínica específica de natureza díspar, seja ela motora, sensorial, autonómica e/ou psicológica (ESTEVES, 2006). No que a nível imagiológico concerne, é notório um traçado eletroencefalográfico concreto, que se assume deslocado dos padrões admitidos como normais ou de referência (BLUME e WOLF, 2007).

Ao invés de inúmeras afeções humanas, a epilepsia não reflete uma patologia específica, determinada e precisa. Opostamente, identifica-se enquanto um amplo conjunto de sintomas complexos derivados de múltiplas faculdades e funções disruptivas e desestruturadas, a nível cerebral, que podem ser oriundas de um vasto leque de processos patológicos previamente instalados. A variabilidade adjacente à manifestação clínica das crises fundamenta-se, parcialmente, na circunstância que distintas regiões cerebrais são parte integrante na génese e essência de distintas vertentes sintomatológicas da epilepsia (ENGEL e PEDLEY, 2007).

Em suma, estabelecemos previamente uma correlação em que o diagnóstico de epilepsia pressupõe uma situação patológica recorrente alicerçada num registo clínico de uma ou mais crises ou ataques epiléticos repetidos. Na mesma linha de pensamento deduzimos que uma crise ou ataque epilético isolado e, portanto, sem referência de episódios prévios semelhantes, não acarreta univocamente consigo o diagnóstico da patologia mencionada.

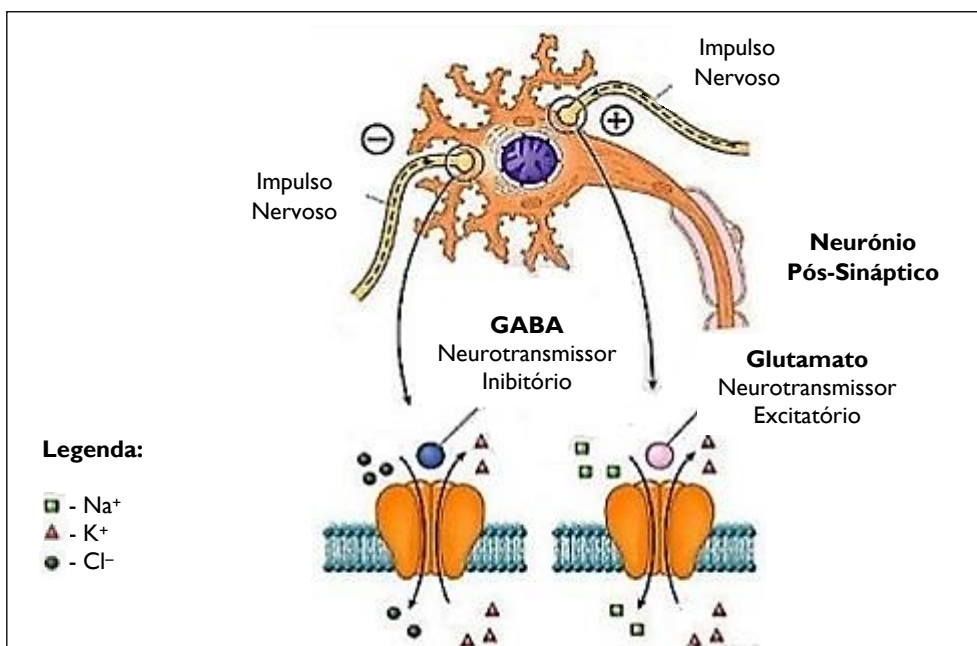
Rematando a temática dissertada, é imperativo enunciar que a crise ou ataque epilético, tendo por base uma alteração aguda sistémica ou neurológica, constitui, mais precisamente, a manifestação clínica da epilepsia.

## **2.1. Mecanismos Celulares e Moleculares na Geração de Crises Epiléticas**

Ao longo dos últimos anos, com especial ênfase no início do presente século, tem sido empreendido máximo esforço e direcionada nítida atenção tanto à investigação básica, bem como à investigação clínica, dos mecanismos celulares e moleculares participantes no desencadeamento de crises epiléticas. A dedicação prestada, o zelo empregue e a análise focalizada objetivaram, principalmente, a cessação sintomatológica e um mais capacitado controlo terapêutico dos doentes epiléticos, com particular enfoque, nos indivíduos refratários à terapêutica farmacológica classicamente instituída (MCCABE, 2000).

A maior sapiência e o largo conhecimento acumulado sobre os fenómenos básicos e fundamentais da epilepsia induzem que o evento epilético compreende múltiplos mecanismos fisiopatológicos que determinam a hiperexcitabilidade neuronal (Figura 1).

Examinando criteriosamente as várias alterações neurobiológicas subjacentes ao evento epilético e elucidadas até ao momento presente, é possível enumerar as alterações dos canais iónicos sensíveis à voltagem, mais particularmente, dos canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ), cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cloreto ( $\text{Cl}^-$ ). De igual modo, enquanto fatores desencadeantes, destacam-se as alterações na transmissão inibitória, caracteristicamente mediada pelo neurotransmissor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), e as alterações na transmissão excitatória, mediada particularmente pelo neurotransmissor glutamato (Glu) (PORTER e MELDRUM, 2015).



**Figura 1.** Mecanismos Fisiopatológicos Determinantes da Hiperexcitabilidade Neuronal. Adaptado de Porter e Meldrum, 2015.

## 2.2. Mecanismos Celulares e Moleculares dos Antiepiléticos

Rematando a temática previamente dissertada e prosseguindo no encadeamento da linha de raciocínio iniciada, é elementar e inequívoco concluir que a terapêutica anticonvulsivante assenta na premissa de privilegiar a transmissão inibitória em detrimento da transmissão excitatória, visando cessar ou prevenir a ocorrência de crises epilépticas, em indivíduos epilépticos, por modulação de múltiplos mecanismos celulares e moleculares (MACDONALD e KELLY, 1994; PORTER e MELDRUM, 2015).

Neste sentido, com fundamento e enfoque nesses respetivos mecanismos de ação, os fármacos AED são classificados, genericamente, em três grandes vertentes: moduladores dos canais iónicos sensíveis à voltagem, potenciadores da transmissão inibitória, mediada pelo GABA, e inibidores da transmissão excitatória, mediada pelo Glu. É fulcral elucidar que numerosos AED não se cingem somente a um único mecanismo de ação, perspetivando que o seu agrupamento e respetiva categorização tenha fundamento sustentado no seu mecanismo de ação principal e essencial (KWAN *et al.*, 2001; MELDRUM, 1996; WHITE, 1999).

Seguidamente enunciam-se os diversos mecanismos de ação respeitantes aos grupos farmacoterapêuticos referidos anteriormente.

### 2.2.1. Moduladores dos Canais Iónicos Sensíveis à Voltagem

Orientados com o propósito de investigar, arquitetar e conceber fármacos eficazes e seguros no controlo e estabilização dos doentes epilépticos, os primeiros estudos vanguardistas convergiram na descoberta dos moduladores dos canais iónicos sensíveis à voltagem (MACDONALD e KELLY, 1994). O êxito e sucesso, atingidos com a introdução destas moléculas no mercado, foram deveras expressivos e inquestionáveis, culminando na sua viabilidade terapêutica e permanência até ao instante atual (WHITE, 1999).

Concretizando uma compreensão mais simples e assertiva dos mecanismos de modulação dos canais iónicos, procede-se à sua clarificação pormenorizada nos parágrafos seguintes.

#### ✓ *Bloqueadores dos Canais de Na<sup>+</sup> Dependentes da Voltagem*

Promovem a estabilização das membranas neuronais através do bloqueio pré-sináptico e pós-sináptico dos canais de Na<sup>+</sup> dependentes da voltagem. Mais concretamente, verifica-se a ligação direta do fármaco à membrana interna do canal iónico, com evidente alteração da configuração deste. Desta forma, é impossibilitada a geração e propagação de novos potenciais de ação (KWAN *et al.*, 2001).

Em acrescento, estes fármacos proporcionam um bloqueio e prevenção da potenciação pós-tetânica, adjudicado a uma restrição na progressão máxima da crise epiléptica e a uma diminuição no respetivo desenvolvimento e prevalência das crises (SMITH *et al.*, 2018).

Os AED, que possuem como local de atuação estes canais supracitados, limitam o regresso dos canais à sua forma ativa, permitindo a sua estabilização no estado inativo (MCCABE, 2000).

Consignados a esta classificação, encontram-se múltiplos AED clássicos nomeadamente, o ácido valpróico (VPA), a carbamazepina (CBZ) e a fenitoína (PHT). Referentemente aos AED de nova geração, são alvo de destaque a lamotrigina (LTG), a zonisamida (ZNS), o felbamato (FBM), o topiramato (TPM), a oxcarbazepina (OXC) e o acetato de eslicarbazepina (ESL) (ALMEIDA e SOARES-DA-SILVA, 2007; BIALER, 2002; PERUCCA, 2002).

#### ✓ *Inibidores das Correntes de Ca<sup>2+</sup>*

Impedem a libertação dos neurotransmissores a nível pré-sináptico por bloqueio dos canais de Ca<sup>2+</sup> dependentes da voltagem (KWAN *et al.*, 2001).

Inseridos nesta categoria na qualidade de AED clássicos, designamos o VPA e a etossuccimida (ESM). Por outro lado, enquanto AED de nova geração, a LTG, a ZNS e o FBM

constituem, igualmente, exemplos deste grupo farmacoterapêutico (PERUCA, 2002; PORTER e ROGAWSKI, 1992).

✓ *Mediadores da Abertura dos Canais de K<sup>+</sup> Dependentes da Voltagem*

Esta classificação mais recente surgiu com o aparecimento da retigabina, um AED de nova geração, capaz de se ligar próximo do poro da célula e sustentar o canal de K<sup>+</sup> aberto (PORTER e MELDRUM, 2015). Mais concretamente, o mecanismo de ação deste fármaco perspetiva uma estabilização do potencial de repouso da membrana pré e pós-sináptica e um controlo do sub-limiar elétrico de excitabilidade das células neuronais, mediante a abertura de canais de K<sup>+</sup> dependentes da voltagem (SMITH *et al.*, 2018). Enquanto fármaco singular pelo seu mecanismo de ação, a retigabina insurge-se, portanto, como um facilitador da abertura dos canais de K<sup>+</sup> dependentes da voltagem (PORTER e MELDRUM, 2015).

Ainda que a sua comercialização na União Europeia tenha sido autorizada desde março de 2011, a retigabina nunca esteve disponível para dispensa e venda em Portugal. Posteriormente, no ano de 2013, o INFARMED decretou através da Circular Informativa N.º 118/CD/8.1.7 que a utilização da retigabina se encontrava restrita a casos de doentes que não toleravam ou não respondiam apropriadamente à terapêutica com outros AED. Estas condições constituem as duas únicas variáveis que contemplam um perfil benefício-risco positivo.

### **2.2.2. Potenciadores da Transmissão Inibitória (Mediada pelo GABA)**

Derivado à complexidade e diversidade inerente a este grupo farmacoterapêutico, não é possível eleger somente um mecanismo de ação representativo deste conjunto.

Ao invés disso, as ações do neurotransmissor GABA são potenciadas tendo por base cinco processos mecanísticos: estimulação da síntese do GABA; bloqueio do metabolismo do GABA; aumento da libertação do GABA; inibição da captação do GABA e, por fim, agonismo dos recetores GABA<sub>A</sub> (MACDONALD e KELLY, 1994; MELDRUM, 1996; WHITE, 1999).

É fundamental que os processos mecanísticos denominados sejam explicitados detalhadamente, contribuindo para uma melhor compreensão e elucidação de cada modo de atuação visado.

