



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Marta Filipa Clara Garcia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ginkgo biloba e a sua Toxicidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Raquel António, da Dra. Luísa Pereira e da Professora Doutora Isabel Rita Barbosa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Marta Filipa Clara Garcia

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Ginkgo biloba e a sua Toxicidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Raquel António, da Dra. Luísa Pereira e da Professora Doutora Isabel Rita Barbosa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Marta Filipa Clara Garcia, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016235056, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Ginkgo biloba* e a sua Toxicidade” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 22 de setembro de 2021.

Marta Filipa Clara Garcia

(Marta Filipa Clara Garcia)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e irmã por apoiarem incondicionalmente as minhas escolhas e os meus sonhos. Por me fazerem acreditar que conseguiria alcançar tudo ao que me propunha. Sem vocês e sem o vosso apoio diário nesta jornada nada seria possível.

Ao avô Joaquim, à avó Maria, à avó Sofia e à Tia Matilde por me ajudarem e incentivarem a concretizar este sonho que sempre foi também deles. A demonstração do vosso orgulho e carinho foi sempre fundamental.

À minha prima Catarina, por ser muito mais do que isso e por me ter sempre ajudado e acompanhado. É uma companheira de vida incrível. Aos restantes familiares por também eles estarem presentes nesta conquista.

À Tonha, ao Caneco, ao João, à Mónica, ao Zé e à Margarida por me ensinarem que a amizade é a coisa mais valiosa que podemos ter na vida e que os laços que se criam com o coração conseguem ser mais importantes que qualquer outro.

À Maria, pela amizade, pelo apoio e por estar sempre presente mesmo quando eu achava que não precisava. À Cristina, por ter iniciado esta caminhada comigo e ter tornado tudo mais fácil. A todos os meus amigos de sempre. Voltar a casa tem sempre outro sabor com vocês.

À Marisa, a minha eterna amiga e colega de casa de Coimbra. Por ter sido a minha companheira de vida durante estes 5 anos e que acredito que o vá continuar a ser. Ao Simão e ao Diogo por fazerem tudo ter um lado mais divertido e bonito. Não consigo imaginar esta jornada sem vocês. Foi incrível.

À Micaela e à Tatiana por me incluírem como se vossa irmã fosse, por me apoiarem e por todos os momentos que partilhámos.

À minha madrinha que será sempre a minha melhor escolha neste percurso. Serei, para sempre, a tua eterna caloirinha. Às minhas afilhadas por me deixarem ter o privilégio de partilhar com vocês tudo o que aqui aprendi.

À Professora Doutora Isabel Rita Barbosa por toda a ajuda, disponibilidade e acompanhamento na elaboração desta monografia.

À Dra. Raquel António e a toda a equipa da Farmácia Paços pelos ensinamentos, pela dedicação e por me fazerem sentir que fazia parte da equipa. Foi um prazer estar com vocês.

À Dra. Luísa Pereira e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do HESE pela disponibilidade e ensinamentos transmitidos durante o estágio.

A todos os colegas e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos 5 anos incríveis que me proporcionaram.

A Coimbra, por ser a cidade que me ensinou a crescer e da qual farei parte para sempre. Segredos desta cidade levo comigo para a vida. Esta frase não poderia fazer mais sentido.

A todos vocês,

Um enorme obrigado!

## Índice

### **Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas .....	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia Paços .....	10
3. Análise SWOT .....	10
3.1. Pontes Fortes .....	11
3.1.1. Integração na equipa.....	11
3.1.2. Autonomia nas tarefas desempenhadas .....	11
3.1.3. Heterogeneidade de Utentes .....	13
3.1.4. Equipamentos e Serviços .....	13
3.1.5. Preparação de medicamentos manipulados .....	15
3.2. Pontos Fracos.....	16
3.2.1. Nomes Comerciais vs Denominação Comum Internacional .....	16
3.2.2. Duração do estágio.....	16
3.2.3. Plano de estudos de MICF .....	17
3.3. Oportunidades .....	17
3.3.1. Novo Módulo de Atendimento Sifarma® e Sifarma 2000® .....	17
3.3.2. Formações.....	18
3.4. Ameaças.....	18
3.4.1. Medicamentos esgotados no mercado .....	18
3.4.2. Alteração do preço de medicamentos .....	19
3.4.3. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	19
4. Conclusão .....	20
5. Bibliografia.....	21
ANEXOS .....	23

### **Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Lista de Abreviaturas .....	29
1. Introdução.....	31
2. Análise SWOT .....	32
2.1. Pontes Fortes .....	32
2.1.1. Passagem por todos os setores dos SF .....	32
2.1.1.1. Gestão e Aprovisionamento .....	33
2.1.1.2. Distribuição.....	34
2.1.1.3. Ambulatório.....	35
2.1.1.4. Farmacotecnia .....	36
2.1.2. Integração na equipa.....	37
2.1.3. Equipa multidisciplinar .....	37
2.1.4. Acesso ao processo clínico.....	38
2.1.5. Contacto com medicamentos específicos a nível hospitalar .....	38
2.2. Pontos Fracos.....	38
2.2.1. Duração do estágio.....	38
2.3. Oportunidades .....	39
2.3.1. Participação em Sessão Clínica e Exposição .....	39

2.3.2. Ensinos em Ambulatório .....	39
2.4. Ameaças.....	40
2.4.1. Pandemia COVID-19.....	40
3. Conclusão .....	41
4. Bibliografia.....	42
ANEXO .....	43

### **Parte III – Monografia "Ginkgo biloba e a sua Toxicidade"**

Resumo .....	45
Abstract .....	46
Lista de Abreviaturas .....	47
1. Introdução.....	49
2. <i>Ginkgo biloba</i> .....	50
2.1. Contexto Histórico .....	50
2.2. Características da Planta.....	51
2.3. Composição Química.....	52
2.3.1. Folhas .....	52
2.3.2. Sementes .....	53
3. Extratos das folhas .....	53
3.1. Do uso tradicional ao uso médico bem estabelecido .....	55
4. Farmacocinética - Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME) .....	56
5. Atividades Biológicas .....	57
6. Aspectos Toxicológicos.....	59
6.1. Ginkgotoxina .....	59
6.2. Toxicidade Hepática e Renal .....	62
6.2.1. Ácidos Gíngólicos .....	62
6.2.2. Biflavonóides.....	63
6.3. Toxicidade Fetal e Materna.....	64
6.4. Ototoxicidade .....	65
6.5. Toxicidade nas glândulas tiroideas, fígado e nariz.....	65
6.6. Genotoxicidade.....	66
7. Interações Farmacológicas .....	66
8. Papel do Farmacêutico .....	69
9. Conclusão .....	70
10. Bibliografia.....	72



**PARTE I**  
**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM**  
**FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. RAQUEL ANTÓNIO



## **Lista de Abreviaturas**

**AUE** - Autorização de Utilização Especial

**COE** - Contracetivo Oral de Emergência

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**FC** - Farmácia Comunitária

**FEFO** - *First Expired First Out*

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FIFO** - *First In First Out*

**FP** - Farmácia Paços

**IMC** - Índice de Massa Corporal

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

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** - Medicamentos Manipulados

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PIM** - Preparação Individualizada da Medicação

**PVP** - Preço de Venda ao Público

**SGQ** - Sistema de Gestão da Qualidade

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

**SPR** - Sistema de Preços de Referência

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

A farmácia comunitária (FC) é considerada “a face mais visível da profissão”<sup>1</sup>, sendo que, atualmente, esta é a área mais procurada e escolhida por parte dos jovens farmacêuticos.<sup>2</sup> É também uma peça fundamental para o Sistema Nacional de Saúde (SNS) devido à sua ampla localização geográfica e conhecimento científico e técnico do farmacêutico, no que diz respeito ao domínio do medicamento. Deste modo, este é o único profissional capacitado para dispensar e aconselhar medicamentos e, assim, evitar o recurso de outros serviços de saúde quando se trata de problemas de saúde menores.<sup>3</sup>

O farmacêutico comunitário tem um importante papel como agente de Saúde Pública, tendo sempre como foco o bem-estar do doente e da população em geral. Para prestar o melhor cuidado possível, o farmacêutico tem de estar em constante aprendizagem, de modo a acompanhar a evolução do conhecimento técnico e científico que está sempre em constante atualização.<sup>4</sup> Aliando isto à relação próxima com o doente, o farmacêutico é o profissional de saúde mais habilitado para promover a literacia em saúde, dispensar e aconselhar o doente de forma segura e racional, realizar o acompanhamento dos seus doentes, determinar parâmetros e promoção de estilos de vida saudáveis.<sup>3</sup>

Como tal, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) concede, no seu plano curricular, a oportunidade de os estudantes realizarem um estágio em FC. Isto dá-nos a oportunidade de consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos durante o percurso académico e aplicá-los na realidade prática diária da atividade do farmacêutico comunitário.

O presente relatório tem como objetivo a descrição do estágio que realizei na Farmácia Paços (FP) em Évora, de 25 de janeiro de 2021 a 21 de maio de 2021 sob a orientação da Dra. Raquel António.

Conforme preconizado nas “Normas Orientadoras de Estágio para o ano 2020/2021”, este relatório é realizado por meio de uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*. É apresentado, de uma forma crítica, quais foram os Pontos Fortes e Pontos Fracos, internamente, e as Oportunidades e Ameaças, externamente, do estágio realizado na FP e que considerei importantes para o meu crescimento enquanto futura profissional. Concomitantemente a esta análise, serão apresentados no Anexo I, três casos clínicos experienciados durante o mesmo estágio onde foi possível aplicar os conhecimentos adquiridos, tanto durante o percurso académico como durante o estágio.

## 2. Farmácia Paços

A FP encontra-se atualmente localizada na Travessa de Chartres, na cidade de Évora, outubro de 2007. Anteriormente a esta data, a farmácia situava-se a cerca de 500m do local atual, na Av. Eng. Arantes e Oliveira, tendo sido inaugurada no ano de 1983 com o objetivo de melhorar o espaço e os serviços aos seus utentes. A farmácia é propriedade da empresa AvoPaços – Farmácias e Serviços Farmacêuticos Lda., da qual é sócio-gerente o Diretor-Técnico Dr. António Paços. Esta empresa é detentora também da Farmácia Avó, ambas sediadas na mesma cidade. A equipa de 11 colaboradores é jovem, dinâmica e formada por profissionais altamente qualificados (4 farmacêuticos; 1 técnico de farmácia; 5 Técnicos Auxiliares de Farmácia; 1 Técnica de Dermocosmética), sendo estas características bem reconhecidas e valorizadas pelos utentes que a frequentam. No que diz respeito ao horário de funcionamento da farmácia, este ocorre entre 9h e as 20h nos dias úteis e sábados, encerrando aos domingos e feriados.

Dos serviços que a FP disponibiliza fazem parte: a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, determinação de parâmetros como colesterol total, perfil lipídico, glicémia, hemoglobina glicada, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e frequência cardíaca, a realização de testes de gravidez, urianálise, consulta de nutrição e dietética, preparação de medicamentos manipulados, preparação individualizada da medicação (PIM) e o programa de troca de seringas.

## 3. Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"><li>• Integração na equipa.</li><li>• Autonomia nas tarefas desempenhadas.</li><li>• Heterogeneidade de Utentes.</li><li>• Equipamentos e Serviços.</li><li>• Preparação de medicamentos manipulados.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nomes Comerciais vs Denominação Comum Internacional.</li><li>• Duração do estágio.</li><li>• Plano de estudos de MICF.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Novo Módulo de Atendimento Sifarma® e Sifarma 2000®.</li><li>• Formações.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos esgotados no mercado.</li><li>• Alteração de preço de medicamentos.</li><li>• Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.</li></ul>

Figura 1 – Análise SWOT do Relatório em Farmácia Comunitária.

### **3.1. Pontes Fortes**

#### **3.1.1. Integração na equipa**

Uma boa equipa de profissionais é a base para o bom funcionamento de qualquer empresa. A equipa da FP não é exceção. Desta fazem parte profissionais altamente qualificados, motivados e dedicados, de modo a prestarem o melhor serviço aos seus utentes. Para além destas características, são pessoas extremamente simpáticas e acolhedoras com quem os rodeia. Por esta razão, sinto que a minha integração na equipa se encontrou muito facilitada, fazendo-me sempre sentir que fazia parte da mesma. Como estagiária, senti-me extraordinariamente apoiada por toda a equipa que esteve sempre predisposta a ajudar-me a ultrapassar qualquer dificuldade que surgisse no dia-a-dia. Assim, tanto a parte profissional como o lado humano da equipa foram características fundamentais para o sucesso do meu estágio. Com eles consegui consolidar o meu conhecimento teórico, aprender como realizar um atendimento próximo e preocupado com o utente e como reagir às adversidades do dia-a-dia.

#### **3.1.2. Autonomia nas tarefas desempenhadas**

Para uma boa gestão de funções dentro de uma FC, é necessário que estas sejam delineadas e distribuídas, de forma clara e concisa, por todos os funcionários. Assim, quanto ao acompanhamento das tarefas desempenhadas na FP, foi-me possível contactar com todo o ciclo do medicamento, desde o momento em que este entra na farmácia até à sua dispensa para o utente.

Numa fase inicial, comecei pela gestão de encomendas e armazenamento de produtos. Estas tarefas estão mais direccionadas para a parte de *back-office* da FC, na qual se conferia as encomendas que chegavam dos distribuidores e se realizava a receção das mesmas no sistema operativo Sifarma 2000®. Aqui, teriam de ser verificados e inseridos os preços de fatura e os preços de venda ao público (PVP), as margens de comercialização, os prazos de validade e o número de unidades recebidas. Posteriormente, os produtos seriam arrumados no robot, nas prateleiras deslizantes, nas gavetas ou nos lineares da farmácia, sendo que cada localização estaria indicada na ficha do produto. Neste ponto, está também introduzido uma política de “*first expired first out*” conhecida como FEFO, o que nos permitia otimizar o processo de distribuição e gerir o *stock* disponível tendo em conta os prazos de validade dos produtos, minimizando assim o desperdício. Quanto ao controlo de *stocks* e gestão de validades, estes eram mensalmente verificados para um prazo de 3 meses para medicamentos, de modo a

colocar em prática o escoamento de algum produto que esteja com menos rotatividade e com uma validade mais reduzida. Também aprendi como realizar encomendas e os pontos a ter em consideração para a realização das mesmas, de uma forma refletida e direcionada. Todas estas tarefas foram de elevada importância pois permitiram-me ter um primeiro contacto com grande parte dos medicamentos e produtos disponíveis na FC.

Numa fase seguinte, foi-me possível começar por acompanhar os atendimentos efetuados pelos colaboradores da FP, observando e experienciando situações que me iriam ser benéficas nos meus futuros atendimentos. De seguida, comecei a realizar atendimentos, inicialmente com supervisão e depois de forma mais independente, abordando os colaboradores sempre que necessitava de algum tipo de ajuda, o que me fez sentir sempre apoiada de alguma forma. Na parte do aconselhamento terapêutico, foi-me permitido aplicar conhecimentos teóricos adquiridos, nomeadamente nas unidades curriculares de Indicação Farmacêutica, Fitoterapia e Gestão e Informação em Saúde, por exemplo, as quais considerei serem indispensáveis nesta vertente. A interação com o público, e da qual eu estava particularmente receosa, demonstrou ser a parte mais cativante da profissão e a que me surpreendeu pela positiva.

Novamente numa área de *back-office*, realizei a Conferência do Receituário durante um mês, tendo de verificar as receitas manuais e as eletrónicas materializadas. Aqui, foi necessário confirmar o plano de comparticipação e subsistemas de saúde, o prazo de validade, a data de dispensa, existência de vinheta e assinatura do médico, quantidades e preço dos medicamentos dispensados e assinatura do colaborador e carimbo da farmácia. A FP apresenta uma estrutura documental onde estão descritas as instruções de trabalho aplicadas na farmácia. Com o auxílio de uma colega estagiária, realizamos a revisão deste Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), propondo algumas alterações que considerámos necessárias. Isto possibilitou a nossa familiarização com todos os procedimentos internos instituídos na farmácia. A implementação deste SGQ permite a minimização de erros e inconformidades, garantido que os colaboradores da farmácia desempenhem as tarefas de forma uniforme, colmatando na satisfação do cliente.

Para além destas tarefas, também realizei a medição de parâmetros bioquímicos, como a medição da pressão arterial, colesterol total e glicémia, auxiliando assim na perceção de condições alteradas no utente e possível adoção de medidas não farmacológicas.

Desde modo, considero que todas estas tarefas que me foram atribuídas foram uma mais-valia para a minha formação enquanto futura profissional. Permitiram uma evolução, tanto no meu conhecimento teórico como prático, sendo que a autonomia que me concederam para a

realização das mesmas foi um ponto extremamente positivo e de crescimento pessoal e profissional.

### **3.1.3. Heterogeneidade de Utentes**

Um ponto que considero forte no meu estágio foi a diversidade de doentes com quem privei. Devido à FP ser uma das farmácias em Évora com mais história, esta apresenta um elevado número de utentes fidelizados. Ainda que a farmácia tenha mudado de instalações ao longo do tempo, estes clientes continuaram fidelizados. Deste modo, foi-me possível criar algumas relações farmacêutico-utente de maior confiança. Para além disto, esta farmácia encontra-se localizada numa zona onde estão situadas algumas clínicas médicas sendo que também passa por ser um ponto de passagem de outros utentes.

Esta diversidade de utentes permitiu-me ter contacto com pessoas com características completamente distintas em termos de condições socioeconómicas, faixas etárias e géneros. Assim, possibilitou-me ter diferentes experiências profissionais associadas a cada atendimento e desenvolver a minha capacidade de adaptação e adequação ao tipo de utente.

### **3.1.4. Equipamentos e Serviços**

A escolha ponderada de equipamentos e serviços disponíveis na farmácia tem como foco principal responder às necessidades dos utentes, procurando sempre um elevado grau de inovação. Deste modo, os equipamentos e serviços dos quais a FP dispõe são uma mais-valia para a boa prática do exercício farmacêutico, auxiliando este num atendimento distinto e de qualidade.

Dos equipamentos que a FP dispõe, destaco o *sistema de armazenamento e dispensa robotizado ROWA e PROLOG*, o *PharmaShop24* e o *Medical Dispenser*. O robô tem a capacidade para armazenar cerca de 20 000 caixas, permitindo uma correta gestão de stock por FIFO (*First In First Out*) e FEFO, um atendimento mais focado no utente, mais célere e maior rentabilização do espaço físico disponível na farmácia. A introdução dos produtos no robô é realizada mediante a leitura do código de barras bidimensional *DataMatrix* que codifica o “Identificador Único”, o qual permite identificar individualmente cada embalagem. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) este código é obrigatório na União Europeia, sendo composto por cinco elementos: código do produto, número de série, lote, data de validade e número de registo.<sup>5</sup> Esta é, por isso, uma medida de segurança que prevê impedir a introdução de medicamentos falsificados ou adulterados no mercado, permitindo assim

acompanhar toda a cadeia do medicamento.<sup>6</sup> O *PharmaShop24* é considerado uma máquina de venda automática de produtos disponíveis também em parafarmácias. É um equipamento situado para o exterior do edifício, que funciona durante 24h e permite aos utentes adquirirem produtos de saúde ou dispositivos médicos, mesmo quando a farmácia se encontra encerrada.<sup>7</sup> Assim, existe a possibilidade de os utentes se deslocarem à FP e usufruírem de produtos aquando de uma situação de emergência e/ou de constrangimento. Outro equipamento que considerei essencial foi o *Medical Dispenser*, o equipamento semiautomático que auxilia na PIM. Este encontra-se ligado diretamente ao sistema informático, onde está inserida a ficha de cada utente, com a sua respetiva medicação crónica. Após a comparação da medicação que se encontra na ficha com as receitas e alterações realizadas pelo médico, o farmacêutico procede à realização da PIM. Considero este um ponto importante, de modo a promover a adesão à terapêutica e o uso correto do medicamento por parte do doente.

