



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Miléne Justino Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Dor Neuropática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Liliana Almeida, da Dra. Alexandra Moreira e do Professor Doutor António Paranhos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Miléne Justino Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Dor Neuropática”
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Liliana Almeida, da Dra.
Alexandra Moreira e do Professor Doutor António Paranhos e apresentados à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Miléne Justino Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014207317, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Plantas Medicinais na Dor Neuropática” apresentados à Faculdade de Farmácia da universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este 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, 2 de setembro de 2019.

Miléne Justino Ferreira

(Miléne Justino Ferreira)

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

Agradecimentos

Aos meus pais, por permitirem que o meu sonho fosse possível, pelo amor, força, apoio incondicional e por estarem presentes em todos os momentos da minha vida. Tudo o que sou e o que consegui até hoje, devo-o a vocês.

Ao meu irmão, Antony, pelo exemplo de determinação, pelo apoio, confiança, por estar sempre presente e pelo amor e amizade transmitida ao longo da minha vida.

Ao Leandro, a melhor pessoa que Coimbra me deu, pelo companheirismo, por acreditar em mim em qualquer situação e pelo amor que me transmite todos os dias.

À minha família de Coimbra, os amigos que Coimbra me presenteou e que levarei para vida, pelas aventuras e por todos os momentos felizes que passamos.

Ao Professor Doutor António Paranhos, pela disponibilidade e orientação na realização da monografia.

À equipa do Laboratório do Controlo de Qualidade da Unidade 4 da Labesfal/Fresenius-Kabi pela disponibilidade e acompanhamento na minha aprendizagem.

À equipa da Farmácia Saúde, pelo acolhimento, pelos conhecimentos transmitidos e acima de tudo pela amizade.

Por fim, agradecer a Deus por acreditar que também ele teve um contributo neste difícil percurso.

O meu sincero obrigado a todos, por marcarem tão positivamente o meu percurso académico.

Abreviaturas	8
---------------------------	---

Capítulo I: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

1. Introdução	10
2. Pontos Fortes	11
Plano de acolhimento	11
Formação adquirida no MICF	11
Trabalho técnico/laboratorial realizado	11
Autonomia concedida pelos colaboradores	13
Sistema LIMS	13
Gestão de resíduos	13
Rastreabilidade das diversas atividades	14
3. Pontos Fracos	14
Duração do estágio	14
Variabilidade dos ensaios	14
Falta de contacto com reagentes laboratoriais ao longo do curso	14
4. Oportunidades	15
Auditorias	15
Oportunidade de acompanhar o setor das estabilidades	15
Perceção do mercado de trabalho.....	15
Área em crescimento.....	16
5. Ameaças	16
Competitividade entre profissionais	16
6. Conclusão	17

Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução	19
2. Pontos Fortes	20
Excelente localização.....	20
Equipa técnica.....	20
<i>CashGuard</i>	20
Dermocosmética.....	21
Serviços farmacêuticos prestados.....	21

Farmácia Saúde: de Portugal para o Mundo.....	21
Planificação do estágio.....	22
3. Pontos Fracos	22
Nomes comerciais e nomenclatura DCI	22
Dimensão da Farmácia	23
Plano curricular do MICF.....	23
Duração do estágio	23
4. Oportunidades	23
Formação contínua.....	23
Cartão cliente Farmácia Saúde.....	24
VALORMED e Recolha de Radiografias	24
5. Ameaças	25
Produtos esgotados ou retirados do mercado.....	25
Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM	25
6. Casos Práticos	26
Pediculose.....	26
Pernas pesadas e cansadas	26
7. Conclusão	28

Capítulo III: Plantas Medicinais na Dor Neuropática

Resumo	30
Abstract	31
I. Introdução	32
2. A Dor Crónica	34
3. A Dor neuropática	37
3.1. Fisiopatologia da dor neuropática	38
3.2. Tratamento da dor neuropática.....	41
4. Plantas medicinais utilizadas no alívio da dor neuropática	43
4.1. <i>Acorus calamus</i> L.....	43
4.2. <i>Cannabis sativa</i> L.....	44
4.3. <i>Capsicum</i> L.	50
5. Conclusão	53
Referências Bibliográficas	54
Anexo	59

Figuras

Figura 1. Escala Visual Analógica.....	33
Figura 2. Escala Numérica da dor.....	33
Figura 3. Escala Qualitativa da dor.....	33
Figura 4. Escala de Faces.....	33
Figura 5. Processamento e alterações patológicas da dor crónica.....	35
Figura 6. Distribuição da dor e sinais sensoriais em condições de dor neuropática periférica e central.....	39
Figura 7. Efeito anti hiperalgésico do canabidiol no modelo de rato com dor neuropática.....	46
Figura 8. Intensidade da dor avaliada através da Escala Visual Analógica da Dor.....	47
Figura 9. Satisfação global no alívio da dor.....	47
Figura 10. Intensidade média da dor durante o estudo.....	48
Figura 11. Relação do alívio de dor face à duração do estudo.....	51
Figura 12. Intensidade média da dor durante o estudo.....	52

Tabelas

Tabela 1. Farmacoterapia disponível para a dor neuropática.....	42
Tabela 2. Efeitos de <i>Acorus calamus</i> nas alterações de biomarcadores tecidulares.....	44
Tabela 3. Sumário de reações adversas/ reações adversas graves ao longo do estudo.....	49

Abreviaturas

AMI – Assistência Médica Internacional

CBD – Canabidiol

CBRs – Recetores de canabinóides

CQ – Controlo de Qualidade

DCI – Denominação Comum Internacional

EPSP – Potencial Excitatório Pós – Sináptico

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GC – Cromatografia Gasosa

GMP – Good Manufacturing Practice

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Performance

LIMS – Laboratory Information Management System

LPA – Ácido lisofosfatídico

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

SNC – Sistema Nervoso Central

THC – δ -9-tetrahydrocannabinol

TRPVI – Recetor de Potencial Transitório Vanilóide I

UGT – Uridina 5'-difosfo-Glucuronosiltransferase

UPLC – Cromatografia Líquida de Ultra - Alta Performance

VAS – Escala Visual Analógica

Capítulo I

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



I. Introdução

Os vastos conhecimentos que o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece, permitem a formação de profissionais capazes de interceder em várias vertentes do mundo farmacêutico.

Para além do estágio em farmácia comunitária, surgiu a oportunidade de realizar um estágio em Indústria Farmacêutica, efetivado na Labesfal/Fresenius-Kabi, situada em Santiago de Besteiros, Tondela.

A Labesfal/Fresenius-Kabi é uma empresa de cuidados de saúde que engloba uma vasta gama de medicamentos genéricos intravenosos (IV), terapêuticas de perfusão e nutrição clínica, assim como dispositivos médicos para administração destes produtos¹. De acordo com a missão da Fresenius-Kabi “caring for life”, a função da empresa consiste em acrescentar valor a doentes e clientes, através de produtos de alta qualidade, que permitam uma melhoria da qualidade de vida dos doentes, associada a um elevado grau de segurança da rotina médica².

O presente estágio, sob orientação da Dra. Liliana Almeida, com início a 7 de janeiro de 2019 e término a 29 de março de 2019, foi realizado no departamento de Controlo de Qualidade, departamento este que tem como principal foco a amostragem, especificações e análises, bem como a documentação relativa à libertação de lotes que asseguram que os testes necessários e relevantes são realizados, e que os produtos não são libertados, até que a sua qualidade seja considerada aceitável³. O estágio dividiu-se em duas partes, uma primeira parte realizada no laboratório de controlo físico – químico, onde são controlados os antibióticos penicilinas e cefalosporinas e uma segunda parte na secção das estabilidades, ambas as secções pertencem ao laboratório do controlo de qualidade da Unidade 4.

Em seguida, será apresentada uma análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) que consiste numa análise crítica relativa ao estágio curricular e na integração do plano de estudos do MICF com as perspetivas profissionais futuras. A análise SWOT visa assim, destacar os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças detetados ao longo do estágio.

2. Pontos Fortes

Plano de acolhimento

No decorrer do primeiro dia de estágio foi-me ministrada uma formação sobre o funcionamento geral da Labesfal/Fresenius-Kabi, regras de segurança, Boas Práticas de Fabrico, gestão ambiental e farmacovigilância.

De seguida, foi-me apresentada a Unidade 4 e toda a equipa de controlo de qualidade. Foi-me também explicada a logística do laboratório, bem como as diferentes secções e os diversos aparelhos de análise existentes.

Durante os primeiros dias do meu estágio, tive oportunidade de melhorar os meus conhecimentos sobre diferentes técnicas laboratoriais para análise dos de ativos, tal como os aparelhos associados a esta análise (Espectrofotometria Infravermelho, Espectrofotometria Ultravioleta, contagem de partículas visíveis e sub-visíveis, Cromatografia Líquida de alta performance, entre outros). Para além dos conhecimentos técnicos, tive também a oportunidade de ter formação sobre controlo de documentos, sobre registos e sobre circuito e manuseamento de amostras no laboratório de controlo de qualidade e estudos de estabilidade, sendo que os conhecimentos adquiridos neste plano formativo tiveram um papel crucial nas tarefas realizadas ao longo do estágio.

Formação adquirida no MICEF

Os diversos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tiveram um papel preponderante na compreensão dos procedimentos de análise e na execução dos testes analíticos, destacando as análises físico-químicas, toxicológicas e hidrológicas e as unidades curriculares de métodos instrumentais de análise, tecnologia farmacêutica, química orgânica, química farmacêutica e farmácia galénica.

Trabalho técnico/laboratorial realizado

Durante os 3 meses de estágio, foram diversas as técnicas laboratoriais que tive oportunidade de executar no controlo de qualidade, que foram uma mais valia para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e para aperfeiçoamento do modo de realização das mesmas. Dentro dessas técnicas destaco:

- Espectroscopia de infravermelho: técnica analítica que calcula um espectro de transmissão, sendo este espectro utilizado para efetuar a identificação de amostras comparando-o contra uma base de dados⁴.

- Espectroscopia de ultravioleta: técnica analítica que utiliza uma gama de comprimento de onda entre os 200-800 nm para determinar uma concentração de um composto em solução. Consiste na determinação da absorvância que através da Lei de *Beer-Lambert* permite determinar quantitativamente a concentração de um composto em solução que absorve radiação⁵.

- Turbidimetria: técnica que permite a determinação da limpidez e grau de opalescência dos líquidos, através da interação entre a luz e as partículas suspensas no líquido⁶.

- Potenciometria: técnica que determina a diferença de potencial entre 2 elétrodos imersos na solução a ser analisada. Um dos elétrodos é seletivo a iões de hidrogénio, enquanto que o segundo funciona como elétrodo de referência⁷.

- Contagem de partículas sub-visíveis: ensaio que tem como objetivo analisar a quantidade de partículas contaminantes em soluções, através do método de interceção da luz, que se baseia no princípio do bloqueio da luz que permite a contagem automática do número de partículas e a determinação do seu tamanho⁸.

- Titulometria: a titulação é uma técnica usada para determinar a concentração de um reagente conhecido de uma determinada solução. O método consiste em reagir completamente um volume conhecido de uma amostra com um volume determinado de um reagente de natureza e concentração conhecida⁹.

- Ensaio de Dissolução: permite determinar a velocidade de libertação dos princípios ativos das formas farmacêuticas sólidas, em meios específicos, tentando simular, na maior parte dos casos, condições fisiológicas. O processo de dissolução consiste em quantificar a percentagem de princípio ativo que se liberta em solução, a partir de uma forma farmacêutica sólida intacta, grânulos ou pequenas partículas que se dissolvem durante o ensaio¹⁰.

- Cromatografia de alta performance (HPLC): técnica de separação baseada na diferença de distribuição das substâncias entre duas fases miscíveis, sendo a fase móvel líquida que passa através da fase estacionária contida numa coluna. Este tipo de cromatografia baseia-se principalmente em mecanismos de absorção, distribuição de massa, troca iónica, exclusão de tamanho ou interação estereoquímica¹¹.

Autonomia concedida pelos colaboradores

Durante a parte inicial do meu estágio, as minhas tarefas tinham um carácter observacional a fim de perceber como se realizavam os diferentes ensaios para os diversos ativos. No entanto, no decorrer do estágio foram-me concedidas tarefas para realizar de forma autónoma, mas sempre com supervisão, sendo importante destacar a elevada disponibilidade demonstrada por todos os colaboradores. A elevada autonomia que me foi concedida, permitiu um acréscimo nas minhas responsabilidades como profissional do medicamento e uma maior confiança nos conhecimentos adquiridos tanto ao longo do MICE, como ao longo do estágio.

Sistema LIMS

O sistema LIMS, é um sistema interno da Fresenius-Kabi que permite a gestão de reagentes e padrões, tais como entradas, consumos, datas de validade, entre outros. Permite também a gestão da verificação dos instrumentos, como as verificações diárias do potenciómetro, balanças e a gestão de registos de ensaios laboratoriais (quantidades pesadas, valores obtidos nas análises, instrumentos utilizados) realizados pelos analistas. Após a análise e revisão dos resultados no LIMS, os responsáveis devem avaliar a análise ao ativo positiva ou negativamente, consoante a conformidade ou não dos resultados e dos registos, sendo que em caso de avaliação analítica negativa a amostra é rejeitada e em caso de análise positiva a amostra é autorizada e é emitido um certificado para libertação do lote.

Gestão de resíduos

As regras de deposição são estabelecidas tendo em conta a especificidade dos resíduos gerados, pelo seu grau de perigosidade/contaminação, pela necessidade de segregação de material impresso e de cumprimentos de regras GMP.

Os resíduos produzidos são colocados nos sacos/contentores, pela cor do mesmo e pela colocação de uma etiqueta com a respetiva cor. Assim, o sistema de descarte de resíduos está definido da seguinte maneira:

- Saco branco para plástico;
- Saco cristal para papel;
- Saco azul para resíduos contaminantes;
- Saco preto destinado a resíduos para aterro.

Tendo em conta a atual calamidade de degradação do ambiente biofísico, é de facto preponderante existir uma correta gestão dos resíduos de forma a potenciar a proteção ambiental.