✓ *Estimulação da Síntese do GABA*

A estimulação da síntese do GABA é um mecanismo que concerne a dois fármacos específicos. Estes correspondem ao VPA, um AED clássico, e à gabapentina (GBP), um AED de nova geração. Tanto o VPA, como a GBP despoletam uma elevação generalizada da concentração de GABA ao longo das estruturas cerebrais. Este fenómeno é desencadeado, já que ambas as moléculas produzem um efeito indutor sobre a enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), enzima interveniente e responsável pela síntese do GABA (PERUCCA, 2002; PORTER e MELDRUM, 2015).

✓ *Bloqueio do Metabolismo do GABA*

Inseridos no grupo dos AED de nova geração, a vigabatrina (VGB) e a GBP, juntamente com o VPA (AED clássico), potenciam um bloqueio do metabolismo do GABA. A GABA transaminase (GABA-T) representa a enzima incumbida pela degradação do GABA. A capacidade de se comportarem como inibidores irreversíveis da GABA-T dota estes fármacos de um efeito AED significativo. Tal propriedade é suportada por um aumento considerável da concentração extracelular de GABA nas estruturas cerebrais, alcançado pelo bloqueio da enzima referente (BIALER, 2002; PORTER e MELDRUM, 2015).

✓ *Aumento da Libertação do GABA*

O aumento da libertação do GABA afirma-se como um mecanismo, igualmente, correlacionado com a potenciação da resposta inibitória. Portadora de uma notável similaridade estrutural com o GABA, a GBP (AED de nova geração) demonstra-se capaz de induzir alterações na libertação sináptica e não sináptica de GABA. Consequentemente, regista-se um incremento na concentração deste neurotransmissor, afeto às múltiplas áreas cerebrais (PORTER e MELDRUM, 2015). Na verdade, a GBP é a única molécula que, até ao presente, reúne evidências experimentais suficientes para lhe ser atribuída esta ação clara (SMITH *et al.*, 2018).



✓ *Inibição da Captação do GABA*

Incluída no grupo dos AED de nova geração, a tiagabina (TGB) encontra-se descrita na literatura como um derivado do ácido nipecótico, com características individualizadas dos restantes fármacos contemplados na terapêutica anticonvulsivante (PERUCCA, 1996).

A TGB demonstra-se como um eficaz inibidor da recaptção de GABA nas células neuronais, bem como nas células da glia (MCCABE, 2000). O seu carácter inibitório prevalece, maioritariamente, sobre a isoforma 1 do transportador do GABA (GAT-1), quando comparada com as isoformas 2 e 3 deste mesmo transportador (GAT-2 e GAT-3, respetivamente). Em contiguidade, o aumento nos níveis extracelulares de GABA é denotado, especialmente, nas regiões onde o GAT-1 se encontra expresso, mais significativamente, na zona do hipocampo e do prosencéfalo (PORTER e MELDRUM, 2015).

Para além de favorecer a dinâmica inibitória do GABA libertado sinapticamente, a TGB é uma molécula apta para potencializar também a inibição tónica (SMITH *et al.*, 2018).

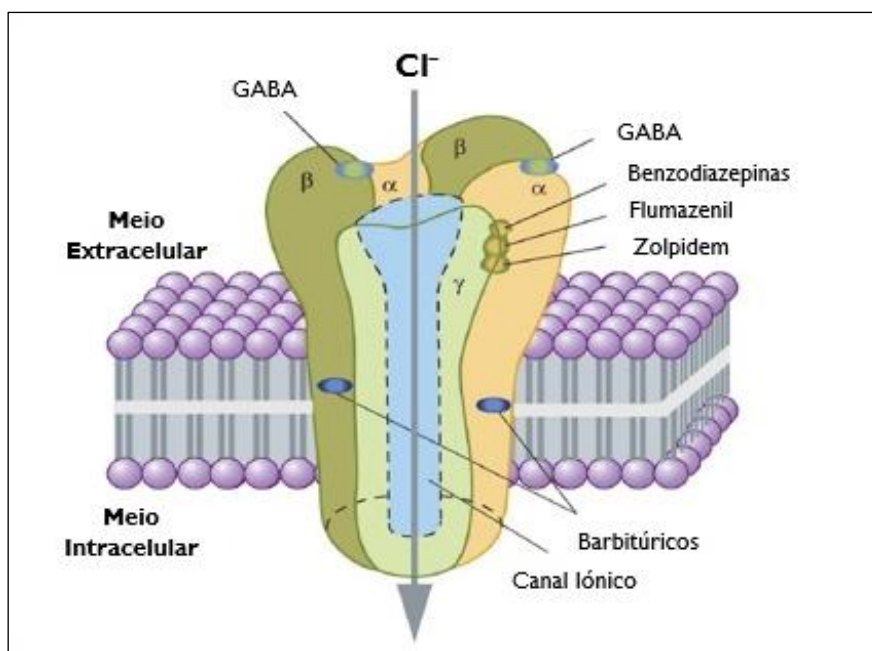
✓ *Agonismo dos Recetores GABA<sub>A</sub>*

As moléculas integrantes desta classe farmacológica interagem com determinados componentes moleculares do recetor GABA<sub>A</sub> (TREVOR, 2015). Por conseguinte, na abordagem ao mecanismo de ação destes fármacos, importa esclarecer e relembrar a constituição, estrutura e funcionamento dos recetores mencionados.

Como indica a designação, os recetores GABA<sub>A</sub> são recetores, constantes nas membranas das células neuronais, que experienciam ativação por meio do neurotransmissor GABA. Em acréscimo, foi demonstrado que estes recetores se comportam e atuam como canais iónicos de Cl<sup>-</sup>. Estruturalmente, o recetor GABA<sub>A</sub> exhibe uma configuração pentamérica, erguida a partir de cinco ou mais subunidades, designadas a partir das diferentes classes polipeptídicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\rho$ , entre outras). Por sua vez, cada subunidade exhibe quatro domínios, que atravessam a membrana (ESTEVEZ, 1994; TREVOR, 2015).

Presente ao longo das diversas porções cerebrais, a isoforma mais relevante do recetor GABA<sub>A</sub> resume-se às seguintes subunidades essenciais: duas subunidades  $\alpha 1$ , duas subunidades  $\beta 2$  e uma subunidade  $\gamma 2$  (Figura II). Nesta isoforma referenciada, os dois locais de ligação do neurotransmissor GABA confinam-se ao espaço que medeia as subunidades  $\alpha 1$  e  $\beta 2$  adjacentes (Figura II). A interação do GABA com o recetor GABA<sub>A</sub> proporciona a abertura dos canais de Cl<sup>-</sup>, dando início à hiperpolarização da membrana neuronal (TREVOR, 2015).

De forma relevante, deve ser destacado o sítio de ligação das benzodiazepinas (BZ). Este fica circunscrito unicamente a um local, delimitado entre uma das subunidades  $\alpha 1$  e a subunidade  $\gamma 2$  (Figura 2) (TREVOR, 2015).



**Figura 2.** Conformação do Complexo Macromolecular do Recetor  $GABA_A$  – Canal Iónico de  $Cl^-$ . Adaptado de Trevor, 2015.

Algumas BZ demonstraram eficácia na supressão do desenvolvimento e dispersão da atividade elétrica epileptiforme ao longo do SNC. O clobazam (CLB), o clonazepam (CLN), o diazepam (DZP) e o lorazepam (LZP) designam fármacos suficientemente seletivos e clinicamente úteis para integrarem a terapêutica anticonvulsivante e, assim, ingressarem no rol dos AED clássicos (PORTER e ROGAWSKI, 1992). Ao estabelecerem ligação com subunidades específicas do recetor  $GABA_A$  (subunidade  $\gamma 2$  e uma das subunidades  $\alpha 1$ ), estas moléculas elevam a frequência de abertura dos canais iónicos de  $Cl^-$  mediados pelo GABA (SMITH *et al.*, 2018).

Abrangidos por esta categoria, encontram-se ainda o FBM (AED de nova geração) e o fenobarbital (PB), que constitui um AED clássico (BIALER, 2002; PERUCCA, 1996). Ainda que inserido na classe dos barbitúricos, o PB estende o seu espectro de atuação à transmissão inibitória, onde o GABA possui um papel predominante. A interação com um sítio regulador alostérico, presente nas subunidades específicas do recetor  $GABA_A$ , desencadeia uma ampliação da corrente iónica gerada por este recetor. Deste evento, resulta um acréscimo na duração de abertura dos canais iónicos de  $Cl^-$  mediados pelo GABA (PORTER e MELDRUM, 2015; SMITH *et al.*, 2018).

Ao agilizar a frequência de abertura (BZ) e a duração de abertura (FMB e PB) dos canais iónicos de  $\text{Cl}^-$  mediados pelo GABA, a hiperpolarização da membrana neuronal está privilegiada (PORTER e MELDRUM, 2015; SMITH *et al.*, 2018).

Na mesma medida, deve ser realçada a função do TPM (AED de nova geração) em potencializar o efeito inibitório inerente ao neurotransmissor GABA. Contudo, ainda é desconhecido o seu mecanismo de ação nesta vertente isolada, sabendo-se somente que este monossacarídeo substituído exerce ação sobre um local distinto do sítio de ligação das BZ ou dos barbitúricos (PORTER e MELDRUM, 2015).

A título conclusivo, o VPA (AED clássico) encontra-se, igualmente, incluído nesta classe terapêutica. No entanto, o seu efeito agonista sobre os recetores  $\text{GABA}_A$ , com inevitável aumento dos níveis de GABA, encontra-se pouco explorado e esclarecido (SMITH *et al.*, 2018).

### **2.2.3. Inibidores da Transmissão Excitatória (Mediada pelo Glutamato)**

Completando o conjunto de mecanismos supra-enunciados, a diminuição da transmissão glutamatérgica consiste numa abordagem válida e eficiente no tratamento da patologia epiléptica (KWAN *et al.*, 2001; MELDRUM, 1996). Sob um ponto de vista mais minucioso, a redução da transmissão excitatória está subjacente a duas classes farmacoterapêuticas essenciais, assinaladas e explicitadas seguidamente.

#### *✓ Antagonismo dos Recetores do Glu*

Agregadas às funções anteriormente indicadas, o FBM e o TPM (ambos AED de nova geração) somam, ainda, mecanismos antagonistas sobre os recetores do Glu. Apesar do efeito terapêutico de ambos os fármacos convergir numa diminuição da resposta excitatória, os recetores de atuação de cada molécula divergem (PERUCCA, 2002; PORTER e MELDRUM, 2015).

Definidamente, está referenciado que o TPM extingue o efeito excitatório, desempenhado pelo Glu, nos recetores de cainato e nos recetores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (PORTER e MELDRUM, 2015).

No respeitante ao FBM, foi-lhe reconhecida a capacidade de exercer um bloqueio, dependente da utilização, sobre o recetor de N-metil D-aspartato (NMDA), com seletividade preferencial para o subtipo NR1-2B (PORTER e MELDRUM, 2015).

A resposta bioquímica e fisiológica, inerente a este aminoácido excitatório, envolve o influxo de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$ . Todavia, o antagonismo exercido sobre os recetores do Glu declarados previamente, suprime a resposta descrita, dotando estes fármacos de uma atividade antiepilética robusta (SMITH *et al.*, 2018).

✓ *Diminuição da Libertação do Glu (SV2A)*

O levetiracetam (AED de nova geração) é um análogo do piracetam que apresenta, no seu perfil de atuação, a habilidade de interferir com a libertação do Glu, desencadeando uma diminuição dos seus níveis ao longo das vastas áreas cerebrais (WHITE, 1999).

Até à atualidade, assume-se como o primeiro e único fármaco capaz de interagir, seletivamente, com a proteína 2A da vesícula sináptica (SV2A). Embora a função desta proteína não esteja totalmente clarificada, é admissível que o levetiracetam exerça ação sobre a função vesicular, modificando assim a libertação sináptica de Glu (PORTER e MELDRUM, 2015).

