



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Catarina Domingues Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Antivirais de Origem Vegetal"  
referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Doutora  
Marília Rocha, da Dra. Helena Amado e da Professora Doutora Lígia Maria  
Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto, apresentados à Faculdade de Farmácia  
da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas  
públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Catarina Domingues Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Antivirais de Origem Vegetal" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Doutora Marília Rocha, da Dra. Helena Amado e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Ana Catarina Domingues Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016233215, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Antivirais de Origem Vegetal” apresentado 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, 9 de setembro, 2022.

Ana Catarina Domingues Fernandes  
(Ana Catarina Domingues Fernandes)

## **Agradecimentos**

À minha mãe, que estará sempre a olhar por mim. Que esteja orgulhosa da mulher em que me tornei e que me veja a concretizar este sonho.

À Professora Doutora Lúcia Couto pela excelente orientação e sensibilidade demonstrada.

À equipa da Farmácia Luciano & Matos pelo acolhimento e por todos os ensinamentos. Em especial à Doutora Maria Helena por nunca ter desistido de mim.

À equipa da Farmácia Monte Formoso pelo voto de confiança.

À Cármen, à Jéssica por estarem sempre presentes.

À Eunice, à Paz, à Janeiro, ao Mariano, ao Costa por todas as memórias eternas.

À minha família, às minhas tias, por nunca deixarem de me apoiar.

À Isabel por nunca me ter deixado desistir.

Um obrigado!

## Índice

### PARTE I- Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas.....	7
I. Introdução .....	8
II. Análise SWOT.....	9
1. Pontos Fortes .....	9
2. Pontos Fracos .....	12
3. Oportunidades .....	13
4. Ameaças.....	15
III. Considerações Finais.....	16
IV. Referências Bibliográficas .....	17
V. Anexos .....	19

### PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	22
I. Introdução.....	23
II. Farmácia Luciano & Matos .....	24
III. Análise SWOT.....	25
1. Pontos Fortes .....	25
2. Pontos Fracos .....	31
3. Oportunidades .....	33
4. Ameaças.....	34
IV. Considerações Finais.....	35
V. Referências Bibliográficas .....	36
I. Anexos.....	38

### PARTE III - Monografia “Antivirais de Origem Vegetal”

Resumo.....	48
Abstract.....	49
Lista de Abreviaturas.....	50
I. Introdução.....	51
II. Vírus.....	53
III. Plantas com Atividade Antiviral .....	54
1. ECHINACEA SPP. ....	54
2. CURCUMA LONGA L. ....	55
3. MELISSA OFFICINALIS L. ....	57
4. ALLIUM SATIVUM L.....	59
5. CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE.....	60

IV.	Fitoconstituintes com Potencial Antiviral para o SARS-COV-2 .....	62
V.	Perspetivas Futuras.....	65
VI.	Conclusões .....	65
VII.	Bibliografia .....	67

# PARTE I

## Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



Sob a orientação da Doutora Marília João Rocha

## **Lista de Abreviaturas**

**CHUC-** Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**FH-** Farmácia Hospitalar

**HP-** Hospital Pediátrico

**HUC-** Hospitais da Universidade de Coimbra

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SF-** Serviços Farmacêuticos

**SGICM-** Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

**SWOT-** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

**UMIV-** Unidade de Misturas Intravenosas

**UPC-** Unidade de Preparação de Citostáticos

## I. Introdução

No âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” que integra o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tive a oportunidade de realizar um estágio em Farmácia Hospitalar (FH) que decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre 11 de janeiro e 12 de março do ano de 2021, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha.

O CHUC faz parte da rede de entidades prestadoras de cuidados de saúde integradas no Serviço Nacional de Saúde, assistindo principalmente a Região Centro do País devido à sua localização. É uma instituição de referência nacional e internacional, distinguindo-se pela elevada qualidade na prestação dos cuidados de saúde, pelo compromisso com a inovação e criação de conhecimento científico, pela capacidade de investigação, de formação e ensino. Este Centro Hospitalar é constituído pelas seguintes unidades hospitalares: Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Geral, Hospital Pediátrico (HP), Maternidade Bissaya Barreto, Maternidade Daniel de Matos e Hospital Sobral CID. (1)(2)

O Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, estabelece que a Farmácia Hospitalar é o conjunto de atividades farmacêuticas desenvolvidas em Hospitais ou outros serviços a eles relacionados. Estas atividades são desempenhadas pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) que são definidos como departamentos com autonomia técnica e científica e que ainda assim estão sob a autoridade dos Órgãos de Administração dos Hospitais. Os SF Hospitalares asseguram não só a terapêutica medicamentosa aos doentes, mas também a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, devendo constituir as equipas multidisciplinares dos cuidados de saúde.(3)(4)