Quanto aos serviços, os que considero mais importantes são o Cartão Saúde, o programa Valormed e a troca de seringas. O Cartão Saúde é uma ferramenta que permite ao utente aderente do cartão, a acumulação de pontos aquando da compra de produtos de saúde e medicamentos não sujeitos a receita médica na farmácia. Estes depois podem ser trocados por outros produtos ou vales de dinheiro que podem ser utilizados na conta da farmácia.<sup>8</sup> O facto da FP ser aderente do Cartão Saúde concede aos seus utentes a possibilidade de economizar nas compras que realizam na farmácia, acabando estes por ficar mais satisfeitos com o atendimento. O programa Valormed é um sistema cómodo e seguro, responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e também de medicamentos fora de uso.<sup>9</sup> Com este sistema, os utentes podem auxiliar na preservação do ambiente e saúde pública, sendo que foi por mim experienciado uma crescente adesão por parte dos utentes da FP que desde 2008 recebe o Prémio Ambiente Valormed atribuído às duas farmácias que mais contribuíram para a recolha de resíduos por concelho. O Programa de Troca de Seringas na farmácia tem como objetivo prevenir a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em pessoas que são utilizadoras de drogas injetáveis, procurando reduzir a partilha de seringas por parte destes. Este programa consiste na entrega de um *kit* por cada duas seringas usadas, sendo que o *kit* contempla o material de injeção necessário: duas seringas, dois toalhetes, duas ampolas de água bidestilada, duas carteiras com ácido cítrico, dois filtros, dois recipientes e um preservativo.<sup>10</sup> Assim, este programa é de extrema importância, de modo a reduzir cada vez mais a infeção por VIH.

Considero que os serviços e equipamentos disponíveis na FP constituíram uma mais-valia durante a realização do meu estágio e foram igualmente importantes para a minha adaptação à realidade da FC, enquanto futura profissional de saúde.

### **3.1.5. Preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados (MM) são, por definição, um preparado oficial ou uma fórmula magistral, preparados e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico. Para a elevada qualidade destes, é necessário o cumprimento das boas práticas a observar na preparação de MM, que incidem essencialmente no pessoal, instalações, equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem.<sup>11</sup> Apesar de esta preparação ter caído em desuso e serem poucos os locais a realizá-la, é essencial em situações em que a terapêutica tem de ser adaptada a cada utente e para as quais não estão disponíveis alternativas terapêuticas no mercado.

A preparação de um MM envolve as seguintes etapas: registo das matérias-primas e quantidades necessárias, registo dos dados do utente a quem se destina a preparação, cálculo do preço, preenchimento da ficha de preparação, elaboração do rótulo e preparação do medicamento. Como a FP é bastante requisitada para proceder à preparação de MM, tive a oportunidade de observar esta preparação e também prepará-los eu mesma, sempre com a supervisão de um farmacêutico.

Das preparações que observei, posso salientar a preparação do creme de permetrina a 5% (consultar ficha de preparação e rótulos no Anexo 2). Este creme antiparasitário está indicado para o tratamento da escabiose. A aplicação do creme deve ser efetuada por toda a extensão corporal, deixando este atuar entre 8 a 14h, sendo que por esta razão, será mais indicado aplicar o creme à noite, e removê-lo com um banho de manhã. O tratamento deve ser repetido uma semana depois.<sup>12</sup>

Esta era uma área para a qual estava muito empolgada e onde consegui colocar em prática os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica, consolidando os mesmos.



## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Nomes Comerciais vs Denominação Comum Internacional**

Numa fase inicial do meu estágio, uma das situações onde detive maior dificuldade foi na associação da Denominação Comum Internacional (DCI) com os respetivos nomes comerciais. Isto acontece, pois, para além de existir um elevado número de medicamentos disponíveis no mercado, existem também diferentes marcas associadas ao mesmo DCI.

Apesar de ter começado o estágio na parte de receção de encomendas, onde consegui ter um primeiro contacto com os DCI disponíveis e as marcas a eles associados, aquando da mudança para o atendimento, senti alguma dificuldade na associação de ambos. Alguns dos utentes da farmácia apenas conhecem o medicamento que se encontram a fazer pelo nome comercial a ele atribuído. Assim, no momento da apresentação da receita, onde está discriminado o medicamento por DCI, existiu alguma dificuldade em perceber se a receita continha o medicamento que aquele doente precisava ou se teria quantidades disponíveis na receita. De modo a ultrapassar esta dificuldade, encontrei auxílio no Sifarma<sup>®</sup>, onde se encontram os nomes comerciais associados a cada princípio ativo. Isto traduz-se num ponto negativo face ao tempo necessário para realizar cada atendimento, sendo que quando sujeita a uma situação destas, houve uma maior demora para concluir o atendimento.

### **3.2.2. Duração do estágio**

O estágio curricular possibilita a ponte entre o percurso académico e a futura profissão de farmacêutico. Assim sendo, este estágio foi um período fundamental para a minha adaptação ao exercício da profissão, possibilitando-me consolidar e adquirir conhecimentos e, ao mesmo tempo, colocá-los em prática na FC. Face a isto, considero que a duração do estágio fique aquém da sua verdadeira necessidade. Menciono isto pois considero que seja extremamente necessário o exercício prático no que toca à interação com o doente e aconselhamento do mesmo. E isto só é conseguido com prática e tempo, com os quais se vão adquirindo mais formas de comunicação e conhecimento para as diferentes situações que vamos experienciando.

Aliado a isto, também o facto de o estágio ter ocorrido num período inverno/primavera não me permitiu estar em contacto com casos que ocorrem com mais frequência no verão, como é o caso de queimaduras de exposição solar e picadas de insetos.

### **3.2.3. Plano de estudos de MICF**

Incluo o plano de estudos de MICF nos pontos fracos deste relatório devido à dificuldade que senti especialmente aquando do aconselhamento aos utentes. Dentro desta vertente destaco o aconselhamento de produtos veterinários, alguns suplementos alimentares, medicamentos homeopáticos, produtos ortopédicos, produtos oftálmicos e produtos de puericultura.

Incidindo no aconselhamento de produtos veterinários, penso que o problema, na minha opinião, passa pelo desajuste da unidade curricular destinada a esse fim (Preparações de Uso Veterinário). Nesta unidade acabamos por não ter contacto com a realidade de um farmacêutico comunitário, o que seria extremamente importante. Também não ficamos familiarizados com a panóplia de medicamentos de uso veterinário dispensados na FC, nem com as suas características. Para além disto, cada vez mais, os utentes encontram-se melhor informados no que toca aos seus animais de estimação e, por isso, já chegam à farmácia com uma ideia clara do que necessitam. Por estas razões, penso que o aconselhamento de produtos veterinários se tornou mais dificultada.

Outra área com a qual não temos contacto durante o curso são as Autorizações de Utilização Especial (AUE) de medicamentos cedidos na FC. Esta autorização é destinada a um doente em específico, medicante a justificação clínica do médico prescriptor, sendo que o mesmo deve incluir na prescrição a quantidade de embalagens necessárias para o tratamento. Para além deste requisito, em Portugal não podem existir alternativas terapêuticas para o medicamento em questão. Posteriormente, a farmácia endereça, eletronicamente, a listagem das aquisições realizadas à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), em janeiro e julho de cada ano.<sup>13</sup> A FP é uma das farmácias onde se realizam estes pedidos para medicamentos como Thybon (liotironina) e Astonin (fludrocortisona).

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Novo Módulo de Atendimento Sifarma® e Sifarma 2000®**

O sistema Sifarma® é uma ferramenta de gestão e atendimento nas FC sendo que, em Portugal, 90% das FC o empregam.<sup>14</sup>

Uma das oportunidades que considerei vantajosas foi ter contacto, tanto com o novo módulo de atendimento Sifarma® como com o Sifarma 2000®. Este novo módulo de atendimento foi instituído na FP aquando do decorrer do meu estágio. Dessa forma, em conjunto com os colaboradores da farmácia, fomos adaptando ao novo sistema. Para mim,

que iniciei, em simultâneo, a aprendizagem tanto no atendimento Sifarma 2000<sup>®</sup> como no novo módulo de atendimento Sifarma<sup>®</sup>, achei este último mais intuitivo e com um *design* mais acessível, o que facilita o atendimento.

Assim, como futura profissional, sinto que se tornou numa oportunidade pois, no futuro, conseguirei adaptar-me a qualquer um dos módulos que se encontrem em utilização por parte da FC.

### **3.3.2. Formações**

Um farmacêutico necessita de estar constantemente em aprendizagem para complementar e atualizar o conhecimento adquirido durante todo o percurso académico, estando assim sujeito a uma formação contínua ao longo da profissão. Deste modo, os farmacêuticos e restantes colaboradores participam em formações para aumentarem o seu conhecimento sobre os produtos disponíveis no mercado e, assim, aperfeiçoar os seus atendimentos.

Foi-me possível participar em várias formações conduzidas pelos delegados comerciais e farmacêuticos de alguns laboratórios, nas quais foram abordados temas como suplementos alimentares, saúde feminina, probióticos e cosmética. Estas formações foram importantes para aumentar o meu conhecimento e, assim, auxiliarem no meu aconselhamento aos utentes.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Medicamentos esgotados no mercado**

Durante a realização do estágio, deparei-me com a realidade da existência de medicamentos esgotados no mercado.

Esta realidade começou logo por ser evidente durante a receção de encomendas, onde se verificava que alguns medicamentos não chegavam à farmácia por se encontrarem indisponíveis também no armazenista. Aquando da realização de encomendas, tínhamos sempre em atenção o *stock* para 3 meses, principalmente nos medicamentos esgotados ou que tinham probabilidade de esgotar.

No atendimento, um dos medicamentos com o qual me deparei estar temporariamente indisponível foi o Catapresan<sup>®</sup>, um MSRM. Cada comprimido contém 0,150 mg de cloridrato de clonidina e é usado na hipertensão arterial.<sup>15</sup> Também pelo facto de não possuir um medicamento genérico ou cópias (medicamento órfão), esta situação era extremamente difícil de resolver. Apesar do meu esforço para explicar ao doente que não nos era possível dispensar esse medicamento por estar indisponível e não termos uma previsão de retoma ao

mercado, nem sempre era bem recebido por parte do mesmo. Assim, considero esta uma ameaça no meu estágio.

### **3.4.2. Alteração do preço de medicamentos**

Durante o estágio também me deparei com algumas alterações no preço dos medicamentos. Esta alteração é realizada com base no Sistema de Preços de Referência (SPR) que estabelece o valor máximo que é compartilhado, calculando-o tendo por base o preço de referência ou igual ao PVP do medicamento. Este preço é calculado consoante o grupo homogêneo a que pertence, onde o conjunto de medicamentos que dele fazem parte contém a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, forma farmacêutica, dosagem e via de administração. Assim, o SPR é revisto trimestralmente.<sup>16</sup>

Sobretudo durante o atendimento, tínhamos de ter muita atenção e comparar o preço que se encontrava na caixa do medicamento com aquele que estava no sistema informático. Uma vantagem do novo módulo de atendimento Sifarma<sup>®</sup> é o aparecimento do PVP a vermelho quando este não estava aprovado pelo INFARMED, havendo a possibilidade de os alterar para o PVP aprovado.

Especialmente para os utentes com medicação crónica e que estão habituados a comprar sempre os medicamentos dos mesmos laboratórios, quando há uma alteração de preço, demonstram algum descontentamento.

### **3.4.3. Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Os locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) foram uma realidade com a qual me deparei durante a realização do estágio. O fácil acesso a este tipo de locais, muitas das vezes localizados em grandes superfícies, assim como a prática de um preço inferior aos praticados na farmácia constituem duas razões para a população preferir esses locais.

Considero esta uma ameaça à profissão do farmacêutico comunitário, na medida em que a população acaba por se dirigir a estes locais, onde não existe um aconselhamento por parte de pessoas altamente qualificadas, levando, por vezes, a um uso irracional do medicamento.

Durante o estágio, deparei-me com algumas situações nas quais me perguntaram o preço de produtos que estavam disponíveis, tanto na FP como noutras superfícies comerciais. Mesmo após a realização de um aconselhamento cuidado, os utentes optavam por não levar o produto na nossa farmácia e dirigirem-se a outros locais de venda de MNSRM.

#### **4. Conclusão**

Este estágio curricular na FP possibilitou-me ter uma visão bastante ampliada do que é o exercício da profissão de um farmacêutico comunitário. A FC é, muitas das vezes, o primeiro local onde os utentes se deslocam aquando da ocorrência de alguma urgência, aparecimento de algum sintoma ou de alguma dúvida na terapêutica. Assim, o farmacêutico caracteriza-se por ser um profissional extremamente qualificado e habilitado para aconselhar e ajudar o utente, tendo, desta forma, um papel importante na saúde pública.

Apesar do estágio em FC ter sido, desde o início, a minha maior preocupação enquanto estudante finalista, confesso que superou bastante as minhas expectativas. Foi um estágio muito enriquecedor e onde aprendi imenso. Este estágio permitiu-me colocar em prática e também enriquecer os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico, ajudou-me a ter espírito crítico e desenvolver as minhas capacidades de comunicação e aprendi a criar ligações com os utentes e com os colegas de profissão. Isto só foi possível devido à equipa da qual fiz parte durante estes 4 meses de estágio. Com eles aprendi qual é o tipo de profissional em que me pretendo tornar no futuro. E, por isso, um obrigado gigante a todos!

## 5. Bibliografia

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **OF estuda mercado de trabalho farmacêutico** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/of-estuda-mercado-de-trabalho-farmacutico/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
5. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE VERIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS - **Dispositivos de segurança** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>
6. Regulamento Delegado (UE) 2016/161 de 2 de outubro de 2015. Jornal Oficial da União Europeia. [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <http://adifa.pt/documents/files/Reg.Del.2016.161.pdf>
7. **Pharmashop24: uma aliada na sua farmácia** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://farmacia.exclusivasiglesias.com/pt/pharmashop24-um-aliado-na-sua-farmacia>
8. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Como funciona o cartão Saúde?** - [Acedido a 4 de agosto de 2021] Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
9. VALORMED - **Quem somos** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
10. **Programa de Troca de Seringas nas Farmácias** - [Acedido a 4 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19\\_PTS\\_Fluxograma2017.pdf](https://spms.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/12/2017.07.19_PTS_Fluxograma2017.pdf)

11. **INFARMED, I.P. - Medicamentos manipulados** - [Acedida a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
12. SANTIAGO, F., JANUÁRIO, G. - **Escabiose: Revisão e Foco na Realidade Portuguesa**. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology. 75:2 (2017) 129–137.
13. Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007 - [Acedida a 30 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2\\_Delib\\_105\\_2007.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/060-B2_Delib_105_2007.pdf)
14. **Sifarma** - [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>.
15. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Catapresan®** [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
16. INFARMED, I.P. - **Sistema de Preços de Referência** - [Acedido a 24 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica/sistema-de-precos-de-referencia>
17. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Norlevo** - [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
18. **Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência** - [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmaceutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)
19. SILFARMAPLUS - **Biofast** - [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://silfarmaplus.pt/produto/biofast/>
20. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Locetar EF** - [Acedido a 5 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/product/view/id/557131/s/locetar-verniz/?\\_\\_SID=U](https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/product/view/id/557131/s/locetar-verniz/?__SID=U)

## **ANEXOS**

### **Anexo I- Casos Clínicos**

#### ***Caso 1***

A utente X, do sexo feminino, com cerca de 25 anos de idade, dirigiu-se à farmácia a solicitar a dispensa de uma pilula do dia seguinte. De modo a apurar a necessidade de dispensa deste contraceutivo oral de emergência (COE), questionei há quanto tempo teria ocorrido a relação sexual e se a mesma tinha sido desprotegida (sem método de contraceção ou falha do mesmo). A utente confidenciou que a relação tinha ocorrido na noite anterior e que não tinha sido utilizado nenhum método contraceutivo. Perguntei também se já tinha tomado algum COE neste ciclo menstrual, se tinha alguma patologia e se se encontrava a fazer alguma medicação. A resposta a estas questões foi negativa.

Tendo em conta as questões anteriormente abordadas, dispensei à utente o Norlevo<sup>®</sup>, composto por 1,5 mg de levonorgestrel.<sup>17</sup> Informei a utente que o comprimido é de toma única e deve ser tomado logo que possível, até 72h após a relação sexual. Alertei a utente para que caso ocorram vômitos ou diarreia nas 3h após a toma, deve ser repetida a toma de COE. Para além disto, informei a utente que este método de emergência não substitui o uso regular de um método de contraceção. Deve então continuar a utilizar normalmente o método contraceutivo hormonal (se for o caso) e que deve associar a este um método barreira, como o preservativo, até ao início da próxima menstruação. Alertar também para a possibilidade de aparecimento de alguns efeitos adversos, como náuseas, cefaleias, vômitos, tensão mamária, dor abdominal e alterações no ciclo menstrual. A menstruação seguinte pode sofrer alterações e ocorrer antes ou depois do inicialmente esperado. Quando existe um atraso superior a 5 dias, hemorragia anormal no primeiro dia de menstruação ou alguns sintomas de gravidez, deve efetuar um teste de gravidez. Importante também de referir que este método não protege contra doenças sexualmente transmissíveis.<sup>18</sup>

#### ***Caso 2***

O utente Z, do sexo masculino, com cerca de 30 anos de idade, dirigiu-se à farmácia a queixar-se de episódios de diarreia e solicita algo para resolver esta situação. Aquando da exposição deste quadro, realizei as seguintes questões: se apresenta mais algum sintoma, como febre; quando tiveram início esses episódios e qual a frequência dos mesmos; se já tomou algum medicamento sem alívio dos sintomas. O utente refere que este quadro teve início no dia anterior, com 3 ou 4 dejeções, que não tem febre nem tomou nada para aliviar os sintomas. Tendo em conta este quadro, comecei por mencionar algumas medidas não farmacológicas



como o facto de ser de extrema importância a ingestão de água, de modo a assegurar a reposição de fluidos e eletrólitos. Deve evitar alimentos que sejam ricos em gorduras ou fibras, assim como a ingestão de leite. Posto isto, aconselhei a dispensa de Biofast<sup>®</sup>, um suplemento alimentar simbiótico, constituído por pré- e próbióticos e que contribui para a reposição da flora intestinal. Indiquei que deveria ser tomada uma saqueta por dia, dissolvida em água.<sup>19</sup> Posto isto, aconselhei que se não existisse uma melhoria dos sintomas nos 2 dias seguintes, que era necessário se dirigir a uma consulta médica.