Visando agregar, sintetizar e interrelacionar o conjunto de fármacos, participantes na classe dos anticonvulsivantes, com os seus mecanismos de ação, esquematiza-se a informação sistematizada anteriormente na Tabela I (Anexo I).

## **2.3. Plantas com Atividade Pró-Convulsivante**

Baseado na avaliação e interpretação de certos estudos experimentais, observacionais e empíricos, é sustentável e verosímil averiguar que certas espécies vegetais, de uso extensivo, podem exacerbar as crises convulsivas em doentes epiléticos. Efetivamente, a combinação de dois ou mais extratos destas plantas redundam, não apenas, no surgimento de episódios de crises, mas, igualmente, num aumento da frequência da sua notificação (SPINELLA, 2001).

Na Tabela 2 (Anexo II), é efetuada a listagem das plantas com atividade pró-convulsivante mais importante e pertinente.

### **2.3.1. Efedra (*Ephedra* spp.)**

Designada na Medicina Tradicional Chinesa pela expressão *ma huang*, o género *Ephedra* spp. denomina um conjunto de plantas, que patenteiam na sua composição o fármaco estimulante efedrina. O uso tradicional da efedra consigna-se não só ao tratamento da

patologia asmática, mas também à sua utilidade enquanto estimulante abrangente. Alvo de inúmeras investigações, a *Ephedra sinica* Stapf constitui a espécie mais bem descrita dentro do seu *taxa*. Para além de conter aproximadamente 1,25% de efedrina, a *Ephedra sinica* Stapf engloba outros alcaloides relacionados, nomeadamente a pseudoefedrina, a N-metilefedrina e a D-norpseudoefedrina (KALIX, 1991). A efedrina apresenta propriedades estimulantes e simpaticomiméticas, mediadas, principalmente, pelos seus efeitos agonistas nos recetores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  (WHITE *et al.*, 1997).

### 2.3.2. Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)

A *Ginkgo biloba* L. insere-se numa categoria de plantas medicinais, enaltecidas pelas suas excelsas capacidades em promover as funções cognitivas, mais especificamente, os processos de memorização. Em termos botânicos, a ginkgo surge como uma árvore gimnospérmica, detentora de folhas características em forma de leque e produtora de sementes comestíveis e em formato arredondado. Reconhecida como uma das plantas mais comuns e célebres pelos seus efeitos reputados a nível cognitivo, a ginkgo continua a ser objeto de estudo num número significativo de investigações. Determinados estudos suportam que esta espécie apresenta ligeiras propriedades estimulantes e regeneradoras sobre a cognição, em doentes com demência. Em acréscimo, estudos preliminares comprovaram a sua contribuição para a redução do cansaço mental e fadiga física em indivíduos saudáveis (FIELD e VADNAL, 1998; OKEN *et al.*, 1998).

Os flavonoides glicosilados e as lactonas terpénicas caracterizam os constituintes ativos da *Ginkgo biloba* L.. Até à atualidade, ainda não foi elegido um mecanismo de ação específico e definitivo que elucide e explique a totalidade das características desta planta. Todavia, verificou-se que a ginkgo possibilita um aumento da transmissão colinérgica (KRISTOFIKOVA *et al.*, 1992; KRISTOFIKOVA e KLASCHKA, 1997).

Dados compostos da *Ginkgo biloba* L., com destaque para o bilobalido, estão dotados de efeitos neuroprotetores e anticonvulsivantes. No entanto, os ensaios conduzidos por SASAKI *et al.* (1997) e por WEICHEL *et al.* (1999) não podem ser devidamente validados e considerados em contexto real. Uma vez que as análises foram executadas, isoladamente, sobre o composto molecular bilobalido, não é praticável extrapolar os resultados obtidos para o extrato global de *Ginkgo biloba* L. comumente disponível para venda. Por consequência, as propriedades atribuídas a esta molécula poderão não equivaler, rigorosamente, às propriedades do extrato global de ginkgo.

### 2.3.2. Plantas Medicinais e Metilxantinas

A cafeína classifica-se como um dos compostos estimulantes mais populares e consumidos, diariamente, a nível mundial. Aliada às restantes metilxantinas, teobromina e teofilina, a cafeína consta, particularmente, na constituição de oito espécies vegetais, vulgarmente comercializadas sob a forma de alimentos e/ou suplementos. Este agrupamento de plantas contempla o cacau (*Theobroma cacao* L.), o café (*Coffea arabica* L. e *Coffea robusta* L.), o chá (*Camellia sinensis* L.), a cola (*Cola acuminata* P. Beauv. e *Cola nitida* Vent.), a erva-mate (*Ilex paraguariensis* A. St. -Hil.) e o guaraná (*Paullinia cupana* Kunth). O cacau, o café e o chá representam, indiscutivelmente, alguns dos produtos mais ilustres nos países do mundo ocidental (SPINELLA, 2001).

Enquanto que o conteúdo em cafeína é, vulgarmente, imputado a produtos como o cacau, o café e o chá, as restantes fontes vegetais desta metilxantina ainda se traduzem numa incógnita para a maioria dos consumidores, convertendo a ingestão involuntária de cafeína numa realidade iminente e preocupante. Em adição, muitos dos suplementos colocados à venda conjugam várias moléculas de natureza estimulante, como a cafeína e a efedrina, indiciando o desencadeamento de efeitos aditivos e/ou sinérgicos (YOUNG *et al.*, 1998).

Estruturalmente classificada como uma purina de origem endógena, a adenosina é, por excelência, uma molécula capacitada de uma notável atividade anticonvulsivante. Pesquisas científicas atuais corroboram que alterações disfuncionais, neste neurotransmissor, simbolizam um fator de risco patológico no desenvolvimento de epilepsia, já que perpetuam a geração e propagação das crises convulsivas (BOISON, 2011).

Em doses de consumo tidas como normais, as propriedades estimulantes da cafeína derivam da sua ação inibitória sobre os recetores da adenosina. O antagonismo exercido sobre os recetores pré-sinápticos da adenosina fomenta a libertação de uma variedade de neurotransmissores, provocando um efeito excitatório generalizado ao longo do SNC. (POHANKA, 2014). A administração de ácido kaínico e de pentilenotetrazol (PTZ) em ratos possibilitou a identificação de efeitos pró-convulsivantes intrínsecos às moléculas de cafeína e teofilina, já que estes compostos suscitaram, elétrica e quimicamente, atividade epileptiforme na região CA3 do hipocampo (AULT *et al.*, 1987; POHANKA, 2014). Em acrescento, a cafeína produz uma elevação da amplitude dos potenciais de ação, gerados por estimulação elétrica dos neurónios piramidais da região *cornu ammonis* I (CA1) do hipocampo (AULT *et al.*, 1987).

Inversamente, terapêuticas que compreendam agonistas dos recetores da adenosina, promovem um aumento da concentração cerebral deste neurotransmissor, revelando-se

eficazes na redução, supressão e prevenção de crises convulsivas (BOISON, 2011; TANCREDI *et al.*, 1998).

## **2.4. Problemática dos Óleos Essenciais**

No contexto atual, o uso indiscriminado e banalizado dos óleos essenciais, especialmente no alívio e tratamento das mais diversas afeções, acarreta riscos evidentes e danos irreversíveis para a saúde.

Burkhard *et al.* (1999) levaram a cabo uma investigação, objetivando assinalar e reportar quais os óleos essenciais com potencial epileptogénico dentro de um grupo de plantas elegidas. Nesta pesquisa, foram integrados três indivíduos, sem fatores de risco evidentes ou um historial prévio de convulsões. Após exposição oral e transdérmica a estes óleos essenciais, foi reconhecida a ocorrência de crises tónico-clónicas generalizadas na totalidade dos indivíduos participantes. A seguir a uma correta descontinuação, presenciou-se que os sujeitos, intervenientes no estudo, retornaram ao seu estado inicial sem registo subsequente de episódios convulsivos.

Os óleos essenciais, que salientaram efeitos epileptogénicos, estão adequadamente referenciados e reunidos na Tabela 3 (Anexo III).

Muitas das espécies visadas na investigação são, usualmente, empregues como especiarias na culinária, ostentando relativa inocuidade numa primeira análise. Porém, na forma de óleos essenciais, estas plantas distinguem-se por uma quantidade concentrada e elevada de compostos com propriedades convulsivantes. Adicionalmente, as totais potencialidades e efeitos destes óleos representam, por si só, ainda uma incógnita (BURKHARD *et al.*, 1999).

A comercialização desregrada e imponderada destas substâncias aromáticas, aliada à ausência de um aconselhamento e seguimento por profissionais de saúde qualificados, pode culminar no aparecimento de efeitos adversos inesperados e no agravamento da patologia prevalente.

## **3. O Papel das Plantas no Tratamento da Epilepsia**

### **3.1. Plantas com Atividade Anticonvulsivante**

As plantas com propriedades anticonvulsivantes distinguem-se pelas suas características auspiciosas e promissoras, compondo um ponto de partida para a descoberta e síntese de novas moléculas viáveis no tratamento da patologia epilética. Contudo, estas plantas não

devem ser administradas, concomitantemente, com a terapêutica antiepilética fixada sob risco de potenciação dos seus efeitos farmacológicos. Resultantes desta toma conjunta são perceptíveis sintomas adversos como letargia, sedação, tonturas, alterações da memória a curto prazo, défice de atenção ou défice cognitivo (SPINELLA, 2001).

Em contiguidade com alguns fármacos AED, uma fração notória das plantas medicinais não restringe a sua atividade anticonvulsivante a um mecanismo de atuação exclusivo. Com efeito, inúmeros extratos vegetais medeiam a inibição de crises convulsivas através da interação com uma série de alvos celulares e moleculares variados (LIU *et al.*, 2017).

As principais espécies botânicas com atividade anticonvulsivante pertinente, assim como os seus locais de ação e mecanismos correspondentes, encontram-se apreciados e detalhados na Tabela 4 (Anexo IV).

### 3.1.1. Ginseng (*Panax spp.*)

Solução terapêutica para inúmeras patologias, o ginseng afirma-se como uma das plantas medicinais mais comuns, sendo utilizada em locais como a China, a Coreia e a América.

Determinados estudos demonstraram que uma porção significativa das características curativas e farmacológicas do ginseng, particularmente o seu efeito neuroprotetor e anti-inflamatório, são atribuídas à ação dos ginsenósidos (KIM *et al.*, 2013; LIAN *et al.*, 2005; SULEYMANOVA *et al.*, 2014).

De acordo com SULEYMANOVA *et al.* (2014), tanto a administração isolada, como a administração crónica de extratos de ginseng permitiram reduzir e atenuar eventos neurodegenerativos, inflamatórios e a maior permeabilidade membranar, ocasionada pelo *status epilepticus* durante os dias iniciais, nomeadamente na região hipocampal. No entanto, denota-se que estes extratos são incapazes de reverter totalmente a redução de volume das zonas do hipocampo em ratos, até ao período de um mês, após o registo do *status epilepticus*.

A administração crónica de extrato de ginseng em ratos não demonstrou um perfil de toxicidade. Contudo, o tratamento com doses superiores a 150 mg/kg desencadeou um aumento da taxa de mortalidade em ratos, após ocorrência do *status epilepticus* induzido pela pilocarpina (SULEYMANOVA *et al.*, 2014).

Foi igualmente constatado, por SULEYMANOVA *et al.* (2014), que extratos de ginseng vermelho coreano (*Panax ginseng* C.A. Meyer) originaram uma notável elevação do limiar elétrico convulsivo, ao longo das sucessivas descendências dos ratos utilizados no estudo.