Rastreabilidade das diversas atividades

Para aceder aos diversos sistemas/software de análise, efetuar registos de análises ou consultar/consumir reagentes ou padrões no sistema LIMS é necessário a colocação de passwords pessoais, permitindo deste modo uma maior rastreabilidade da tarefa que é realizada, o analista que a efetua e assim reduzir o risco de erros.

3. Pontos Fracos

Duração do estágio

A estágio em Indústria Farmacêutica teve a duração de 3 meses e apesar de serem 3 meses bastante rentáveis em termos de aprendizagem e de realização profissional, considero ser um período de tempo curto para haver proveito dos diversos departamentos onde o farmacêutico pode atuar ao longo do ciclo do medicamento.

Variabilidade dos ensaios

A análise dos ativos e os seus limites de aceitação, variam consoante o destino do medicamento seja Portugal, Alemanha, Itália, Rússia,..., o que por vezes, levava a uma certa confusão da forma como preparar as soluções para análise ou se os valores obtidos estariam dentro dos valores limites, sendo por isso importante haver uma consulta prévia à realização dos ensaios dos procedimentos analíticos destinados aos diversos países.

Falta de contacto com reagentes laboratoriais ao longo do curso

Ao longo do curso, nas aulas laboratoriais, tive a possibilidade de contactar com alguns reagentes e soluções laboratoriais, no entanto, muitos deles estavam preparados ou colocados na bancada previamente à aula. Contudo, no decorrer do estágio, aquando da realização de soluções para fases móveis, senti uma certa dificuldade na sua procura, já que não conhecia as suas características e por isso não sabia se se encontravam no armário dos reagentes dos inflamáveis, corrosivos, ácidos ou bases.

4. Oportunidades

Auditorias

Uma auditoria é um processo sistemático, independente e documentado para obter evidências de auditoria e respetiva avaliação objetiva com vista a determinar em que medida os critérios da auditoria estão satisfeitos, podendo as auditorias ser internas, realizadas por elementos da própria empresa ou externas, realizadas por clientes, autoridades competentes e por entidades certificadoras e regulamentares¹².

No decorrer do estágio, o laboratório do controlo de qualidade foi alvo de diversas auditorias, tanto de carácter interno, como externo. Estas auditorias representaram uma excelente oportunidade de perceber toda a dinâmica envolvida neste tipo de atividades.

Oportunidade de acompanhar o setor das estabilidades

O laboratório de controlo de qualidade do qual fiz parte, é composto por 3 setores distintos. O setor dos antibióticos, onde efetivei grande parte do meu estágio, estabilidades e validação de métodos analíticos.

No último mês de estágio, foi-me dada a oportunidade de acompanhar o setor das estabilidades, setor este que se destina a obter informações acerca da estabilidade de diversos produtos farmacêuticos de modo a aferir sobre a validade, em certas condições de armazenamento. Esta oportunidade, foi de facto muito enriquecedora já que me permitiu o contacto e análise de diversas formas farmacêuticas e ativos e também um maior conhecimento em técnicas como dissolução, HPLC/UPLC e GC.

Perceção do mercado de trabalho

Após 4 anos de formação teórica, que dotam os estudantes de conhecimentos para a sua atuação nas mais diversas vertentes da atividade farmacêutica, o estágio representou um papel fulcral no contacto com o contexto real da realização de técnicas e equipamentos laboratoriais, materiais, reagentes e principalmente na elucidação do que será o mercado de trabalho.

Área em crescimento

Devido aos avanços na área da investigação e tecnologias associadas às Ciências da Saúde, a Indústria Farmacêutica é uma área com um enorme leque de oferta de trabalho para o farmacêutico. Assim sendo, a Indústria Farmacêutica é das áreas que oferece mais oportunidades visto que o farmacêutico pode ser parte integrante de diversos departamentos, tais como CQ físico-químico, CQ microbiológico, Produção, Garantia da Qualidade, Assuntos Regulamentares e Direção Técnica.

5. Ameaças

Competitividade entre profissionais

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de contactar com profissionais das mais variadas áreas de formação, tendo sido perceptível que muitos profissionais não têm formação base na área do medicamento, mas que têm capacidades de responder às necessidades requeridas. Assim, são notáveis a competitividade e a concorrência neste setor, podendo ser uma ameaça tanto para o estatuto do farmacêutico, como para a sua empregabilidade.

No entanto, sendo o farmacêutico o especialista do medicamento, deve continuar a apostar na sua formação contínua e especialização, de modo a que as suas competências se reflitam em vantagens nas diversas áreas do medicamento.

6. Conclusão

Com a crescente competitividade e com aumento do número de recém-mestres em Ciências Farmacêuticas provenientes de diversos pontos do país, é de salientar o papel da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por possibilitar aos seus alunos a oportunidade de realizar estágios curriculares em diversas áreas do mundo farmacêutico, nomeadamente na Indústria Farmacêutica.

Efetivamente, foi uma mais valia realizar o estágio na Labesfal/Fresenius-kabi, já que me enriqueceu tanto a nível profissional, como a nível pessoal, permitindo uma maior consolidação de todos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso, tendo também fomentado a minha responsabilidade, autonomia, gestão de tempo e foco em objetivos futuros para o mundo do trabalho.

O *feedback* final do estágio é bastante positivo, sentindo que realizei tarefas muito úteis, produtivas e vantajosas tanto para a minha concretização pessoal e profissional, como para o laboratório do Controlo de Qualidade.

Para terminar, deixo um agradecimento a todos os que fizeram parte do meu percurso, em primeira instância à Dra. Liliana Almeida, por permitir que fizesse parte da sua equipa, à Eng.^a Catarina Silva por me proporcionar o contacto com o setor das estabilidades e em especial a toda a equipa do Controlo de Qualidade da Unidade 4, pelo caloroso acolhimento e pela persistente preocupação e disponibilidade demonstradas pela minha aprendizagem. A todos, fica o meu agradecimento, por marcarem tão positivamente uma etapa que será preponderante no meu futuro enquanto futura farmacêutica.

Capítulo II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



FARMÁCIA SAÚDE

I. Introdução

Atualmente, a Farmácia Comunitária desempenha um papel de extrema importância para os utentes, uma vez que encontram, não só um local de dispensa de medicamentos, mas também uma enorme variedade de produtos e serviços que promovem a saúde e melhoram a qualidade de vida.

Sendo o farmacêutico, o especialista do medicamento e muitas vezes a primeira pessoa que os utentes procuram quando se deparam com um problema de saúde, é fundamental a ligação do farmacêutico com o utente. Deste modo, o farmacêutico assume um papel preponderante na população, desde a prevenção e tratamento de problemas de saúde, na adesão à terapêutica, na institucionalização do uso racional do medicamento e fundamentalmente no aconselhamento farmacêutico.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária desempenha assim, uma fase preponderante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que tem um papel crucial na aquisição e consolidação de conhecimentos que são necessários para o contexto real das atividades realizadas pelo farmacêutico.

O presente estágio decorreu na Farmácia Saúde, situada na Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, Porto, sob orientação da Dra. Alexandra Moreira e Direção Técnica da Dra. Margarida Moreira.

De seguida, será apresentada uma análise SWOT (do inglês *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*), que visa avaliar os aspetos que influenciaram de forma positiva e negativa o meu estágio (Pontos Fortes e Pontos Fracos), bem como os aspetos que contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional (Oportunidades), e também os aspetos que ameaçaram ou poderão ameaçar o meu percurso (Ameaças).

2. Pontos Fortes

Excelente localização

A Farmácia Saúde está localizada na Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, no Porto, estando inserida num local geográfico vantajoso, uma vez que se encontra em frente a uma estação de metro bastante frequentada e numa área residencial muito abrangente. Associado aos pontos enumerados anteriormente, está o facto de a farmácia ter bastante movimento, o que permitiu a vivência de diversas experiências devido à heterogeneidade de utentes.

Equipa técnica

A equipa da Farmácia Saúde é constituída por 4 farmacêuticos, 1 técnico de farmácia e 2 auxiliares dotados de imensa competência, espírito de equipa, ética farmacêutica e profissional, ambição e profissionalismo. Todas estas características associadas ao bom relacionamento entre os profissionais de saúde, contribuem para o desempenho de excelência da equipa, que resulta na fidelização dos utentes que confiam e reconhecem as competências destes profissionais.

Durante todo o estágio, senti apoio e colaboração por parte de toda a equipa, onde se demonstraram sempre disponíveis para esclarecer dúvidas, sugerir formas de melhorar o meu desempenho, tendo sido também fundamentais na ajuda que me prestaram no atendimento ao utente. Todo o apoio cedido, foi bastante importante, principalmente por se tratar do primeiro contacto com a realidade profissional em farmácia comunitária e que possibilitou uma evolução gradual no estágio, já que fomentou a minha confiança e segurança em todas as tarefas realizadas.

CashGuard

O *CashGuard*, comumente designada por máquina de troco, é um aparelho que permite guardar dinheiro das vendas efetuadas, efetuar o troco do pagamento e alertar quando há falta de moedas ou notas. Este aparelho regista todos os movimentos efetuados e quem o executou, permitindo assim uma maior gestão e controlo do valor da caixa e também diminuir os erros de caixa.

Dermocosmética

A Farmácia Saúde aposta na área da dermocosmética, existindo uma variedade enorme de marcas, nomeadamente: Mustela[®], A-Derma[®], Aveeno[®], Barral[®], Cerave[®], D’Aveia[®], Neostrata[®], Dexeryl[®], Caudalie[®], Apivita[®], Uriage[®], Avène[®], La Roche Posay[®], Eucerin[®], Bioderma[®], Vichy[®], Lierac[®], Filorga[®], Skinerie[®], Galénic[®], SkinCeuticals[®], MartiDerm[®], entre outras. A diversidade existente, permite satisfazer as necessidades de cada tipo e problema de pele, bem como a satisfação do cliente, uma vez que as diferentes gamas se posicionam em níveis económicos distintos.

Aliado à vasta dermocosmética, está também a visita frequente de conselheiras das diferentes marcas, que proporcionam aos clientes pequenos mimos faciais, amostras gratuitas e descontos na marca no dia da visita.

Serviços farmacêuticos prestados

Tratando-se a Farmácia Saúde de um espaço de promoção da saúde, esta disponibiliza um leque variado de serviços farmacêuticos, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos, como o colesterol total, triglicéridos, glicémia, a medição da pressão arterial, administração de vacinas e injetáveis e também o tratamento de feridas e realização de curativos.

A Farmácia Saúde possui também consultas de nutrição, em que há um acompanhamento do utente na realização de dietas seguras, visando o bem-estar e a fomentação de hábitos alimentares saudáveis. Este acompanhamento engloba um conjunto de produtos e suplementos alimentares que estão disponíveis na Farmácia Saúde, o que favorece as vendas deste tipo de artigos.

Farmácia Saúde: de Portugal para o Mundo

A *Internet* e as redes sociais são cada vez mais, ferramentas utilizadas pela sociedade em geral, assim como as vendas *online*. A pensar nesta realidade, a Farmácia Saúde criou em 2008 um site de vendas¹³, que tem à disposição dermocosmética, produtos de higiene e bem-estar e suplementação, sendo as vendas apenas para o território nacional. No entanto, dado à vasta gama de produtos e marcas que Farmácia Saúde tem à disposição, os seus produtos começaram a ser solicitados dos mais diversos pontos do Mundo e deste modo, a Farmácia Saúde pensou mais além e desenvolveu em 2018 um segundo projeto, denominado *CareLineage*. Assim, o *CareLineage*¹⁴ surge com o objetivo de ser uma loja online direcionada

para o estrangeiro, exportando para vários locais, desde Rússia, Dinamarca, Estados Unidos da América, Polónia, Espanha ou Alemanha.

Durante os 4 meses de estágio, permitiram-me o acompanhamento destes projetos, onde verifiquei que foram duas grandes apostas da Farmácia Saúde, permitindo um aumento do número de vendas e rotação de *stock*, conseguindo também competir a nível económico com outras plataformas de vendas *online*.

Planificação do estágio

A planificação do estágio ocorreu de forma a que todo o processo de aprendizagem e evolução ocorresse de forma a potenciar o meu desempenho na farmácia. Deste modo, a fase inicial do estágio decorreu maioritariamente no *BackOffice*, onde rececionei e conferi encomendas, efetuei devoluções de medicamentos e produtos de saúde, procedi ao armazenamento dos medicamentos e restantes produtos, efetuei gestão de *stocks* e de prazos de validade e também a faturação e envio das encomendas efetuadas pelo site da Farmácia Saúde ou pelo *CareLineage*.

Após esta etapa inicial, apesar de conciliar com as tarefas de *BackOffice*, a minha tarefa centrou-se no atendimento ao público. Inicialmente, assisti ao atendimento com os colegas da farmácia, onde aprendi as formas de abordar o utente, as perguntas necessárias realizar para um correto atendimento e sobretudo o aconselhamento adequado a cada situação.

Posteriormente, passei à realização de atendimento ao balcão de forma autónoma, sempre com supervisão dos colegas que me apoiavam sempre que fosse necessário.

3. Pontos Fracos

Nomes comerciais e nomenclatura DCI

A correta associação dos nomes comerciais dos medicamentos com a denominação comum internacional foi uma das principais dificuldades sentidas, principalmente no início do atendimento ao público, uma vez que os utentes recorrem mais ao uso dos nomes comerciais, não conhecendo muitas vezes o princípio ativo e muitas vezes nem têm o conhecimento da indicação terapêutica do medicamento que pretendem o que dificulta ainda mais esta associação. Porém, com alguma pesquisa em casa e com a prática, consegui contornar algumas destas lacunas.

Dimensão da Farmácia

Apesar da zona de atendimento ao público da Farmácia Saúde ter dimensões que satisfazem as necessidades do atendimento e do espaço dos lineares estar devidamente organizado, é no *BackOffice* que se sente esta falta de espaço, nomeadamente no que toca a falta de espaço para arrumação de medicamentos e de produtos de dermocosmética.

Plano curricular do MICF

O plano de estudos do MICF permite a formação adequada em diversas áreas do medicamento, no entanto, existem algumas lacunas a nível curricular. Aconselhamento nas áreas da dermocosmética, puericultura ou produtos de uso veterinário foram as áreas onde mais dúvidas surgiram. Apesar de existirem unidades curriculares que abordem estes temas, estes não são direcionados para a prática da farmácia comunitária, o que seria uma mais valia para os estagiários e para os futuros farmacêuticos comunitários.