### **Caso 3**

A utente Y, do sexo feminino, dirigiu-se à farmácia para pedir um aconselhamento para o seu marido sobre fungos nas unhas. Relatou que o marido “tinha a ponta da unha do dedo grande do pé a ficar amarela e já um pouco deformada e quebradiça”. Após esta descrição, aconselhei à utente a utilização de um antifúngico de uso tópico à base de amorolfina. Assim, dispensei Locetar EF<sup>®</sup>, um verniz medicamentoso com 50 mg/ml de amorolfina, indicado para o tratamento de onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores em adultos. Indiquei que o tratamento é para ser realizado uma vez por semana na unha afetada. Expliquei também qual o modo de administração deste verniz, que contempla os seguintes passos:<sup>20</sup>

- Com a lima descartável, limar a área da unha afetada;
- Limpar a superfície da unha com a compressa (ou com algodão impregnado em álcool);
- Na superfície da unha afetada, aplicar o verniz com a espátula;
- Não limpar a espátula no bordo do frasco para não existir contaminação e fechar o frasco imediatamente após cada utilização;
- Deixar secar o verniz pelo menos durante 3 minutos;
- Limpar a espátula com a compressa ou algodão utilizado anteriormente;
- O procedimento pode ser repetido para cada unha afetada.

É importante salientar que o tratamento não deve ser interrompido ainda que não note diferenças logo nas primeiras utilizações do verniz. Este é um tratamento demorado, que pode demorar 9 a 12 meses para que se dê a regeneração completa da unha do pé afetada<sup>20</sup>.

Também destaquei a importância da utilização de medidas não farmacológicas como não usar calçado apertado, não usar objetos (meias, sapatos e toalhas) de outras pessoas, usar chinelos em ambientes húmidos, como balneários e lava pés de piscinas e lavar e secar bem os pés.

## Anexo 2

### Ficha de Preparação do Creme de Permetrina a 5%



### Creme de Permetrina a 5%

Data de preparação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Validade: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_\_ Quantidade: \_\_\_\_\_

PARA:

Matérias-primas	Lote	nº interno	Qtdd a pesar/medir	Qtdd pesada/ medida	Rubrica Operador e data	Rubrica Supervisor e data
Permetrina						
Base Emulsão O/A						
Boião Unguator®						

Material Almofariz e pilão  
Unguator®  
Balança

Papel de pesagem  
Espátula

### Preparação

Rubrica do Operador

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar, incluindo os diversos componentes do agitador mecânico.	
2. Pesar o recipiente _____g e tarar.	
3. Pesar a base (emulsão O/A) directamente no boião unguator.	
4. Pesar a permetrina.	
5. Fundir a permetrina em banho-maria a 35°C.	
6. Adicionar a permetrina fundida ao boião unguator.	
7. Colocar a tampa no boião com vara misturadora descartável.	
8. Unguator® : ∪ 3 ⊕ 30 seg.	
9. Verificar a consistência do preparado.	
10. Retirar o boião do aparelho e puxar a vareta.	
11. Verificar a consistência do creme.	
12. Colocar o microdoseador e tampa no boião.	
13. Rotular o boião.	

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado		Rubrica do Operador
CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS		Conforme	Não Conforme	
Cor	Branco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odor	Inodoro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Aspecto	Homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QUANTIDADE				
Tarrar o recipiente da dispensa e pesar o recipiente com o respectivo conteúdo		_____ g (± 5% )		

Notas

Prazo de utilização e condições de conservação:

O produto é estável durante **3 meses**, quando conservado à temperatura ambiente em recipiente opaco bem fechado.

Aprovado  Rejeitado

Supervisor \_\_\_\_\_

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rubrica do Director  
Técnico e Data

Rótulo do Creme de Permetrina a 5%



**Permetrina cinco grama (5)**

**Creme lanette qbp cem grama (100)**

Médico:

Para:

Lote:

Preço: 00,00€

Op.: /

*Manter fora do alcance e da vista das crianças*

**USO EXTERNO**

**Conservar em local seco**

Preparado a:  
Válido até:  
Posologia: .



PARTE II  
RELATÓRIO DE ESTÁGIO  
EM FARMÁCIA HOSPITALAR

SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. LUÍSA PEREIRA

## **Lista de Abreviaturas**

**AO** - Assistentes Operacionais

**AT** - Assistentes Técnicos

**AUE** - Autorização de Utilização Especial

**CAUL** - Certificado de Autorização de Utilização de Lote

**CCP** - Código dos Contratos Públicos

**CDT** - Consulta de Decisão Terapêutica

**CFLH** - Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal

**CFLV** - Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical

**CFT** - Comissão de Farmácia e Terapêutica

**CPA** - Contratos Públicos de Aprovisionamento

**ELA** - Esclerose Lateral Amiotrófica

**EM** - Esclerose Múltipla

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FH** - Farmácia Hospitalar

**HESE** - Hospital Espírito Santo de Évora

**INCM** - Imprensa Nacional Casa da Moeda

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

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**NTRK** - Recetores da Tirosina Cinase Neurotrófico

**PPCIRA** - Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos

**RAM** - Reações Adversas a Medicamentos

**RCM** - Resumo das Características do Medicamento

**ROSI** - Proto-Oncogene da Proteína Tirosina Cinase ROS

**SF** - Serviços Farmacêuticos

**SGICM** - Sistema de Gestão Integrado no Circuito do Medicamento

**SGQ** - Sistema de Gestão da Qualidade

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

**SPMS** - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

**SWOT** - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**TSDT** - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH), segundo o Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro de 1962, visa o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a ele ligados”, sendo que estas são executadas através dos Serviços Farmacêuticos (SF) hospitalares. Estes serviços possuem autonomia técnica e científica estando sujeitos à orientação dos órgãos de administração dos hospitais, aos quais respondem pelos resultados obtidos.<sup>1</sup> A direção técnica dos SF é da responsabilidade de um farmacêutico especialista pela Ordem dos Farmacêuticos, devidamente habilitado para resolver qualquer questão relacionada com todo o circuito do medicamento,<sup>2</sup>

No último ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) somos confrontados com o mercado de trabalho, por meio da realização de um estágio curricular. Este estágio é composto, obrigatoriamente, por um estágio em Farmácia Comunitária, sendo que nos é dada a possibilidade de realizar um estágio numa outra área do domínio do medicamento. De modo a aumentar o meu conhecimento e experiência, decidi realizar também um estágio em FH. Durante todo o meu percurso académico, a FH sempre despertou em mim curiosidade, desde o contacto próximo que o farmacêutico tem com outros profissionais de saúde até ao tipo de medicamentos que aqui são dispensados.

Assim, optei por realizar este estágio no Hospital Espírito Santo de Évora (HESE), com a duração de 280h, decorrido entre 27 de maio e 27 de julho de 2021, sob a orientação da Dra. Luísa Pereira.

Os SF do HESE procuram garantir uma relação custo/benefício favorável, tanto para o doente como para o hospital, pautada por uma prestação de cuidados eficaz e segura no que toca à utilização do medicamento. Deles fazem parte diferentes colaboradores como Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Técnicos (AT) e Assistentes Operacionais (AO). Durante este estágio, foi-me possível ter contacto com os diversos setores dos SF, indispensáveis para o seu bom funcionamento, sempre acompanhada pelos colaboradores presentes em cada área.

O presente relatório aborda os Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças com os quais me deparei ao longo do estágio, seguindo a forma de uma análise SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*.



## 2. Análise SWOT

Como anteriormente referido, este relatório vai ser apresentado por meio de uma análise SWOT, onde realizo uma reflexão crítica e pessoal relativamente ao meu percurso enquanto estagiária nos SF do HESE.

Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"><li>• Passagem por todos os setores dos SF.</li><li>• Integração na equipa.</li><li>• Equipa multidisciplinar.</li><li>• Acesso ao processo clínico.</li><li>• Contacto com medicamentos específicos a nível hospitalar.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Duração do estágio.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Participação em Sessão Clínica e Exposição.</li><li>• Ensinos em Ambulatório.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pandemia COVID-19.</li></ul>

Figura 1 – Análise SWOT do Relatório em Farmácia Hospitalar.

### 2.1. Pontes Fortes

#### 2.1.1. Passagem por todos os setores dos SF

O facto de ter tido contacto com todos os setores da FH no HESE contribuiu de uma forma muito positiva para o meu estágio. Foi-me possível experienciar como cada setor está organizado e as funções de cada colaborador nesse mesmo local. Assim, consegui ter uma perceção alargada do funcionamento real da FH. Como tal, irei apresentar a minha passagem por cada um destes setores: distribuição, gestão e aprovisionamento, ambulatório e farmacotecnia.

Para além da permanência nestes setores, tive a oportunidade de atuar na notificação de uma reação adversa no Portal RAM (Reações Adversas a Medicamentos) onde é notificado a informação sobre a reação adversa, o medicamento, o doente e o notificador. Esta notificação é de extrema importância assim como todo o conceito de Farmacovigilância, com o intuito de melhorar a segurança do medicamento.

Também me foi apresentado todo o procedimento que envolve os Ensaios Clínicos decorridos na instituição, ao abrigo da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril.<sup>3</sup>

### **2.1.1.1. Gestão e Aprovisionamento**

Este setor é responsável pelo processo de seleção e aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos. É de extrema importância garantir que os doentes tenham acesso aos medicamentos e outros produtos farmacêuticos em condições de segurança, no momento certo e em quantidade suficiente, não esquecendo os custos inerentes para o hospital. Para a realização de encomendas, o hospital utiliza uma aplicação informática -Sistema de Gestão Integrado no Circuito do Medicamento (SGICM), que possibilita o mapeamento de todos os medicamentos e produtos que se encontram abaixo do ponto de encomenda. Após obtenção deste mapa, é necessária uma análise cuidadosa do farmacêutico no que diz respeito ao *stock* disponível, características de consumo e recursos financeiros do hospital. É criado o pedido de compra na aplicação que segue, posteriormente, para o serviço de compras, responsável pela realização de encomendas. Para além do mapeamento disponibilizado pelo sistema, também a comunicação entre os vários setores é uma mais-valia para assegurar os *stocks* necessários. Existe uma “Lista de Faltas” onde cada setor regista as faltas com que se depara, sendo mais fácil e eficaz a realização de pedidos de compra pelo farmacêutico responsável.

A concretização das aquisições de medicamentos tem por base o cumprimento do estabelecido no CCP (Código dos Contractos Públicos). Por um lado, os respetivos procedimentos concursais podem ser centralizados, mediados pelos SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da Saúde), como é o caso das agregações centralizadas e dos CPA (Contratos Públicos de Aprovisionamento). Por outro lado, podem também ser procedimentos internos desencadeados pela própria instituição como a Consulta Prévia, os Ajustes Diretos e os Concursos Públicos.

Também neste setor é realizada a cedência de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, regida pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, alterado pela Lei n.º 25/2021 de 11 de maio.<sup>4</sup> O pedido destes medicamentos é efetuado pelo enfermeiro responsável de cada serviço, sendo que o farmacêutico responsável os cede por meio do preenchimento de um impresso - Modelo n.º 1509 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (INCM). Neste documento é registado a substância ativa, a quantidade, a dosagem, a data, o número sequencial de cedência e o serviço ao qual se destina. Também na ficha de registo de saída de cada medicamento, situada no cofre juntamente com os mesmos, é registada a data, a quantidade dispensada e o serviço ao qual se destina. À Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) são enviadas trimestralmente os movimentos de entrada e saída destes medicamentos. Todas estas ferramentas são de extrema importância para evitar o extravio e conseguir uma utilização segura deste tipo de substâncias.

Adicionalmente, foi-me apresentada a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local, da qual fazem parte farmacêuticos e médicos. Tem como objetivo propor a orientação terapêutica assim como a utilização eficiente do medicamento, tendo em conta o custo-efetividade do mesmo.

### **2.1.1.2. Distribuição**

Primeiramente, foi-me exposto os procedimentos de Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), ao abrigo da Norma 9001:2015, onde resumia a atividade exercida em cada setor.

Comecei por acompanhar a validação farmacêutica, onde o farmacêutico valida o plano terapêutico prescrito pelo médico. Esta é uma etapa de extrema importância para minimizar possíveis erros que ocorram durante a prescrição. Assim, aquando da validação da prescrição eletrónica, o farmacêutico deve ter em atenção as indicações, doses, posologias, duração de tratamento, possíveis interações e contraindicações do medicamento. Uma ferramenta também importante aqui é a consulta de análises do doente por parte do farmacêutico, onde se pode verificar parâmetros bioquímicos como o valor de creatinina (averiguar a necessidade de ajuste da dose ou frequência de administração do medicamento) ou parâmetros infecciosos (teste de sensibilidade aos antibióticos). Quando existia alguma incoerência na prescrição, o farmacêutico entrava em contacto com o médico prescriptor, de modo a solucionarem a situação. Esta entreaajuda entre profissionais de saúde é, sem dúvida, um ponto bastante positivo e distinto na FH.

Neste setor, também me foi possível acompanhar as TSDT na preparação da medicação dos vários tipos de distribuição. A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária consiste na disponibilização da medicação para os doentes hospitalizados, previamente validada pelo farmacêutico. Posteriormente, as TSDT preparam a medicação de cada doente para as 24h seguintes, em dose unitária, com recurso ao equipamento automatizado *Kardex*. Todo este processo de validação e utilização de equipamentos como o *Kardex* são importantes, de modo a diminuir erros na cedência de medicação que vai ser administrada ao doente. Para além deste tipo de distribuição, os SF têm implementados mais dois métodos adicionais: Reposição de *stock* por Níveis e reposição de *stock* aos Armazéns Avançados/Periféricos. Na Reposição por Níveis existem *stocks* nivelados nos serviços acordados com a FH, onde os enfermeiros controlam este *stock* e realizam o pedido, posteriormente avaliado pelo farmacêutico. Nos Armazéns Periféricos, a reposição e gestão é realizada apenas pelos SF que controlam parâmetros como a validade e a quantidade de cada medicamento no serviço. Considero este

último uma melhor opção, pois permite o controlo e intervenção do farmacêutico, evitando assim devoluções aos SF e a existência de quantidades exageradas de medicamentos.

Também neste setor é realizada a cedência de hemoderivados mediante prescrição médica. A cedência destes medicamentos é realizada com base no Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro,<sup>5</sup> por meio de um impresso - Modelo n.º 1804 da INCM - composto por uma “via farmácia” e “via serviço”. Estes medicamentos possuem um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), emitido pelo INFARMED, em que o número correspondente tem de ser transcrito para o documento em questão.

Para além de ter participado nestas tarefas, também me foi apresentado o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) e uma apresentação sobre antibióticos. Por último, tive contacto com a aplicação de Autorizações de Utilização Especial (AUE) por meio da realização de uma tabela com a lista de alérgenos de diagnóstico a adquirir.

### **2.1.1.3. Ambulatório**

A dispensa de medicamentos em regime ambulatório surge com a necessidade de assegurar a dispensa de medicamentos aos doentes, em condições especiais. Esta cedência é realizada pelos SF, segundo um regime excecional de comparticipação, neste caso de 100%, a doentes não internados. As prescrições destes medicamentos abrangem condições específicas como, por exemplo, a patologia ou grupo de doentes, a especialidade clínica do médico e a forma de prescrição.<sup>6</sup> Os SF do HESE cedem medicação, em regime ambulatório, para as seguintes patologias: hidradenite supurativa, doença de Crohn ou colite ulcerosa, esclerose múltipla (EM), hepatite C, esclerose lateral amiotrófica (ELA), infeção pelo vírus da imunodeficiência Humana (VIH), insuficiência renal crónica, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. No início do estágio, foi-me apresentada uma introdução teórica sobre cada uma destas patologias, a legislação a elas associadas e os medicamentos utilizados.

Deste modo, foi-me possível aprender como realizar a cedência de medicamentos em regime ambulatório e os passos a abordar. Este contacto mais próximo com o doente é de extrema importância, pois permite ao farmacêutico ter um cuidado mais rigoroso com a terapêutica do doente. Assim, é possível avaliar, no momento da dispensa, a ocorrência de efeitos secundários causados pela medicação, monitorizar possíveis interações farmacológicas, a adesão à terapêutica por parte do doente e perceber se o doente está a ser devidamente

acompanhado ou não. Um dos pontos importantes nesta atividade são as atividades de suporte de abastecimento e reembalagem. As AO respondem aos pedidos de reembalagem exercidos pelos farmacêuticos de modo a que o *stock* seja repostado e, assim, seja possível responder às necessidades de cada utente.

Neste setor, preparei também a medicação para os doentes que realizam hemodiálise, no serviço de nefrologia do HESE. Esta preparação é entregue em proximidade, mensalmente, após a prescrição do médico. Assim, os doentes não necessitam de se deslocar aos SF, sendo que a medicação é entregue pelo farmacêutico no serviço de nefrologia.

Para além disto, foi-me possível assistir a duas consultas farmacêuticas realizadas por uma farmacêutica deste setor. Considero estas consultas como uma mais-valia para o doente, mencionando-as no ponto “Oportunidades” do presente relatório.

Os farmacêuticos presentes neste setor são também responsáveis por realizar a submissão de pedidos à CFT. Isto acontece tanto para fármacos que não estão contemplados na legislação de ambulatório como para medicamentos extra formulário. Estes pedidos são realizados antes dos utentes iniciarem a medicação.

#### **2.1.1.4. Farmacotecnia**

Neste setor, beneficiei da oportunidade de observar a preparação de medicamentos estéreis e não estéreis.

- Preparação de Medicamentos Não Estéreis

Tive a oportunidade de acompanhar uma das TSDT na preparação de papéis medicamentosos e de um preparado de nistatina, lidocaína e bicarbonato (tradicionalmente designado por “Susp. Bochechos”). Este processo é realizado por dois TSDT’s, um dos quais responsável pela preparação e o outro responsável pela dupla verificação dos passos críticos da tarefa, como por exemplo as pesagens. Todo o processo é supervisionado pelo Farmacêutico Responsável do sector.

- Preparação de Medicamentos Estéreis

Nesta preparação, observei três preparações distintas: colírios, alimentação parentérica para neonatologia e preparação de citotóxicos.

A preparação de colírios e alimentação parentérica tem lugar numa Câmara de Fluxo de Ar Laminar Horizontal (CFLH), sendo realizada por um farmacêutico e um TSDT. Na preparação da alimentação parentérica para neonatologia, o farmacêutico começa por validar

a prescrição médica. Cada preparação é identificada com um número de lote de produção, sendo posteriormente preparadas duas soluções em separado: solução hidroeletrólítica (A) e lipídica (B).<sup>7,8</sup> O farmacêutico é também responsável por elaborar os rótulos e o protocolo de preparação, com os componentes e respetivas quantidades prescritas pelo médico. Aquando da preparação, de modo a evitar erros decorridos do processo, é sempre realizada uma dupla verificação dos passos críticos.

Quanto à preparação de citotóxicos, esta é realizada numa Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical (CFLV) por três TSDTs, onde duas são responsáveis pela preparação e a terceira TSDT é a responsável pela verificação, existindo também aqui uma dupla verificação do processo. Neste sector, estão presentes dois farmacêuticos, em que um é responsável pela validação da prescrição e envio dos medicamentos e materiais necessários para as TSDTs e o segundo efetua a validação do medicamento preparado e libertação do lote produzido. Assim, também os farmacêuticos procedem a uma dupla verificação, para que o medicamento que chega ao doente seja o correto.

Na preparação de medicamentos estéreis é de extrema importância todo o procedimento e preparação que antecede à entrada na câmara, de forma a evitar possíveis contaminações das soluções produzidas por parte do manipulador.

### **2.1.2. Integração na equipa**

Considero importante destacar a forma como fui integrada em todos os setores dos SF. Em todas as equipas dos diferentes setores fui sempre bem recebida e todos os colaboradores demonstraram sempre disponibilidade para me ensinar, esclarecer e também aumentar a minha vontade de autoaprendizagem sobre diferentes matérias. Assim, a minha adaptação e integração foi bastante facilitada por toda a equipa.