Estudos específicos, subordinados à análise dos mecanismos neuroprotetores dos ginsenosídeos, afirmam que os ginsenosídeos despoletam uma inibição dos recetores de NMDA, do *status epilepticus*, induzido pelo influxo de  $Ca^{2+}$ , e dos canais de  $Ca^{2+}$  do tipo L nos neurónios do hipocampo (KIM *et al.*, 2013; LIN *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2011).

### **3.1.2. Flor do Maracujá (*Passiflora incarnata* L.)**

A *Passiflora incarnata* L. trata-se de uma planta constituinte da flora local do continente americano, sendo que os seus usos no campo terapêutico da epilepsia remetem aos nativos americanos. O seu valioso poder medicinal está indubitavelmente comprovado, resultando na sua evidente aceitação e inserção na medicina moderna ocidental (ELSAS *et al.*, 2010).

A eficácia anticonvulsivante da flor do maracujá encontra-se certificada em alguns estudos em particular (ELSAS *et al.*, 2010; SINGH *et al.*, 2012). Não obstante, os compostos ativos da flor do maracujá ainda não foram adequadamente especificados. Até ao momento presente, os dados disponíveis sugeriam que os flavonoides podiam ser, efetivamente, os compostos ativos da *Passiflora incarnata* L. (HILL *et al.*, 2012). Por outro lado, estudos recentes vieram propor que a bioatividade desta espécie é conferida por compostos ativos constituintes de múltiplos componentes da planta, ao invés de se cingir unicamente aos flavonoides (SINGH *et al.*, 2012).

Um dos mecanismos de ação desta flor inclui a combinação dos seus compostos ativos com o GABA, potenciando a permeabilidade deste neurotransmissor através da membrana neuronal. Em segundo plano, esta espécie associa-se a uma modulação positiva e favorável dos recetores de GABA<sub>A</sub>, assegurada pelos flavonoides (MONTGOMERY, 2005; MULA e SCHMITZ, 2009; SINGH *et al.*, 2012). Em acréscimo, as conclusões destes estudos atestam que os extratos de *Passiflora incarnata* L. estão somente dotados de características anticonvulsivantes e ansiolíticas, desassociando-se de prováveis efeitos sedativos e ansiogénicos, por contraste com o grupo farmacológico das BZ (SINGH *et al.*, 2012).

Finalizando, apesar de todo o desenvolvimento e descobertas terapêuticas em torno da flor do maracujá, são requeridos estudos mais aprofundados a fim de averiguar, na totalidade, os seus mecanismos e respetivos efeitos farmacológicos.

### **3.1.3. Anis (*Pimpinella anisum* L.)**

O anis constitui parte integrante da flora local de vastas zonas ao longo do globo, tais como a região leste do Mediterrâneo e o continente asiático. Registos ancestrais atestam que

o anis tem sido empregue no tratamento da patologia epilética desde os tempos medievais, com especial ênfase na medicina persa (GORJI e KHALEGHI GHADIRI, 2001).

Dados recentes, obtidos a partir de experimentações animais, indicaram propriedades anticonvulsivantes atribuídas ao óleo essencial de anis. Estas experimentações decorreram em modelos de PTZ e de eletrochoque máximo (ECM), responsáveis pela indução de episódios convulsivos. Os episódios convulsivos originados justificam-se com o pleno propósito de avaliar a atividade anticonvulsivante de múltiplos fármacos e compostos (KARIMZADEH *et al.*, 2012; POURGHOLAMI *et al.*, 1999).

Um estudo, empreendido por KARIMZADEH *et al.* (2012), percecionou os efeitos anticonvulsivantes do óleo essencial de anis, a três concentrações distintas (1 mL/kg, 2 mL/kg e 3 mL/kg). Deste modo, KARIMZADEH *et al.* (2012) verificaram que o óleo essencial de anis evidenciou atividade anticonvulsivante considerável nas três concentrações referidas, por recurso ao modelo de PTZ.

Segundo POURGHOLAMI *et al.* (1999), a atividade anticonvulsivante registada pode ser proporcionada pela ativação dos recetores GABA<sub>A</sub>, que permite, por conseguinte, que o óleo essencial de anis estabeleça o seu efeito nos recetores opioides. Os principais componentes, constantes no óleo essencial de anis, constituem o *trans*-anetol (89,1%), o estragol (3,6%), o linalol (1,1%), o  $\alpha$ -terpineol (0,2%) e o *cis*-anetol (0,2%). Contudo, todos estes componentes poderão ser, hipoteticamente, responsáveis pelas propriedades anticonvulsivantes deste óleo, impondo-se a necessidade de realizar estudos posteriores.

#### **3.1.4. Sálvia Vermelha (*Salvia miltiorrhiza* Bunge)**

Categorizada como uma planta medicinal de uso diversificado, a sálvia vermelha tem desempenhado um papel interessante e efetivo no tratamento de crises epiléticas. A *Salvia miltiorrhiza* Bunge cumpre um destaque singular e excepcional na Medicina Tradicional Chinesa.

Em modelos de PTZ, aplicados a formas larvares de peixe-zebra, foi exequível denotar que extratos acetónicos brutos de sálvia vermelha manifestam eficácia anticonvulsivante significativa. O conjunto de compostos ativos desta planta abrange, especialmente, tanchinonas hidrofóbicas, entre as quais a miltirona, a 15,16-dihidrotanchinona I, a criptotanchinona e a tanchinona IIA. Quando confrontada com as restantes moléculas, a tanchinona IIA acumula, acrescentadamente, características anticonvulsivantes em modelos de PTZ, aplicados em murganhos. Por fim, a tanchinona IIA dispõe do benefício de eliminar qualquer efeito sedativo, secundário ao seu emprego (BUENAFE *et al.*, 2013).

A predisposição ou tendência para interatuar com vias neuronais, distintas dos circuitos neuronais, presentemente atribuídos ao neurotransmissor GABA e aos seus recetores específicos, confere propriedades anticonvulsivantes exclusivas à tanchinona IIA (BUENAFE *et al.*, 2013). Inclusive, as dissertações e estudos mais recentes sustentam que as tanchinonas poderão constituir a base terapêutica de novos fármacos AED no futuro.

### 3.1.5. Gengibre (*Zingiber officinale* L.)

Habitual condimento constante em pratos culinários ao longo de todo o mundo, o gengibre adquire um carácter igualmente curativo em alguns destes países. O gengibre estende o seu espectro terapêutico de atuação a inúmeras patologias, entre as quais, constipação, artrite, enxaqueca e hipertensão arterial (HOSSEINI e MIRAZI, 2015; OJEWOLE, 2006).

HOSSEINI e MIRAZI (2014) procederam ao recente estudo das propriedades anticonvulsivantes de extratos de gengibre em doses distintas. A investigação decorreu num modelo de PTZ, no qual concentrações crescentes deste composto foram administradas, intravenosamente, em ratos, ao longo do tempo. Quando confrontados com os grupos de controlo, os resultados apresentados sugerem que, as diferentes quantidades de extrato de gengibre aplicadas, se traduziram num aumento do limiar convulsivo em crises mioclónicas e num aumento da extensão tónica dos membros posteriores. Por sua vez, as concentrações mais elevadas de extrato de gengibre elevaram, consideravelmente, o limiar convulsivo em crises tónico-clónicas generalizadas. Por último, a variável tempo, interrelacionada com um acrescento regular da dose de PTZ, foi classificada como irrelevante.

O estudo descrito coloca a hipótese que os mecanismos biológicos e bioquímicos, subjacentes às características anticonvulsivantes do gengibre, podem estar consignados a propriedades antioxidantes, inibição do *stress* oxidativo, bloqueio dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  e supressão da produção de óxido nítrico (NO). Do mesmo modo, constata-se uma diminuição da presença da enzima óxido nítrico sintase (iNOS) em macrófagos de murganho, estimulados pelo lipopolissacarídeo (LPS). Por consequente, esta constatação converte-se, fisiologicamente, num acréscimo dos valores intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e num bloqueio dos canais de  $\text{Cl}^-$ , inseridos no complexo dos recetores  $\text{GABA}_A$  (GHASEMZADEH *et al.*, 2010; HOSSEINI e MIRAZI, 2014; KOH *et al.*, 2009; POPOVA *et al.*, 1990).

O gingerol, shogaol e certos compostos fenólicos, derivados de cetonas, correspondem aos compostos antioxidantes patentes na composição do gengibre (HOSSEINI e MIRAZI,

2014). Porém, os exatos mecanismos celulares e moleculares agregados às propriedades anticonvulsivantes do gengibre carecem de uma exploração mais detalhada, concreta e precisa.

#### **4. Importância e Influência da Alimentação na Patologia Epilética**

Ao recuar cerca de mil anos na história da Humanidade, constatamos que já Avicena, um grande polímata persa, havia empreendido esforços direcionados ao estudo da influência do regime alimentar na patologia epilética. Avicena afirmava que os doentes epiléticos deveriam abster-se de uma ingestão descomedida de alimentos e, igualmente, evitar certos géneros alimentícios, entre os quais carne de vaca e ovelha, peixe, cebola, alho, aipo, couve-flor e cenoura (AVICENNA, 2015).

Ao analisar as publicações mais recentes, referentes a esta matéria, é possível inferir que existem escassos estudos com enfoque nos efeitos perniciosos de determinados alimentos sobre a indução de crises convulsivas.

Não obstante a informação nomeada, foi estabelecida uma relação ténue entre o consumo de dados produtos e a incidência de ataques epiléticos. Foi identificada, precisamente, uma correlação entre a ingestão de uma quantidade considerável de nozes de *Ginkgo biloba* L. e a ocorrência de crises tónico-clónicas generalizadas (MIWA *et al.*, 2001). Ainda a título exemplificativo, notificou-se uma redução do limiar convulsivo em ratos, proporcionada por uma dieta excedente em ácidos aminados (GALLAGHER *et al.*, 1968). Por fim, constatou-se a ocorrência de crises convulsivas em ratos, induzidas pela ingestão de glutamato monossódico (BHAGAVAN *et al.*, 1971).

Em consonância com as máximas defendidas por Avicena, a dieta cetogénica afirma-se como um regime alimentar rico em gorduras e pobre em hidratos de carbono e proteínas, conciliado com uma adequada ingestão diária de calorias. Por definição, esta dieta estabelece o consumo diário de 75-100 kcal/kg de peso corporal, bem como a introdução na alimentação de proteínas dietéticas num rácio diário de 1-2 g/kg de peso corporal. Verdadeiramente, a dieta cetogénica diferencia-se pela sua contabilização calórica específica e restrita, perspetivando minimizar o ganho de peso e, em simultâneo, maximizar a cetonemia (NORDLI e DE VIVO, 2011).

De acordo com os princípios de BOUGH *et al.* (2003), a restrição calórica, implementada neste regime, assume-se como um fator decrescente da excitabilidade neuronal registada em ratos. Ao despoletar um favorecimento rápido da transmissão inibitória nas múltiplas regiões

cerebrais, a restrição calórica é uma medida que, por si só, está imbuída de uma expressiva capacidade anticonvulsivante.

Como mencionado previamente, determinados estudos apontam alguns exemplos autênticos, que justificam a constatação de que dados produtos alimentares podem originar crises convulsivas. O fundamento dos exemplos apontados recai sobre dois eventos robustos: interação dos alimentos com os próprios mecanismos fisiopatológicos da doença epilética e interação dos alimentos com a terapêutica anticonvulsivante instituída (BHAGAVAN *et al.*, 1971; GALLAGHER *et al.*, 1968; MIWA *et al.*, 2001).