Duração do estágio

O estágio curricular em farmácia comunitária teve a duração de 4 meses, o que considero um período de tempo curto, já que quando adquiri segurança e conforto no atendimento aos utentes o estágio estava a terminar. Deste modo, penso que a existência de componentes práticas direcionadas para a farmácia comunitária e estágios ao longo do curso deveriam ser integrados no MICF.

4. Oportunidades

Formação contínua

Devido aos avanços e à inovação na área farmacêutica, o farmacêutico necessita de constante formação para prestar os devidos cuidados e um serviço de qualidade à população. Deste modo, a Farmácia Saúde em cooperação com os delegados de informação médica, permite a todos os funcionários a realização de formações. Durante o período de estágio tive oportunidade de realizar diversas formações, entre as quais: PharmaNord, particularmente acerca da suplementação com coenzima Q10, magnésio e melatonina, formação da Arkopharma, com a apresentação de diversos produtos dietéticos, formação dos suplementes da marca Solgar, formações da área da dermocosmética, nomeadamente da Filorga, SkinCeuticals e MArtiDerm e também formações dedicadas ao Espaço Animal.

Cartão cliente Farmácia Saúde

A Farmácia Saúde possui um cartão de cliente próprio para todos os clientes que queiram aderir. Este cartão acumula pontos por cada compra efetuada de medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos de saúde e bem-estar e serviços farmacêuticos. O cliente por cada compra que efetue deste tipo de produtos, pode descontar os pontos que tem acumulados no seu cartão, beneficiando de descontos imediatos.

Este cartão representa uma mais valia, uma vez que permite fidelizar os clientes e proporcionar-lhes descontos num leque variado de produtos.

VALORMED e Recolha de Radiografias

A VALORMED, é uma entidade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade de gerir os resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, conduzindo a um processo de recolha e tratamento seguros, de forma a minimizar impactos ambientais¹⁵. Todos os dias, na Farmácia Saúde, são entregues medicamentos inutilizados que são colocados no respetivo contentor. Assim que se encontre cheio, é devidamente fechado e é emitida uma guia de envio para ser entregue a um dos distribuidores aderentes.

Além da recolha de medicamentos, é também feita a recolha de radiografias com mais de 5 anos ou sem valor de diagnóstico, evitando a sua deposição em aterro, minimizando assim a contaminação ambiental e ajudando a Assistência Médica Internacional (AMI). A AMI responsabiliza-se pelo processo de reciclagem das radiografias, de onde se obtém a prata, que é posteriormente vendida no mercado de metais preciosos. O resultado da venda sustenta o processo de recolha e tratamento dos resíduos, funcionando adicionalmente como uma fonte de angariação de fundos para as ações da AMI¹⁶.

A colaboração da Farmácia Saúde com a VALORMED e com a AMI, proporciona aos utentes a facilidade de reciclar tanto medicamentos, como radiografias de uma forma gratuita. De ressaltar, que estas ações evitam a contaminação ambiental e contribuem para a saúde pública.

5. Ameaças

Produtos esgotados ou retirados do mercado

Uma lacuna transversal a todas as farmácias e que lhes é alheia, são os medicamentos esgotados ou retirados do mercado. Estas situações causavam muitas vezes, um entrave na minha prestação e na satisfação dos clientes, uma vez que os utentes não compreendiam que em ambas as situações as farmácias não têm qualquer tipo de responsabilidade.

Durante os meses de estágio, o Lasix 40 mg, Eutirox 0,088 mg e 0,1 mg e Aspirina GR 100 mg foram dos medicamentos que estiveram esgotados e que mais transtornos causaram às pessoas. Apesar de existirem alternativas terapêuticas, o genérico no caso do Lasix, Thyrax, Letter ou também genérico, no caso do Eutirox 0,1 mg e Cartia ou genérico no caso da Aspirina GR 100 mg, os utentes não estavam dispostos a alterar, afirmando que iriam abandonar a terapêutica até que o medicamento que costumavam tomar estivesse novamente disponível.

Os medicamentos retirados do mercado, são também uma situação bastante preocupante, principalmente para os utentes com terapêuticas continuadas, que se vêm obrigados a alterar a terapêutica e acarretar com os riscos que isso possa implicar.

Perante tais situações e com insistência por parte dos utentes para tentar arranjar os medicamentos em falta, expliquei que não deveriam abandonar a terapêutica uma vez que, o risco de a suspender seria superior ao benefício e que qualquer alternativa proposta seria mais vantajosa do que descontinuar a terapêutica.

Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM

A maior procura de MNSRM fora das farmácias, por comodidade ou por motivos económicos é um fator que ameaça a sustentabilidade das farmácias. Estes estabelecimentos por adquirirem os produtos em grandes quantidades, conseguem praticar preços muito mais baixos e impraticáveis em farmácia comunitária. Este tipo de espaços de saúde, muitas vezes não possuem profissionais de saúde capazes de proceder a um aconselhamento farmacêutico correto, fomentando a automedicação.

Face ao exposto, é importante apostar na formação do farmacêutico para se destacar em aconselhamentos de excelência de forma a valorizar o ato farmacêutico, levando os utentes a preferir a farmácia ao invés dos restantes pontos de venda de MNSRM.

6. Casos Práticos

Pediculose

Uma senhora dirige-se à farmácia, muito constrangida e solicita algo que resolva uma situação de pediculose, afirma ter todos os cuidados de higiene necessários, mas que mesmo assim os piolhos aparecem. Tranquilei a senhora, dizendo que o aparecimento de piolhos não se deve à falta de higiene e que é uma situação recorrente em crianças. Tentei perceber se a senhora tinha visualizado o parasita vivo e/ou lêndeas e referi que para o tratamento ser eficaz, todos os membros da família e contactos próximos com a menina deveriam realizar o tratamento de forma a evitar (re)infestações.

Aconselhei então o uso do Champô de Tratamento Paranix[®], que permite eliminar piolhos e lêndeas do cabelo e couro cabeludo, graças à dupla ação mecânica asfixiante e desidratante¹⁷. Expliquei à senhora, que devia aplicar o champô uniformemente no cabelo seco, assegurando uma camada espessa no couro cabeludo e massajar bem das raízes até às pontas, dando especial atenção à zona do pescoço e atrás das orelhas. Após a aplicação, referi que deveria deixar atuar por 15 minutos e posteriormente, passar o pente antipiolhos (incluído na embalagem) em todo o cabelo de forma a remover os piolhos e lêndeas e de seguida, enxaguar o cabelo com bastante água. Adverti que o tratamento deveria ser repetido após 7 dias para garantir a completa irradicação dos parasitas e que seria vantajoso desinfestar o meio, tal como aspirar os sofás e o carro e lavar a roupa de cama e peças de roupa a altas temperaturas.

Pernas pesadas e cansadas

Uma senhora, na faixa etária dos 40-45 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de pernas cansadas, afirma passar muito em pé devido à sua profissão e solicita alguma coisa que lhe possa aliviar esta situação. Após algumas questões, a senhora referiu sentir também sensação de calor, formigueiro, comichão e inchaço que se intensificava ao longo do dia e piorava nos dias de maior calor.

Expliquei à senhora que a sensação de pernas cansadas e pesadas é devido à dificuldade das pernas em enviar o sangue de volta para o coração, afetando as válvulas das veias, denominando-se doença venosa. Aconselhei a utente a tomar Daflon[®] 1000 mg, 1 comprimido por dia uma vez que bioflavonoides presentes na formulação iriam proteger as veias e fortalecer o capital venoso, diminuindo a sintomatologia relatada.

Para além do Daflon® aconselhei um gel, o FisiVen bioGel que contém óleo essencial de menta que proporciona uma agradável sensação de frescura e os extratos de Rusco e Castanheiro-da-Índia e extratos hidro-alcoólicos de Videira Vermelha e Centelha que conferem tonicidade e elasticidade, reduzindo a sensação de pernas cansadas e pesadas¹⁸. Referi que a aplicação deve ser duas vezes por dia, preferencialmente de manhã e à noite com movimentos circulares de baixo para cima, de forma a favorecer a circulação sanguínea.

Finalmente, aconselhei algumas medidas não farmacológicas que poderiam ajudar a melhorar a situação, nomeadamente lavar as pernas com água fria, elevar as pernas especialmente à noite e praticar exercício físico regularmente.

7. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária, foi das experiências mais enriquecedoras do meu percurso académico, tanto a nível profissional, como a nível pessoal. O estágio permitiu desenvolver novas competências, nomeadamente o contacto com os utentes e outros profissionais de saúde, a consolidação de conhecimentos, autonomia, gestão de tempo e trabalho de equipa.

É de facto, gratificante a confiança que os utentes depositam no farmacêutico e a gratidão que manifestam através de pequenos gestos. Terminei o estágio com o sentimento de dever cumprido, tendo desempenhado as tarefas propostas da melhor forma possível, sempre com o maior sentido de responsabilidade e com a consciencialização do valor que o farmacêutico tem na sociedade.

Convicta que o local de estágio influencia o primeiro contacto com a realidade profissional e o processo de aprendizagem, resta-me agradecer o excelente ambiente de trabalho, conselhos, disponibilidade e acolhimento pela equipa técnica da Farmácia Saúde. Agradecer à Dra. Alexandra Moreira por permitir que parte da minha caminhada académica fosse realizada na Farmácia Saúde, pelo à vontade que sempre me concedeu e pela sua disponibilidade em ajudar. À Dra. Ana, Dra. Ana Carla, Dr. Gustavo e Sr. Alfredo agradeço pelos conhecimentos transmitidos, pela paciência, pelos conselhos e por todos os momentos de descontração que demonstram a felicidade que sentimos quando nos encontramos realizados. Agradecer por fim, à D. Paula e ao Sr. Miguel, por toda a ajuda disponibilizada.

Capítulo III
Plantas Medicinais na Dor
Neuropática

Resumo

As condições da dor crônica, como a dor neuropática, são um problema debilitante e recorrente que representa um enorme desafio para os profissionais de saúde, devido à etiologia pouco conhecida e à má resposta à terapêutica. A dor neuropática é causada por uma lesão parcial ou completa do sistema somatossensorial no território de inervação do sistema nervoso central ou periférico. Apesar do grande número de medicamentos disponíveis para esta patologia, a adesão à terapêutica é limitada devido à grande variedade de efeitos adversos e à ineficácia terapêutica.

Atualmente, tem sido dado um novo foco à fitoterapia devido aos efeitos benéficos que tem demonstrado. Plantas medicinais com *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L. e *Capsicum* L., estão entre as plantas que demonstraram trazer efeito benéfico no alívio da dor neuropática.

Este potencial terapêutico deve ser aproveitado, no entanto, são necessários mais estudos complementares para comprovar a eficácia e segurança de *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L. e *Capsicum* L.

Palavras-chave: Dor crônica, dor neuropática, plantas medicinais, *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L., *Capsicum* L.

Abstract

Chronic pain conditions, such as neuropathic pain, is a common significant and debilitating problem that presents a major challenge to health-care. Neuropathic pain is caused by a lesion of the somatosensory system, including peripheral fibers and central neurons. Despite the large number of available drugs, there are no curative conventional treatments for this condition due to the wide variety of adverse effects and therapeutic inefficacy.

Nowadays, more attention has been focused on the herbal formulation in the field of drug discovery. Medicinal plants, such as *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L. and *Capsicum* L., show beneficial effects in relieving neuropathic pain.

This enormous potential must be exploited, and complementary experiments must be done to confirm efficacy and safety of *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L. and *Capsicum* L.

Keywords: Chronic pain, neuropathic pain, medicinal plants, *Acorus calamus* L., *Cannabis sativa* L., *Capsicum* L.

I. Introdução

A dor tem sido alvo de inúmeros estudos ao longo dos tempos e não é uma mera manifestação sintomática, mas sim um fenómeno complexo influenciado por um conjunto de fatores biológicos, psicológicos e sociais¹⁹. “The International Association for the study of pain”, define dor como uma sensibilidade desagradável subjetiva e experiência emocional associada a dano tecidual real ou potencial. A associação destaca a noção de que a dor não é um problema estritamente biológico: a experiência da dor inclui as dimensões emocional, comportamental e psicossocial²⁰.

A dor pode ser classificada como dor aguda ou dor crónica, sendo que a dor aguda é a resposta fisiológica normal e previsível a um estímulo prejudicial (nocivo). Pode ser claramente localizada e a sua intensidade correlaciona-se com o estímulo. Em contraste com a dor crónica, é de duração limitada e diminui com o fim da lesão ou com a cura. A dor aguda tem uma função protetora e de alerta, indicando que existem lesões e prevenindo lesões adicionais²¹.

A dor crónica ou persistente é um problema prevalente na população adulta/idosa, estimando-se que cerca de 1,5 mil milhões de pessoas em todo o mundo vivem diariamente com dor crónica²², sendo expectável o aumento da prevalência nas próximas décadas devido ao aumento da esperança média de vida. A dor crónica pode ser definida como dor persistente ou recorrente num período de tempo extenso que pode ou não associar-se com um processo patológico específico, dor que dura mais de 3 ou 6 meses (variável consoante a literatura), ou dor que afeta negativamente o quotidiano e bem-estar²³. A dor crónica deve ser entendida como um problema de saúde, primeiro a uma escala pessoal e mais tarde, devido à elevada prevalência, também a uma escala pública. A dor crónica é causadora de morbidade, absentismo e incapacidade temporária ou permanente²⁴.

Desde 2003, é obrigatório avaliar regularmente a intensidade da dor em todos os serviços de saúde e como se trata de uma experiência subjetiva, existem estratégias de avaliação e registo da intensidade da dor, com vista a otimizar a terapêutica, dar segurança à equipa prestadora de serviços de saúde e melhorar a qualidade de vida do doente. Para a medição da intensidade da dor podem utilizar-se uma das seguintes escalas, validadas internacionalmente: “Escala Visual Analógica”, “Escala Numérica da Dor”, “Escala Qualitativa da Dor” ou “Escala de Faces”²⁵.