### **2.1.3. Equipa multidisciplinar**

A interação entre vários profissionais de saúde é um ponto bastante positivo e distinto na FH. Aqui, farmacêuticos, médicos e enfermeiros têm um contacto bastante próximo que visa, a cima de tudo, o bem-estar do doente. Quando existe alguma dúvida por parte do farmacêutico na validação da prescrição realizada pelo médico, há um contacto entre ambos, de modo a que seja esclarecida a situação. Também com os enfermeiros presentes em cada serviço pode haver um contacto, por parte do farmacêutico, quando há alguma dúvida sobre a administração do medicamento ao doente.

#### **2.1.4. Acesso ao processo clínico**

Este acesso ao processo clínico do doente é uma mais-valia para o farmacêutico. Aquando da validação da prescrição, o farmacêutico pode analisar a história clínica e/ou consultar as análises do doente, de modo a tomar decisões mais acertadas na validação. Também para o ambulatório é importante, de modo a ter uma perceção do acompanhamento ao doente e de possíveis episódios referentes à medicação ou patologias do mesmo.

#### **2.1.5. Contacto com medicamentos específicos a nível hospitalar**

Neste ponto, destaco a realização de uma tabela, em conjunto com uma colega estagiária, que apresenta os medicamentos cedidos em ambulatório por parte dos SF do HESE. Nesta tabela incluímos as patologias apresentadas no ponto 2.1.1.3., as substâncias ativas utilizadas, bem como os nomes comerciais e dosagens disponíveis no HESE, a legislação associada a cada patologia e alguma informação adicional importante. Para a realização desta tabela utilizamos a legislação disponível no Diário da República e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada medicamento disponível no HESE.

A realização desta tabela foi importante, pois ampliámos o nosso conhecimento sobre patologias e medicamentos que são pouco abordados durante o nosso percurso académico.

### **2.2. Pontos Fracos**

#### **2.2.1. Duração do estágio**

O estágio em FH tem a duração de apenas 280h, o que considero ser um ponto negativo na realização do estágio. Na minha opinião, a permanência em determinados setores, com destaque na Farmacotecnia, não foi suficiente. Esta é uma área em que é necessária uma grande adaptação e familiarização com os procedimentos a ela inerentes e toda a componente teórica associada. Assim, considero que uma maior duração de estágio neste setor fosse uma mais-valia para consolidar o meu conhecimento nesta área. No entanto, destaco o acompanhamento constante e a partilha de conhecimentos por parte dos farmacêuticos em qualquer uma das áreas em questão.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Participação em Sessão Clínica e Exposição**

Durante o estágio, foi-me possível participar numa Sessão Clínica sobre o medicamento Entrectinib, um citotóxico potente e seletivo do proto-oncogene da proteína tirosina cinase ROS (ROSI) e dos recetores da tirosina cinase neurotrófico (NTRK).<sup>9</sup> A participação nesta sessão foi importante, não só para ter um primeiro contacto com o tipo de reuniões realizadas no âmbito da FH, mas também para aumentar o meu conhecimento nesta área.

Para além disto, juntamente com três colegas estagiários, assistimos a uma exposição sobre EM intitulada “A Minha Esclerose Múltipla Invisível” onde apresentavam os 12 sintomas mais comuns da doença. Com a exposição conseguimos compreender melhor cada sintoma, assim como ouvir e ler testemunhos de doentes com EM. A exposição foi bastante enriquecedora e, sendo esta uma doença com a qual temos contacto na FH, foi importante de modo a conseguirmos perceber melhor o doente e como este se sente.

### **2.3.2. Ensinos em Ambulatório**

Aquando do diagnóstico da doença e início de uma nova terapêutica com medicamentos biológicos é realizada uma consulta farmacêutica, denominada ensino. Neste ensino, o farmacêutico transmite ao doente algumas informações gerais sobre a sua patologia e o tratamento a ela associado e ensina o mesmo a realizar a autoadministração do medicamento. Para além deste momento de ensino, o farmacêutico realiza um *follow-up* do doente, de modo a tentar perceber se o doente conseguiu administrar o medicamento sem dificuldade e se teria tido algum tipo de reação. O procedimento destes ensinos encontra-se no Anexo I do presente relatório.

Durante a minha permanência no ambulatório, usufrui da oportunidade de assistir a dois ensinos realizados a dois doentes diagnosticados com espondilite anquilosante. Esta é uma das patologias com a qual não temos contacto durante o percurso académico, pelo que toda a preparação realizada antes do ensino foi uma mais-valia para mim. A farmacêutica responsável pela realização do ensino explicou-me previamente o mecanismo patológico da doença, bem como os sintomas a ela associados. Posteriormente, realizámos uma pesquisa sobre o medicamento prescrito para o tratamento com o auxílio do RCM do mesmo.

Para além de aumentar o meu conhecimento sobre novas patologias, também foi importante para perceber como se procedia uma consulta farmacêutica com o doente, aprendendo quais os pontos chave a abordar e a melhor maneira para o fazer.



## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Pandemia COVID-19**

A Pandemia COVID-19, desde março de 2020, veio alterar a forma de viver a nível mundial. Os Hospitais, por serem a primeira linha na batalha contra esta pandemia, sofreram também eles alterações nos seus procedimentos de trabalho, visando sempre o bem-estar e o cuidado do doente. Assim, durante o estágio, presenciei algumas dessas alterações, as quais tiveram também influência no meu percurso no HESE.

Um dos pontos negativos, influenciado externamente por esta pandemia, foi a inexistência de idas aos serviços. Como anteriormente referido, a orientação dos armazéns periféricos é realizada pelos SF, o que não aconteceu durante a Pandemia COVID-19, de modo a diminuir os contactos entre trabalhadores. Não me foi também possível assistir a uma Consulta de Decisão Terapêutica (CDT), devido há restrição do número de pessoas na sala. No serviço de oncologia do HESE, o farmacêutico responsável participa semanalmente na CDT, juntamente com outros profissionais de saúde, onde avaliam e definem o tratamento do doente oncológico.

Outro ponto, ainda que não tenha influenciado negativamente o meu estágio, foi a falta de espaço para armazenar medicamentos e produtos farmacêuticos nos SF. De acordo com o Despacho n.º 3219/2020, de 11 de março,<sup>10</sup> as unidades hospitalares do SNS deveriam reforçar o seu *stock* devido ao contexto pandémico internacional. Assim, em comparação com o ano de 2019, os hospitais tiveram que reforçar os seus stocks de medicamentos, dispositivos médicos, equipamentos de proteção individual, reagentes e outros materiais em 20%.<sup>11</sup> Isto levou a que o espaço dos SF fosse insuficiente para as quantidades lá armazenadas.

Também no setor do ambulatório foram feitas alterações motivadas pelo contexto pandémico atual. O serviço de dispensa de medicamentos em ambulatório passou a funcionar por marcação, de modo a evitar contactos e aglomerações desnecessárias por parte dos doentes. Assim, os SF conseguiam ter uma noção mais alargada dos doentes que se iriam deslocar ao serviço e dos medicamentos a ser dispensados a cada um, pelo que era efetuada uma melhor gestão do *stock* na sala do ambulatório. No entanto, a necessidade de marcação prévia demonstrou ser um obstáculo para os doentes, pois estes não estavam habituados a realizar a marcação antes de se deslocarem ao serviço, o que influenciava negativamente esta tentativa de adaptação ao contexto atual.

### **3. Conclusão**

O farmacêutico hospitalar é um profissional com um papel fundamental no meio hospitalar. A ele estão destinadas funções como a aquisição e gestão de medicamentos, a validação de prescrições, a distribuição de medicamentos tanto para os doentes hospitalizados como em ambulatório e a preparação de medicamentos personalizados ao doente. Este é responsável por assegurar que o medicamento certo chega ao doente a que se destina, na dose, tempo, e via de administração corretos. O farmacêutico apoia também na toma de decisão para uma utilização segura, eficiente e racional do medicamento.

Considero que a realização deste estágio em FH foi uma etapa bastante enriquecedora do meu percurso académico, permitindo-me adquirir novos conhecimentos bem como colocar em prática outros adquiridos no MICEF. Para além disso, lembrou-me que o farmacêutico deve viver constantemente na “era dos porquês” procurando não só saber mais, mas também o seu porquê, já que esta é uma área em constante crescimento e inovação.


Resta-me agradecer a toda a equipa que me acolheu e acompanhou nesta etapa do meu percurso e que se demonstrou sempre disponível para me ajudar e ensinar enquanto futura profissional de saúde.

#### 4. Bibliografia

1. Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro de 1962 do Ministério da Saúde e Assistência - Direção Geral dos Hospitais, Diário do Governo, série I, n.º 40.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais.** [Acedido a 15 agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
3. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril de 2014 da Assembleia da República, Diário da República, série i, n.º75.
4. Lei n.º 25/2021, de 11 de maio de 2021 da Assembleia da República, Diário da República, série I, n.º 91.
5. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro de 2000 de Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, Diário da República, série II, n.º 251.
6. INFARMED, I.P. - **Regimes excecionais de participação** - [Acedido a 15 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
7. PEREIRA-DA-SILVA, L., PISSARRA, S., ALEXANDRINO, A. M., MALHEIRO, L., MACEDO, I., CARDOSO, M., SILVA, P. V., FRUTUOSO, S. P., LAU, H., SOARES, T. - **Guidelines for Neonatal Parenteral Nutrition: 2019 Update by the Portuguese Neonatal Society. Part I. General aspects, Energy, and Macronutrients.** Portuguese Journal of Pediatrics. Vol. 50 No.3 (2019); 209–19.
8. PEREIRA-DA-SILVA, L., PISSARRA, S., ALEXANDRINO, A. M., MALHEIRO, L., MACEDO, I., CARDOSO, M., SILVA, P. V., FRUTUOSO, S. P., LAU, H., SOARES, T. - **Guidelines For Neonatal Parenteral Nutrition: 2019 Update by the Portuguese Neonatal Society. Part II. Micronutrients, Ready-to-use Solutions and Particular Conditions.** Portuguese Journal of Pediatrics. Vol. 50 No.3 (2019) 220-31.
9. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Rozlytrek** - [Acedido a 15 de agosto de 2021]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2020/20200731148534/anx\\_148534\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2020/20200731148534/anx_148534_pt.pdf)
10. Despacho n.º 3219/2020, de 11 de março de 2020 de Saúde - Gabinete da Ministra, Diário da República, série II, n.º50.
11. Despacho n.º 8057/2020, de 19 de agosto de 2020 de Saúde - Gabinete da Ministra, Diário da República, série II, n.º161.

# ANEXO

## Ficha de ensino a doentes que iniciam terapia com medicamentos biológicos

 <p><b>Hospital Espírito Santo</b> E.P.E. SERVIÇO FARMACÊUTICO</p>	<b>ENSINOS DO AMBULATÓRIO - MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>
---	---

IDENTIFICAÇÃO DO DOENTE	
Nome: _____	<input type="checkbox"/> Doente externo
Nº Processo NSC: _____	<input type="checkbox"/> Doente interno
Data de Nascimento : _____	
Patologia/Data de Diagnóstico: _____	Medicamento: _____

CHECK-LIST	
Recolha de informação/dados sobre o doente e sobre a doença.	
Confirmar se o doente está sob tratamento com quimioprofilaxia para a tuberculose, e há quanto tempo.	
Informações gerais sobre a patologia e sobre o tratamento.	
Informação ao doente: - Administração de vacinas vivas (BCG, sarampo, papeira, rubéola, febre amarela, varicela, poliomielite); - Utilização de contraceção eficaz (gravidez); - Interrupção/suspensão do aleitamento materno; - Intervenção cirúrgica programada/não programada.	
Precauções após início do tratamento.	
Cedência de material (revistas/panfletos) sobre a patologia/medicamento. Entrega de KIT de início de terapêutica (cedido pelo laboratório).	
Instruções para a correta conservação, armazenamento e transporte do medicamento (obrigatoriedade de apresentação de mala térmica). Instruções para a separação e destruição do material usado na administração (contentor).	
Ensino da auto-administração do medicamento, locais possíveis onde fazer a injeção e cuidados a ter.	
Informação sobre os possíveis efeitos secundários do medicamento e formas de atuação/tratamento. Alertar para a importância da comunicação à farmácia.	
Entrega do cartão dos Serviços Farmacêuticos (com contacto telefónico e horário). Referência à linha de apoio de enfermagem do laboratório (caso exista)	

INFORMAÇÕES A RECOLHER	
Presença de familiar/outra pessoa no ensino? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO	Quem? _____
O doente/cuidador tem capacidade de realizar a administração?	
<input type="checkbox"/> SIM	
<input type="checkbox"/> NÃO Quem administra? <input type="checkbox"/> C. Saúde <input type="checkbox"/> Outro local de prestação de cuidados de saúde <input type="checkbox"/> Familiar/amigo	
Observações:	

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Farmacêutico \_\_\_\_\_      Utente \_\_\_\_\_

---

**FOLLOW-UP DA CONSULTA FARMACÊUTICA**

Conseguiu auto administrar o medicamento sem dificuldade: SIM NÃO      Quando administrou: \_\_\_\_\_

Teve algum tipo de reação: SIM NÃO

Outras informações relevantes:

**Acompanhamento posterior (contacto telefónico) do doente em** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Farmacêutico** \_\_\_\_\_

Mod.PC07\_13.05



**PARTE III**  
**MONOGRAFIA**  
**“GINKGO BILOBA E A SUA TOXICIDADE”**

SOB ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA DOUTORA  
ISABEL RITA REBELO FERREIRA BARBOSA

## Resumo

Atualmente, os produtos à base de *Ginkgo biloba* são dos produtos fitoterapêuticos mais vendidos a nível mundial. Têm sido especialmente utilizados no alívio de problemas relacionados com a perda de memória e função cognitiva associadas ao aumento da idade. Como qualquer preparação fitoterapêutica, o extrato à base de *Ginkgo biloba* é uma mistura de componentes, dos quais são exemplos as lactonas terpénicas e os flavonóides. No entanto, apesar de ser um produto natural, não significa que esteja livre de induzir algum tipo de toxicidade a quem o utiliza. Deste modo, esta pesquisa bibliográfica incide na parte toxicológica associada a esta planta e aos efeitos que ela pode causar.

**Palavras-chave:** *Ginkgo biloba*, toxicidade, EGb 761<sup>®</sup>, citocromo P450, ginkgotoxina, ácidos ginkgólicos.

## **Abstract**

Nowadays, products prepared from *Ginkgo biloba* are one of the best-selling phytopharmaceuticals worldwide. They have been especially used to relief of problems related to memory loss and cognitive function age-related. Like any herbal preparation, *Ginkgo biloba* extracts is a combination of components like terpene lactones and flavonóides. However, in spite of being an herbal product, it doesn't mean that it is exempt from inducing some kind of toxicity to the ones that use it. Therefore, this research focuses on the toxicological part of this plant and the effects it can cause.

**Keywords:** *Ginkgo biloba*, toxicity, EGb 761<sup>®</sup>, cytochrome P450, ginkgotoxin, ginkgolic acids.

## **Lista de Abreviaturas**

**ADME** - Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

**ADN** - Ácido Desoxirribonucleico

**AG** - Ácido Gíngólico

**AINE** - Anti-Inflamatório Não Esteróide

**ALP** - Fosfatase Alcalina

**ALT** - Alanina Aminotransferase

**AMP** - Monofosfato de Adenosina

**AMPK** - Cinase de AMP

**ASAE** - Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

**AST** - Aspartato Aminotransferase

**ATP** - Trifosfato de Adenosina

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**BLB** - Bilobalido

**CYP** - Citocromo P450

**DER** - Razão Fármaco/Extrato

**DGAV** - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

**EGb** - Extrato à base de folha de *Ginkgo biloba*

**FMN** - Mononucleótido de Flavina

**GABA** - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**GKA** - Gíngólido A

**GKB** - Gíngólido B

**GKC** - Gíngólido C

**GSH** - Glutathiona

**HPLC** - Cromatografia Líquida de Alta Resolução

**IARC** - *International Agency for Research on Cancer*

**INFARMED** - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, I.P



**IUCN** - União Internacional para a Conservação da Natureza

**K<sub>m</sub>** - Quantidade de substrato para o qual se atinge metade da velocidade máxima da reação

**MPN** - 4'-O-metilpiridoxina/Ginkgotoxina

**MTC** - Medicina Tradicional Chinesa

**NAD<sup>+</sup>** - Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

**PAF** - Fator de Ativação Plaquetária

**Ph. Eur.** - *European Pharmacopoeia, 10th Edition*

**PKH** - Cinase Piridoxal

**PL** - Piridoxal

**PLP** - Fosfato de piridoxal

**PLPP** - Piridoxal Fosfatase

**PM** - Piridoxamina

**PN** - Piridoxina

**PNPO** - Oxidase de fosfato de piridoxina/piridoxamina

**ppm** - Parte por milhão

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio

**SIRT1** - Sirtuína I

**SOD** - Superóxido dismutase

**TLC** - Cromatografia em Camada Fina

**TSH** - Hormona Estimulante da Tireoide

**UE** - União Europeia

**UGT** - UDP-glucuronil transferase

## I. Introdução

Desde a antiguidade que a fitoterapia é utilizada como a principal fonte no combate de diversas doenças, apresentando dados bibliográficos conhecidos. Aliado a este uso, cada vez mais, a nível mundial, há um aumento por parte da população na procura de produtos à base de plantas. Isto advém, não só da necessidade de ultrapassar os efeitos secundários dos medicamentos convencionais, mas também da procura de um retorno ao uso de compostos naturais de modo a aumentar a sustentabilidade. Assim, há uma necessidade por parte do mercado fitoterapêutico em permanecer em constante crescimento adotando graus elevados de segurança, eficácia e qualidade em todos os produtos comercializados.<sup>1</sup>

Uma das plantas mais utilizada a nível mundial é a *Ginkgo biloba* (*G. biloba*), que apresenta uma ampla utilização documentada na Medicina Tradicional Chinesa (MTC). O extrato à base da folha de *G. biloba* (EGb) é utilizado no tratamento de alterações das capacidades cognitivas e problemas de memória associados ao envelhecimento.<sup>1</sup> Esta indicação resulta da sinergia de vários princípios ativos, como é o caso das lactonas terpénicas e flavonóides, responsáveis pela atividade nootrópica presente.<sup>2</sup>

No entanto, apesar deste ser um extrato bem tolerado por parte dos consumidores, é sempre necessário ter em conta a parte toxicológica a ele associado. Atendendo à grande variedade de componentes presentes nos produtos à base de plantas, é de esperar uma possível interação destes com a toma de medicação concomitante, já que a indicação para este extrato engloba população mais envelhecida e, conseqüentemente, polimedicada. Também aqui é necessário ter em conta a existência de componentes tóxicos e alergénicos nas preparações à base desta planta e que possam prejudicar o normal funcionamento do organismo. Aliado a isto, a automedicação com produtos fitoterapêuticos é também uma realidade onde a população não está ciente da atividade tóxica que os componentes podem ter, nem das suas interações e contra-indicações.<sup>3</sup>

Assim, no que toca à planta *G. biloba*, apesar desta ser uma das plantas mais amplamente estudadas, tanto a nível de atividades terapêuticas como toxicológicas, é necessário aumentar o estudo neste último ponto. Isto, não só porque há inúmeros estudos inconclusivos acerca deste tema, mas também porque cada vez mais a população se encontra melhor informada e com uma maior preocupação nos produtos que adquire. Por estas razões, o objetivo principal desta monografia é realizar um estudo aprofundado e incidente na toxicologia associada a esta planta.