As primeiras interações verificadas entre alimentos e os mecanismos fisiopatológicos, indutores de certas doenças do foro neurológico, exprimiram-se exatamente numa diminuição do limiar convulsivo e do limiar de dor. Em caráter ilustrativo, este tipo de interação foi evidenciado em doentes diagnosticados com enxaqueca. Observou-se que estes doentes sofriam um agravamento das crises de enxaqueca aquando a ingestão de alguns itens alimentares, especificamente, chocolate, cachorros quentes, carnes fumadas, laranja, queijo envelhecido e glutamato monossódico. As teorias formuladas indiciam que estas crises podem ser despoletadas através de uma reação química ou alérgica, que se repercute a nível do normal funcionamento vascular (ROPPER *et al.*, 2014; ZUPEC-KANIA e O'FLAHERTY, 2017).

Secundariamente, dados alimentos podem experienciar interações com fármacos AED e, por conseguinte, motivar o aparecimento de crises convulsivas. GARG *et al.* (1998) descreveram uma interação desta natureza no caso singular da CBZ. De forma mais concreta, examinou-se que a biodisponibilidade desta molécula aumentava significativamente com a toma de sumo de toranja.

ASADI-POOYA e GHAFARI (2004) lideraram um estudo com o propósito de nomear quais as principais experiências e motivações que suscitavam a crença de que crianças, diagnosticadas com epilepsia, careciam de restrições definidas na sua dieta alimentar. A pesquisa englobou um total de 125 famílias. Dentro de cada agregado familiar, mandatoriamente, um dos membros correspondia a um doente epilético em idade pediátrica, sem qualquer distúrbio metabólico e com uma terapêutica medicamentosa adaptada à sua condição patológica.

Curiosamente, a crença de que certos episódios convulsivos se interrelacionam com a ingestão de alimentos específicos foi mais prevalente, entre as famílias de doentes pediátricos tratados com CBZ do que entre as famílias de crianças, cuja terapêutica centrava-se no PB ou no VPA. Exemplificativamente, denotou-se que o número de relatos pessoais de ocorrência

de ataques epiléticos, após o consumo de produtos láteos, foi mais notório entre doentes pediátricos medicados com CBZ, quando comparado com crianças expostas a outros fármacos. Esta comprovação indicia que a concentração plasmática efetiva da CBZ pode sofrer, realmente, um decréscimo ocasionado pela ingestão de géneros alimentícios concretos, como os produtos láteos. Tal fato sustentaria a significância dos doentes epiléticos adotarem, desde idade precoce, um regime alimentar regrado, especificado e personalizado, tendo em conta a caracterização das suas crises e respetiva terapêutica (ASADI-POOYA e GHAFARI, 2004).

A título sumário, muitas das interligações e relações descritas justificam-se, unicamente, com base em coincidências, crenças culturais, superstições ou perceções pessoais. Como tal, estas associações não se revestem de um carácter científico exato e rigoroso, tornando a realização de estudos adicionais numa realidade inequívoca e incontornável.

## **5. Considerações Finais**

As plantas medicinais direcionadas para o tratamento da epilepsia descrevem uma tradição disseminada por distintas localizações geográficas, reputando uma utilização, cronologicamente, avançada e antiga.

Ao longo deste trabalho monográfico, abordaram-se, unicamente, as espécies botânicas com especial significância. Tal inevitabilidade depreende-se com a constatação de que a tarefa de listar e reunir, na totalidade, todas as plantas com atividade pró-convulsivante e anticonvulsivante constitui uma tarefa deveras exaustiva e inexecutável.

Com enfoque nos dados expostos previamente, é lícito inferir que os extratos vegetais, com atividade anticonvulsivante, não se revestem de suficiente e satisfatória eficácia para permitir o seu aconselhamento e indicação, em detrimento da terapêutica antiepilética estabelecida formalmente.

As potencialidades e vantagens terapêuticas da fitoterapia são inquestionáveis, sendo proveitosas e úteis as suas propriedades no tratamento de múltiplos processos patológicos. Todavia, visando assegurar a adequada segurança dos produtos à base de plantas, impõe-se a futura realização de pesquisas mais detalhadas, especificadas e objetivas.

Inequivocamente, persistem inúmeros mecanismos por explicitar, compostos por catalogar e validar e, seguramente, mais espécies vegetais a sinalizar, sendo este o rumo que a investigação científica em fitoterapia poderá traçar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A.; RAO, N.V.; SHALAM, M.D.; SHANTAKUMAR, S.M. – **Anticonvulsive effect of seed extract of *Caesalpinia bonducella* (Roxb.)**. Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics, 8 (2009) 51-55.
- ALMEIDA, L; SOARES-DA-SILVA, P. – **Eslicarbazepine Acetate (BIA 2-093)**. Neurotherapeutics, 4 (2007) 88-96.
- ASADI-POOYA, A.A.; GHAFARI, A. – **Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions?**. Epilepsy & Behavior, 5 (2004) 945-948.
- AULT, B.; OLNEY, M.A.; JOYNER, J.L.; BOYER, C.E.; NOTRICA, M.A., SOROKO, F.E.; WANG, C.M. – **Proconvulsant actions of theophylline and caffeine in the hippocampus: implications for the management of temporal lobe epilepsy**. Brain Research, 426 (1983) 93-102.
- AVICENNA – **The Canon of Medicine Vol. 3 Special Patologies**. 1ª Ed. Chicago: Kazi Publications, 2014. ISBN: 978-1-5674-4215-1.
- BAHREMAND, A.; SHAFAROODI, H.; GHASEMI, M.; NASRABADY, S.E.; GHOLIZADEH, S.; DEHPOUR, A.R. – **The cannabinoid anticonvulsant effect on pentylenetetrazole-induced seizure is potentiated by ultra-low dose naltrexone in mice**. Epilepsy Research, 81 (2008) 44-51.
- BHAGAVAN, H.N.; COURSIN, D.B.; STEWART, C.N. – **Monosodium glutamate induces convulsive disorders in rats**. Nature, 232 (1971) 275-276.
- BIALER, M. – **New Antiepileptic Drugs Currently in Clinical Trials: Is There a Strategy in Their Development?**. Therapeutic Drug Monitoring, 24 (2002) 85-90.
- BLUME, W.T.; WOLF, P. – **Introduction to the Epilepsies**. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A.; ed. lit., Epilepsy: A Comprehensive Textbook. 2ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, ISBN: 978-0-7817-5777-5. Vol. I, chapter 67: p. 765-722.
- BOISON, D. – **Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity**. Handbook of Experimental Pharmacology, 200 (2011) 251-266.

BOUGH, K.J.; SCHWARTZKROIN, P.A.; RHO, J.M. – **Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus *in vivo***. *Epilepsia*, 44 (2003) 752-760.

BUENAFE, O.E.; ORELLANA-PAUCAR, A.; MAES, J.; HUANG, H.; YING, X.; DE BORGGRAEVE, W.; CRAWFORD, A.D.; LUYTEN, W.; ESGUERRA, C.V.; DE WITTE, P. – **Tanshinone IIA exhibits anticonvulsant activity in zebrafish and mouse seizure models**. *ACS Chemical Neuroscience*, 4 (2013) 1479-1487.

BUM, E.N.; TAIWE, G.S.; NKAINSA, L.A.; MOTO, F.C.; SEKE ETET, P.F.; HIANA, I.R.; BAILABAR, T.; ROUYATOU; SEYNI, P.; RAKOTONIRINA, A.; RAKOTONIRINA, S.V. – **Validation of anticonvulsant and sedative activity of six medicinal plants**. *Epilepsy & Behavior*, 14 (2009) 454-458.

BURKHARD, P.R.; BURKHARDT, K.; HAENGGELI, C.A.; LANDIS, T. – **Plant-induced seizures: reappearance of an old problem**. *Journal of Neurology*, 246 (1999) 667-670.

BURSTEIN, A.H.; HORTON, R.L.; DUNN, T.; ALFARO, R.M.; PISCITELLI, S.C.; THEODORE, W. – **Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers**. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 68 (2000) 605-612.

BÜYÜKOKUROĞLU, M.E.; GEPIREMEN, A.; HACIMÜFTÜOĞLU, A.; OKTAY, M. – **The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups**. *Journal of Ethnopharmacology*, 84 (2003) 91-94.

CHINDO, B.A.; SCHRÖDER, H.; BECKER, A. – **Methanol extract of *Ficus platyphylla* ameliorates seizure severity, cognitive deficit and neuronal cell loss in pentylenetetrazole-kindled mice**. *Phytomedicine*, 22 (2015) 86-93.

CHINDO, B.A.; YA'U, J.; DANJUMA, N.M.; OKHALE, S.E.; GAMANIEL, K.S.; BECKER, A. – **Behavioral and anticonvulsant effects of the standardized extract of *Ficus platyphylla* stem bark**. *Journal of Ethnopharmacology*, 154 (2014) 351-360.

ELSAS, S.M.; ROSSI, D.J.; RABER, J.; WHITE, G.; SEELEY, C.A.; GREGORY, W.L.; MOHR, C.; PFANKUCH, T.; SOUMYANATH, A. – ***Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and**



**anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method.** *Phytomedicine*, 17 (2010) 940-949.

ENGEL, J.; PEDLEY, T.A. – **Introduction: What Is Epilepsy?**. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A.; ed. lit., *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2ª Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, ISBN: 978-0-7817-5777-5. Vol. I, chapter I: p. 1-7.

ESTEVES, A. – **Antiepilépticos**. In: GARRETT, J.; OSSWALD, W.; GUIMARÃES, S., coord., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª Ed. Porto: Porto Editora, 2006, ISBN: 978-9-72006-029-7. Vol. I, cap. 19: p. 250-262.

FIELD, B.H.; VADNAL, R. – ***Ginkgo biloba* and Memory: An Overview**. *Nutritional Neuroscience*, 1 (1998) 2565-2567.

FUERST, R.H. – **Basic Concepts in Epilepsy**. *The Journal of Pharmacy Technology*, 6 (1990) 146-150.

GALLAGHER, B.B.; PRICHARD, J.W.; GLASER, G.H. – **Seizure threshold and excess dietary amino acids**. *Neurology*, 18 (1968) 208-212.

GARG, S.K.; KUMAR, N.; BHARGAVA, V.K.; PRABHAKAR, S.K. – **Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy**. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 64 (1998) 286-288.

GHASEMZADEH, A.; JAAFAR, H.Z.; RAHMAT, A. – **Antioxidant activities, total phenolics and flavonoids content in two varieties of Malaysia young ginger (*Zingiber officinale* Roscoe)**. *Molecules*, 15 (2010) 4324-4333.

GILANI, A.H.; AZIZ, N.; KHAN, M.A.; SHAHEEN, F.; JABEEN, Q.; SIDDIQUI, B.S.; HERZIG, J.W. – **Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L.** *Journal of Ethnopharmacology*, 71 (2000) 161-167.

GORJI, A.; KHALEGHI GHADIRI, M. – **History of epilepsy in Medieval Iranian medicine**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25 (2001) 455-461.

GUPTA, G.; KAZMI, I.; AFZAL, M.; RAHMAN, M.; SALEEM, S.; ASHRAF, M.S.; KHUSROO, M.J.; NAZEER, K.; AHMED, S.; MUJEEB, M.; AHMED, Z.; ANWAR, F. – **Sedative, antiepileptic and antipsychotic effects of *Viscum album* L. (*Loranthaceae*) in mice and rats**. *Journal of Ethnopharmacology*, 141 (2012) 810-816.

HILL, A.J.; MERCIER, M.S.; HILL, T.D.; GLYN, S.E.; JONES, N.A.; YAMASAKI, Y.; FUTAMURA, T.; DUNCAN, M.; STOTT, C.G.; STEPHENS, G.J.; WILLIAMS, C.M.; WHALLEY, B.J. – **Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat**. *British Journal of Pharmacology*, 167 (2012) 1629-1642.

HO, T.Y.; TANG, N.Y.; HSIANG, C.Y.; HSIEH, C.L. – ***Uncaria rhynchophylla* and rhynchophylline improved kainic acid- induced epileptic seizures via IL-1 $\beta$  and brain-derived neurotrophic factor**. *Phytomedicine*, 21 (2014) 893-900.