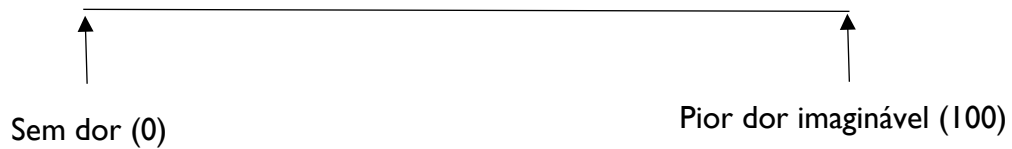


Figura 1. Escala Visual Analógica (VAS). Adaptado de²⁵

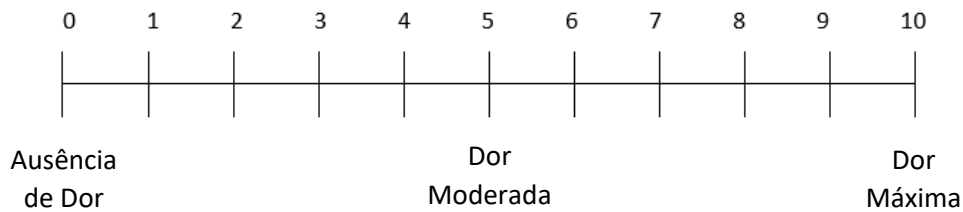


Figura 2. Escala Numérica da Dor. Adaptado de²⁵

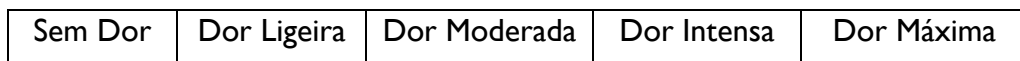


Figura 3. Escala Qualitativa da Dor. Adaptado de²⁵

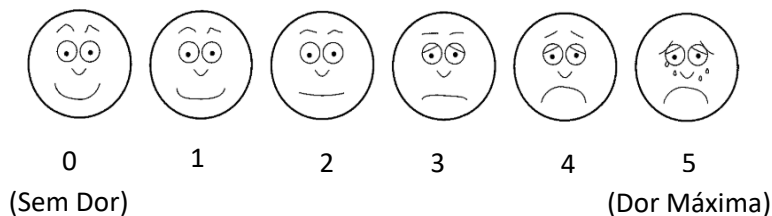


Figura 4. Escala de Faces. Adaptado de²⁵

Para o controlo da dor crónica, é frequente o recurso a tratamento farmacológico, no entanto, por vezes o alívio da dor é limitado e resulta num risco de efeitos colaterais e adversos²⁶, em que o uso repetido de analgésicos e anti-inflamatórios pode conduzir a lesão renal e hepática, hemorragias gastrointestinais, aumento da pressão arterial, obstipação e dependência de substâncias²³.

Por outro lado, as terapias não farmacológicas podem auxiliar no alívio da dor, permitir a diminuição de doses de medicamentos sintéticos e minimizar os efeitos adversos e colaterais²⁷. Atualmente, vários estudos vêm mostrar a eficácia das plantas medicinais no alívio

da dor crónica, com diminuição dos efeitos colaterais para o utente e deste modo, a pesquisa de novas alternativas, nomeadamente a área das plantas medicinais tem vindo a aumentar²⁸.

2. A Dor Crónica

A dor crónica é uma dor persistente ou recorrente num período de tempo extenso que pode ou não associar-se com um processo patológico específico, dor que dura mais de 3 ou 6 meses (variável consoante a literatura), ou dor que afeta negativamente o quotidiano e bem-estar²³.

Em estados normais, os estímulos nocivos geram dor e as respetivas respostas que são proporcionais ao estímulo, embora os fatores genéticos possam causar variabilidade qualitativa e quantitativa. Essas respostas, no caso da dor crónica, manifestam-se com o desenvolvimento de dor persistente, desproporcional ao estímulo, ou dor espontânea que é patológica e não adaptativa. Da mesma forma, fatores genéticos e múltiplos fatores internos e externos podem determinar a cronicidade da dor²⁰.

Do ponto de vista neurobiológico, a dor envolve componentes nociceptivos, inflamatórios e/ou neuropáticos²⁹, sendo que as condições típicas de dor crónica são a dor oncológica, dor lombar, dor artrítica, osteoartrite ou dor neuropática²¹.

A lesão tecidual ou a inflamação persistente, espacial ou temporalmente extensa, induz a plasticidade nas vias neurais, levando à dor crónica²⁰.

A dor crónica resulta de uma anomalia sensorial persistente que é causada por um processo periférico em curso, como a inflamação crónica, no entanto, pode também ocorrer independentemente do evento que a originou. A hipersensibilidade é uma característica distintiva geral, que pode resultar de duas causas: da resposta aumentada a um estímulo prejudicial, resultando em dor exagerada e prolongada, ou da diminuição dos limiares, conduzindo à produção de dor em resposta a estímulos normalmente não prejudiciais. Em ambos os casos, o sistema de resposta da dor é alterado, resultando em dor crónica²¹.

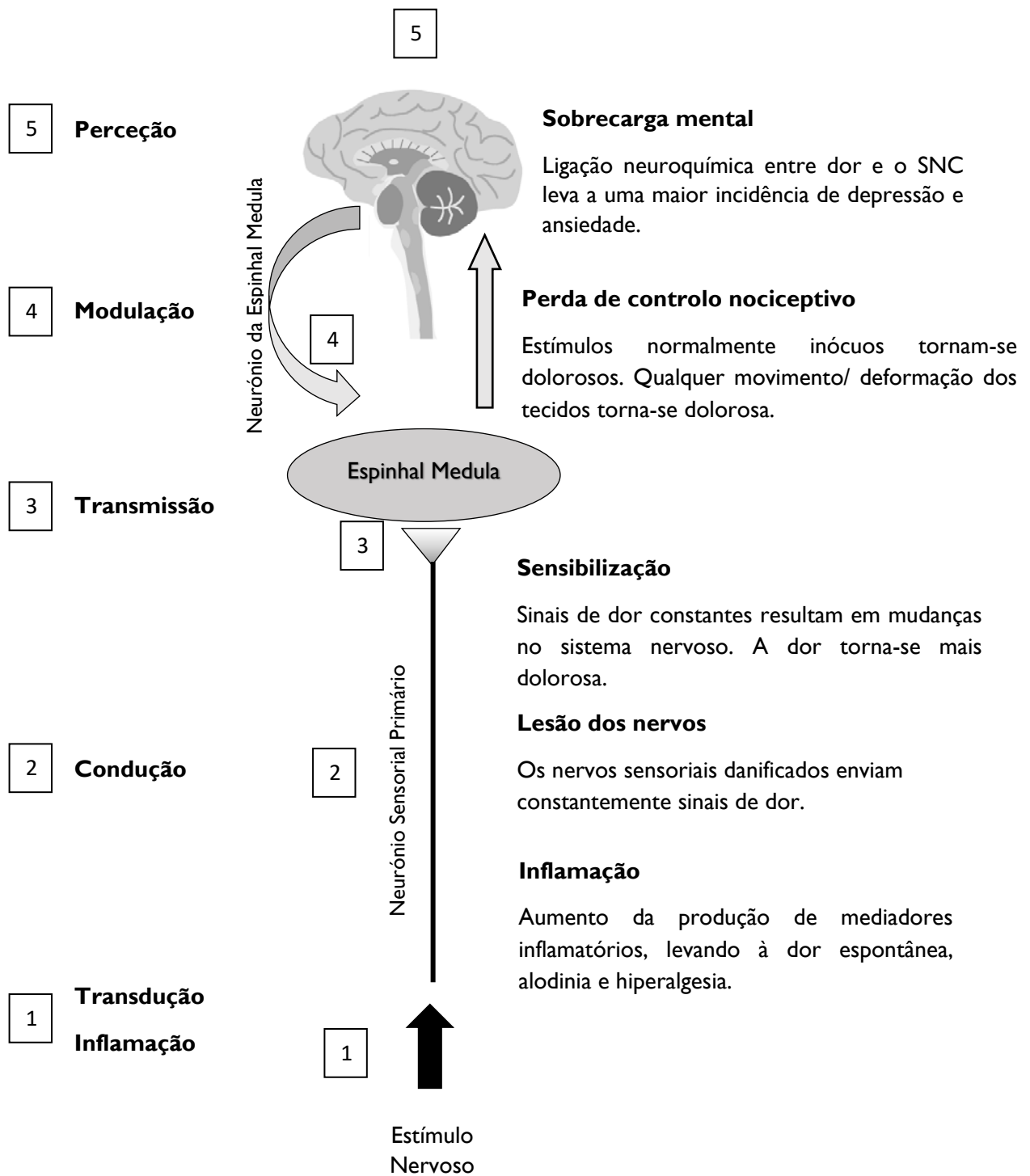


Figura 5. Processamento e alterações patológicas da dor crónica. Adaptado de ³⁰

O processamento da dor inclui as seis componentes principais seguintes:

-Transdução

O processamento da dor (nocicepção) começa quando uma fonte iminente ou ferimentos térmicos, químicos ou mecânicos estimulam terminações periféricas sensoriais (nociceptores). Os nociceptores traduzem (transdução) o estímulo físico num sinal elétrico que se for forte o suficiente, desencadeia um potencial de ação³¹.

-Inflamação

A lesão danifica os tecidos e são atraídas células inflamatórias, levando à libertação de numerosos mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, iões de potássio, bradicinina, citocinas, fatores de crescimento, purinas e aminas³¹. Alguns desses mediadores podem ativar os nociceptores diretamente e provocar a dor, enquanto outros os sensibilizam facilitando a sua ativação (por diminuição do limiar de dor), ou através do aumento da responsividade ao estímulo (por aumento da excitabilidade da membrana), o que contribui para a dor espontânea e dor por estímulos não dolorosos (alodinia) ou amplificados (hiperalgesia). Alguns desses mecanismos são rápidos, subsequentes à modificação pós-transdução dos efetores de sinal, enquanto outras alterações são mais tardias, pois dependem da tradução génica, transcrição e transporte de novas proteínas²⁰.

-Condução

Os sinais de dor são conduzidos ao longo de fibras nervosas através da passagem de potenciais de ação ao longo dos neurónios. Durante a despolarização, entram iões de sódio e posteriormente saem iões de potássio para restabelecer a carga iónica. O tipo de fibra que transporta o sinal afeta o tipo de dor. As fibras A- δ carregam uma dor aguda e bem localizada enquanto que as fibras C são responsáveis por dores mal localizadas em toda a área da lesão³¹.

-Transmissão

Os neurotransmissores transmitem o sinal através da fenda sináptica. A transmissão ocorre em três junções: primeiro, entre o nociceptor e chifre dorsal da medula espinal; segundo, entre a medula espinal e o tálamo e tronco cerebral; e terceiro, do tálamo para o córtex cerebral³¹.

- Modulação

A modulação da intensidade da dor é realizada por um extenso sistema antinocicetivo. Este sistema, reduz a intensidade da dor, permitindo um retorno à funcionalidade. Na dor crónica, a medula espinal é excitada por estimulação prolongada, levando a hipersensibilidade de dor³¹.

- Percepção de dor

Após os sinais de dor contactarem com o cérebro, são encaminhados para regiões cerebrais envolvidas na sensação, sistema nervoso autónomo, resposta motora, emoções e comportamento. As complexas interações de todas as áreas definem a percepção da dor pelo paciente. Pesquisas mostram que pacientes que se descrevem mais sensíveis à dor, na verdade, têm uma resposta nas três áreas do cérebro responsáveis pela percepção da dor: o tálamo, sistema límbico e área cinzenta³¹.

3. A Dor neuropática

A dor neuropática, afeta 7 a 10% da população e é caracterizada pela alteração somatossensorial parcial ou completa no território de enervação do sistema nervoso central ou periférico, incluindo as fibras periféricas (fibras A β , A δ e C) correspondente à patologia e pela ocorrência paradoxal de dor e fenómenos de hipersensibilidade na zona desnervada e adjacentes³². Estes fenómenos sensoriais ocorrem em condições etiológicas diferentes e em lesões nervosas diferentes, não sendo imputada a apenas um mecanismo a responsabilidade por originar e manter os sinais e sintomas observados na dor neuropática^{33,34}.

A dor de origem neuropática, que surge após lesão direta ou dano ao sistema somatossensorial, é considerada patológica e envolve profundas alterações no processamento periférico e central normal. Como consequência da lesão, os neurónios nociceptivos alteram as suas propriedades de resposta, podendo apresentar atividade espontânea, aumento da responsividade e redução do limiar de sensação de dor²⁹. A dor neuropática é sentida como queimadura, formigueiro, choque elétricos, sensibilidade ao toque, dor intensa por leves toques, dor ao frio ou calor, ou dormência³¹.

Várias doenças neurológicas com lesões nos nervos periféricos ou danos no sistema somatossensorial no SNC, como esclerose múltipla, infeções, traumas (transecção do nervo, danos nos nervos, lesões do plexo braquial) e distúrbios metabólicos ou intoxicações podem causar dor neuropática²⁰. No entanto, a estimativa da incidência e prevalência da dor neuropática tem sido difícil de quantificar devido à escassez de critérios de diagnóstico para pesquisas epidemiológicas na população em geral. Assim, a prevalência da dor neuropática na população com dor crónica tem sido estimada com base em estudos realizados por centros especializados com foco em condições específicas, como nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, dor neuropática pós-cirúrgica, esclerose múltipla, lesão medular, acidente vascular cerebral e cancro³⁴. A dor neuropática pode ser espontânea, ou evocada,

desencadeada por estímulos inócuos ou associada a respostas exagerada a estímulos nocivos menores e acompanhada de perda da função motora ou sensitiva²⁰.

Patogeneticamente, os mecanismos que geram a dor neuropática são causa específica e única para a etiologia, mas uma anormalidade predominante que tipicamente conduz a dor neuropática é a hiperexcitabilidade elétrica e a geração de descargas neuronais após lesão²⁰.

3.1. Fisiopatologia da dor neuropática

Pesquisas no campo da dor, têm-se concentrado na compreensão das mudanças na plasticidade do sistema nervoso após lesão de nervos, identificando novos alvos terapêuticos e facilitando transposição de conhecimento de modelos animais para a prática clínica³⁴.