No decurso deste estágio contactei com três grandes setores dos SF hospitalares dos CHUC, o setor da Farmacotecnia, o setor da Distribuição e o setor da Gestão e Aprovisionamento. Iniciei este estágio a nível da farmacotecnia tendo integrado várias unidades, nomeadamente a Radiofarmácia, a Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), a Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis e a Unidade de Preparação de citostáticos (UPC). Posteriormente, a nível da distribuição assisti à distribuição de medicamentos em regime de internamento e em regime de ambulatório, à validação de prescrições, à requisição e cedência de medicamentos não incluídos no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e respetivas justificações clínicas, e participei no controlo e distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos, dos produtos derivados do plasma humano e dos

medicamentos experimentais. Por fim, no setor de Aproveitamento tive oportunidade conhecer de forma geral os procedimentos de seleção e aquisição de medicamentos de âmbito hospitalar e outros tipos de procedimentos, com destaque para a elaboração de Autorizações de Uso Excepcional e para a intervenção essencial do Serviço de Informação de Medicamentos neste processo. Ainda no âmbito do armazém, participei no atendimento de pedidos estupefacientes para reposição dos *stocks* às diversas Unidades e Pólos, e assisti à receção, armazenamento e controlo de existências e prazos de validade de medicamentos e produtos farmacêuticos. No Anexo I apresenta-se a calendarização semanal do estágio.

O objetivo do presente relatório é apresentar uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) das atividades desenvolvidas durante o meu estágio no CHUC.

## **II. Análise SWOT**

Esta análise SWOT será feita a dois níveis: a nível interno, através da identificação dos Pontos Fortes (*Strenghts*) e dos Pontos Fracos (*Weaknesses*) da minha experiência, e a nível externo avaliando as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) sentidas durante a realização deste estágio. (Anexo II)

### **I. Pontos Fortes**

#### **I.1. Consolidação e aplicação prática dos conhecimentos adquiridos durante a minha formação académica**

A realização deste estágio curricular permitiu-me aplicar num contexto profissional os conhecimentos teóricos que adquiri durante a minha formação académica no MICEF. Com esta experiência única não só consolidei e aprofundei conhecimentos adquiridos em várias Unidades Curriculares, com destaque para Farmácia Hospitalar, Farmacologia, Farmácia Clínica, Farmácia Galénica, Assuntos Regulamentares do Medicamento, como também adquiri conhecimentos noutras áreas e desenvolvi competências. Este estágio demonstrou ser uma experiência muito completa, permitindo-me conjugar a vertente teórica com a prática.

## 1.2. Contacto com a realidade hospitalar

O contacto com o meio hospitalar permitiu-me uma melhor compreensão da forma como estão organizados os SF Hospitalares no CHUC, quais são as suas responsabilidades e funções no hospital. Ao longo do estágio nos SF apercebi-me das diferenças na distribuição dos recursos humanos nas diferentes áreas, nomeadamente de farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, auxiliares de ação médica e administrativos, das responsabilidades e competências de cada um destes profissionais. Através da minha passagem pelos vários setores verifiquei como é que as diferentes áreas funcionais dos SF estão organizadas e como se relacionam umas com as outras, no que respeita ao circuito do medicamento.

Neste contexto saliento a minha passagem pela UMIV, unidade onde são preparados os medicamentos estéreis com recurso a uma câmara de fluxo laminar, horizontal ou vertical. Sendo esta última utilizada para preparações que além de condições assépticas exigem também a proteção do manipulador. A UMIV está organizada em quatro áreas: uma sala de individualização, onde ocorre também validação de prescrições e verificação das preparações, uma antecâmara onde é feita a higienização das mãos dos manipuladores que, por sua vez, dá acesso a outras duas salas assépticas onde ocorre a manipulação. A manipulação fica geralmente a cargo dos Técnicos de Farmácia, cabendo ao Farmacêutico fazer a validação da prescrição e controlo da preparação antes de esta ser libertada.