## 2. *Ginkgo biloba*

### 2.1. Contexto Histórico

*Ginkgo biloba* L. (Fig. 1) caracteriza-se por ser uma planta gimnospérmica<sup>4</sup> originária da China, do Japão e da Coreia<sup>2</sup>. É considerada como sendo um “fóssil vivo”, em que o primeiro fóssil encontrado desta planta remete à era Mesozóica, mais concretamente ao período Jurássico, há aproximadamente 170 milhões de anos.<sup>5</sup> As plantas da mesma família são mais antigas, de origem Paleozóica e já se encontram extintas. Assim sendo, *G. biloba* não só é a única planta viva do género *Ginkgo*, mas também de toda a divisão *Ginkgophyta*.<sup>6</sup>



**Figura 1** – Árvore *Ginkgo biloba* localizada na Praça do Sertório, Évora. Fotografia pessoal.

A existência desta planta sofreu algumas oscilações ao longo do tempo, chegando mesmo a considerar-se extinta.<sup>5</sup> Durante o Eoceno, há cerca de 50 a 56 milhões de anos, onde o clima era extremamente quente, *Ginkgo* cresceu em pontos de elevada altitude, locais onde as condições atmosféricas são adversas, como é o caso do Alasca. No entanto, durante o Pleistoceno, época marcada por períodos de glaciação, houve uma grande alteração na distribuição geográfica desta planta.<sup>7</sup> Os fósseis mais recentes foram encontrados na Europa e no Japão e remetem para este período, indicando a possibilidade de ter aqui ocorrido a extinção da planta. Após esta época, foram encontradas pequenas populações de *G. biloba* na

China, o que indica que após os períodos de glaciação, foi o único local onde a planta sobreviveu. Na verdade, a árvore mais antiga da China tem uma idade estimada entre 1000 a 3000 anos.<sup>5,7</sup>

Face a isto, a *Ginkgo biloba* é considerada uma planta com extensa longevidade pois é muito resistente a fatores de stress biológico, químico e físico, tendo sido uma planta que permaneceu intacta à radioatividade das explosões em Hiroshima.<sup>4</sup> Apesar desta resistência, ela encontra-se na Lista Vermelha de espécies ameaçadas da IUCN, devido ao declínio na quantidade de árvores pelo mundo, e, por conseguinte, necessárias de conservar.<sup>8</sup>

Esta árvore é considerada uma árvore sagrada entre os povos do Oriente, estando localizada nos pátios dos templos budistas há mais de um milénio. Para além do budismo, é também um símbolo religioso para o confucionismo e taoísmo. Além disso, é utilizada desde a antiguidade na conhecida MTC, considerada um símbolo de longevidade e vitalidade.<sup>6,4</sup>

## **2.2. Características da Planta**

O termo *biloba* advém da particularidade das suas folhas serem bilobadas, em forma de leque e com uma fenda na parte superior<sup>4</sup>, sendo uma árvore normalmente apelidada de Nogueira-do-Japão ou Árvore-de-quarenta-dinheiros.<sup>9</sup> É uma árvore de folha caduca que pode ter uma longa duração de vida, estimada entre 1 a 2 mil anos, a qual tem influência na sua morfologia. A sua altura pode variar entre os vinte e os quarenta metros e pode atingir alturas superiores em árvores mais antigas. Quanto ao seu diâmetro, este varia entre cinquenta centímetros a um metro sendo que pode chegar a atingir os cinco metros.<sup>4,8</sup>

Caracterizada como uma planta dióica, isto é, uma planta que contém os órgãos reprodutores masculinos num indivíduo e os femininos noutro.<sup>7</sup> Para que seja possível conhecer o seu género, é necessário que a planta atinja a maturidade, o que acontece entre os 20 e os 30 anos de idade.<sup>8</sup> A reprodução ocorre na primavera, onde as árvores do sexo masculino produzem inúmeros grãos de pólen. Com a polinização, os grãos vão sendo dispersados com a ajuda do vento, prendendo-se perto do óvulo produzido pelas plantas do sexo feminino.<sup>7</sup> A semente que resulta deste processo contém na casca compostos voláteis, como ácido butanóico e hexanóico, que lhe conferem um odor desagradável. A casca é muito importante para a adaptação da semente no meio terrestre e a sua presença ou ausência determina o início da germinação.<sup>4</sup>

Devido à sua resistência, muito por causa das suas raízes profundas, com uma forte raiz principal e inúmeras laterais, esta espécie consegue adaptar-se a diferentes condições de clima,

solo e água, permitindo que a planta seja cultivada em diversos países.<sup>4</sup> As condições ideais para o crescimento da *G. biloba* encontram-se descritas na Tabela I. A planta consegue tolerar temperaturas extremas, apesar de congelar a temperaturas inferiores a -20 °C e o seu crescimento ser diminuído quando ultrapassa os 20 °C. O seu crescimento é favorecido por solos que retenham água, precipitação e em áreas de maior densidade populacional.<sup>10</sup>

**Tabela I** – Condições ideais para o crescimento de *Ginkgo biloba*.

Temperatura <sup>10</sup>	pH <sup>10</sup>	Altitude <sup>4</sup>	Solo <sup>10</sup>	Clima <sup>10</sup>	Atividade humana <sup>10</sup>
10–18 °C	Aproximadamente neutros	100–1500 m	Apto para reter água	Húmido	Elevada

## 2.3. Composição Química

### 2.3.1. Folhas

Os componentes que constituem a folha de *G. biloba* (Fig. 2) são inúmeros e diferentes, com diversas atividades biológicas a eles associadas. Os heterósidos flavonóides e as lactonas terpénicas são os que mais contribuem para essas mesmas atividades. Das lactonas terpénicas fazem parte os ginkgólidos e o bilobalido (BLB). Todos os ginkgólidos contém o mesmo esqueleto molecular, diferindo apenas na localização dos grupos hidroxilo. Os flavonóides que aparecem em maiores quantidades nesta folha são a apigenina, campferol e isorramnetina. Eles estão estruturalmente relacionados e são metabolitos entre si, ou seja, a isorramnetina é um metabolito do campferol, que por sua vez, é um metabolito da quercetina.<sup>11</sup>

Os biflavonóides, como o próprio nome indica, são uma junção de dois flavonóides e são eliminados aquando da obtenção dos extratos padronizados. São compostos apolares e pouco solúveis em água, dos quais fazem parte a amentoflavona, sciadopitina, ginkgentina, isoginkgentina e bilobetina.<sup>12</sup>

Os alquilfenóis são compostos com propriedades alérgicas, citotóxicas, mutagénicas, carcinogénicas e neurotóxicas. Deles fazem parte os ácidos ginkgólicos (AGs) e os ginkgols. São constituídos por um grupo fenólico acoplado a uma cadeia carbónica, a qual varia entre treze e dezassete carbonos na sua composição, podendo possuir entre zero e duas ligações duplas. Estão presentes nas folhas em concentrações compreendidas entre 0,5–4,82% e são parcialmente removidos aquando da padronização dos extratos.<sup>13</sup>

Quanto à 4'-O-metilpiridoxina (MPN), mais conhecida por ginkgotoxina, está presente em quantidades diminutas nas folhas de *G. biloba* atingindo o máximo da sua concentração numa colheita correspondente ao início de agosto.<sup>7,13</sup>

Na folha também estão presentes outros compostos como proantocianidinas, ácidos carboxílicos e polifenóis.<sup>13</sup>

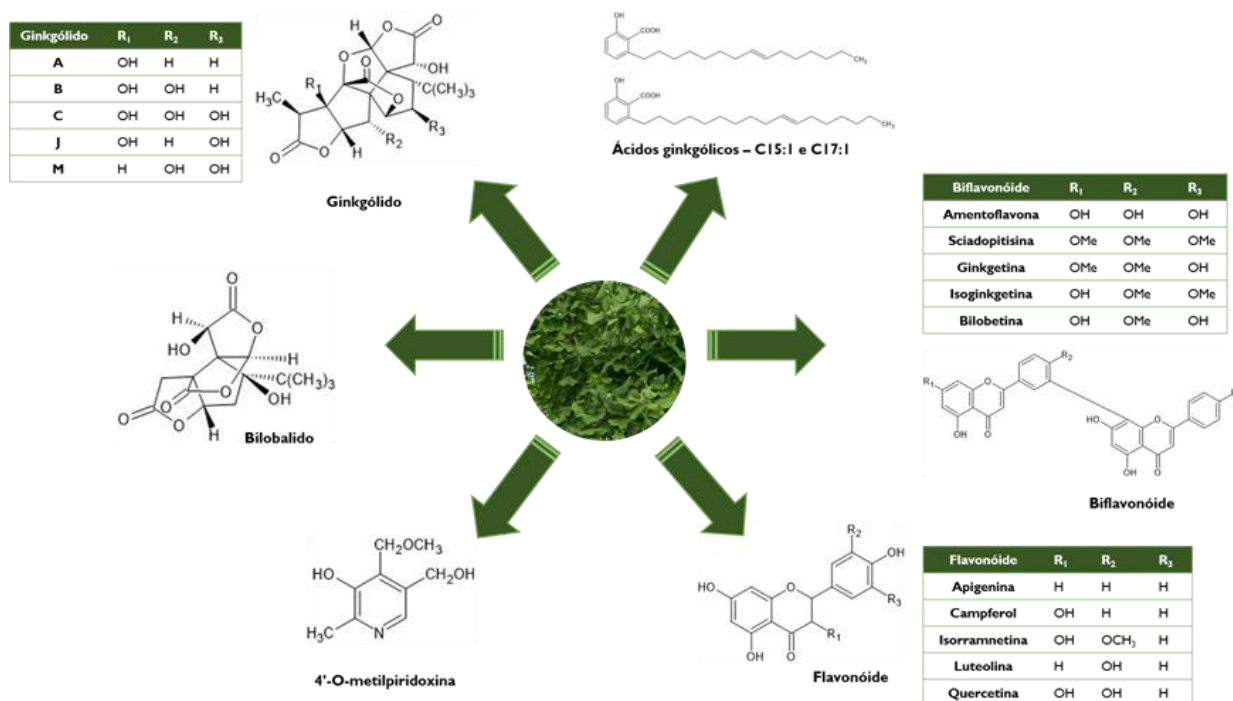


Figura 2 – Estruturas químicas de alguns componentes pertencentes à folha de *Ginkgo biloba*. (Adaptado de <sup>14</sup>)

### 2.3.2. Sementes

Nos países asiáticos, as sementes desta planta têm uma longa história de utilização, não só como produto medicinal, mas também como parte da alimentação da população. Como produto medicinal, estão indicadas na China para o tratamento da asma, tosse, estados febris, problemas dermatológicos e diarreias.<sup>15,16</sup>

É constituída por compostos como flavonóides, lactonas terpénicas, alcalóides, ácido ascórbico, polifenóis, proteínas, polissacáridos, ácidos fenólicos e alquilfenóis responsáveis pela atividade biológica desta semente. No entanto, apresenta também compostos neurotóxicos como a MPN e MPN glicosídeo bem como AGs, conhecidos pelas propriedades alérgicas e citotóxicas. A diminuição da concentração destes compostos, e, conseqüentemente, da sua toxicidade, é conseguida através da cocção das sementes antes da sua ingestão.<sup>16</sup>

## 3. Extratos das folhas

Os EGb podem ser diferenciados em extrato bruto ou extrato padronizado, apresentando entre si uma diferente composição.<sup>11</sup> O extrato denominado bruto é obtido diretamente da

planta sem qualquer etapa de purificação e o padronizado é sujeito a diferentes etapas de purificação.

As folhas são preferencialmente colhidas durante o verão e reduzidas a pó. Posteriormente, são utilizados como solventes água-acetona 60% (w/w), com uma razão fármaco/extrato (DER) de 35-67:1<sup>17</sup>, ou água-álcool, de modo a obter o extrato.<sup>11</sup> Este extrato bruto contém compostos apolares, como é o caso de AGs e biflavonóides.<sup>18</sup>

Os extratos padronizados têm por base os extratos brutos de folhas secas em água-acetona 60% (w/w) e, são obtidos por meio de sucessivas etapas de purificação com extração líquido-líquido de modo a eliminar compostos tóxicos (i.e., biflavonóides e AGs) e aumentar a concentração de compostos benéficos (i.e., heterósidos flavonóides e lactonas terpénicas).<sup>19</sup> Segundo a Farmacopeia Europeia, o extrato seco refinado e quantificado à base da folha de Ginkgo possui um aspeto brilhante e uma cor amarela-acastanhada, em pó ou massa friável. Para a identificação do extrato é utilizado método de Cromatografia em Camada Fina (TLC) de acordo com a Ph. Eur. 2.2.27. Por outro lado, para o doseamento de flavonóides, lactonas terpénicas e ácidos ginkgólicos é utilizado o método da Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC) de acordo com a Ph. Eur. 2.2.29.<sup>20</sup>

Um dos extratos padronizados mais utilizado é o extrato EGb 761<sup>®</sup>. A companhia farmacêutica alemã Dr. Willmar Schwabe (Karlsruhe, Alemanha), uma das mais antigas da Europa, em 1965 comercializou pela primeira vez este extrato com o nome comercial de Tebonim<sup>®</sup>.<sup>21</sup> A obtenção deste extrato envolve 27 passos de extração<sup>11</sup> com uma DER de 50:1, o que significa que a partir de 50 g de folha de ginkgo seca se obtém 1 g de extrato.<sup>19</sup> EGb 761<sup>®</sup> é então refinado e quantificado de modo a conter na sua composição entre 22,0 a 27,0% de heterósidos flavonóides (i.e, quercetina, campferol, isoramnetina, apigenina e luteolina), 5,0 a 7,0% de lactonas terpénicas, das quais, 2,8–3,4% são ginkgólidos [A (GKA), B (GKB), C (GKC)], e, 2,6–3,2% são bilobalido. Este extrato não pode conter AGs no valor superior a 5 ppm.<sup>2,14</sup> (Fig. 3)

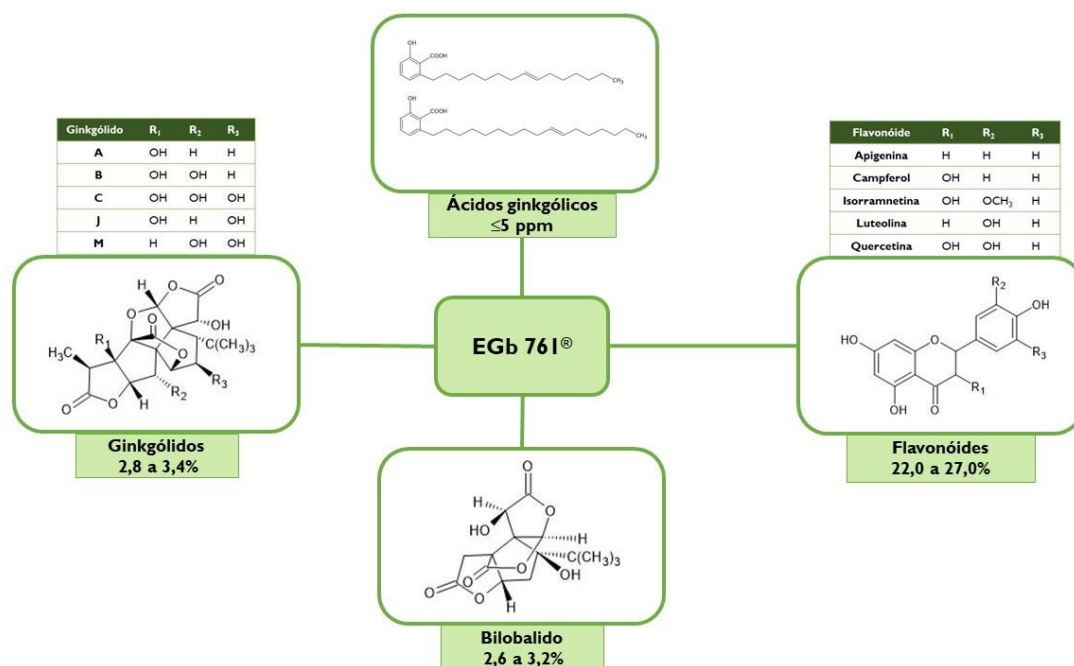


Figura 3 – Composição de EGb761®. (Adaptado de 14)

### 3.1. Do uso tradicional ao uso médico bem estabelecido

Perante dois conceitos bem conhecidos na fitoterapia, podemos avaliar a utilização da folha de *G. biloba* em “uso médico bem estabelecido” ou “uso tradicional”. O primeiro conceito prende-se com a prova de segurança e eficácia através da existência de uma bibliografia científica, sendo o produto comercializado e usado por um período mínimo de 10 anos na UE. O segundo conceito tem por base a existência de dados bibliográficos da utilização desta forma da planta, com eficácia e em segurança, há pelo menos 30 anos, em que 15 destes anos decorreram num estado membro da UE.<sup>22</sup> Assim, a planta tem diferentes indicações terapêuticas consoante o conceito aplicado. Pelo uso médico bem estabelecido, o extrato seco está indicado para aumentar a função cognitiva em patologias associadas à idade e à qualidade de vida em doentes com demência ligeira a moderada. Quanto ao uso tradicional, os produtos que contém a folha em pó estão indicados no alívio de sensação de peso nos membros inferiores e extremidades frias, ambos devido a problemas ligeiros de circulação, após excluir patologias mais graves.<sup>23</sup>

A posologia desta terapêutica depende também da sua utilização. Para o uso bem estabelecido, a posologia é de uma dose máxima diária de 240 mg, de administração oral na forma sólida ou líquida, com a duração mínima de 8 semanas de tratamento,<sup>23</sup> em que a continuação da terapêutica deve ser revista após 3 meses de utilização.<sup>24</sup> No que toca ao uso tradicional, a dose máxima diária é de 750 mg, de administração oral na forma sólida, com uma



duração de tratamento aconselhada de 2 semanas, em que deve ser consultado um profissional de saúde qualificado caso os sintomas prevaleçam após este período.<sup>23</sup>

Em Portugal, com o uso bem estabelecido, este extrato encontra-se comercializado desde 1989 e indicado na doença arterial periférica, distúrbios vasculares cerebrais com perda de memória, alteração de comportamento, vertigens, dor de cabeça e distúrbios vestibulares e neurossensoriais com perda auditiva e zumbidos.<sup>25</sup> Atualmente, é comercializado como medicamento em comprimidos de 40 e 80 mg, solução oral de 40 mg/ml e cápsulas de 40 e 120 mg.<sup>26,27,28,29</sup> É um extrato bem tolerando, ocorrendo, raramente, efeitos indesejáveis como cefaleias, perturbações gastrointestinais e/ou reações de hipersensibilidade.<sup>2</sup>

#### **4. Farmacocinética - Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (ADME)**

A *G. biloba*. é uma das plantas mais estudada e melhor documentada ao longo do tempo. No entanto, apesar dos inúmeros estudos realizados sobre a sua farmacocinética, não podemos extrapolar os resultados obtidos *in vitro* para o uso humano, pois estamos perante um extrato com uma elevada quantidade de constituintes. Abordando os estudos realizados sobre a farmacocinética desta planta, estes dividem-se em dois grupos de componentes ativos: flavonóides e lactonas terpénicas.<sup>19</sup>