Na dor neuropática, os recetores de glutamato sofrem reações de fosforilação que vão aumentar a frequência e amplitude do potencial excitatório pós-sináptico (EPSP). A acumulação do glutamato nas vesículas sinápticas, pensa-se que seja o responsável pelo aumento da amplitude do EPSP³⁵. Para além do glutamato, o ácido lisofosfatídico (LPA), desempenha também um papel na dor neuropática. Após lesão tecidual, o ácido lisofosfatídico é libertado e vai atuar via recetores de LPA acoplados à proteína G e adicionalmente, a degeneração *Wallerian*, que ocorre após dano axonal de um nervo periférico, leva à degradação do axónio e da bainha de mielina, que vão promover a hiperalgesia e alodinia características da dor neuropática²⁶.

As síndromes da dor neuropática podem ser divididas em duas categorias: as que são consequência de uma lesão periférica, ou as que advêm de uma lesão central.

Os danos nos nervos periféricos, podem resultar em patologias neuropáticas crónicas através de diversos mecanismos. Enquanto que, o estímulo da dor é localizado, as respostas que levam à dor crónica não o são; os terminais periféricos das fibras C não mielinizadas, e fibras A δ mielinizadas podem estimular o desenvolvimento de dor neuropática após sofrerem dano metabólico, dano causado por toxinas, medicamentos, citocinas ou outros mediadores inflamatórios, resultando em alterações da densidade das fibras, desequilíbrios entre sinalização central excitatória e inibitória e em hiperexcitabilidade neuronal^{34,35}. A hiperestimulação axonal e os danos químicos, induzem a degeneração das fibras e alterações na expressão e composição do canal axonal, que por sua vez, resultam num disparo ectópico e transmissão sináptica defeituosa. Em resposta a danos axonais e suas sequelas, as células glia

satélite e neurónios autónomos podem provocar dor devido a alterações na distribuição e expressão do canal axonal³⁵.

O mecanismo central da dor neuropática, tem por base uma lesão ou doença da espinhal medula e/ou do cérebro³⁴, onde ocorre uma estimulação repetida ou intensa, espinhal e supra-espinhal que provoca uma sensibilização central³⁵. De acordo, com “The International Association for the study of pain”, a sensibilização central é “o aumento da responsividade dos neurónios nociceptivos no sistema nervoso central para sinais aferentes normais ou sublimiars”. Nas sinapses de neurónios de segunda ordem, esta maior capacidade de resposta pode envolver mudanças na permeabilidade do cálcio e aumento da expressão dos recetores, promovendo o estado de dor crónica³⁵. Adicionalmente, os segundos mensageiros, como o AMP cíclico, proteínas cinases, as vias de sinalização de óxido nítrico e a ativação excessiva das microglias, são responsáveis por mudanças estruturais que perpetuam a existência da dor²⁶ e pela libertação de mediadores promotores de dor³⁵.

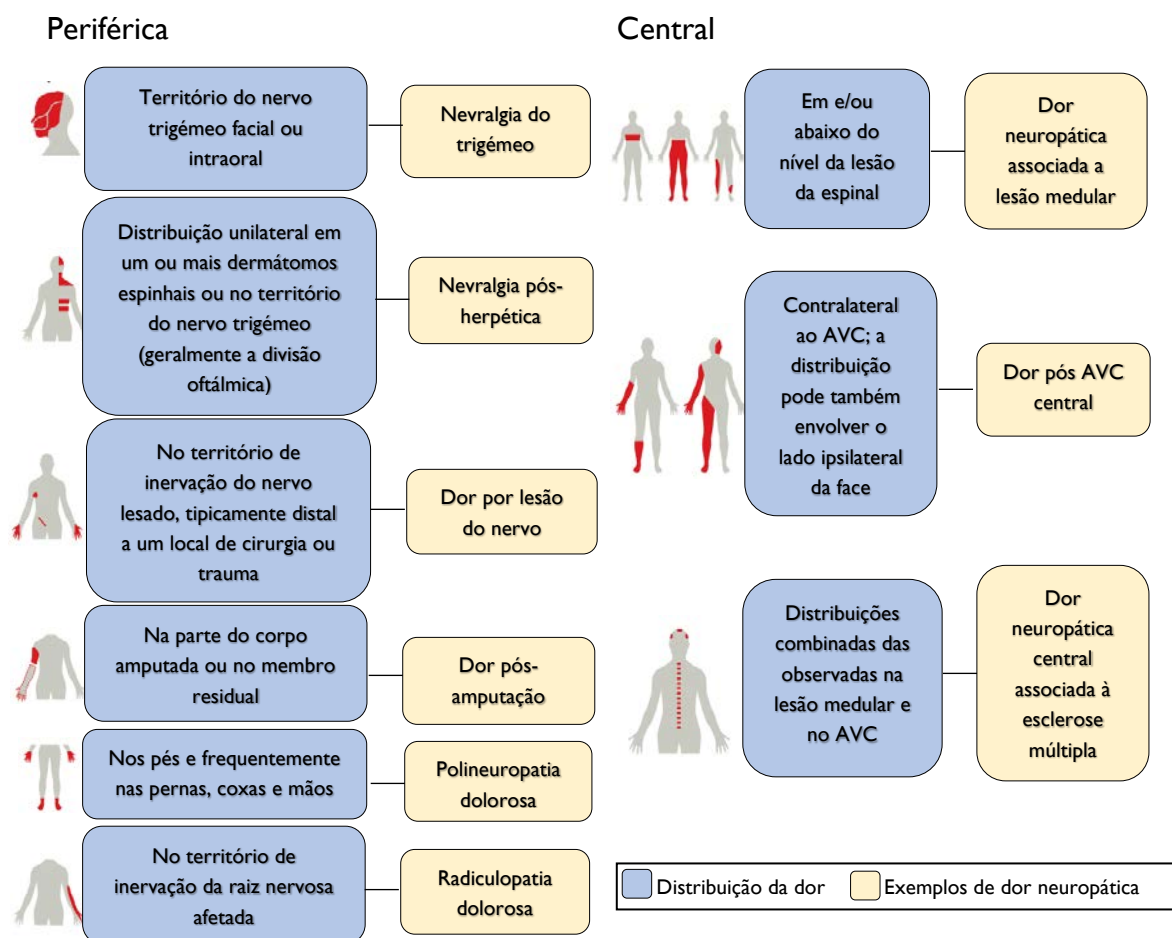


Figura 6. Distribuição da dor e sinais sensoriais em condições de dor neuropática periférica e central. Adaptado de³⁴

No geral, a hiperexcitabilidade subjacente da dor neuropática resulta de 1) alterações na função e expressão do canal iónico, 2) mudanças na função neuronal nociceptiva de segunda ordem e 3) alterações na inibição da função interneuronal³⁴.

- 1) Alterações no canal iónico: A dor neuropática provoca alterações em canais iónicos (sódio, cálcio e potássio) dentro dos nervos afetados, que podem incluir todos os tipos de fibras aferentes que afetam a sinalização sensorial espinhal e cerebral. Por exemplo, o aumento da expressão e função dos canais de sódio no terminal da espinhal medula dos nervos sensoriais leva ao aumento da excitabilidade, transdução de sinal e libertação de neurotransmissores³⁴.
- 2) Alterações neuronais nociceptivas de segunda ordem: A excitabilidade dos neurónios produz um aumento das respostas a muitas modalidades sensoriais, levando a uma diminuição do limiar de fibras aferentes A β e A δ para ativar os neurónios nociceptivos de segunda ordem (que transmitem informações sensoriais para o cérebro) e os seus campos recetivos, em que um determinado estímulo desencadeia uma cadeia de excitação de mais neurónios nociceptivos de segunda ordem, gerando a chamada sensibilização central. A hiperexcitabilidade pode também ser causada por uma perda de ácido γ -aminobutírico (GABA) - libertando mediadores inibitórios que alteram a sua funcionalidade para exercer consequentemente ações excitatórias em níveis espinhais³⁴.
- 3) Mudanças na modulação inibitória: Além de mudanças em neurónios de transmissão de dor, os interneurónios inibitórios são disfuncionais em pacientes com dor neuropática. A disfunção dos interneurónios contribui para a alteração do equilíbrio geral entre inibições descendentes e excitações; especificamente, a dor neuropática leva a uma mudança na excitação que domina nesta patologia. Consequentemente, o cérebro recebe alterações e mensagens sensoriais anormais, levando a altos índices de dor e ansiedade, depressão e problemas de sono³⁴.

Alguns pacientes com dor neuropática são moderadamente afetados, enquanto outros sentem dor debilitante. Esta variabilidade deve-se em parte à resposta farmacológica e não farmacológica por parte dos pacientes. Um dos motivos chave responsável por esta variação pensa-se que seja a maneira como a dor é modulada no SNC. O sinal de dor pode ser aumentado ou reduzido à medida que entra no chifre dorsal, ou pela retransmissão ao SNC e pela chegada ao córtex cerebral, uma área crucial para a consciência e consequentemente para a perceção da dor³⁴.

3.2. Tratamento da dor neuropática

A lacuna existente pelos profissionais de saúde no controlo da dor, leva a uma falta de resposta da terapêutica para os utentes³¹. Algumas das consequências que advêm da falta de conhecimento no controlo da dor, são as seguintes:

- 1) Inexistência de uma abordagem multimodal: a não conjugação de fatores físicos, comportamentais e psicológicos da dor, impede a maximização da recuperação funcional³¹.
- 2) Falhas na segmentação do mecanismo da dor (dor somática, inflamatória, neuropática): Subvalorização da dor³¹.
- 3) Ausência de tratamento eficaz da dor neuropática, traduzindo-se num agravamento da hipersensibilidade do sistema nervoso e num deficiente controlo da dor³¹.

Associado a esta lacuna no controlo da dor, e sendo a dor neuropática uma condição limitada ao tratamento, a baixa satisfação do paciente e os efeitos adversos que advêm do tratamento farmacológico³⁶, o tratamento da dor neuropática não tem a eficácia pretendida.

Tratamento farmacológico disponível para a dor neuropática**Tabela I.** Farmacoterapia disponível para a dor neuropática. Adaptado de ³⁴

Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos adversos
Antidepressivos tricíclicos		
Nortriptilina, Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina	Inibição da recaptação de monoaminas, bloqueio do canal de sódio efeito anticolinérgico	Sonolência, efeitos anticolinérgicos e ganho de peso
Inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina		
Duloxetina	Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina	Náusea, dor abdominal e obstipação
Venlafaxina	Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina	Náusea e hipertensão
Ligandos $\alpha_2\delta$ do canal de cálcio		
Gabapentina, pregabalina	Atua na subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio dependente de voltagem, que diminuem sensibilização central	Sedação, tontura, edema periférico e aumento de peso
Opióides		
Tramadol	Agonista do μ -receptor e Inibição da recaptação de monoaminas	Náusea, vômito, obstipação, tontura e sonolência
Morfina e oxycodona	Agonistas do μ -receptor; adicionalmente, a oxycodona pode causar antagonismo do κ -receptor	Náuseas, vômitos, obstipação, tontura, sonolência
Neurotoxinas		
Toxina botulínica A	Inibidor da liberação de acetilcolina e agente de bloqueio neuromuscular; efeitos potenciais na mecanotransdução e efeitos centrais na dor neuropática	Dor no local da injeção
Outros		
Lidocaína tópica	Bloqueio do canal de sódio	Eritema local, erupção cutânea
Sist. Transdérmicos de capsaicina	Dessensibilização de axônios sensoriais	Dor, eritema, aumento da pressão arterial

4. Plantas medicinais utilizadas no alívio da dor neuropática

Atualmente, a fitoterapia é uma alternativa à terapêutica cada vez mais utilizada, já que demonstra ser farmacologicamente ativa e confiável e a sua abordagem permite uma redução dos efeitos adversos frequentemente associados aos produtos de síntese química³⁷. De seguida, serão enumeradas plantas medicinais que mostraram ser eficazes no alívio da dor neuropática.

4.1. *Acorus calamus* L.

Acorus calamus L., também conhecida como *Acorus odoratos* Lam. ou *Calamus aromaticus* Garsault, pertence à família *Acoraceae*, é uma planta semiaquática, perene e monocotiledónea, sendo nativa da Índia, Mongólia, China, Japão e sudeste Asiático³⁷. *A. calamus* é usada tradicionalmente para diversos fins medicinais, nomeadamente para a artrite, nevralgia, dispepsia, problemas renais e hepáticos³⁷, tendo a análise fitoquímica da planta mostrado que *A. calamus* possui glicosídeos, flavonóides, saponinas, taninos, compostos polifenólicos e óleo essencial²⁶. Os flavonóides são um dos metabolitos secundários mais importantes, já que exibem uma ampla gama de atividades, como anti-inflamatória, antioxidante e analgésica, que são principalmente atribuídas à sua poderosa atividade antioxidante e / ou modulação de atividades enzimática, tendo-se verificado que esta família de compostos pode modular a dor principalmente através de sua atividade antioxidante e modulando a atividade da proteína quinase C³⁸. No óleo essencial, os fitoquímicos bioativos presentes são a alfa (α)-asarona e beta (β)-asarona que demonstraram ter uma ampla gama de atividades farmacológicas com potencialidade para tratamento de várias patologias³⁹. No entanto, é importante considerar a sua toxicidade, nomeadamente a da β -asarona, que em doses altas (≥ 50 mg/kg) demonstrou diminuir a coordenação e capacidade motora, o desenvolvimento de hepatomas indicando assim a possibilidade de causar carcinoma hepatocelular e efeitos mutagénicos em murganhos, pelo que não é recomendado para uso clínico devido à sua elevada toxicidade³⁹.

Muthuraman e Singh⁴⁰, investigaram os efeitos protetores de *A. calamus* no alívio da dor neuropática induzida pela vincristina, um alcaloide que induz de forma significativa a dor neuropática, manifestando-se em termos de hiperalgesia, alodinia e pelo aumento dos índices bioquímicos da dor⁴⁰. A vincristina produziu um aumento dos níveis de cálcio, do anião superóxido e de mieloperoxidase (enzima responsável pela produção de espécies reativas de oxigénio). O extrato hidraalcoólico, preparado por extração etanol: água (1:1) do pó de rizoma de *A. calamus*, quando administrado em murganhos nas doses de 100 e 200 mg/Kg, por

via oral e por 14 dias consecutivos demonstrou atenuar o comportamento induzido pela vincristina e as alterações bioquímicas subjacentes⁴¹. Os mecanismos de ação parecem ser a redução da mieloperoxidase, a inibição da ação inflamatória, a diminuição da expressão dos canais de cálcio e a diminuição da atividade da acetilcolinesterase, que catalisa a hidrólise da acetilcolina, e conseqüentemente, evita a transmissão excessiva deste neurotransmissor e a estimulação exagerada do músculo⁴².