Após cumprir todos os procedimentos para entrada nas “salas limpas” tive a oportunidade de assistir à preparação de diversos medicamentos estéreis. Na câmara de fluxo laminar horizontal, assisti à preparação diária de Remdesivir, primeiro medicamento para a COVID-19 a ser autorizado na União Europeia, indicado para tratamento da COVID-19 com pneumonia que requer oxigénio suplementar.<sup>(5)</sup> Na mesma sala assisti igualmente à preparação de vários antifúngicos (Caspofungina, Micafungina, Anfotericina B, entre outros), anticorpos (Ocrelizumab, Infliximab, Tocilizumab, entre outros), enzimas de substituição (Alglucosidase alfa, Laronidase, entre outros), colírios e nutrição parentérica tanto para adultos como para pediatria. Por sua vez, na câmara de fluxo laminar vertical observei a preparação de soro autólogo, ganciclovir e esferas de doxorubicina para quimioembolização.

No dia em que visitei a UPC, verifiquei que o circuito de preparação dos citotóxicos é semelhante ao da UMIV, com algumas diferenças nomeadamente na sala de manipulação, onde existem duas câmaras de fluxo laminar vertical e as preparações são libertadas diretamente para a sala de tratamento do Hospital de dia.

O tempo reduzido de estágio e as condicionantes do contexto de pandemia não permitiram a minha integração em todos os setores dos SF do CHUC, no entanto, no início do estágio foi-me providenciada uma apresentação sobre funcionamento dos diferentes setores possibilitando o conhecimento geral de todas as áreas. Considero que este entendimento é uma mais-valia para o meu futuro enquanto profissional de saúde, independentemente da área profissional que siga.

### **1.3. CHUC como hospital de referência**

Ao ter estagiado num hospital de referência nacional e internacional como o CHUC tive a possibilidade de contactar com especialidades médicas e técnicas que não estão disponíveis em alguns hospitais. O CHUC é um hospital central e universitário, apresentando-se como prestador único na Região Centro para as valências de Cirurgia Cardíaca, Cirurgia Plástica e Queimados, Cirurgia Maxilo-Facial, Transplantação e Pediatria. (6)

Neste sentido, um dos pontos fortes de realizar estágio neste hospital foi a oportunidade de passar nos setores da farmacotecnia e distribuição do pólo do HP, verificando uma dinâmica de trabalho e organização diferentes do pólo dos HUC. No HP observei a validação de prescrições e de protocolos de quimioterapia no âmbito de pediatria, tendo sido possível a minha entrada na área de produção onde assisti à preparação da mesma. Ainda neste contexto, participei nos processos de justificação clínica de medicamentos e distribuição de medicamentos para crianças internadas e em ambulatório. Concluí a minha passagem neste pólo com uma noção geral dos medicamentos mais usados em pediatria e da necessidade de ajuste de dose em função da idade, peso, área de superfície corporal e estado de saúde do doente.

O CHUC distingue-se de outros hospitais não só pela qualidade de cuidados de saúde prestados nas diversas valências, mas também pelos serviços diferenciados de que dispõe. O Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade (PEMProxi) é um exemplo desses serviços, consistindo no envio de medicação de dispensa exclusiva hospitalar para uma farmácia comunitária da área de residência do doente. Para aceder a este programa é necessário o preenchimento de um formulário, onde o doente pode escolher a farmácia onde quer receber a medicação para um máximo de 2 meses. O PEMProxi mostrou ser especialmente conveniente no contexto atual de pandemia por COVID-19, pois reduziu o fluxo de doentes ao hospital para recolha da medicação.(7)

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Dificil integração e falta de acompanhamento**

Ao longo do estágio senti que alguns farmacêuticos tinham pouca disponibilidade para orientar e acompanhar os estagiários devido à elevada carga de trabalho e sua canalização para a realização de outras tarefas no âmbito da COVID-19, nomeadamente dias de vacinação, tendo sido um entrave à minha aprendizagem.

No início do estágio, verifiquei pouca receptividade por parte de alguns profissionais, o que considerei compreensível perante o cenário caótico que se viveu nos hospitais, consequência da pandemia, e portanto era normal que houvesse algum receio em receber estagiários numa altura tão crítica.

O setor da distribuição foi o setor onde senti maior dificuldade de integração inicial, na minha opinião por ser um setor com maior número de farmacêuticos, que trabalham por escalas de horário, ou seja, variam de posto ao longo da semana e até do dia. Assim, muitas vezes não estava estabelecido qual o farmacêutico que devíamos acompanhar denotando alguma falta de coordenação.