Os ginkgólidos e o BLB são compostos característicos desta planta. Após administração oral, os GKA, GKB e BLB foram detetados intactos tanto no plasma humano como em animais, ao contrário do GKC, indicando que este último sofre metilação pelas metiltransferases presentes no intestino.<sup>19</sup> Tendo em conta a sua absorção, esta é conseguida no intestino delgado e quanto à sua eliminação, uma grande percentagem da dose administrada dos três primeiros compostos sofre excreção na urina na forma inalterada.<sup>30</sup> Estas duas razões remetem para a teoria de que os compostos GKA, GKB e BLB, não sofrem metabolização no organismo.<sup>19</sup> Também foi provado que as lactonas terpénicas, com exceção de GKC, conseguem atravessar a BHE, apesar destes resultados terem sido obtidos utilizando doses elevadas de extrato.<sup>30</sup>

Analisado um ensaio de dissolução de correlação *in vitro* - *in vivo*, foi observado uma redução substancial na percentagem de dissolução do BLB quando submetido a um pH neutro. Assim, este estudo sugeria que o BLB não seria estável aquando da sua passagem do estômago para o intestino delgado, onde há um aumento de pH. No entanto, como o aumento de pH se dá de forma gradual ao longo do trato gastrointestinal, esta degradação de BLB pode não ser aplicada a uma situação *in vivo*. Esta teoria é também fundamentada por uma maior

constante de absorção obtida, sugerindo que este processo se sobrepõe ao de degradação na parte superior do intestino.<sup>31</sup>

Os flavonóides, porém, são compostos encontrados amplamente na dieta e em grande parte das plantas, sob a forma de geninas e glicosídeos de flavonóides, pelo que a sua farmacocinética pode ser alterada pela ingestão diária de outros produtos.<sup>30</sup> Após administração oral, a biodisponibilidade dos flavonóides é bastante baixa, em consequência de uma absorção baixa e uma excreção elevada. Os heterósidos de flavonóides não são diretamente absorvidos no intestino, ao contrário das geninas. Os que alcançam o colón sem serem absorvidos podem sofrer aqui biotransformação causada pelas enzimas presentes e serem absorvidos de seguida.<sup>17</sup> Posteriormente, no fígado, sofrem reações de conjugação caracterizadas por reações de glucuronidação, sulfatação e metilação dos grupos hidroxilo. Esta hipótese de metabolização é confirmada pela deteção de metabolitos na urina, após quatro horas de ingestão oral de extrato. Assim como as lactonas terpénicas, também alguns metabolitos de flavonóides poderão conseguir atravessar a BHE.<sup>30</sup>

Olhando para o extrato EGb761<sup>®</sup> como um todo, é possível caracterizá-lo quantitativamente relativamente aos parâmetros de ADME. A absorção do extrato é provável que ocorra no trato gastrointestinal superior, pois foi atingido o seu pico de concentração após 1h,30m, sendo que é estimado que a absorção ocorra na ordem dos 60% e possui um tempo de semivida de, aproximadamente, 4h,30m. Quanto à sua eliminação, esta é caracterizada por ocorrer na ordem dos 21% através da urina enquanto que, pelas fezes, ocorre na ordem dos 29%.<sup>25,32</sup>

## 5. Atividades Biológicas

A *G. biloba* tem sido usada na MTC ao longo de milhares de anos contra patologias como asma e bronquite.<sup>33</sup>

Os flavonóides e as lactonas terpénicas são os compostos ativos maioritariamente responsáveis pelas atividades biológicas desta planta.<sup>6</sup> Estudos farmacológicos recentes revelaram para a *G. biloba* diversas atividades biológicas, sumariamente representadas na Figura 4. Delas fazem parte a atividade anti-inflamatória<sup>6,11,34,35</sup>, antioxidante<sup>2,11,17,34,35</sup>, proteção neuronal<sup>2,11,17,34,35</sup>, antiagregação plaquetária<sup>2,35,36</sup>, efeitos hipolipemiantes<sup>35</sup>, anticancerígenos<sup>6,17,35</sup>, propriedades antirradiação<sup>34,35</sup>, entre outras.

A atividade anti-inflamatória promove uma regulação negativa de citocinas inflamatórias sendo os ginkgólidos e os flavonóides os componentes responsáveis por esta atividade. Esta

atividade é inerente à inibição da cicloxigenase e lipoxigenase, potenciada pela atividade antiagregante.<sup>11,35</sup> Os mesmos componentes são também responsáveis pela atividade antioxidante, atuando como agentes quelantes de espécies reativas de oxigênio (ROS), como óxido nítrico, aniões superóxido e peróxido de hidrogênio. Também é responsável por aumentar a atividade da SOD e da glutathiona peroxidase.<sup>17,35</sup>

Quanto à inibição do fator de ativação plaquetária (PAF), esta provoca uma ação de antiagregação, promovida pelos ginkgólidos, com destaque no GKB, aumentando assim o fluxo sanguíneo.<sup>2,6,11</sup> Nos efeitos hipolipemiantes, foi demonstrado uma redução na acumulação de colesterol nos tecidos periféricos, um menor dano nas células endoteliais vasculares e diminuição na ocorrência de aterosclerose. No que toca à propriedade de antirradiação esta foi considerada devido à resistência que a planta apresentou aquando da exposição à radiação do ataque atômico em Hiroshima. Também a administração de EGB a sobreviventes do ataque de Chernobyl demonstrou a redução da quebra de cromossomas causada pelo acidente nuclear.<sup>35</sup>

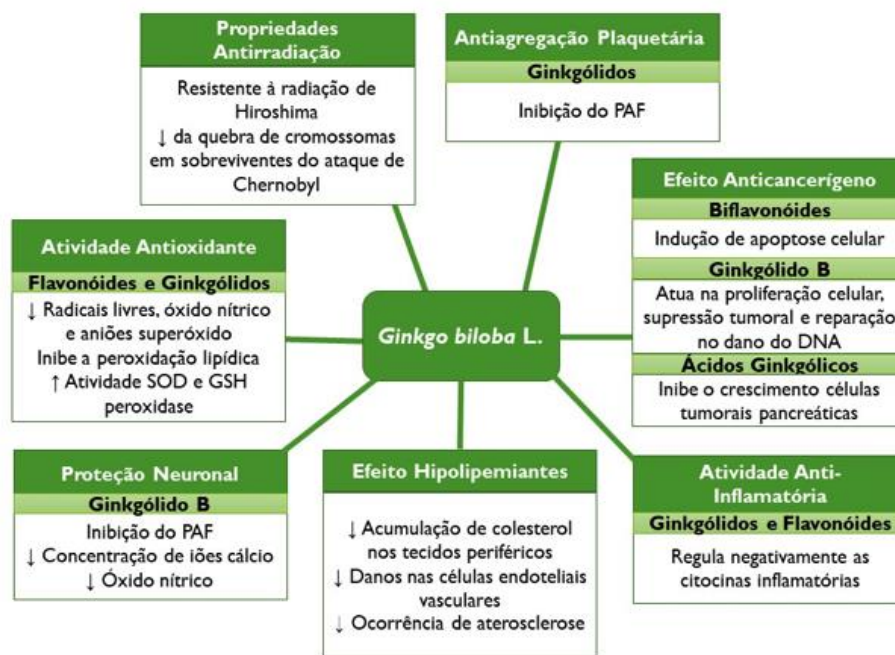


Figura 4 – Bioatividade da *Ginkgo biloba L.* (Adaptado de <sup>35</sup>)

O composto GKB, os AGs e os biflavonóides demonstram atividade anticancerígena, sendo que os dois últimos são eliminados dos extratos padronizados devido às suas propriedades toxicológicas.<sup>6,19,35</sup>

Como anteriormente referido, o EGb 761<sup>®</sup> tem como indicação o aumento da função cognitiva em patologias associadas à idade e à melhoria da qualidade de vida em doentes com demência ligeira a moderada. Dentro desta indicação, como neuroprotector, encontra-se a sua potencialidade para atenuar os sintomas decorrentes da Doença de Alzheimer. Os flavonóides e as lactonas terpénicas são os responsáveis pelas atividades antioxidante, anti-inflamatória, anti-apoptótica e de proteção da função mitocondrial que desempenham uma função importante nesta patologia.<sup>6,14,37</sup>

## 6. Aspetos Toxicológicos

Apesar do aumento do uso das folhas e das sementes de *G. biloba* como suplementos e/ou agentes medicinais, há escassez de informações sobre sua toxicidade. Para além disso, o extrato bruto de EGb, não acabado ou não padronizado, é usado na produção de produtos que são vendidos como suplementos dietéticos. A composição variável e a complexidade destes extratos torna difícil obter avaliações toxicológicas consistentes com um potencial risco de uso.<sup>38</sup>

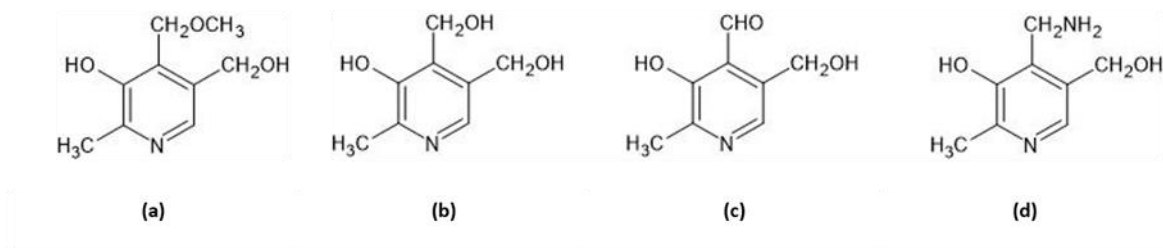
No entanto, as evidências continuam a crescer sobre os potenciais riscos para a saúde humana associados à *G. biloba* e aos seus constituintes. É o caso dos biflavonóides que possuem propriedades farmacológicas mas os seus efeitos toxicológicos permanecem amplamente desconhecidos.<sup>39</sup>

Recentemente, o EGb foi classificado pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)* como sendo um possível carcinogénico em humanos, pertencendo, por isso, ao Grupo 2B da classificação.<sup>32</sup> Alguns aspetos toxicológicos serão em seguida abordados.

### 6.1. Ginkgotoxina

A concentração máxima de MPN no endosperma da semente é atingida no início do mês de agosto<sup>4</sup> com o valor de 105 µg/g de semente<sup>18</sup>. Deste modo, a Farmacopeia Chinesa considera que o consumo diário destas sementes não deve exceder os 10 g.<sup>16</sup> A ingestão deste composto, em excesso ou por um longo período de tempo, pode causar efeitos adversos prejudiciais como convulsões tónico-clónicas, vômitos e perda de consciência, especialmente em crianças.<sup>15</sup>

A toxicidade de MPN ocorre devido à semelhança estrutural desta com a vitamina B6 (Fig. 5), interferindo assim na biossíntese, no metabolismo e na função desta última, considerada como uma anti vitamina B6.<sup>40</sup>



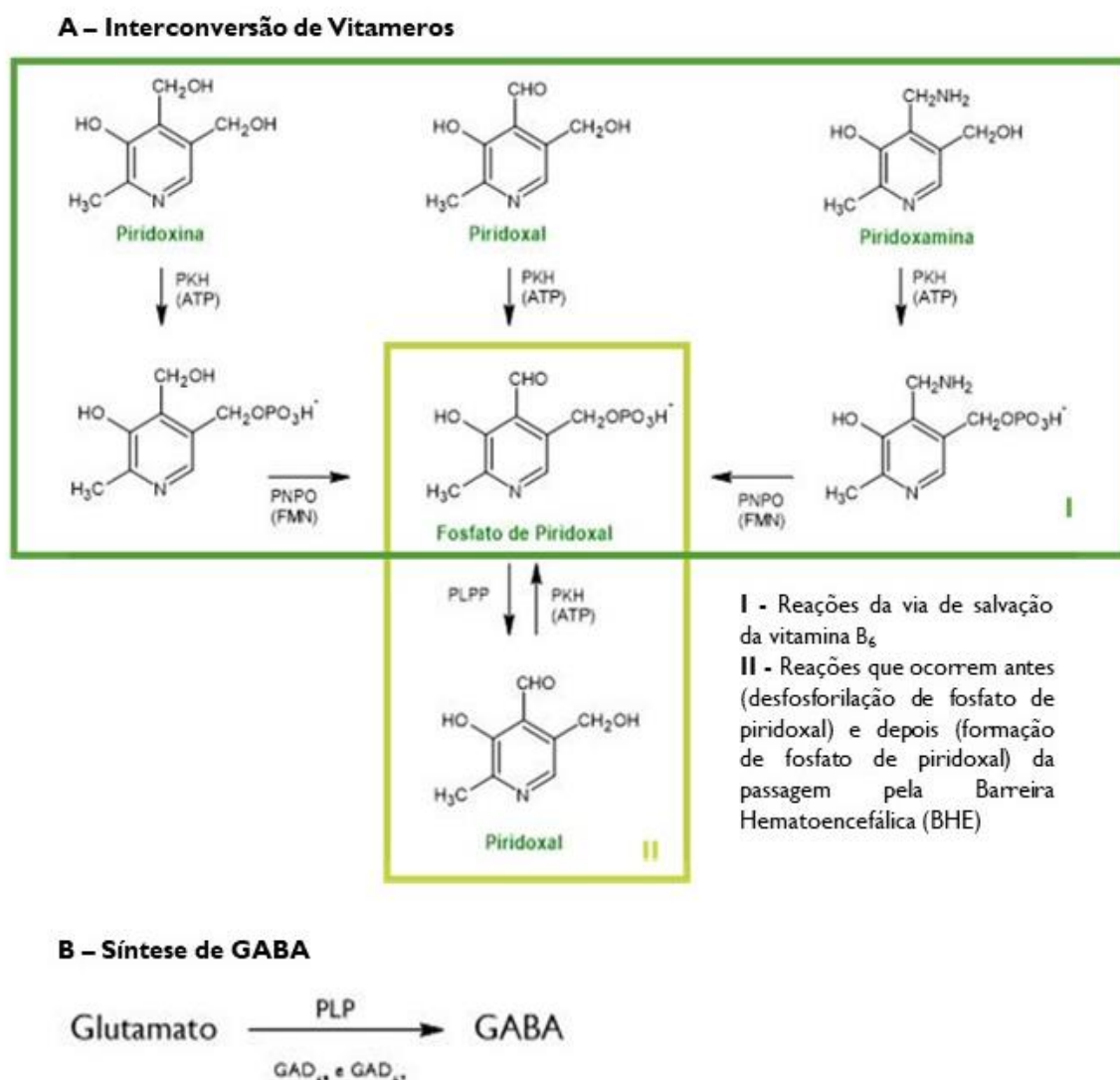
**Figura 5** – Estruturas Químicas da ginkgotoxina e vitameros da vitamina B6: (a) ginkgotoxina; (b) piridoxina; (c) piridoxal; (d) piridoxamina. (Adaptado de <sup>40</sup>)

A vitamina B6 contém como vitameros o piridoxal (PL), a piridoxamina (PM) e a piridoxina (PN) que são convertidos no organismo nos seus respectivos fosfatos, tornando-se em formas metabolicamente ativas da vitamina. (Fig. 6A I) Estas formas ativas atuam como coenzimas em várias reações enzimáticas incluindo o metabolismo dos aminoácidos e reações que envolvem a síntese de neurotransmissores (i.e., dopamina, serotonina, norefedrina e GABA). Assim, a síntese de GABA ocorre aquando da descarboxilação do glutamato, pelo glutamato descarboxilase que contem duas isoformas - GAD<sub>65</sub> e GAD<sub>67</sub> - que requerem como cofator o fosfato de piridoxal (PLP). (Fig. 6B) Esta reação é de extrema importância de modo a manter o equilíbrio entre o GABA, neurotransmissor inibitório, e o glutamato, neurotransmissor excitatório, e assim, evitar a ocorrência de crises epiléticas.<sup>41</sup>

PL, PM e PN vão ser absorvidos no intestino onde são fosforilados nas suas formas ativas, ficando disponíveis na corrente sanguínea. Para conseguirem atravessar a BHE têm de sofrer desfosforilação pela piridoxal fosfatase (PLPP) e voltar à sua forma inicial. Mediante ação das cinases presentes no cérebro, vão ser novamente fosforilados em PLP, de modo a participarem na formação de GABA (Fig. 6A II).<sup>40</sup>

A MPN apresenta uma maior afinidade para a cinase piridoxal (PKH) envolvida no metabolismo dos vitameros da vitamina B<sub>6</sub> quando comparada com os mesmos. Isto acontece devido à MPN possuir um valor menor de K<sub>m</sub>, ou seja, é necessária uma menor quantidade de substrato para alcançar metade da velocidade máxima da reação. Por esta razão, quando a MPN é ingerida vai ser preferencialmente fosforilada em deterioramento de PM, PN e PL. Isto resulta na diminuição da formação de PLP, que inevitavelmente, vai ficar menos disponível para ser utilizado como cofator na reação de formação de GABA. Assim, vai haver um aumento da quantidade de glutamato e uma diminuição de GABA que, conseqüentemente, vai levar a um desequilíbrio nestes neurotransmissores e ao aparecimento dos efeitos adversos inicialmente expostos.<sup>41</sup>

Apesar da MPN também ser encontrada nas folhas do *G. biloba*, estas contêm apenas pequenas quantidades deste composto, não sendo expectável que provoquem efeitos nefastos.<sup>14</sup>



**Figura 6** – Reações do metabolismo da vitamina B<sub>6</sub> no organismo, potencialmente afetadas pela ginkgotoxina. Reação 6A I – Reações da via de salvação da vitamina B<sub>6</sub>. Reação 6A II – Reações que ocorrem antes e depois da passagem pela BHE. Reação 6B – Síntese de GABA. PKH – Cinase piridoxal; ATP – Trifosfato de Adenosina; PNPO – Oxidase de fosfato de Piridoxal/Piridoxamina; PLPP – Piridoxal Fosfatase; FMN – Mononucleótido de Flavina. (Adaptado de 41)

Porém, existem inúmeros relatos de intoxicação por este composto, aquando da ingestão de sementes de *G. biloba*, consumidas tradicionalmente na China e no Japão. São vários os casos relatados como o de uma jovem japonesa de 2 anos de idade que, após a ingestão de cinquenta a sessenta sementes assadas, apresentou sintomas como diarreia, vômitos e irritabilidade, apresentando uma concentração de MPN no plasma de 360 ng/mL. Num outro caso, um japonês de 2 anos, após ingestão de cinquenta sementes, apresentou vômitos e convulsões, com concentração plasmática entre 37-157 ng/mL de MPN. De notar que a concentração de MPN está habitualmente abaixo de 15 ng/mL e, uma forma de diminuir esta

toxicidade, induzida pelas sementes, é a administração de vitamina B<sub>6</sub> para compensar a deficiência de GABA induzida por esta toxina.<sup>42</sup>

## **6.2. Toxicidade Hepática e Renal**

### **6.2.1. Ácidos Gíngolicos**

Os AGs são definidos como derivados do ácido salicílico com uma extensa atividade farmacológica e toxicológica, encontrando-se principalmente nas folhas, frutos e tegumentos de *Ginkgoaceae*. Na verdade, alguns efeitos terapeuticamente desejados dos AGs foram relatados (i.e. antitumorais e antivirais). No entanto, também existem fortes indícios como citotóxico, como mutagénico e neurotóxico bem como aptos para provocar dermatites de contato alérgica.<sup>17,43,44,45</sup>