Tabela 2. Efeitos de *Acorus calamus* nas alterações de biomarcadores tecidulares. Adaptado de⁴⁰

Grupos	Cálcio total (ppm/mg de proteína)	Nível de atividade da mieloperoxidase (U/min/mg de proteína)
<i>Normal</i>	3.91 ± 1.52	12.15 ± 1.05
<i>Vincristina</i>	33.41 ± 1.59	132.53 ± 3.92
<i>Vincristina + Acorus calamus (100 mg/kg)</i>	8.71 ± 1.24	42.52 ± 2.13
<i>Vincristina + Acorus calamus (200 mg/kg)</i>	5.53 ± 1.46	32.61 ± 2.41

Apesar de Muthuraman e Singh⁴⁰, terem investigado a potencialidade de *Acorus calamus* no alívio da dor neuropática, a informação é ainda escassa e sem provas científicas concretas e por este modo, mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia e segurança.

4.2. *Cannabis sativa* L.

Cannabis sativa L., pertence à família *Cannabaceae* é uma planta angiospérmica nativa da Ásia, que possui uma ampla distribuição devido à sua fácil adaptação a diferentes ecossistemas e fácil adaptação climática⁴³. Esta planta tem uma longa história de uso, tanto como agente medicinal, como droga de abuso, em que os seus principais componentes são: δ -9-tetrahydrocannabinol (THC), um componente psicoativo que tem efeito antiespasmódico, anti-inflamatório, estimulante e propriedades antieméticas e o canabidiol (CBD), um componente não psicoativo, que exhibe muitos efeitos farmacológicos, como anti-inflamatório, anticonvulsivante, antipsicótico, antioxidante, neuroprotetor e imunomodulador⁴¹.

Os canabinóides têm a capacidade de atenuar e suprimir a percepção da dor. A potência nociceptiva dos agonistas canabinóides está relacionada com a capacidade destes se ligarem aos CBR's. Após se gerar o potencial de ação e a fusão das vesículas citoplasmáticas com a

membrana pré-sináptica, os neurotransmissores são libertados para a fenda sináptica. Estes ligam-se aos recetores da membrana pós-sináptica, havendo acumulação de iões Ca^{2+} , despolarização da membrana e ativação de enzimas dependentes de cálcio responsáveis pela biossíntese de endocanabinóides ⁴⁴. Posteriormente, estes endocanabinóides atuam nos recetores canabinóides CBI e CB2, que estão amplamente distribuídos na superfície de vários tipos de células. Os recetores CBI são os principais recetores canabinóides neuronais, expressando-se em zonas centrais como no cerebelo, hipocampo, gânglios basais, nas terminações nervosas cutâneas, glândulas endócrinas, leucócitos, baço, aparelho reprodutor, urinário e gastrointestinal ⁴⁵. Os recetores CB2 localizam-se essencialmente a nível periférico dos linfócitos B, monócitos, neutrófilos e linfócitos T ⁴⁵. No sistema nervoso central, os canabinóides atuam como agonistas parciais a nível dos recetores CBI e CB2, simulando os efeitos dos endocanabinóides que se encontram devidamente organizados nas sinapses GABAérgicas e glutamatérgicas, exercendo efeitos inibitórios sobre a adenilciclase e promovendo a ativação dos canais de K^+ e o bloqueio da entrada de Ca^{2+} nas células. Assim, a ativação do recetor CBI origina hiperpolarização local e efeitos inibitórios gerais. A ação inibitória dos endocanabinóides, nos canais de cálcio pré-sinápticos, pela ativação dos recetores CBI, origina inibição pré-sináptica da libertação de neurotransmissores GABA, glutamato, acetilcolina e noradrenalina ⁴⁴. No geral, a estimulação dos recetores CBI e CB2 acoplados à proteína G, resultam em inibição das vias de transmissão de sinais nociceptivos e os agonistas dos recetores canabinóides derivados de plantas produzem efeitos analgésicos bem descritos ⁴⁶.

Costa *et al.* ⁴⁷, demonstraram pela primeira vez a capacidade do canabidiol aliviar a dor neuropática em ratos, induzida por lesão por contração do nervo ciático. O extrato metanólico de cannabis continha 64,5% de CBD, 4% de THC e 4% de outros canabinóides, tendo sido administrado uma vez por dia durante 1 semana, onde se demonstrou que o componente não psicoativo inverteu a hiperalgesia, característica da dor neuropática ⁴⁷. O canabidiol demonstrou também a capacidade de inibir a absorção celular e a hidrólise enzimática da anandamida, um endocanabinóide que está envolvido no controlo da dor, pela ativação dos recetores CBI e CB2 ⁴⁷ e conseqüentemente na inibição das vias de transmissão de sinais nociceptivos ⁴⁶. Devido à inibição da absorção e hidrólise enzimática, os níveis deste endocanabinóide aumentam tanto no interior como no exterior da célula e os níveis mais elevados de anandamida explicam o efeito anti hiperalгésico e anti-inflamatório do canabidiol ⁴⁷.

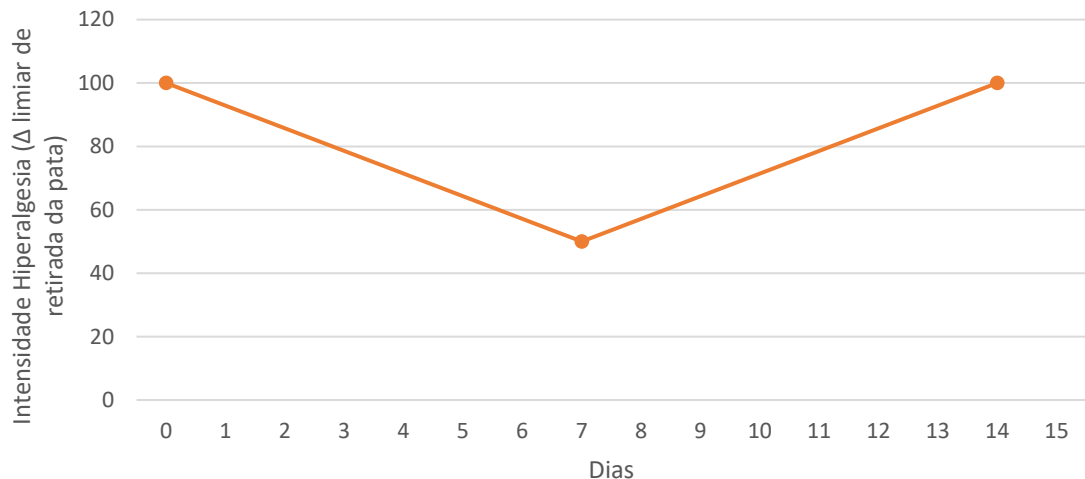


Figura 7. Efeito anti hiperalгésico do canabidiol no modelo de rato com dor neuropática. Adaptado de⁴⁷

Wilsey *et al.*⁴⁸, conduziram um estudo duplamente cego e controlado com placebo em que avaliaram a eficácia analгésica de *cannabis* vaporizada em indivíduos com dor neuropática central e periférica, medicados para a patologia com o tratamento convencional. Os 39 pacientes foram submetidos a um procedimento padronizado para inalação de uma dose média (3,53%), dose baixa (1,29%) ou placebo. Os *outcomes* estudados foram o alívio da dor espontânea e a avaliação da dor por parte dos participantes em que avaliavam a dor por uma escala visual analógica (VAS) entre 0 (sem dor) e 100 (a pior dor possível). Provou-se que tanto as doses baixas como as doses médias tinham efeito analгésico para as condições heterógenas da dor neuropática estudadas, sendo que a redução da intensidade da dor foi de aproximadamente 30%. Os efeitos colaterais da pulverização de *Cannabis sativa* L. em ambas as doses foram insignificantes em termos de resultados psicомiméticos, tendo sido medidos por escalas de humor. Já em termos de consequências indesejáveis em relação a efeitos psicológicos e/ou cognitivos, estas foram identificadas, no entanto, concluiu-se que estes efeitos são aceitáveis tendo em conta o risco/benefício para pacientes com dor neuropática, sendo importante referir que nenhum participante se retirou devido a problemas de tolerabilidade⁴⁸.

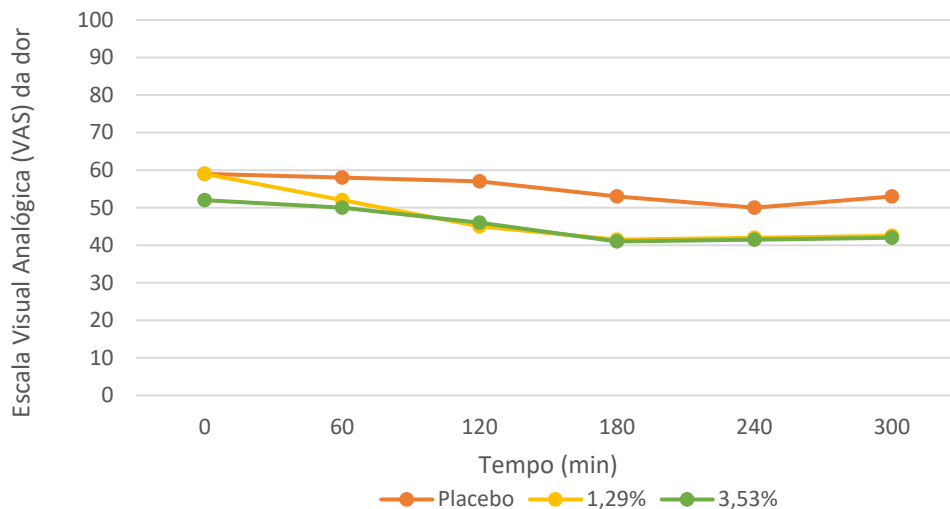


Figura 8. Intensidade da dor avaliada através da Escala Visual Analógica da dor. Adaptado de⁴⁸

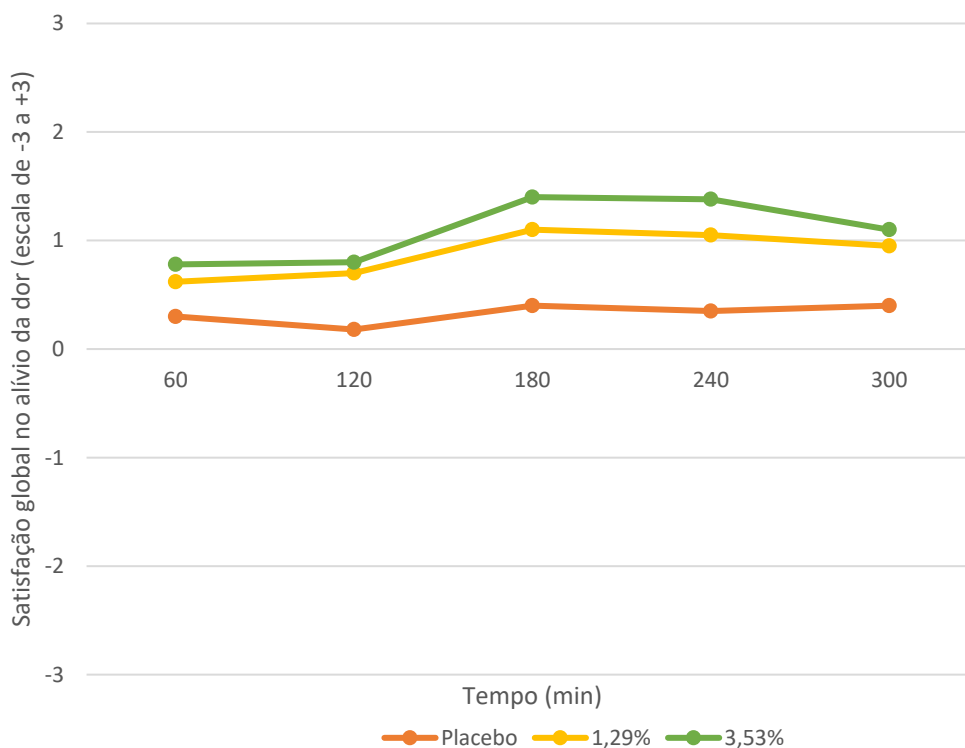


Figura 9. Satisfação global no alívio da dor. Adaptado de⁴⁸

Num outro estudo, conduzido por Schimrigk *et al.*⁴⁹, demonstraram a eficácia e segurança a longo prazo do δ -9-tetrahidrocanabinol no tratamento da dor neuropática central associada à esclerose múltipla. O estudo realizou-se de forma randomizada e duplamente cega, com 240 participantes, em que um grupo recebeu tratamento com uma dose média diária de $12,7 \pm 2,9$ mg de THC e o outro placebo, sendo os *outcomes* estudados a diminuição da dor, avaliada numa escala numérica de dor e a melhoria da qualidade de vida, avaliada através de

um questionário. O ensaio demonstrou que o grupo tratado com THC teve uma diminuição da intensidade da dor clinicamente relevante relativamente ao grupo placebo e que a ocorrência de reações adversas graves foi rara. No entanto, a taxa de reações adversas foi maior no grupo que recebeu THC, sendo que a proporção de pacientes com reações adversas diminuiu cerca de 26% durante o acompanhamento a longo prazo. Inicialmente, a taxa de reações adversas mais elevada prende-se muitas vezes com o período de habituação do paciente e com as suas expectativas perante o tratamento, ressaltando que a maioria das reações adversas eram pouco graves e de intensidade leve a moderada. Além do efeito analgésico, os efeitos sedativos, espasmolíticos, anti-inflamatórios e ansiolíticos podem contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com dor neuropática⁴⁹. Neste estudo levantaram-se ainda questões de tolerância, dependência e sintomas de abstinência, já que o THC é o componente psicoativo de *Cannabis sativa* L.⁴¹. No entanto, durante a avaliação do tratamento com THC, demonstrou-se que apesar da longa duração do mesmo, apenas 10 pacientes mostraram sintomas transitórios de abstinência e apenas 1 paciente demonstrou sinais de dependência. No geral, os resultados revelam que o tratamento a longo prazo com THC é uma opção com segurança favorável, com eficácia terapêutica e boa tolerabilidade⁴⁹.