### **2.2. Tempo reduzido de estágio com impossibilidade de integrar todos os setores**

A curta duração deste estágio não permitiu a passagem por todos os setores dos SF do CHUC, dificultando o conhecimento e a compreensão de todas as áreas de atuação de um farmacêutico hospitalar. Embora inicialmente tenha sido feita uma apresentação destes setores por farmacêuticos que neles exercem funções, o conteúdo transmitido foi muito superficial. Apesar de ter tido o privilégio de integrar setores de grande e maior relevância, gostaria de ter tido a oportunidade única de contactar com a área dos Ensaio Clínicos que se distingue de todas as outras.

Por outro lado, o tempo dedicado a certas áreas não foi suficiente para desenvolver a autonomia e confiança necessária para a realização de determinadas tarefas, que eram de elevada responsabilidade, o que condicionou a minha participação ativa e envolvimento. Este foi um estágio maioritariamente observacional e, nesse sentido, não correspondeu às minhas expectativas.

Tendo o estágio em FH uma duração restrita a 2 meses, seria impossível experienciar todas as áreas e, simultaneamente, desenvolver competências para execução das várias

tarefas de forma autónoma. Considero que o tempo estabelecido para um estágio deste carácter é inadequado, não permitindo explorar todas as suas potencialidades.

### **2.3. Contacto com os serviços clínicos e com o doente**

No CHUC, cada farmacêutico é responsável por um serviço de especialidade devendo acompanhar os doentes desse serviço através da validação das prescrições médicas, bem como realizar visitas semanais, participando na reconciliação da terapêutica, e é ainda responsável pela gestão dos *stocks* avançados nas enfermarias desse serviço e controlo de prazos de validade de medicamentos.

Como consequência da pandemia por COVID-19 o contacto que o farmacêutico tinha com os serviços clínicos, médicos, enfermeiros e técnicos era muito limitado, reduzindo-se muitas vezes ao contacto telefónico. Com efeito, ao longo do estágio o único contacto que tive com o doente foi na distribuição em ambulatório tendo sido breve e superficial.

O farmacêutico como especialista do medicamento é um elemento indispensável das equipas multidisciplinares, contribuindo ativamente para a decisão e otimização do plano terapêutico. Nesse sentido, deve participar regularmente nas visitas médicas, debater com os outros profissionais e realizar entrevistas aos doentes, reunindo informações clínicas importantes e indispensáveis para uma correta validação da prescrição médica. Lamentavelmente, durante o meu período de estágio, as condicionantes da situação epidemiológica por COVID-19 não permitiram que esta realidade se verificasse.

## **3. Oportunidades**

### **3.1. Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar**

Durante o estágio contactei com novos medicamentos e produtos farmacêuticos de uso exclusivo hospitalar que até então desconhecia, nomeadamente no âmbito da Radiofarmácia, UMIV, UPC e Ambulatório. Senti várias vezes necessidade de pesquisar informação sobre estes medicamentos no Resumo das Características do Medicamento, no Formulário Nacional de Medicamentos e em outras fontes, depreendendo acerca dos seus mecanismos de ação, por vezes complexos, das situações para os quais estão indicados e aprovados, das doses e posologias, interações e protocolos terapêuticos.

O ambulatório foi dos setores que me despertou mais curiosidade, aqui contactei com medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar a doentes não internados, que para

condições específicas de prescrição e patologias especiais e legisladas têm um regime excepcional de comparticipação a 100%. (8) Estes medicamentos com regime excepcional de comparticipação incluem o tratamento de doenças oncológicas, indivíduos infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), hepatite C, artrite reumatoide e artrite psoriática, psoríase em placas, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla, insuficiência renal crónica e transplantados renais, entre outras. Além destas, existem outras patologias crónicas não legisladas para as quais se pode ceder medicação mediante autorização do Conselho Administrativo, como é o caso da Hepatite B. Neste setor pude participar na receção e validação das prescrições, cedência de medicamentos aos doentes para um período máximo de 2 meses, registo e controlo da medicação dispensada através do Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). Relativamente a um medicamento biológico, Adalimumab, aprendi sobre procedimento de registo mínimo para as seguintes patologias especiais: Artrite reumatóide, Espondilite anquilosante, Artrite psoriática, Artrite idiopática juvenil poliarticular e Psoríase em placas.(9)

Infelizmente o contexto atual de pandemia não permitiu o contacto mais próximo com o doente, dificultando a promoção da utilização correta dos medicamentos e avaliação da adesão à terapêutica. Não obstante, esta experiência reforçou a minha perceção do papel do farmacêutico na cedência do medicamento correto, na dose correta, nas condições adequadas para a sua utilização pelos doentes do hospital, com a informação necessária à dispensa e da sua responsabilidade na farmacovigilância.