HOSSEINI, A.; MIRAZI, N. – **Acute administration of ginger (*Zingiber officinale* rhizomes) extract on timed intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in mice**. *Epilepsy Research*. 108 (2014) 411-419.

HOSSEINI, A.; MIRAZI, N. – **Alteration of pentylenetetrazole-induced seizure threshold by chronic administration of ginger (*Zingiber officinale*) extract in male mice**. *Pharmaceutical Biology*, 53 (2015) 752-757.

INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – **Circular Informativa N.º 118/CD/8.1.7**. Lisboa: INFARMED, I.P., 2013 [Acedido a 23 de maio de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1096079/8822264.PDF/a9af393e-bd6e-49c8-8132-0f4195854245?version=1.0>

JONES, N.A.; HILL, A.J.; SMITH, I.; BEVAN, S.A.; WILLIAMS, C.M.; WHALLEY, B.J.; STEPHENS, G.J. – **Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo**. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 332 (2010) 569-577.

KALIX, P. – **The pharmacology of psychoactive alkaloids from ephedra and catha**. *Journal of Ethnopharmacology*, 32 (1991) 201-208.

KARIMZADEH, F.; HOSSEINI, M.; MANGENG, D.; ALAVI, H.; HASSANZADEH, G.R.; BAYAT, M.; JAFARIAN, M.; KAZEMI, H.; GORJI, A. – **Anticonvulsant and neuroprotective effects of *Pimpinella anisum* in rat brain**. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12 (2012) 76.

KARST, H.; DE KLOET, E.R.; JOELS, M. – **Episodic corticosterone treatment accelerates kindling epileptogenesis and triggers long-term changes in**

**hippocampal CA1 cells, in the fully kindled state.** *European Journal of Neuroscience*, 11 (1999) 889-898.

KIM, P.; PARK, J.H.; KWON, K.J.; KIM, K.C.; KIM, H.J.; LEE, J.M.; KIM, H.Y.; HAN, S.H.; SHIN, C.Y. – **Effects of Korean red ginseng extracts on neural tube defects and impairment of social interaction induced by prenatal exposure to valproic acid.** *Food and Chemical Toxicology*, 51 (2013) 288-296.

KOH, E.M.; KIM, H.J.; KIM, S.; CHOI, W.H.; CHOI, Y.H.; RYU, S.Y.; KIM, Y.S.; KOH, W.S.; PARK, S.Y. – **Modulation of macrophage functions by compounds isolated from *Zingiber officinale*.** *Planta Medica*, 75 (2009) 148-151.

KRISTOFIKOVA, Z.; BENESOVA, O.; TEJKALOVA, H. – **Changes in high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (tacrine and *Ginkgo biloba* extract).** *Dementia*, 3 (1992) 304-307.

KRISTOFIKOVA, Z.; KLASCHKA, J. – **In vitro effect of *Ginkgo giloba* extract (EGb 761) on the activity of presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 8 (1997) 43-48.

KWAN, P.; BRODIE, M.J. – **Combination therapy in epilepsy: when and what to use.** *Drugs*, 66 (2006) 1817-1829.

KWAN, P.; SILLS, G.J.; BRODIE, M.J. – **The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs.** *Pharmacology & Therapeutics*, 90 (2001) 21-34.

LEE, Y.J.; CHUNG, E.; LEE, K.Y.; LEE, Y.H.; HUH, B.; LEE, S.K. – **Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from *Panax ginseng*, is a functional ligand of glucocorticoid receptor.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, 133 (1997) 135-140.

LIAN, X.Y.; ZHANG, Z.Z.; STRINGER, J.L. – **Anticonvulsant activity of ginseng on seizures induced by chemical convulsants.** *Epilepsia*, 46 (2005) 15-22.

LIN, Z.Y.; CHEN, L.M.; ZHANG, J.; PAN, X.D.; ZHU, Y.G.; YE, Q.Y.; HUANG, H.P.; CHEN, X.C. – **Ginsenoside Rb1 selectively inhibits the activity of L-type voltage-gated calcium channels in cultured rat hippocampal neurons.** *Acta Pharmacologica Sinica*, 33 (2012) 438-444.

LIU, W; GE, T.; PAN, Z.; LENG, Y.; LV, J.; LI, B. – **The effects of herbal medicine on epilepsy.** *Oncotarget*, 29 (2017) 48385-48397.

LIU, Y.; LO, Y.C.; QIAN, L.; CREWS, F.T.; WILSON, B.; CHEN, H.L.; WU, H.M.; CHEN, S.H.; WEI, K.; LU, R.B.; ALI, S.; HONG, J.S. – **Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation.** *Neuropharmacology*, 60 (2011) 373-380.

MACDONALD, R.L.; KELLY, K.M. – **Mechanisms of Action of Currently and Newly Developed Antiepileptic Drugs.** *Epilepsia*, 35 (1994) S41-S50.

MACLAREN, R.; FORREST, L.K.; KISER, T.H. – **Adjunctive dexmedetomidine therapy in the intensive care unit: a retrospective assessment of impact on sedative and analgesic requirements, levels of sedation and analgesia, and ventilatory and hemodynamic parameters.** *Pharmacotherapy*, 27 (2007) 351-359.

MCCABE, P.H. – **New anti-epileptic drugs for the 21st century.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 4 (2000) 633-674.

MELDRUM, B.S. – **Update on the Mechanism of Action of Antiepileptic Drugs.** *Epilepsia*, 37 (1996) S4-S11.

MESSING, R.O. – **Nervous System Disorders.** In: MCPHEE, S.J.; GANONG, W.F., *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine.* 7ª Ed. San Francisco: The McGraw Hill-Companies, Inc., 2014, ISBN: 978-0-07180-600-8. Chapter 7: p. 151-153.

MILLER, L.G. – **Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions.** *Archives of Internal Medicine*, 158 (1998) 2200-2211.

MIWA, H.; IJIMA, M.; TARAHA, S.; MIZUNO, Y. – **Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts.** *Epilepsia*, 42 (2001) 280-281.

MONTGOMERY, S.A. – **Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications.** *International Journal of Clinical Practice*, 59 (2005) 1435-1440.

MOORE, L.B.; GOODWIN, B.; JONES, S.A.; WISELY, G.B.; SERABJIT-SINGH, C.J.; WILSON, T.M.; COLLINS, J.L.; KLIEWER, S.A. – **St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97 (2000) 7500-7502.

MULA, M.; SCHMITZ, B. – **Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach.** *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2 (2009) 337-344.

NATHAN, P.J. – ***Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology.** Journal of Psychopharmacology, 15 (2001) 47-54.

NGOUPAYE, G.T.; NGO BUM, E.; NGAH, E.; TALLA, E.; MOTO, F.C.; TAIWE, G.S.; RAKOTONIRINA, A.; RAKOTONIRINA, S.V. – **The anticonvulsant and sedative effects of *Gladiolus dalenii* extracts in mice.** Epilepsy & Behavior, 28 (2013) 450-456.

NORDLI, D.R. JR.; DE VIVO, D.C. – **The Ketogenic Diet.** In: WYLLIE, E., *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice.* 5<sup>a</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, ISBN: 978-1-5825-5937-7. Chapter 69: p. 790-796.

OJEWOLE, J.A. – **Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (*Zingiberaceae*) in mice and rats.** Phytotherapy Research, 20 (2006) 764-772.

OKEN, B.S.; STORZBACH, D.M.; KAYE, J.A. – **The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease.** Archives of Neurology, 55 (1998) 1409-1415.

PAHUJA, M.; KLEEKAL, T.; REETA, K.H.; TRIPATHI, M.; GUPTA, Y.K. – **Interaction profile of *Zizyphus jujuba* with phenytoin, phenobarbitone, and carbamazepine in maximal electroshock-induced seizures in rats.** Epilepsy & Behavior, 25 (2012) 368-373.

PAHUJA, M.; MEHLA, J.; REETA, K.H.; JOSHI, S.; GUPTA, Y.K. – **Hydroalcoholic extract of *Zizyphus jujuba* ameliorates seizures, oxidative stress, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats.** Epilepsy & Behavior, 21 (2011) 356-363.

PERUCCA, E. – **Marketed New Antiepileptic Drugs: Are They Better Than Old-Generation Agents?.** Therapeutic Drug Monitoring, 24 (2002) 74-80.

PERUCCA, E. – **The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages.** British Journal of Clinical Pharmacology, 42 (1996) 531-543.

POHANKA, M. – **The effects of caffeine on the cholinergic system.** Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 14 (2014) 543-549.

POPOVA, J.; STANEVA-STOYTICHEVA, D.; MUTAFOVA, V. – **Effects of the Ca<sup>2+</sup> - antagonists nifedipine, verapamil, flunarizine and of the calmodulin antagonist trifluoperazine on muscarinic cholinergic receptors in rat cerebral cortex.** General Pharmacology, 21 (1990) 317-319.

PORTER, R.J.; MELDRUM, B.S. – **Antiseizure Drugs**. In: KATZUNG, B.G.; TREVOR, A.J., Basic & Clinical Pharmacology. 13<sup>a</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015, ISBN: 978-0-07182-505-4. Chapter 24: p. 396-420.

PORTER, R.J.; ROGAWSKI, M.A. – **New Antiepileptic Drugs: From Serendipity to Rational Discovery**. *Epilepsia*, 33 (1992) S1-S6.

POURGHOLAMI, M.H.; MAJZOUB, S.; JAVADI, M.; KAMALINEJAD, M.; FANAEE, G.H.; SAYYAH, M. – **The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice**. *Journal of Ethnopharmacology*, 66 (1999) 211-215.

RISA, J.; RISA, A.; ADSERSEN, A.; GAUGUIN, B.; STAFFORD, G.I.; VAN STADEN, J.; JÄGER, A.K. – **Screening of plants used in southern Africa for epilepsy and convulsions in the GABAA-benzodiazepine receptor assay**. *Journal of Ethnopharmacology*, 93 (2004) 177-182.

ROBERTS, A.J.; CRABBE, J.C.; KEITH, L.D. – **Type I corticosteroid receptors modulate PTZ-induced convulsions of withdrawal seizure prone mice**. *Brain Research*, 626 (1993) 143-148.

ROPPER, A.H.; SAMUELS, M.A.; KLEIN, J.P. – **Adams and Victor's Principles of Neurology**. 10<sup>a</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2014, ISBN: 978-0-0717-9479-4.

SAHRANAVARD, S.; GHAFARI, S.; MOSADDEGH, M. – **Medicinal plants used in Iranian traditional medicine to treat epilepsy**. *Seizure*, 23 (2014) 328-332.

SALAH, S.M.; JÄGER, A.K. – **Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities**. *Journal of Ethnopharmacology*, 97 (2005) 145-149.

SALIH, M.A.; MUSTAFA, A.A. – **A substance in broad beans (*Vicia faba*) is protective against experimentally induced convulsions in mice**. *Epilepsy & Behavior*, 12 (2008) 25-29.

SASAKI, K.; WADA, K.; HATTA, S.; OHSHIKA, H.; HAGA, M. – **Bilobalide, a constituent of *Ginkgo biloba* L., potentiates drug-metabolizing enzyme activities in mice: possible mechanism for anticonvulsant activity against 4-O-methylpyridoxine-induced convulsions**. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 96 (1997) 45-56.

SILVA BRUM, L.F.; EMANUELLI, T.; SOUZA, D.O.; ELISABETSKY, E. – **Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes.** *Neurochemical Research*, 26 (2001) 191-194.

SINGH, B.; SINGH, D.; GOEL, R.K. – **Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression.** *Journal of Ethnopharmacology*, 139 (2012) 273-279.