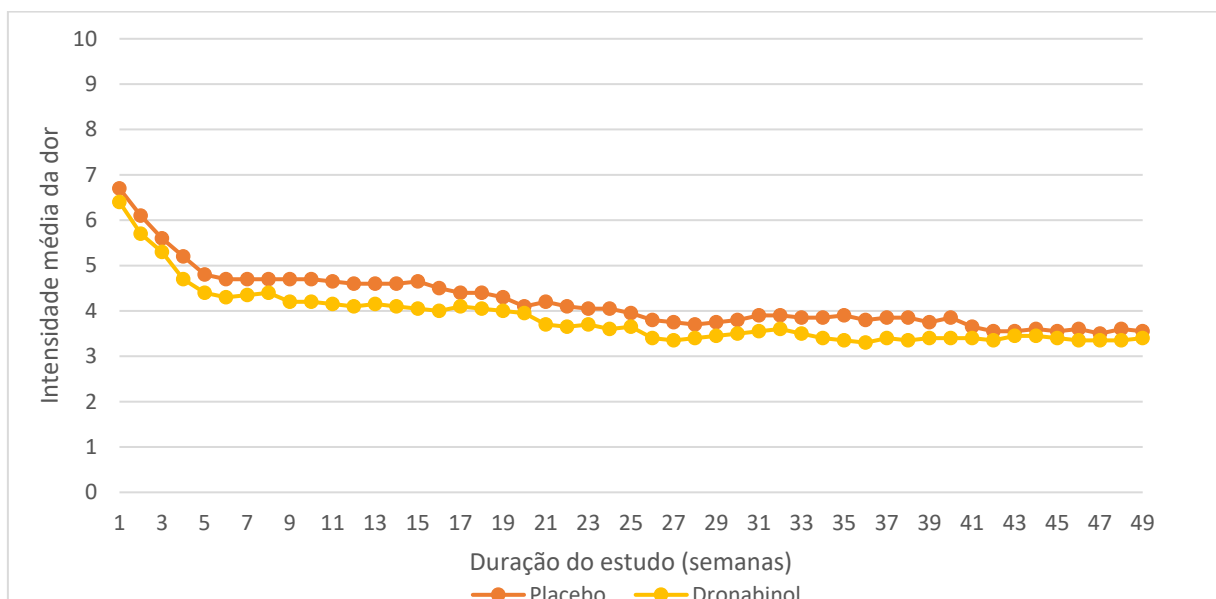


Figura 10. Intensidade média da dor durante o estudo. Adaptado de⁴⁹

Tabela 3. Sumário de reações adversas/ reações adversas graves ao longo do estudo. Adaptado de ⁴⁹

	Duração do ensaio		
	16 semanas		Acompanhamento a longo termo (69 semanas)
	Placebo	Grupo THC	Grupo THC
<i>Número de reações adversas</i>	59	144	53
<i>Número de reações adversas graves</i>	0	2	0

Em 2005, a Health Canada aprovou o Sativex (extrato de *Cannabis sativa* L., numa proporção de 27 mg de THC e 25 mg de CBD por pulverização) para o tratamento adjuvante no alívio sintomático da dor neuropática em adultos com esclerose múltipla e artrite reumatoide, tendo-se mostrado bem sucedido ⁴⁷. Em Portugal, o Sativex foi também autorizado para introdução no mercado em 2012 ⁵⁰, para o tratamento dos sintomas em adultos com espasticidade moderada a grave devido a esclerose múltipla ⁵¹.

De realçar, que embora o Sativex tenha sido autorizado e esteja comercializado em alguns países, este apresenta algumas interações medicamentosas nomeadamente com fármacos metabolizados pela CYP3A4, 1A2 e 2B6, já que pode acelerar o seu metabolismo e reduzir a atividade desses medicamentos, tais como estatinas, bloqueadores beta e corticosteroides. Verificou-se também que o Sativex inibe as enzimas UGT e deste modo, fármacos, como o propofol e determinados antivirais, que são metabolizados por glucoronidação vão aumentar a sua concentração podendo provocar toxicidade. Por outro lado, sendo o Sativex usado para o tratamento dos sintomas de espasticidade devido a esclerose múltipla, devem ser tomadas precauções quando se coadministra com outros antiespásticos devido à possibilidade de ocorrer diminuição do tónus e potência muscular que poderá levar a um maior risco de quedas ⁵¹.

4.3. *Capsicum* L.

A Capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) é uma substância natural que deriva das plantas do género *Capsicum* (pimenta chilli), da família *Solanaceae*. A capsaicina é um vanilóide, que tem um grupo vanílico capaz de se ligar ao recetor de potencial transitório vanilóide tipo I (TRPVI)⁵². Este recetor está envolvido na transmissão da dor em diversos órgãos e trata-se de um canal iónico tetramérico transmembranar que apresenta uma elevada permeabilidade ao cálcio, estando presente nas fibras A δ e C periféricas e nos gânglios trigêmeos. O TRPVI é ativado por diversos estímulos, tanto ambientais como compostos endógenos que levam à despolarização por influxo de sódio e cálcio⁵³. Quando é ativado pela capsaicina, ocorre abertura do canal de cálcio e sódio e o influxo destes iões geram um potencial de ação que origina hiperalgesia, alodinia, sensação de queimadura e eritema. No entanto, a exposição repetida ou exposição a altas concentrações de capsaicina resultam em desfuncionalização e dessensibilização dos nociceptores⁵⁴ e também à diminuição da densidade das fibras nervosas epidérmicas⁵⁵. O mecanismo ainda não é totalmente conhecido, mas pensa-se que a entrada excessiva de cálcio para o interior das células, leva à sobrecarga e inibição das mitocôndrias e consequentemente à disfunção dos terminais nervosos⁵⁶.

Num estudo clínico randomizado e duplamente cego em 20 pacientes com dor neuropática, foram testados sistemas transdérmicos de capsaicina 8% contra sistemas transdérmicos placebo contendo apenas 0,04% de capsaicina. Na análise destes estudos, tanto os pacientes medicados com o tratamento convencional da dor neuropática, como os pacientes que não usam este tipo de medicação, apresentaram uma redução de cerca de 30% na escala numérica de dor com o uso de capsaicina 8%. O parecer geral da eficácia do adesivo de capsaicina variou de moderada a excelente, sendo que estas taxas de resposta variam de paciente para paciente e do manuseio do sistema transdérmico, tendo-se verificado que uma única aplicação cutânea aliviou a dor com duração de até 12 semanas e que o tratamento com capsaicina é bem tolerado, seguro e eficaz, com melhoria nos ataques de dor, duração do sono e qualidade de vida^{52,56}.

Num outro estudo aberto, randomizado e multicêntrico, conduzido por Haanpää et al.⁵⁷, comparou-se a eficácia do adesivo de capsaicina 8% com a administração oral de pregabalina em pacientes com dor neuropática periférica, sendo que 286 participantes receberam o tratamento com o adesivo de capsaicina e 282 o tratamento com pregabalina 75 mg por via oral. Os resultados do estudo, avaliados através da escala numérica da dor, revelaram que a capsaicina aliviou a dor em 50% após 7,5 dias, enquanto que o tratamento

com pregabalina apenas conseguiu a mesma percentagem de alívio após 36 dias. Já em termos de efeitos adversos, estes foram reportados tanto no grupo tratado com capsaïcina como no grupo tratado com pregabalina, sendo que os efeitos adversos referidos pelos pacientes tratados com capsaïcina foram eritema, queimadura e dor no local de aplicação do emplastro, sensações estas que são características da aplicação do emplastro de capsaïcina, mas que desaparecem com a aplicação repetida do emplastro^{54,57}. No geral, os pacientes consideraram o tratamento com capsaïcina bastante positivo em relação ao tratamento com pregabalina⁵⁷.

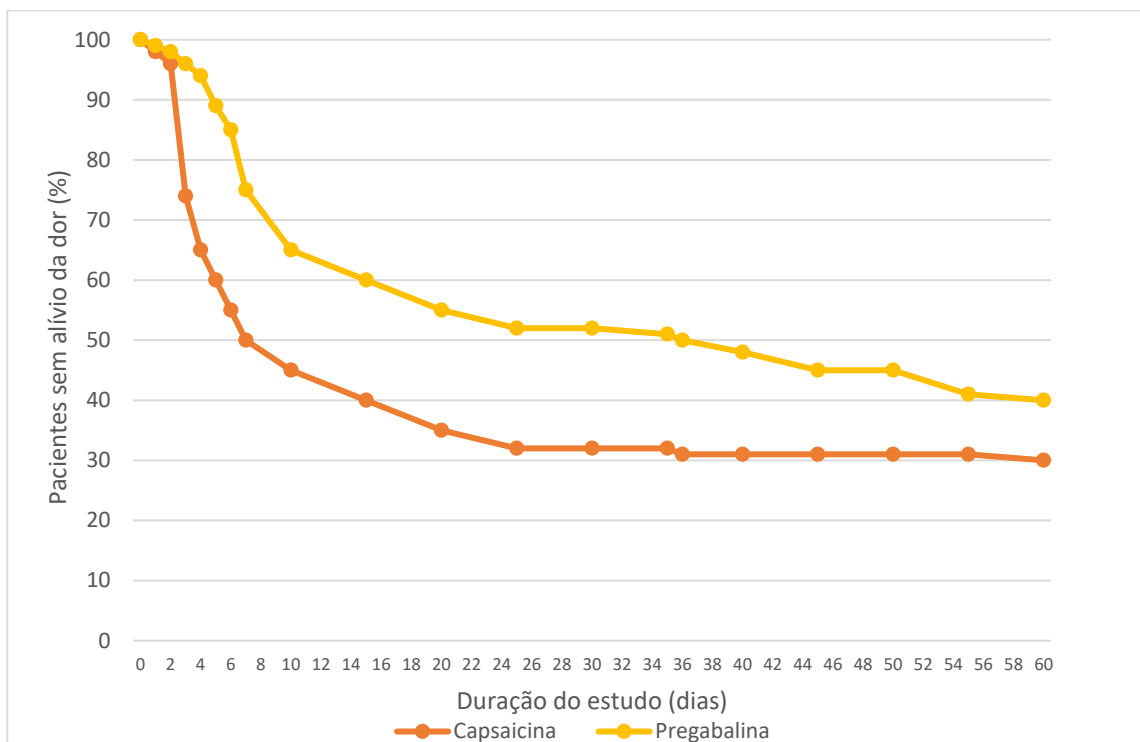


Figura II. Relação do alívio de dor face à duração do estudo. Adaptado de⁵⁷

Num terceiro estudo, pretendeu-se avaliar o efeito analgésico após uma única aplicação de adesivo cutâneo de capsaïcina 8% em pacientes com dor neuropática. Os 37 pacientes que participaram no estudo apresentavam sintomas característicos de dor neuropática, nomeadamente hiperalgesia, alodinia, dormência da área afetada e sensibilidade reduzida à temperatura e todos eles estavam medicados para a patologia com o tratamento convencional há mais de 3 anos. Os resultados do estudo, avaliados pela escala numérica da dor, mostram que uma única aplicação de capsaïcina alcançou uma redução da dor durante um período de 12 semanas, com alívio máximo da dor após 2 a 4 semanas de tratamento e com diminuição dos sintomas associados à dor neuropática. Os pacientes foram alvo de um questionário acerca da qualidade de vida antes e após o tratamento com capsaïcina, nomeadamente na restrição da realização de alguma atividade social, tendo aproximadamente

50% dos indivíduos responderam que não realizava certas atividades antes do tratamento com capsaicina devido às limitações que as dores provocavam. Mas após o tratamento, verificou-se uma redução da dor em 32,7%, uma melhoria de 47% no humor, qualidade do sono e realização de tarefas do quotidiano e 35% dos pacientes conseguiram reduzir a medicação adicional oral durante o ensaio. No geral, os intervenientes do estudo, relataram uma melhoria significativa na qualidade de vida e na condição da dor, tendo 77,4% dos pacientes referido que concordariam em repetir a terapia a qualquer momento ⁵⁵.

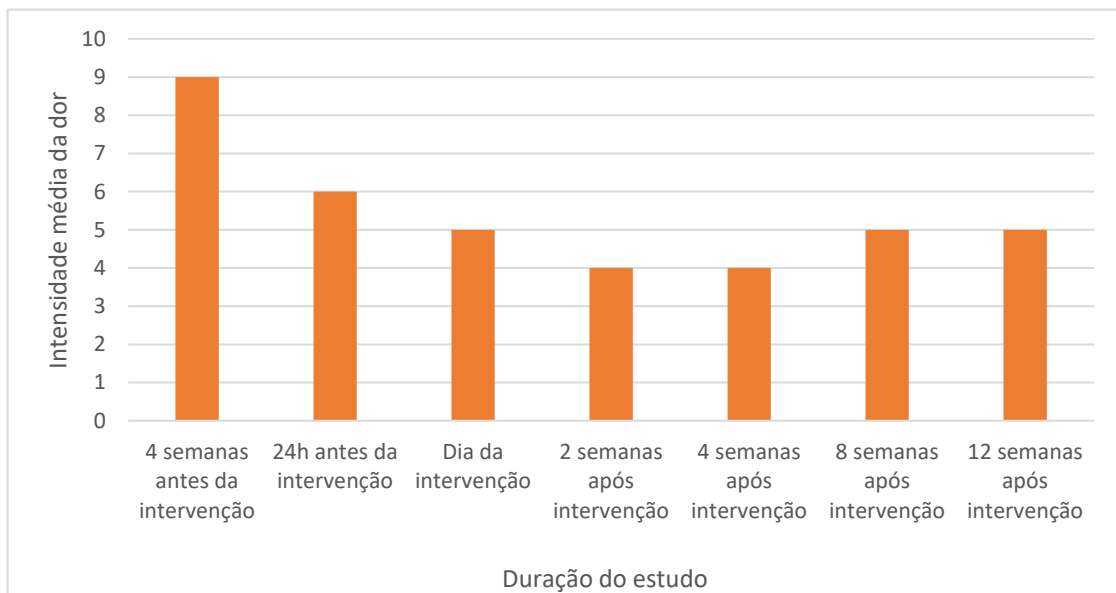


Figura 12. Intensidade média da dor durante o estudo. Adaptado de ⁵⁵

Em Portugal, existem atualmente vários medicamentos aprovados com capsaicina, entre os quais o Dolban e o Neodor em creme e Qutenza em adesivo cutâneo ⁵⁸. A capsaicina existente no Qutenza destina-se a ser libertada na pele, sendo que a taxa de libertação da substância ativa é linear durante o tempo de aplicação, calculando-se que a sua absorção seja de apenas 1% na epiderme e na derme e deste modo, as interações medicamentosas são raras ou inexistentes ⁵⁹. Este adesivo deve ser aplicado com supervisão médica, sobre a área dolorosa por um máximo de 30 minutos se o tratamento for nos pés ou 60 minutos para tratamentos noutras áreas. Após o tratamento, o remanescente de capsaicina deve ser devidamente limpo da pele, podendo o procedimento ser repetido a cada 90 dias ⁵⁵.