Dois estudos realizados no monómero C15:1 são sugestivos de um quadro de toxicidade associada. No primeiro estudo, realizado numa linha celular renal canina Madin-Darby, observou-se um efeito citotóxico dependente da dose e do tempo resultando numa diminuição do potencial transmembranar mitocondrial. Detetou-se também um maior número de células em fases G<sub>1</sub> e G<sub>2</sub> do ciclo mitótico e um decréscimo na sua fase S, o que indica que AG pode influenciar a síntese do ADN.<sup>46</sup> No segundo estudo, realizado em murganhos, foram observados valores bastante aumentados de ALT e AST séricas, o que indica a ocorrência de danos nos hepatócitos. Os níveis de GSH encontravam-se diminuídos como resultado do consumo excessivo por parte do organismo para compensar o *stress* oxidativo causado pelos AG. Foi também observado um aumento na formação de AMP a partir de ATP, culminando num aumento da razão AMP/ATP e desequilíbrio nesta reação. De modo a restabelecer este desequilíbrio, ocorreu um aumento da AMPK, com um aumento de NAD<sup>+</sup>, devido à ativação da via de sinalização de SIRT1.<sup>47</sup>

Quanto à toxicidade associada ao monómero C17:1, esta foi estudada em culturas de células de hepatocarcinoma humano HepG2 e células hepáticas isoladas de rato Sprague-Dawley. De forma a perceber quais as CYP envolvidas na metabolização deste monómero, foram utilizados inibidores conhecidos de cada isoforma em microssomas hepáticos. Como resultado,  $\alpha$ -naftoflavona e cetoconazol inibem a atividade enzimática em cerca de 40% e 60% quando usadas em concentrações de 40  $\mu$ mol/L e 100  $\mu$ mol/L, respetivamente. Uma vez que estes fármacos são conhecidos como inibidores das CYP1A1/2 e CYP3A2, o AG (C17:1) sofre metabolização por parte destas enzimas. Para confirmar este resultado, foram utilizados microssomas hepáticos humanos com os mesmos inibidores, demonstrando resultados

concordantes nas CYP1A2 e CYP3A4. Posteriormente, foi estudada a citotoxicidade associada a AG (C17:1) expondo as células a concentrações entre 0 até 80 µmol/L, durante 4, 12 e 24h, onde foi obtida uma diminuição da viabilidade celular tempo e dose dependente. O efeito da rifampicina (indutor da CYP2C9 e CYP3A4) e da β-naftoflavona (indutor da CYP1A2), foi também estudado em hepatócitos de rato e na linha celular HepG2, verificando-se que a viabilidade da célula foi pronunciadamente inibida pela utilização de indutores o que demonstra que os metabolitos têm uma toxicidade superior ao AG (C17:1).<sup>48</sup>

### 6.2.2. Biflavonóides

As evidências continuam a crescer sobre os potenciais riscos para a saúde associados à *G. biloba* e seus constituintes. Os biflavonóides são uma subclasse da família dos flavonóides com propriedades farmacológicas, mas, os potenciais efeitos toxicológicos destes constituintes permanecem em grande parte desconhecidos.<sup>39</sup>

Yun-Ying, L. e seus colaboradores<sup>39</sup> usaram modelos *in vitro* e *in vivo* para analisar o potencial toxicológico de cinco tipos de biflavonóides (amentoflavona, sciadopitina, ginkgetina, isoginkgetina e bilobetina) existentes na *G. biloba*.

Para a linha celular tubular proximal humana HK-2, foi demonstrado que existia um aumento de alterações celulares correspondente a uma atividade dose-dependente. Quando administradas a amentoflavona e a sciadopitina, ocorreu uma diminuição da viabilidade celular e aquando da utilização de ginkgetina e isoginkgetina ocorreu uma inibição da proliferação celular. No estudo com a linha celular hepática humana L-02, e apenas para a concentração máxima usada (100 µg/mL) de amentoflavona, ginkgetina, isoginkgetina e bilobetina verificou-se uma inibição da proliferação celular de forma significativa. Estes resultados sugerem que os biflavonóides induzem maior toxicidade nas células renais do que nas células hepáticas.<sup>39</sup>

Nos estudos *in vivo* foram avaliados os biomarcadores de lesão, tanto hepática como renal. Na atividade hepática foram avaliados os biomarcadores ALT, AST e ALP, encontrando-se este último significativamente aumentado na presença de todos os bioflavonóides. No estudo da toxicidade renal foram medidos a creatinina e o azoto ureico sérico, estando ambos significativamente aumentados com a administração de ginkgetina e sciadopitina. Estudos histopatológicos demonstraram também alterações nestes tecidos. Assim, este trabalho sugere que os biflavonóides podem causar hepatotoxicidade e lesão renal aguda.<sup>39</sup>



### 6.3. Toxicidade Fetal e Materna

Para o estudo da toxicidade no embrião, foram realizados, na sua maioria, estudos *in vivo*.<sup>49</sup>

Num primeiro estudo, realizado em fêmeas grávidas de murganhos CD-1, não foram verificadas alterações estatisticamente significativas no comportamento, morte materna e aumento de peso da fêmea e do feto. Apesar de terem sido encontradas algumas malformações no decorrer do estudo, nenhuma delas estava diretamente relacionada com a administração do extrato.<sup>49</sup>

Ronghua, L. e seus colaboradores<sup>42</sup> observaram que não ocorreu nenhum tipo de toxicidade nem para a mãe nem para o feto aquando da administração do extrato EGb do primeiro ao oitavo dia de gestação. Porém, quando administrado do oitavo ao vigésimo dia, houve uma diminuição do peso fetal, indicando um atraso no seu crescimento.

Ainda num outro ensaio, foi estudada a influência de um composto sintético de GKB em coelhos e ratos não se observando alterações na perda de pêlo, anorexia, diarreia e abortos em fêmeas grávidas de ratos Sprague-Dawley. No entanto, quando administrada a dose mais elevada (100 mg/Kg/dia) foi observado uma diminuição no consumo de alimentos por parte da mãe, e conseqüentemente, uma diminuição no seu peso corporal. Em coelhas brancas New Zealand grávidas, para a dose mais elevada (60 mg/Kg/dia), observou-se uma diminuição do peso fetal e da placenta, assim como do consumo de alimentos e do peso corporal da mãe. Assim, concluiu-se que existia uma influência negativa de GKB, dependente da dose, tanto na mãe como no feto.<sup>50</sup>

Como *G. biloba* é um conhecido desregulador endócrino, foi estudado o seu potencial para causar anomalias no sistema reprodutor masculino em ratos Wistar. Para este fim, foram utilizados os ratos nascidos de fêmeas grávidas expostos a EGb. Parâmetros como o peso dos órgãos, a concentração do esperma, a concentração de testosterona, a morfologia da glândula e os tecidos testiculares e epididimais não sofreram alterações. Porém, ocorreu um aumento na quantidade de espermatozoides anómalos, sendo a cauda fragmentada e a cabeça amorfa as anomalias mais comumente encontradas.<sup>51</sup>

Apesar da generalidade dos estudos em animais não demonstrarem efeitos prejudiciais na reprodução, os dados sobre a influência de EGb em mulheres grávidas são muito limitados. Por esta razão, não é recomendada a utilização destes produtos durante a gravidez. Outra razão para que não seja indicado durante a gravidez deve-se ao facto de EGb conter GKB, responsável principalmente pela inibição da agregação plaquetária e, conseqüentemente provocar hemorragias mais facilmente.<sup>26</sup>

#### **6.4. Ototoxicidade**

De modo a avaliar a possível toxicidade para o ouvido, foi utilizado o peixe-zebra que contém células ciliadas do ouvido interno semelhantes às dos mamíferos, respondendo de forma idêntica às substâncias capazes de provocar ototoxicidade. Neste estudo, foram administrados os flavonóides quercetina, isorramnetina e campferol que demonstraram provocar ototoxicidade e morte celular em cerca de 30% das células.<sup>52</sup>

Estes flavonóides foram também comparados com ototoxinas bem estudadas, como é o caso dos aminoglicosídeos. A exposição das células a aminoglicosídeos está também associada a um aumento de ROS. Os antioxidantes, através da neutralização de ROS, diminuem o dano celular causado. Assim, foi estudado a utilização de D-metionina e N-acetilcisteína, dois precursores antioxidantes de GSH, aquando da utilização de flavonóides, tendo-se observado que estes diminuam o dano celular. Deste modo, é de prever que os flavonóides sejam também responsáveis pelo aumento da produção de ROS.<sup>52</sup>

Apesar destes resultados demonstrarem ototoxicidade produzida por flavonóides, a ototoxicidade em humanos continua a ser uma questão pouco desenvolvida, não existindo certeza de como estas substâncias podem afetar o ouvido humano.<sup>52</sup>

#### **6.5. Toxicidade nas glândulas tiroideas, fígado e nariz**

A toxicidade de um EGb na tiroide, fígado e nariz foi estudada com o uso de murganhos B6C3F1/N e ratos F344/N. Zhang e seus colaboradores<sup>53</sup>, durante o ensaio, observaram a ocorrência de hiperplasia e atrofia de células epiteliais nasais em machos e fêmeas, hipertrofia e hiperplasia nas células hepáticas e hipertrofia nas glândulas tiroideas.

A possível ocorrência de carcinogenicidade no nariz não foi clara neste estudo, tendo sido encontrados apenas tumores benignos no epitélio respiratório em duas fêmeas. O mecanismo destas lesões não é conhecido, mas acredita-se que inclua indução enzimática de CYP existentes no epitélio olfativo e/ou refluxo esofágico.<sup>53</sup>

Foi observado um aumento significativo de hormona estimulante da tiroide (TSH) sérica, o que sugere a existência de uma indução de UGT envolvida no metabolismo das hormonas tiroideas – T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>. Isto vai ao encontro dos resultados obtidos aquando da ocorrência de lesões hepáticas, onde existiu alterações na expressão genética de enzimas metabolizadoras hepáticas. No entanto, este resultado não é compatível com o que acontece na realidade em humanos. Os ratos possuem uma UGT mais suscetível a indução do que o que é encontrado em UGT humana e, por esta razão, apenas doses bastantes elevadas seriam capazes de inibirem

esta enzima. Deste modo, o risco para a segurança humana não pode ser avaliado de forma conclusiva.<sup>53</sup>

## 6.6. Genotoxicidade

De modo a avaliar a capacidade de EGb em induzir genotoxicidade, foram tidos em consideração estudos realizados *in vitro*, onde os resultados obtidos não foram inteiramente concordantes.<sup>54</sup>

Num dos estudos, o EGb utilizado conseguiu diminuir a viabilidade de ambas as linhas celulares hepáticas HepG2 e THLE-2. No entanto, não foi observado a ocorrência de fragmentação de ADN nas duas linhas celulares. Também este extrato foi comparado com um controlo positivo, aflatoxina B1, conhecida por induzir mutagenicidade e genotoxicidade. Para isso, foi avaliada a atividade nas caspases 3 e 7, que têm um importante papel na apoptose celular, verificando-se que o EGb diminuiu as atividades de ambas, enquanto que a aflatoxina B1 demonstrou um aumento significativo. Assim, neste estudo não foi detetada atividade genotóxica.<sup>54</sup>

Num outro estudo, onde foi utilizada uma linha celular HepG2, EGb demonstrou ser eficiente na indução de danos no ADN ao inibir a atividade da topoisomerase II, aumentando assim a incidência de tumores hepáticos. Quanto à ocorrência de alterações no ciclo celular, esta foi evidenciada pela expressão aumentada da fosforilação de Chk1 e Chk2. Comparando os componentes presentes em EGb, os flavonóides - quercetina, campferol, isorramnetina - demonstraram efeito inibitório na topoisomerase II.<sup>55</sup>

Em estudos com bactérias, *Salmonella typhimurium* TA98 e TA100 e *Escherichia coli* Wp2 *uvrA/pKM101*, foi observado a substituição de pares de bases, originando mutações no ADN.<sup>42</sup>

## 7. Interações Farmacológicas

A principal indicação terapêutica desta planta está direcionada para a melhoria da função cognitiva que surge com o envelhecimento. Aliado a este fator, existe o aparecimento de algumas patologias crónicas e a toma de medicação associada. Deste modo, é importante o estudo detalhado sobre as interações farmacológicas que possam ocorrer (Tabela 2).<sup>56</sup>

Assim sendo, é importante ter em conta as interações farmacocinéticas que podem ocorrer ao nível da CYP, uma ampla família de isoenzimas responsáveis pela transformação/metabolização de compostos endógenos e exógenos. Nestas interações,

geralmente, uma substância ativa vai modificar alguma etapa da ADME de outro fármaco, e conseqüentemente, induzir toxicidade ou reduzir o seu efeito terapêutico.<sup>57</sup>

Nos testes realizados *in vitro* e *in vivo*, em ratos e murganhos, é demonstrada a inibição e a indução exercida pelos diferentes EGb usados e seus constituintes ao nível da CYP.<sup>30</sup> No entanto, em estudos efetuados em humanos, o mesmo não se observou. Apesar de existirem estudos contraditórios, na generalidade verifica-se a inexistência de um efeito clinicamente relevante na maioria das CYP, e, por isso, não é provável a existência de interações farmacológicas a este nível.<sup>56</sup>

Na Tabela 2 do presente documento, está representado o efeito do extrato EGb 761<sup>®</sup> na atividade da CYP em que foram utilizados cinco fármacos de modo a que cada um deles fosse representativo da metabolização por parte de uma isoenzima. Analisando os resultados obtidos, seria de esperar uma possível interação nas CYP2C19 e 2D6, devido ao aumento da metabolização por parte das enzimas envolvidas.<sup>56</sup> De modo a confirmar ou refutar esta hipótese, foi feita uma revisão bibliográfica incidente nestas CYP. Na CYP2C19, utilizando como substrato diazepam e voriconazol, foi observado que nenhum destes sofria alterações nos seus parâmetros farmacocinéticos, refutando a hipótese de uma possível interação. O mesmo aconteceu com a CYP2D6, utilizando, neste caso, como substrato, a debrisoquina, em que não existiu alteração dos parâmetros farmacocinéticos.<sup>30</sup>

Assim, é possível concluir que, respeitando as indicações e a posologia recomendada para o extrato EGb 761<sup>®</sup>, o risco de interações farmacocinéticas está substancialmente diminuído. No entanto, estas não podem ser excluídas de todo devido à existência de fatores como a utilização de diferentes EGb, existência de impurezas e compostos tóxicos e a toma de doses não recomendadas.<sup>30</sup>

Os diuréticos tiazídicos podem ser também eles influenciados pela administração concomitante de *G. biloba*. Apesar do mecanismo de interação ser desconhecido, ocorre um aumento da pressão arterial aquando do uso de ambos os fármacos.<sup>58</sup>

A varfarina é um anticoagulante oral, isto é, um antagonista da vitamina K, uma vitamina fundamental para a biossíntese dos fatores envolvidos na coagulação.<sup>59</sup> Apresenta um índice terapêutico estreito, influenciado pelas características dos pacientes, comorbilidades a eles associadas e o uso de medicação concomitante. Assim, a administração deste anticoagulante em simultâneo com plantas medicinais pode facilmente resultar no aparecimento de efeitos adversos, como o risco acrescido de hemorragias que, conseqüentemente, pode culminar num aumento de morbidade e mortalidade do doente.<sup>36</sup>

Este anticoagulante é uma mistura racêmica de dois enantiômeros, (S) e (R), os quais são metabolizados no fígado pelas enzimas CYP de forma distinta e, posteriormente, excretados na urina e fezes.<sup>36</sup> O enantiômero (S) é metabolizado pela enzima CYP2C9 em (S)-7-hidroxicoumatina e apresenta uma atividade anticoagulante superior ao enantiômero (R) é metabolizado pela enzima CYP1A2.<sup>60</sup> Num estudo realizado utilizando 240 mg/dia de Egb 761<sup>®</sup> e 25 mg de mistura racêmica de varfarina em 12 voluntários, não foram verificadas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o que demonstra não ser provável ocorrer uma interação farmacocinética entre este anticoagulante e o extrato ao nível da CYP.<sup>30</sup> Também, num outro estudo, esta hipótese é validada pela inexistência de alterações na excreção urinária de (S)-7-hidroxicoumatina aquando da toma do extrato.<sup>60</sup>

Porém, como a *G. biloba* promove a inibição do PAF e, conseqüentemente, da agregação plaquetária, é possível que o efeito da varfarina se encontre potenciado, aumentando o risco de hemorragia.<sup>36</sup> Também os AINEs, como a aspirina e o ibuprofeno, têm potencial para interagir com fitoterapêuticos com atividade na inibição da agregação plaquetária. A aspirina tem a capacidade de reduzir a síntese de tromboxano e prostaglandinas e, assim, diminuir também esta agregação plaquetária, com uma potenciação do efeito antiagregante e do aparecimento de hemorragias.<sup>61,62</sup>

Quanto à utilização de antiepiléticos, como a carbamazepina e o ácido valproico<sup>63</sup>, pode ocorrer a diminuição da eficácia destes e culminar no aparecimento de crises epiléticas. Alguns Egb podem conter alguma quantidade de MPN, e, deste modo, diminuir a formação de GABA, acentuando assim a situação do doente. Foram reportados dois casos de convulsões em idosos que possuíam um quadro de crises epiléticas bem controladas até ao momento.<sup>40</sup>

**Tabela 2** - Exemplos de interações farmacológicas entre *Ginkgo biloba* e diferentes fármacos.

Fármaco	Efeito	Resultado	Ref.
<b>Cafeína</b> (substrato CYP 1A2)	Sem alterações	Sem influência na CYP 1A2	19; 56
<b>Tolbutamida</b> (substrato CYP 2C9)	Sem alterações	Sem influência na CYP 2C9	19; 56
<b>Omeprazol</b> (substrato CYP 2C19)	↓ Concentração de omeprazol e ↑ 5-hidroxiomeprazol	Possível indução da CYP 2C19	19; 56; 58
<b>Dextrometorfano</b> (substrato CYP 2D16)	↓ Concentração de dextrometorfano e ↑ dextrofano	Possível indução da CYP 2D6	19; 56
<b>Midazolam</b> (substrato CYP 3A4)	Sem alterações	Sem influência na CYP 3A4	19; 56
<b>Diuréticos</b> <b>Tiazídicos</b>	↑ Pressão sanguínea	Altera a ação do fármaco	58; 63
<b>Varfarina</b>	↑ Fluidez do sangue	Episódios Hemorrágicos	58; 36; 60
<b>Aspirina</b>			61; 62
<b>Ibuprofeno</b>			58
<b>Carbamazepina</b> <b>Ácido Valproico</b>	↓ Eficácia da terapêutica		40; 41; 63

## 8. Papel do Farmacêutico

É necessário começar por perceber a diferença que ocorre entre medicamento e suplemento alimentar. Um medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” Estes encontram-se sobre a alçada da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, I.P (INFARMED), sendo este responsável por garantir a qualidade, eficácia e segurança destes mesmos produtos. Quanto aos suplementos alimentares, estes são considerados por serem “géneros alimentícios que se destinem a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico (...)”, sendo que a responsabilidade por estes pertence à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE).<sup>64</sup>

Podemos então encontrar produtos à base de *G. biloba* comercializados tanto na forma de medicamentos como de suplementos alimentares. Comparando ambas as formas de comercialização, os suplementos alimentares não são tão rigorosos quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança inerentes aos medicamentos. Por essa razão, há um largo número de preparações à base desta planta que são vendidos como suplementos alimentares.<sup>32</sup> Aliado a isto, estes suplementos são comercializados em parafarmácias e em grandes superfícies, minimizando assim o papel do farmacêutico no que toca ao seu aconselhamento.<sup>65</sup> É de extrema importância o farmacêutico aconselhar a cedência deste tipo de produtos fitoterapêuticos que são compostos por uma elevada quantidade de compostos ativos, sendo vendidos e utilizados como um todo.<sup>1</sup> Com isto, a automedicação com produtos à base de plantas é um problema pois os utentes não estão cientes das interações e contraindicações que eles podem ter.<sup>3</sup>

Sendo a principal indicação de EGb direcionada a pessoas com mais idade e polimedicadas, é necessário que o farmacêutico consiga perceber a medicação concomitante que o doente possa estar a tomar. Apesar da maioria dos estudos não demonstrarem interações farmacológicas, isto acontece para as doses diárias que estão recomendadas, o que pode não ir de encontro às realmente consumidas. Deste modo, é também importante perceber e ajudar

no que toca à posologia indicada para cada doente, outro ponto em que o farmacêutico também pode ser uma mais-valia.<sup>3</sup>

O farmacêutico pode e deve desempenhar um papel fundamental no que toca ao aconselhamento de produtos fitoterapêuticos.<sup>3</sup> Para além de ser um conhecedor exímio do medicamento, está também amplamente instruído no que toca aos suplementos alimentares que se encontram disponíveis no mercado. Assim sendo, este profissional de saúde é dotado do conhecimento para indicar um suplemento adequado às necessidades e queixas do utente, escolher um suplemento com o menor número de constituintes, possuir uma opinião crítica sobre todos os medicamentos que o utente se encontre a fazer e ensinar o modo certo de tomar o medicamento assim como a dose recomendada para o problema em questão.<sup>66</sup>

## 9. Conclusão

Ao longo dos anos, a fitoterapia tem sido amplamente procurada pela população para o tratamento e prevenção de diversas patologias. Atualmente, com os efeitos secundários que os medicamentos convencionais apresentam, a população procura cada vez mais os produtos à base de plantas de modo a tentar ultrapassar a ocorrência de situações nefastas ao organismo. No entanto, essas situações também podem ocorrer aquando da utilização dos compostos obtidos a partir de fontes naturais.