SMITH, M.D.; METCALF, C.S.; WILCOX, K.S. – **Pharmacotherapy of the Epilepsies.** In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDA, R.; KNOLLMAN, B.C., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13<sup>a</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018, ISBN: 978-1-25958-473-2. Chapter 17: p. 303-326.

SPINELLA, M. – **Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects.** *Epilepsy & Behavior*, 2 (2001) 524-532.

SULEYMANOVA, E.; GULYAEV, M.; CHEPURNOVA, N. – **Ginseng extract attenuates early MRI changes after status epilepticus and decreases subsequent reduction of hippocampal volume in the rat brain.** *Epilepsy Research*, 108 (2014) 223-231.

TANCREDI, V.; D'ANTUONO, M.; NEHLIG, A.; AVOLI, M. – **Modulation of epileptiform activity by adenosine A1 receptor-mediated mechanisms in the juvenile rat hippocampus.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286 (1998) 1412-1419.

TREVOR, A.J. – **Sedative-Hypnotic Drugs.** In: KATZUNG, B.G.; TREVOR A.J., *Basic & Clinical Pharmacology*. 13<sup>a</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015, ISBN: 978-0-07182-505-4. Chapter 22: p. 369-383.

WANG, S.Q.; LI, X.J.; ZHOU, S.; SUN, D.X.; WANG, H.; CHENG, P.F.; MA, X.R.; LIU, L.; LIU, J.X.; WANG, F.F.; LIANG, Y.F.; WU, J.M. – **Intervention effects of *Ganoderma lucidum* spores on epileptiform discharge hippocampal neurons and expression of neurotrophin-4 and N-cadherin.** *PLoS One*, 8 (2013) e61687.

WEICHEL, O.; HILGERT, M.; CHATTERJEE, S.S.; LEHR, M.; KLEIN, J. – **Bilobalide, a constituent of *Ginkgo biloba*, inhibits NMDA-induced phospholipase A<sub>2</sub> activation and phospholipid breakdown in rat hippocampus.** *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 360 (1999) 609-615.

WHITE, H.S. – **Comparative Anticonvulsant and Mechanistic Profile of the Established and Newer Antiepileptic Drugs.** *Epilepsia*, 40 (1999) S2-S10.

WHITE, L.M.; GARDNER, S.F.; GURLEY, B.J.; MARX, M.A.; WANG, P.L.; ESTES, M. – **Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults.** *Journal of Clinical Pharmacology*, 37 (1997) 116-122.

YOUNG, R.; GABRYSZUK, M.; GLENNON, R.A. – **(-)Ephedrine and caffeine mutually potentiate one another's amphetamine-like stimulus effects.** *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 61 (1998) 169-173.

ZUPEC-KANIA, B.; O'FLAHERTY, T. – **Medical Nutrition Therapy for Neurologic Disorders.** In: MAHAN, L.K.; RAYMOND, J.L., Krause's food & the nutrition care process. 14<sup>a</sup> Ed. Missouri: Elsevier Inc., 2017, ISBN: 978-0-3233-4075-5. Chapter 40: p. 813-837.



# **Anexos**

## ANEXO I

**Tabela I.** Resumo dos Mecanismos Celulares e Moleculares dos Antiepiléticos. Adaptado de Kwan e Brodie, 2006.

| Mecanismo de Ação   | AED Clássicos | AED de Nova Geração          |
|---|---------------|------------------------------|
| <i>Modulação dos Canais Iónicos Sensíveis à Voltagem</i>    |               |                              |
| Bloqueio dos Canais de Na <sup>+</sup>                      | CBZ, PHT, VPA | ESL, FBM, LTG, OXC, TPM, ZNS |
| Bloqueio dos Canais de Ca <sup>2+</sup>                     | ESM, VPA      | FBM, LTG, ZNS                |
| Abertura dos Canais de K <sup>+</sup>                       |               | Retigabina                   |
| <i>Potenciação da Inibição Neuronal Mediada pelo GABA</i>   |               |                              |
| Estimulação da Síntese do GABA                              | VPA           | GBP                          |
| Bloqueio do Metabolismo do GABA                             | VPA           | GBP, VGB                     |
| Aumento da Libertação do GABA                               |               | GBP                          |
| Inibição da Captação do GABA                                |               | TGB                          |
| Agonismo dos Recetores GABA <sub>A</sub>                    | BZ, PB, VPA   | FBM, TPM                     |
| <i>Redução da Excitação Neuronal Mediada pelo Glutamato</i> |               |                              |
| Antagonismo dos Recetores do Glu                            |               | FBM, TPM                     |
| Diminuição da Libertação do Glu (SV2A)                      |               | Levetiracetam                |

## ANEXO II

**Tabela 2.** Plantas com Atividade Pró-Convulsivante e os seus Mecanismos.

| Planta  | Local de Ação  | Mecanismo   | Referências  |
|---|--|---|--|
| <b>Borragem</b><br><i>Borago officinalis</i> L.           | Limiar elétrico convulsivo   | O seu teor abundante em ácido $\gamma$ -linoleico (GLA) traduz-se numa diminuição do limiar elétrico convulsivo, favorecendo a ocorrência de crises convulsivas.  | Miller, 1998   |
| <b>Efedra</b><br><i>Ephedra</i> spp.                      | Recetores $\alpha_1$ , $\beta_1$ e $\beta_2$   | Demonstra características estimulantes e simpaticomiméticas, veiculadas, maioritariamente, pelos seus efeitos agonistas nos recetores $\alpha_1$ , $\beta_1$ e $\beta_2$ .  | White et al., 1997   |
| <b>Erva de São João</b><br><i>Hypericum perforatum</i> L. | Sistemas de transmissão GABAérgicos e glutamatérgicos<br>Enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) | Preconiza mudanças nos sistemas de transmissão GABAérgicos e glutamatérgicos.<br>Desempenha uma interação farmacocinética com os fármacos AED.<br>A ativação do recetor X do pregnano (PXR) é mediada pela hiperforina, um constituinte ativo vegetal.<br>Por conseguinte, a expressão da CYP3A4 sofre uma modificação com respetiva indução da atividade desta enzima. Este mecanismo indutivo torna possível várias interações com múltiplos fármacos, nomeadamente a CBZ, o PB e a PHT, condicionando o metabolismo destes anticonvulsivantes. | Burstein et al., 2000<br>Moore et al., 2000<br>Nathan, 2001                  |
| <b>Ginkgo</b><br><i>Ginkgo biloba</i> L.                  | _____  | Suscita uma elevação da transmissão colinérgica. Todavia, o bilobalide, constituinte desta espécie botânica, encontra-se munido de efeitos neuroprotetores e anticonvulsivantes, sendo inadequado retirar elações sobre as suas propriedades.   | Kristofikova e Klaschka, 1997<br>Sasaki et al., 1997<br>Weichel et al., 1999 |

| <b>Planta</b>  | <b>Local de Ação</b>                             | <b>Mecanismo</b>   | <b>Referências</b>   |
|--|--|--|--|
| <b>Ginseng</b><br><i>Panax spp.</i>  | Eixo hipotálamo-hipófise- glândulas supra-renais | Permite uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise- glândulas supra-renais.<br>Os ginsenósidos intervêm numa elevação dos níveis plasmáticos de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) e, em consequência, dos níveis de corticosteroides (por exemplo, cortisol).<br>Inclusivamente, o ginsenósido Rg1 classifica-se como um ligando efetivo dos recetores glucocorticoides.<br>A natureza excitatória e pró-convulsivante do ginseng está interrelacionada com o aumento indireto dos valores de corticosteroides sanguíneos. | Karst <i>et al.</i> , 1999<br>Lee <i>et al.</i> , 1997<br>Roberts <i>et al.</i> , 1993 |
| <b>Prímula-da-Noite</b><br><i>Oenothera biennis L.</i>                     | Limiar elétrico convulsivo                       | O registo de crises convulsivas está facilitado. Os níveis elevados de GLA na sua composição repercutem-se num abaixamento do limiar elétrico convulsivo.  | Miller, 1998   |
| <b>Plantas e Metilxantinas</b>   |  |  |  |
| <b>Chá</b><br><i>Camellia sinensis L.</i>                                  | Recetores da adenosina                           | Impulsiona um efeito antagónico sobre os recetores pré-sinápticos da adenosina, fomentando um efeito excitatório generalizado ao longo do SNC.<br><br>Instiga atividade epileptiforme na região CA3 do hipocampo.<br><br>Dissemina uma elevação da amplitude dos potenciais de ação, gerados por estimulação elétrica, ao longo dos neurónios piramidais da região CA1 do hipocampo.   | Ault <i>et al.</i> , 1987<br>Pohanka, 2014   |
| <b>Café</b><br><i>Coffea arabica L.</i><br><i>Coffea robusta L.</i>        |  |  |  |
| <b>Cola</b><br><i>Cola acuminata P. Beauv.</i><br><i>Cola nitida Vent.</i> |  |  |  |
| <b>Erva-Mate</b><br><i>Ilex paraguariensis A. St. - Hil</i>                |  |  |  |
| <b>Guaraná</b><br><i>Paullinia cupana Kunth</i>                            |  |  |  |
| <b>Cacau</b><br><i>Theobroma cacao L.</i>                                  |  |  |  |

**ANEXO III****Tabela 3.** Síntese dos Óleos Essenciais com Efeitos Epileptogénicos. Adaptado de Burkhard *et al.* (1999).

| <b>Nome Comum</b> | <b>Nome Científico</b>                                      | <b>Compostos Epileptogénicos</b> |
|-------------------|---|----------------------------------|
| Absinto           | <i>Artemisia absinthium</i> L.                              | Tujona                           |
| Alecrim           | <i>Rosmarinus officinalis</i> L.                            | 1,8-cineol; Cânfora              |
| Eucalipto         | <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.                          | 1,8-cineol                       |
| Funcho            | <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.                             | Fenchona                         |
| Hissopo           | <i>Hyssopus officinalis</i> L.                              | 1,8-cineol; Pinocanfona          |
| Poejo             | <i>Hedeoma pulegioides</i> Pers., <i>Mentha pulegium</i> L. | Pulegona                         |
| Sabina            | <i>Juniperus sabina</i> L.                                  | Cânfora, Sabinilacetato, Tujona  |
| Sálvia            | <i>Salvia officinalis</i> L.                                | 1,8-cineol; Cânfora; Tujona      |
| Tanásia           | <i>Tanacetum vulgare</i> L.                                 | 1,8-cineol; Cânfora; Tujona      |
| Terebentina       | Género <i>Pinus</i> spp.                                    | Pinenos?                         |
| Tuia              | <i>Thuja occidentalis</i> L.                                | 1,8-cineol; Fenchona; Tujona     |