5. Conclusão

A dor é um fenómeno complexo e limitante, que deve ser tratado qualquer seja a sua etiologia. Deste modo, o conhecimento da fisiopatologia da dor é um fator preponderante para a perceção dos mecanismos que desencadeiam a dor e conseqüentemente para uma correta instituição da terapêutica.

Com o avanço da tecnologia, o aprimoramento das técnicas de extração, isolamento, desenvolvimento de novas formulações de substâncias provenientes de plantas e com a necessidade urgente de terapias alternativas foi possível focar uma nova atenção da sociedade para as plantas medicinais, para o seu contributo no tratamento de doenças e para uma ampliação do seu arsenal terapêutico^{60,61}.

De facto, é notória a importância das plantas medicinais apresentadas no alívio da dor neuropática. Nos estudos expostos, verificou-se que tanto *Acorus calamus*, como *Cannabis sativa* L. e *Capsicum* L. demonstraram eficácia, segurança e tolerabilidade face ao tratamento convencional aprovado para esta patologia. Aliado a estas vantagens, está o facto de a fitoterapia ser uma terapia natural e deste modo, o risco de interações medicamentosas e a ocorrência de efeitos adversos é consideravelmente menor, sendo por isso uma alternativa terapêutica cada vez mais procurada por doentes polimedicados.

Apesar de já existirem medicamentos contendo *Cannabis sativa* L. e *Capsicum* L., mais estudos são necessários para comprovar a eficácia e segurança destas plantas medicinais. Relativamente ao *Acorus calamus*, esta planta necessita de mais estudos complementares para atestar a sua eficácia, já que os estudos existentes são escassos e pouco conclusivos.

Atualmente, a fitoterapia é uma alternativa à terapêutica segura e eficaz para o tratamento de diversas patologias cada vez mais procurada, apesar de que isoladamente poderá não ter o efeito pretendido. No entanto, em associação com outros medicamentos poderá proporcionar um alívio eficaz na dor, oferecendo ao paciente melhor qualidade de vida e bem-estar.

Referências Bibliográficas

1. **Fresenius Kabi**. Available at: <https://www.fresenius-kabi.com/pt/> (Accessed: 22nd February 2019).
2. **Compromisso Fresenius kabi**. Available at: <https://www.fresenius-kabi.com/pt/etica-e-responsabilidade/compromisso> (Accessed: 22nd February 2019).
3. DIRECTORATE-GENERAL, C. **Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use**. 4, (2014) 1–8.
4. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico Espectrofotómetro de FTIR**.
5. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico Espectrofotometria de UV e visível**.
6. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico Limpeza e grau de opalescência dos líquidos**.
7. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico Potenciometria**.
8. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico Contagem de partículas em soluções injetáveis**.
9. **Compendium of Chemical Terminology**. in *Gold Book* (2014).
10. PAULO, U. D. E. S. Ã. O., MARCOLONGO, R., PAULO, S. and MARCOLONGO, R - **Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos Dissolução de medicamentos: fundamentos , aplicações , aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. (2003).
11. FRESENIUS-KABI. **Procedimento técnico HPLC**.
12. FRESENIUS-KABI. **Boas Práticas de Fabrico - Auditorias**.
13. **Farmácia Saúde** - Available at: <https://www.farmaciasaude.com.pt/> (Accessed: 30th June 2019).
14. **CareLineage** - Available at: <https://www.carelineage.com/> (Accessed: 30th June 2019).
15. **VALORMED** - Available at: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (Accessed: 19th July 2019).
16. **AMI** - Available at: <https://ami.org.pt/como-ajudar/reciclagem-de-radiografias/> (Accessed: 19th July 2019).

17. **Paranix** - Available at: <https://www.paranix.eu/pt/tratamento-piolhos> (Accessed: 26th July 2019).
18. **Farmácia Saúde - FioVen BioGel**. Available at: <https://www.farmaciasaude.com.pt/pt/loja-online/produto/fioven-biogel-100ml> (Accessed: 26th July 2019).
19. CUNNINGHAM, N. R. and KASHIKAR-ZUCK, S. - **Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions**. *Curr. Rheumatol. Rep.* **15**, (2013).
20. DEEPAK NARAYAN, ALAN D. KAYE, N. V. - **Perioperative Pain Management for General an Plastic Surgery**. (Oxford University Press, 2018).
21. **Grünenthal Portugal** - Available at: https://www.grunenthal.pt/grt-web/Grunenthal_Portugal/Tratamento_da_Dor/Dor_Aguda/pt_PT/160200172.jsp (Accessed: 13th May 2019).
22. GLOBAL INDUSTRY ANALYSTS, I. - **Global Pain Management Market to Reach US \$ 60 Billion by 2015**. *PRWeb* (2011) 4–7.
23. PARK, J. and HUGHES, A. K. - **Nonpharmacological approaches to the management of chronic pain in community-dwelling older adults: A review of empirical evidence**. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, (2012) 555–568.
24. RITTO C, ROCHA FD, COSTA I, DINIZ L, RAPOSO MB, PINA PR, MILHOMENS R, F. - **Guia de dor crónica**. (2017).
25. PORTUGAL. Direção-Geral de Saúde. Circular Normativa n.º 09/DGCG de 14/06/2003. **A Dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor**. (2003) 1–4.
26. SINGH, H., BHUSHAN, S., ARORA, R., SINGH BUTTAR, H., ARORA, S. and SINGH, B. - **Alternative treatment strategies for neuropathic pain: Role of Indian medicinal plants and compounds of plant origin-A review**. *Biomed. Pharmacother.* **92**, (2017) 634–650.
27. PARK, J., HIRZ, C. E. and MANOTAS, K. *Journal of Gerontological Social Work* - **Nonpharmacological Pain Management by Ethnically Diverse Older Adults With Chronic Pain: Barriers and Facilitators**. (2013) 37–41.
28. QUINTANS, J. S. S., ANTONIOLLI, Â. R., ALMEIDA, J. R. G. S., SANTANA-FILHO, V. J. and QUINTANS-JÚNIOR, L. J. - **Natural products evaluated in neuropathic pain models -**

- a systematic review.** *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **114**, (2014) 442–450.
29. KATZ, J., ROSENBLOOM, B. and FASHLER, S. - **Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder.** **60**, (2015) 160–167.
30. BUTRICK, C. W. - **Persistent Postoperative Pain : Pathophysiology , Risk Factors and Prevention.** **22**, (2016) 390–396.
31. WHITTEN, C. E., DONOVAN, M. and CRISTOBAL, K. - **Treating chronic pain: new knowledge, more choices.** *Perm. J.* **9**, (2005) 9–18.
32. JENSEN, T. S., GOTTRUP, H., SINDRUP, S. H. and BACH, F. W. - **The clinical picture of neuropathic pain.** *Eur. J. Pharmacol.* **429**, (2001) 1–11.
33. WOOLF, C. J. - **Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy.** *Life Sci.* **74**, (2004) 2605–2610.
34. COLLOCA, L., LUDMAN, T., BOUHASSIRA, D., BARON, R., DICKENSON, A. H., YARNITSKY, D., FREEMAN, R., TRUINI, A., ATTAL, N., FINNERUP, N. B., ECCLESTON, C., KALSO, E., BENNETT, D. L., DWORKIN, R. H., RAJA, S. N. - **Neuropathic pain.** *Nat. Publ. Gr.* **3**, (2017) 1–20.
35. MEACHAM, K., SHEPHERD, A., MOHAPATRA, D. P. and HAROUTOUNIAN, S. - **Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms.** *Curr. Pain Headache Rep.* **21**, (2017).
36. ZILLIOX, L. A. - **Neuropathic Pain.** (2017) 512–532.
37. DEVI, A., DEVI, Y., DEKA, A. and MONISHA, J. - **Acorus calamus : a bio-reserve of medicinal values.** (2018).
38. ANTONIOLLI, R., ALMEIDA, J. R. G. S., SANTANA-FILHO, V. J. and QUINTANS-J, L. J. - **Natural Products Evaluated in Neuropathic Pain Models - A Systematic Review.** (2013).
39. CHELLIAN, R., PANDY, V., MOHAMED, Z. - **Pharmacology and toxicology of α - and β -Asarone: A review of preclinical evidence.** *Phytomedicine* **32**, (2017) 41–58.
40. MUTHURAMAN, A., SINGH, N. and JAGGI, A. S. - **Protective effect of Acorus calamus L. in rat model of vincristine induced painful neuropathy: An evidence of anti-inflammatory and anti-oxidative activity.** *Food Chem. Toxicol.* **49**, (2011) 2557–2563.
41. GARG, G. and ADAMS, J. D. - **Treatment of neuropathic pain with plant medicines.** *Chin. J. Integr. Med.* **18**, (2012) 565–570.

42. KHWAIRAKPAM, A. D., DAMAYENTI, Y. D., DEKA, A., MONISHA, J., ROY, N. K., PADMAVATHI, G. and KUNNUMAKKARA, A. B. - **Acorus calamus: A bio-reserve of medicinal values.** *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* **29**, (2018) 107–122.
43. MARCIA, A. L., EDGAR, P. N., POLA, F. R. and PIA, C. M. - **Potencial uso terapéutico de cannabis.** *Rev. Med. Chil.* **145**, (2017) 360–367.
44. FONSECA, F. R. D. E., ARCO, I. D. E. L., BERMUDEZ-SILVA, F. J., BILBAO, A., CIPPITELLI, A. and NAVARRO, M. - **Special issue article the endocannabinoid system : Physiology and Pharmacology.** **40**, (2005) 2–14.
45. BARRIE, N. and MANOLIOS, N. - **The endocannabinoid system in pain and inflammation : Its relevance to rheumatic disease. I,** (2017) 210–218.
46. DUARTE, C. **O potencial analgésico dos canabinóides.** **21**, (2012) 13–18.
47. COSTA, B., TROVATO, A. E., COMELLI, F., GIAGNONI, G. and COLLEONI, M. - **The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain.** *Eur. J. Pharmacol.* **556**, (2007) 75–83.
48. WILSEY, B., MARCOTTE, T., DEUTSCH, R., GOUAUX, B., SAKAI, S. and DONAGHE, H. - **Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain.** *J. Pain* **14**, (2013) 136–148.
49. SCHIMRIGK, S., MARZINIAK, M., NEUBAUER, C., KUGLER, E. M., WERNER, G. and ABRAMOV-SOMMARIVA, D. - **Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients.** *Eur. Neurol.* **78**, (2017) 320–329.
50. **INFARMED - Detalhes do Medicamento Sativex.** Available at: http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=55492&dci=Y2FuYWJpZGlvbA==&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1 (Accessed: 22nd June 2019).
51. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Anexo I -**Resumo das Características do Medicamento Sativex.** (2018).
52. FRIAS, B. and MERIGHI, A. - **Capsaicin, Nociception and Pain.** (2016).
53. LAKLOUK, M. and BARANIDHARAN, G. - **Profile of the capsaicin 8 % patch for the management of neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia :**

- safety, efficacy, and patient acceptability.** (2016) 1913–1918.
54. BURNES, C. B. and MCCORMACK, P. L. - **Capsaicin 8% Dermal Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain.** *Drugs* **78**, (2015) 1489–1500.
55. MARIE, J., DORIS, R., PHILIPP, K. and STUBBE-DRA, B. - **Capsaicin 8 % as a cutaneous patch (Qutenza TM): analgesic effect on patients with peripheral neuropathic pain.** (2014).
56. TREEDE, R.-D., WAGNER, T., KERN, K.-U., HUSSTEDT, I. W., ARENDT, G., BIRKLEIN, F., CEGLA, T., FREYNHAGEN, R., GOCKEL, H.-H. and HESKAMP, M.-L. - **Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain.** *Curr. Med. Res. Opin.* **29**, (2013) 527–538.
57. HAANPÄÄ, M., CRUCCU, G., NURMIKKO, T. J., MCBRIDE, W. T., DOCU AXELARAD, A., BOSILKOV, A., CHAMBERS, C., ERNAULT, E. and ABDULAHAD, A. K. - **Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain.** *Eur. J. Pain (United Kingdom)* **20**, (2016) 316–328.
58. **INFARMED - Produtos Autorizados em Portugal que contêm Capsaicina.** Available at: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php> (Accessed: 2nd July 2019).
59. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - Anexo I - **Resumo das Características do Medicamento Qutenza.** (2010) 1–29.
60. FOROUZANFAR, F. and HOSSEINZADEH, H. - **Medicinal herbs in the treatment of neuropathic pain: A review.** *Iran. J. Basic Med. Sci.* **21**, (2018) 347–358.
61. SEWELL, R. D. E. and RAFIEIAN-KOPAEI, M. - **The history and ups and downs of herbal medicines usage.** **3**, (2014) 1–3.
62. **Green Science Times** - Available at: <https://greensciencetimes.com/mercado/1-medicamento-a-base-de-cannabis-chega-as-prateleiras-de-portugal-em-maio/> (Accessed: 12th August 2019).
63. AVERITAS PHARMA, I. - **Qutenza (capsaicin) 8% patch.** (2019) 1–4.

Anexo

Exemplos de produtos autorizados em Portugal



Figura 1. Sativex. Retirado de ⁶²



Figura 2. Qutenza. Retirado de ⁶³



Figura 3. Neodor. Produto disponível na Farmácia Saúde.