Sendo a *Ginkgo biloba* uma das plantas mais utilizada a nível mundial no que toca à fitoterapia, é necessário não só aumentar o conhecimento quanto às indicações terapêuticas que ela detém, mas também à toxicidade que pode provocar. Este último conceito ganha ainda uma maior importância, pois os produtos à base desta planta estão maioritariamente direcionados para pessoas com mais idade, e conseqüentemente, com mais patologias e medicação concomitante.

De modo a compreender melhor a existência de toxicidade associada ao consumo de *Ginkgo biloba*, foi realizada esta pesquisa bibliográfica assente nos estudos direcionados para os vários tipos de toxicidade existentes. Constatou-se que existem inúmeros estudos que são inconclusivos acerca deste conceito, e como tal, não dão uma resposta absoluta sobre a toxicidade que EGb pode causar em humanos.

Começando por abordar os compostos considerados tóxicos existentes na planta, destaca-se a ginkgotoxina e os ácidos ginkgólicos. A ginkgotoxina não é provável que esteja presente no EGb, sendo um componente que causa uma maior preocupação na Ásia onde as sementes de *Ginkgo biloba* são consumidas na alimentação. Os ácidos ginkgólicos, porém, estão

estipulados para não ultrapassar um limite de 5 ppm nos extratos europeus, sendo que um maior problema passa pela utilização de extratos pouco regulamentados e, por isso, com quantidades superiores às estipuladas.

Quanto aos tipos de toxicidade propriamente ditos, a generalidade dos estudos não demonstrou resultados inteiramente concordantes. As diferenças entre sistemas *in vivo* e *in vitro* e o organismo humano, a utilização de doses elevadas e a utilização de diferentes extratos são fatores que contribuem para esta incoerência. Assim, não se pode extrapolar as conclusões para a realidade em humanos.

As interações farmacológicas por indução ou inibição das CYP, estas não são prováveis de ocorrer em humanos quando são utilizadas as doses diárias recomendadas de EGb. No entanto, elas não podem ser excluídas de todos devido à existência de EGb com diferentes concentrações de compostos, existência de componentes tóxicos e uso de doses mais elevadas do que as recomendadas diariamente. No que toca à utilização concomitante de EGb com varfarina ou AINEs, pode resultar num aumento de episódios hemorrágicos, sendo esta uma interação provocada tendo em conta os mecanismos de ação de cada um.

Como o potencial toxicológico nunca deve ser subvalorizado, a escolha e a toma de produtos à base desta planta deve ser feita de modo consciente e informado, tentando evitar a automedicação. Deste modo, o farmacêutico é um dos profissionais que está deveras instruído para proceder ao aconselhamento deste tipo de preparações, promovendo a segurança do doente e a eficácia do produto escolhido.



## 10. Bibliografia

1. **ABC DAS PLANTAS - guia prático de plantas medicinais.** Capta Desarrolla Futuro, Madrid, 2019
2. CUNHA, A. Proença Da - **Pantas Medicinais da Farmacopeia Portugues: constituintes, controlo, farmacologia e utilização.** 2ª edição. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, Serviço de Educação e Bolsas, 2011
3. RUBIO, C., PAZ, S., TIUS, E., HARDISSON, A., GUTIERREZ, A. J., GONZALEZ-WELLER, D., CABALLERO, J. M., REVERT, C. - **Metal contents in the most widely consumed commercial preparations of four different medicinal plants (Aloe, Senna, ginseng, and ginkgo) from Europe.** Biological Trace Element Research. 186:2 (2018) 562–567.
4. **Ginkgo biloba: Biology, Uses and Health Benefits.** New York : Nova Science Publishers, 2016. ISBN 978-1-63484-460-4.
5. HOHMANN, N., WOLF, E. M., RIGALT, P., ZHOU, W., KIEFER, M., ZHAO, Y., FU, C. X., KOCH, M. A. - **Ginkgo biloba's footprint of dynamic Pleistocene history dates back only 390,000 years ago.** BMC Genomics. 19:1 (2018) 1–16.
6. MOHANTA, T. K., TAMBOLI, Y., ZUBAIDHA, P. K. - **Phytochemical and medicinal importance of Ginkgo biloba L.** Natural Product Research. 28:10 (2014) 746–752.
7. CRANE, P. R. - **An evolutionary and cultural biography of ginkgo.** Plants People Planet. 1:1 (2019) 32–37.
8. ISAH, T. - **Rethinking Ginkgo biloba L.: Medicinal uses and conservation.** Pharmacognosy Reviews. (2015) 140–148.
9. **Ficha técnica da espécie Ginkgo biloba** - [Acedido a 20 de março de 2021]. Disponível na Internet: [https://jb.utad.pt/especie/Ginkgo\\_biloba](https://jb.utad.pt/especie/Ginkgo_biloba)
10. CHI, X., YANG, G., SUN, K., LI, X., WANG, T., ZHANG, A. LI, Y. CHENG, M., WANG, Q. - **Old ginkgo trees in China : Distribution, determinants and implications for conservation.** Global Ecology and Conservation. 24 (2020).
11. CHAN, P. C., XIA, Q., FU, P. P. - **Ginkgo biloba leave extract: Biological, medicinal, and toxicological effects.** Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews. 25:3 (2007) 211–244.
12. PETROVIĆ, S., UŠJAK, L. - **Herbal medicines from ginkgo leaf extract in the**

- treatment of mild dementia.** Arhiv za Farmaciju. 70:2 (2020) 81–97.
13. BEEK, T. A. V., MONTORO, P. - **Chemical analysis and quality control of Ginkgo biloba leaves, extracts, and phytopharmaceuticals.** Journal of Chromatography A. 1216:11 (2009) 2002–2032.
  14. TOMINO, C., ILARI, S., SOLFRIZZI, V., MALAFOGLIA, V., ZILIO, G., RUSSO, P., PROIETTI, S., MARCOLONGO, F., SCAPAGNINI, G., MUSCOLI, C., ROSSINI, P. M. - **Mild cognitive impairment and mild dementia: The role of ginkgo biloba (EGb 761®).** Pharmaceuticals. 14:4 (2021) 1–19.
  15. QIAN, Y., SU, S., WEI, M., ZHU, Z., GUO, S., YAN, H., TAO, J., QIAN, D., DUAN, J. - **Interactions of pharmacokinetic profiles of Ginkgotoxin and Ginkgolic acids in rat plasma after oral administration.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 163 (2018) 88–94.
  16. WANG, H. Y., ZHANG, Y. Q. - **The main active constituents and detoxification process of Ginkgo biloba seeds and their potential use in functional health foods.** Journal of Food Composition and Analysis. 83 (2019).
  17. MAHADEVAN, S., PARK, Y. - **Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: Chemistry, efficacy, safety, and uses.** Journal of Food Science. 73:1 (2008).
  18. BEEK, TERIS A. VAN - **Chemical analysis of Ginkgo biloba leaves and extracts.** Journal of Chromatography A. 967:1 (2002) 21–55.
  19. UNGER, M.- **Pharmacokinetic drug interactions involving Ginkgo biloba.** Drug Metabolism Reviews. 45:3 (2013) 353–385.
  20. **EUROPEAN PHARMACOPOEIA**, 10th. edition. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe; (2019).
  21. **Schwabe's group history** - [Acedido a 2 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.schwabe-group.com/en/history>
  22. **Ginkgo - Medicamento à base de plantas: resumo destinado ao público.** Comité on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency; (2015). [Acedido a 20 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginkgo-leaf-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginkgo-leaf-summary-public_pt.pdf)
  23. **European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L.** Comité on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency; (2015). [Acedido a 24 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/documents>

/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium\_en.pdf

24. **Ginkgo Biloba Leaf Extract (Ginkgo folium)**. German Commission E Monographs; (1994). [Acedido a 28 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Commission-E-Monographs/0183.htm>
25. **Assessment report on Ginkgo biloba L., folium**, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), European Medicines Agency; (2014). [Acedido a 25 de abril de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf)
26. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Biloban®** (2020) [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
27. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Gincoben®** (2018) [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
28. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Ginkgo Biloba Krka** (2018) [Acedido a 4 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
29. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Ginkgo Biloba Vetog** (2011) [Acedido 4 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
30. UDE, C., SCHUBERT-ZSILAVECZ, M., WURGLICS, M. - **Ginkgo biloba extracts: A review of the pharmacokinetics of the active ingredients**. Clinical Pharmacokinetics. 52:9 (2013) 727–749.
31. ZHAO, J., CHENG, S. W., NG, W. L., ZHANG, Y., SHEK, T. L., REN, T., YAN, X., LI, K., WANG, J., ZUO, Z. - **Identification of the in vivo relevant dissolution media for the three active components in EGb 761 tablet for better correlation with their pharmacokinetics in healthy subjects**. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 154 (2020).
32. **Ginkgo biloba - IARC MONOGRAPHS**. International Agency for Research on Cancer. (2019) 105–107. [Acedido a 24 de julho de 2021] Disponível na Internet: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono108-03.pdf>

33. YOSHIKAWA, T., NAITO Y., KONDO M. - **Review Ginkgo Biloba Leaf Extract: Review of Biological Actions and Clinical Applications.** Antioxidants & Redox Signaling. 1:4 (1999).
34. OMIDKHODA, S.F., RAZAVI, B. B. M., HOSSEINZADEH, H. - **Protective effects of Ginkgo biloba L. against natural toxins, chemical toxicities, and radiation: A comprehensive review.** Phytotherapy Research. 33:11 (2019) 2821–2840.
35. LI, R., XIA, Z., LI, B., TIAN, Y., ZHANG, G., LI, M., DONG, J., - **Advances in supercritical carbon dioxide extraction of bioactive substances from different parts of Ginkgo biloba L.** Molecules. 26:13 (2021) 1–16.
36. LEITE, P., MARTINS, M., CASTILHO, R. - **Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 83 (2016) 14–21.
37. SHI, C., LIU, J., WU, F., YEW, D. T. - **Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: From action mechanisms to medical practice.** International Journal of Molecular Sciences. 11:1 (2010) 107–123.
38. COLLINS, B. J., KERNS, S. P., AILLON, K., MUELLER, G., RIDER, C. V., DEROSE, E. F., LONDON, R. E., HARNLY, J. M. WAIDYANATHA, S. - **Comparison of phytochemical composition of Ginkgo biloba extracts using a combination of non-targeted and targeted analytical approaches.** Analytical and Bioanalytical Chemistry. 412:25 (2020) 6789–6809.
39. LI, Y. Y., LU, X. Y., SUN, J. L., WANG, Q. Q., ZHANG, Y. D., ZHANG, J. B., FAN, X. H. - **Potential hepatic and renal toxicity induced by the biflavonoids from Ginkgo biloba.** Chinese Journal of Natural Medicines. 17:9 (2019) 672–681.
40. LEISTNER, E., DREWKE, C. - **Ginkgo biloba and Ginkgotoxin.** Journal of Natural Products. 73:1 (2010) 86–92.
41. KÄSTNER, U., HALLMEN, C., WIESE, M., LEISTNER, E., DREWKE, C. - **The human pyridoxal kinase, a plausible target for ginkgotoxin from Ginkgo biloba.** FEBS Journal. 274:4 (2007) 1036–1045.
42. MEI, N., GUO, X., REN, Z., KOBAYASHI, D., WADA, K., GUO, L. - **Review of Ginkgo biloba-induced toxicity, from experimental studies to human case reports.** Journal of Environmental Science and Health, Part C. 35:1 (2017) 1–28.
43. BERG, K., BRAUN, C., KRUG, I., SCHRENK, D. - **Evaluation of the cytotoxic and**

- mutagenic potential of three ginkgolic acids.** *Toxicology*. 327 (2015) 47–52.
44. AHLEMEYER, B., SELKE, D., SCHAPER, C., KLUMPP, S., KRIEGLSTEIN, J. - **Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C.** *European Journal of Pharmacology*. 430:1 (2001) 1–7.
45. LIU, Z. H., ZENG, S. - **Cytotoxicity of ginkgolic acid in HepG2 cells and primary rat hepatocytes.** *Toxicology Letters*. 187:3 (2009) 131–136.
46. YAO, Q. Q., LIU, Z. H., XU, M. C., HU, H. H., ZHOU, H., JIANG, H. D., YU, L. S., ZENG, S. - **Mechanism for ginkgolic acid (15: 1)-induced MDCK cell necrosis: Mitochondria and lysosomes damages and cell cycle arrest.** *Chinese Journal of Natural Medicines*. 15:5 (2017) 375–383.
47. JIANG, L., SI, Z. H., LI, M. H., ZHAO, H., FU, Y. H., XING, Y. X., HONG, W., RUAN, L. Y., LI, P. M., WANG, J. S. - **<sup>1</sup>H NMR-based metabolomics study of liver damage induced by ginkgolic acid (15:1) in mice.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 136 (2017) 44–54.
48. YAO, Q. Q., LI, L., XU, M. C., HU, H. H., ZHOU, H., YU, L. S., ZENG, S. - **The metabolism and hepatotoxicity of ginkgolic acid (17 : 1) in vitro.** *Chinese Journal of Natural Medicines*. 16:11 (2018) 829–837.
49. KOCH, E.,; NÖLDNER, M., LEUSCHNER, J. - **Reproductive and developmental toxicity of the Ginkgo biloba special extract EGb 761® in mice.** *Phytomedicine*. 21:1 (2013) 90–97.
50. LI, R., ZHANG, T., QIN, M., YUE, P., CAI, M., HE, X., QIAO, H. - **An embryo-fetal development toxicity study with dimethylaminoethyl ginkgolide B in rats and rabbits.** *Toxicology Research*. 7:6 (2018) 1225–1235.
51. BEZERRA, J., ROCHA, E., TEIXEIRA, J., BELLEI, P., SÁ, R., REIS, J., PETERS, V., GUERRA, M. - **Effect of Ginkgo biloba extract on F1 generation of male Wistar rats during fetogenesis.** *Journal of Medicinal Plants Research*. 9:43 (2015) 1081–1088.
52. NEVEUX, S., SMITH, N. K., ROCHE, A., BLOUGH, B. E., PATHMASIRI, W., COFFIN, A. B. - **Natural Compounds as Occult Ototoxins? Ginkgo biloba Flavonoids Moderately Damage Lateral Line Hair Cells.** *JARO - Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 18:2 (2017) 275–289.
53. RIDER, C. V., NYSKA, A., CORA, M. C., KISSLING, G. E., SMITH, C., TRAVLOS, G. S., HEJTMANCIK, M. R., FOMBY, L. M., COLLETON, C. A., RYAN, M. J., KOOISTRA, L.,

- MORRISON, J. P., CHAN, C. - **Toxicity and Carcinogenicity Studies of Ginkgo biloba Extract in Rat and Mouse: Liver, Thyroid, and Nose Are Targets.** Toxicologic Pathology. 42:5 (2014) 830–843.
54. GROLLINO, M.G., RASCHELLÀ, G., CORDELLI, E., VILLANI, P., PIERACCIOLI, M., PAXIMADAS, I., MALANDRINO, S., BONASSI, S., PACCHIEROTTI, F. - **Cytotoxicity, genotoxicity and gene expression changes elicited by exposure of human hepatic cells to Ginkgo biloba leaf extract.** Food and Chemical Toxicology. 109 (2017) 486–496.
55. ZHANG, Z., CHEN, S., MEI, H., XUAN, J., GUO, X., COUCH, L., DOBROVOLSKY, V. N., GUO, L., MEI, N. - **Ginkgo biloba leaf extract induces DNA damage by inhibiting topoisomerase II activity in human hepatic cells.** Scientific Reports. 5 (2015) 1–13.
56. ZADOYAN, G., ROKITTA, D., KLEMENT, S., DIENEL, A., HOERR, R., GRAMATTÉ, T., FUHR, U.- **Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: A cocktail interaction study in healthy volunteers.** European Journal of Clinical Pharmacology. 68:5 (2012) 553–560.
57. **Metabolismo de Fármacos - Farmacologia clínica - Manuais MSD.** [Acedido a 26 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clínica/farmacocinética/metabolismo-de-fármacos?query=cyp450>
58. OGA, E. F., SEKINE, S., SHITARA, Y., HORIE, T. - **Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences.** European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 41:2 (2016) 93–108.
59. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento - Varfine** [Acedido a 4 de julho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
60. JIANG, X., WILLIAMS, K. M., LIAUW, W. S., AMMIT, A. J., ROUFOGALIS, B. D., DUKE, C. C., DAY, R. O., MCLACHLAN, A. J., - **Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects.** British Journal of Clinical Pharmacology. 59:4 (2005) 425–432
61. ABEBE, W. - **Herbal medication: Potential for adverse interactions with analgesic drugs.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 27:6 (2002) 391–401.

62. KE, J., LI, M., HUO, Y., CHENG, Y., GUO, S., WU, Y., ZHANG, L., MA, J., LIU, A., HAN, Y. - **The Synergistic Effect of Ginkgo biloba Extract 50 and Aspirin Against Platelet Aggregation.** Drug Design, Development and Therapy. 15 (2021) 3543–3560.
63. SILVA, T., MARCELINO, C., GOMES, A. - **Utilizações E Interações Medicamentosas De Produtos Contendo O Ginkgo Biloba.** Colloquium Vitae. 2:1 (2020) 54–61.
64. **Produtos-Fronteira entre Suplementos Alimentares e Medicamentos** - [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
65. ILARDO, M., SPECIALE, A. - **The Community Pharmacist: Perceived Barriers and Patient-Centered Care Communication.** International journal of environmental research and public health. 17:2 (2020).
66. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Suplementos Alimentares: Garanta uma escolha segura com a ajuda da sua Farmácia.** [Acedido a 4 de julho de 2021] Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/suplementos-alimentares-com-a-ajuda-da-sua-farmacia.html>