## ANEXO IV

**Tabela 4.** Plantas com Atividade Anticonvulsivante e os seus Mecanismos.

| Planta  | Local de Ação  | Mecanismo  | Referências  |
|---|--|--|--|
| <b>Família Apocynaceae</b>                          | Recetores GABA <sub>A</sub>                                | A afinidade do GABA para o recetor GABA <sub>A</sub> fica aumentada e otimizada.   | Bum <i>et al.</i> , 2009<br>Salih e Mustafa, 2008            |
| <b>Briónia Branca</b><br><i>Bryonia alba</i> L.     | Sítio de ligação das BZ nos recetores GABA <sub>A</sub>    | Aumenta a sensibilidade dos recetores para o GABA de origem endógena.  | Sahranavard <i>et al.</i> , 2014                             |
| <b>Caesalpinia bonducella</b> L.                    | Canais de Cl <sup>-</sup> associados aos recetores do GABA | Bloqueia os canais de Cl <sup>-</sup> associados aos recetores do GABA.  | Ali <i>et al.</i> , 2009                                     |
| <b>Género Cannabis spp.</b>                         | Recetor canabinóide do tipo I (CBI)                        | Estimula a expressão e localização do CBI em distintos tipos de transmissão pré-sináptica (excitatória e inibitória).  | Bahremand <i>et al.</i> , 2008                               |
|   | Circuitos GABAérgicos                                      | Inibe os circuitos GABAérgicos em zonas cerebrais fulcrais à epileptogénese.   | Bahremand <i>et al.</i> , 2008<br>Jones <i>et al.</i> , 2010 |
|   | Diacilglicerol lipase do tipo $\alpha$ (DAGL- $\alpha$ )   | Reprime a DAGL- $\alpha$ , enzima envolvida na síntese do endocanabinóide 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Como tal, promove-se um incremento do número de CBI na membrana neuronal. | Bahremand <i>et al.</i> , 2008                               |
| <b>Euforbiáceas</b><br>Família <i>Euphorbiaceae</i> | Recetores GABA <sub>A</sub>                                | Promove a ligação do GABA ao recetor GABA <sub>A</sub> .   | Risa <i>et al.</i> , 2004                                    |
| <b>Ficus</b><br><i>Ficus platyphylla</i><br>Delile  | Canais de Ca <sup>2+</sup>                                 | Inibe as correntes de Ca <sup>2+</sup> mediadas pelos canais de Ca <sup>2+</sup> do tipo T.  | Chindo <i>et al.</i> , 2014                                  |
|   | Recetor de NMDA  | Cessa a neurotransmissão glutamatérgica ocasionada pelo recetor de NMDA.   | Chindo <i>et al.</i> , 2014                                  |
|   | Recetores do GABA  | Promove a afinidade para os recetores do GABA.   | Chindo <i>et al.</i> , 2015                                  |

| Planta  | Local de Ação   | Mecanismo   | Referências           |
|---|---|---|-----------------------|
| <b>Ficus</b><br><i>Ficus platyphylla</i><br>Delile<br>(continuação) | Aminoácido glicina  | O aminoácido glicina constitui um relevante transmissor inibitório, que possui principal foco de ação na correta mediação dos impulsos nervosos, que perpassam os neurónios motores e interneurónios da espinal medula.<br>Por conseguinte, a alteração da transmissão inibitória a nível pós-sináptico, ocasionada por este aminoácido, proporciona um efeito anticonvulsivante. | Chindo et al., 2014   |
|   | Radicais livres   | Exerce atividade <i>scavenger</i> dos radicais livres, nomeadamente sobre as espécies reativas de azoto e oxigénio.   | Chindo et al., 2014   |
|   | Recetores glutamatérgicos   | Está privilegiada a afinidade para os recetores glutamatérgicos, resultando na correspondente diminuição da libertação de Glu.  | Chindo et al., 2015   |
| <b>Ling Zhi</b><br><i>Ganoderma lucidum</i> Curtis                  | Neurotrofina-4 (NT-4)   | A expressão da NT-4 fica potenciada.<br>A NT-4 afirma-se enquanto promotora da viabilidade neuronal aliada à sua capacidade de mitigar as lesões neuronais, cessar a apoptose neuronal e promover um rearranjo da plasticidade sináptica.   | Wang et al., 2013     |
|   | Caderina neural (N-caderina)  | É responsável indiretamente por inibir a emergência e atividade das fibras de mossy e moldar as reconstruções sinápticas ao reprimir expressão da N-caderina.   | Wang et al., 2013     |
|   | Concentração de $Ca^{2+}$ no hipocampo subjacente a patologia epilética | Proporciona ação preventiva em crises epiléticas induzidas por deficiência de magnésio ( $Mg^{2+}$ ) ao impossibilitar uma sobrecarga despoletada pelo ião $Ca^{2+}$ .  | MacLaren et al., 2007 |

| <b>Planta</b>   | <b>Local de Ação</b>   | <b>Mecanismo</b>   | <b>Referências</b>   |
|---|--|--|--|
| <b>Ling Zhi</b><br><i>Ganoderma lucidum</i> Curtis<br>(continuação) | Proteína cinase dependente do cálcio/calmodulina II $\alpha$ (CaMK II $\alpha$ ) | Age na qualidade de promotor da CaMK II $\alpha$ , prevenindo a instalação da patologia epilética.   | MacLaren <i>et al.</i> , 2007  |
| <b>Gladíolo</b><br><i>Gladiolus dalenii</i><br>Van Geel             | Recetores GABA <sub>A</sub>  | Possui foco de atuação na neurotransmissão mediada pelos recetores GABA <sub>A</sub> , interagindo especificamente com o local de ligação das BZ nos recetores mencionados.<br>Aumenta a concentração do neurotransmissor GABA a nível das estruturas cerebrais. | Ngoupaye <i>et al.</i> , 2013  |
|   | Canais de Na <sup>+</sup>  | Estende temporalmente a inativação dos canais de Na <sup>+</sup> .   | Ngoupaye <i>et al.</i> , 2013  |
| <b>Família Lamiaceae</b>  | Recetores GABA <sub>A</sub>  | Incrementa a afinidade do GABA para o recetor GABA <sub>A</sub> .  | Risa <i>et al.</i> , 2004  |
| <b>Lavanda</b><br><i>Lavandula officinalis</i> Chaix                | Libertação de Glu  | Evita a neurotoxicidade induzida pelo Glu e denotada em culturas de células granulares existentes no cerebelo de linhagens de crias de rato.   | Büyükokuroğlu <i>et al.</i> , 2003<br>Silva Brum <i>et al.</i> , 2001            |
|   | Recetores do GABA  | Estimulação dos recetores do GABA.   | Salah e Jäger, 2005  |
|   | Canais de Ca <sup>2+</sup>   | Surge dotada da capacidade de bloquear os canais de Ca <sup>2+</sup> .   | Büyükokuroğlu <i>et al.</i> , 2003<br>Gilani <i>et al.</i> , 2000                |
| <b>Rosmaninho</b><br><i>Lavandula stoechas</i> L.                   | Canais de Ca <sup>2+</sup>   | Exerce um bloqueio sobre os canais de Ca <sup>2+</sup> .   | Gilani <i>et al.</i> , 2000  |
| <b>Ginseng</b><br><i>Panax</i> spp.                                 | Canais de Ca <sup>2+</sup><br>Influxo de Ca <sup>2+</sup>                        | Desencadeia inibição sobre o recetor de NMDA, previne o <i>status epilepticus</i> originado pelo influxo de Ca <sup>2+</sup> e bloqueia os canais de Ca <sup>2+</sup> do tipo L, estruturantes dos neurónios presentes no hipocampo.                             | Kim <i>et al.</i> , 2013<br>Lin <i>et al.</i> , 2012<br>Liu <i>et al.</i> , 2011 |



| <b>Planta</b>  | <b>Local de Ação</b>  | <b>Mecanismo</b>   | <b>Referências</b>   |
|--|---|--|--|
| <p><b>Flor do Maracujá</b><br/><i>Passiflora incarnata</i><br/>L.</p>  | <p>Neurotransmissor<br/>GABA</p>  | <p>Os extratos de <i>Passiflora</i> spp., com enfoque na espécie <i>incarnata</i>, concentram uma elevada quantidade do neurotransmissor GABA. Neste sentido, verifica-se que estimulam diretamente a atividade e correntes transmissoras associadas aos recetores GABA<sub>A</sub>, particularmente dos neurónios piramidais constantes na área CA1 do hipocampo.</p> | <p>Montgomery, 2005<br/>Mula e Schmitz, 2009<br/>Singh <i>et al.</i>, 2012</p> |
| <p><b>Anis</b><br/><i>Pimpinella anisum</i><br/>L.</p>                 | <p>Bomba sódio/potássio adenosina trifosfatase (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase)<br/>Recetores GABA<sub>A</sub></p> | <p>Proporciona um estímulo benéfico da atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase. A inibição da bomba referida provoca alterações nos recetores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> que, por sua vez, constituem elementos fundamentais na geração dos potenciais pós-sinápticos inibitórios.</p>   | <p>Karimzadeh <i>et al.</i>, 2012</p>  |
| <p><b>Sálvia vermelha</b><br/><i>Salvia miltiorrhiza</i><br/>Bunge</p> | <p>Neurotransmissor<br/>GABA<br/>Agonistas dos recetores do GABA</p>  | <p>Distingue-se por possuir uma predisposição para interagir, favoravelmente, com outras vias neuronais, diferentes das vias atualmente imputadas ao neurotransmissor GABA e aos agonistas dos seus recetores respetivos.</p>  | <p>Buenafe <i>et al.</i>, 2013</p>   |
| <p><b>Uncaria rhynchophylla</b><br/>Miq.</p>                           | <p>Vias neuronais na região do córtex cerebral e do hipocampo</p>   | <p>Dota-se de um efeito anticonvulsivante ao regular a respostas imunitária e as vias de sinalização da neurotrofina.</p>  | <p>Ho <i>et al.</i>, 2014</p>  |
|  | <p>Expressão génica</p>   | <p>Ameniza o perfil de convulsões, desencadeadas pelo ácido kaínico, ao modificar a expressão génica relacionada com a viabilidade neuronal e com o processo inflamatório.</p>   | <p>Ho <i>et al.</i>, 2014</p>  |
| <p><b>Visco</b><br/><i>Viscum album</i> L.</p>                         | <p>Neurotransmissor<br/>GABA</p>  | <p>Promove a resposta desencadeada pelo GABA ao desimpedir a abertura dos canais de Cl<sup>-</sup> ativados pelo GABA.</p>   | <p>Gupta <i>et al.</i>, 2012</p>   |

| <b>Planta</b>                                       | <b>Local de Ação</b>  | <b>Mecanismo</b>  | <b>Referências</b>                                  |
|---|---|---|---|
| <b>Gengibre</b><br><i>Zingiber officinale</i><br>L. | Canais de Ca <sup>2+</sup>  | Atua por bloqueio dos canais de Ca <sup>2+</sup> .  | Hosseini e Mirazi, 2014<br>Popova et al., 1990      |
|   | Via do óxido nítrico/monofosfato cíclico de guanosina (NO/cGMP)         | Aumento dos níveis intracelulares de cGMP.  | Hosseini e Mirazi, 2014                             |
|   | Canais de Cl <sup>-</sup> estruturantes dos recetores GABA <sub>A</sub> | Perpetua uma inibição dos canais de Cl <sup>-</sup> que figuram no complexo de recetores GABA <sub>A</sub> .  | Hosseini e Mirazi, 2014                             |
|   | NO<br>iNOS  | Constitui um inibidor da produção de NO e um redutor da concentração da enzima iNOS em macrófagos de murganho, ativados pelo LPS.                               | Hosseini e Mirazi, 2014<br>Koh et al., 2009         |
|   | Propriedades Antioxidantes  | _____   | Ghasemzadeh et al., 2010<br>Hosseini e Mirazi, 2014 |
| <b>Jujuba</b><br><i>Ziziphus jujuba</i><br>Lam.     | Canais iónicos dependentes da voltagem                                  | Estende a inativação dos canais de Na <sup>+</sup> durante um período temporal superior.  | Pahuja et al., 2012                                 |
|   | Vias GABAérgicas  | Caracteriza-se por inibir o efeito exercido pelo GABA e reduzir os processos neuronais excitatórios.  | Pahuja et al., 2012                                 |
|   | Neurotransmissor Glu Aminoácido NMDA                                    | Evita o processo de sobre-excitação mediado pelo Glu.<br>Assegura uma diminuição da libertação de Glu ou de NMDA na fenda sináptica.                            | Pahuja et al., 2011<br>Pahuja et al., 2012          |
|   | Efeito antioxidante   | Restabelece o equilíbrio entre moléculas oxidantes e moléculas antioxidantes ao promover o decréscimo dos níveis de NMDA e o acréscimo dos níveis de glutatona. | Pahuja et al., 2011                                 |