### **3.2. Novidade e componente muito formativa no setor da Radiofarmácia**

A Radiofarmácia é a área do setor da farmacotecnia responsável pela preparação e manipulação de radiofármacos, fisicamente inserida no serviço de Medicina Nuclear dos HUC. Estes radiofármacos podem ser utilizados tanto no tratamento como diagnóstico de doenças.

A minha passagem por esta área revelou-se muito educativa, tendo adquirido conhecimentos teóricos e práticos sobre radiofarmácia, exatamente sobre isótopos radioativos, moléculas químicas específicas responsáveis pela distribuição do radiofármaco no organismo, sobre a preparação e o controlo de qualidade de radiofármacos, e ainda sobre os vários tipos de exames requisitados, com destaque para as Cintigrafias e Tomografias por Emissão de Positrões.

Assim, tive a oportunidade de observar a preparação diária dos radiofármacos tecneciados em função de: tipo de exame, número de doentes e horário da marcação dos

respetivos exames, e ainda à marcação de leucócitos com o  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO para determinar a existência de processos inflamatórios. Ao auxiliar no manuseamento dos radiofármacos aprendi também sobre cuidados adicionais a ter e formas de minimizar a exposição à radiação.

Apesar do pouco tempo de permanência nesta área, participei de forma ativa no preenchimento das folhas de registo diário das preparações, na rotulagem dos radiofármacos, nos pedidos de stock e conferência de lotes e validades dos medicamentos.

### **3.3. Oportunidades no setor da distribuição**

Durante o mês de fevereiro estagiei no setor da Distribuição nos HUC, gostando particularmente deste setor, pois permitiu-me desenvolver espírito crítico e uma maior autonomia com o desempenho de algumas tarefas quando comparado ao setor da Farmacotecnia.

A minha permanência no setor da distribuição dividiu-se em uma semana de ambulatório e uma semana e meia na distribuição de estupefacientes e psicotrópicos.

Saliento minha passagem pelos estupefacientes e psicotrópicos, onde acompanhei diariamente o farmacêutico Hospitalar que estava responsável por todo o circuito destes medicamentos, com ele fiz a conferência diária do cofre controlando as existências e os prazos de validade, fiz a receção e reposição do cofre, atendi a pedidos urgentes e de reposição de stocks nas enfermarias. A requisição de estupefacientes e psicotrópicos é feita pelos serviços clínicos, podendo ser manual ou informática e tendo por base o Modelo n.º 1509, Anexo X. (10) (Anexo III) Nesta área encontrei tempo para explorar o sistema informático utilizado nos SF dos CHUC, SGICM, tendo ficado a conhecer as suas funcionalidades e vantagens da sua utilização, mas também as suas falhas e limitações.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Desconhecimento do plano de estágio pelos vários setores dos SF do CHUC**

Desde o início do estágio que me apercebi que os vários setores dos SF do CHUC não tinham conhecimento do plano de estágio, não sabendo quem e quando iriam receber cada uma das estagiárias. Acresce ainda a falta de um plano estruturado, adaptado à realidade atual, que estabelecesse as atividades e tarefas que deviam ser executadas ou observadas em

cada setor. Esta descoordenação resultou em momentos de impasse, embaraço, e em que me senti esquecida.

Na minha opinião, devia ter sido definido um farmacêutico de cada setor para orientar e se responsabilizar por cada uma das estagiárias, providenciando um maior acompanhamento.

#### **4.2. Falta de conhecimento sobre a Farmácia Hospitalar**

Com esta experiência concluí que o MICEF não nos prepara para a realidade hospitalar e para as especificidades do circuito do medicamento hospitalar nos processos de aquisição, armazenamento, validação da prescrição, preparação e distribuição.

De facto, os conteúdos direcionados para a área hospitalar são insuficientes, especialmente no que respeita aos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, aos processos de aquisição, à legislação hospitalar, aos protocolos de quimioterapia, entre outros assuntos.

### **III. Consideração Finais**

O estágio que realizei nos SF dos CHUC foi sem dúvida uma experiência de crescimento pessoal e profissional, constituindo uma mais-valia para o meu futuro. Durante o contacto com a realidade hospitalar, pude compreender qual o posicionamento do farmacêutico nesta equipa multidisciplinar de saúde. E ainda, conhecer e realizar algumas tarefas da incumbência do farmacêutico hospitalar. Este é o responsável pela aquisição e gestão dos medicamentos, preparação e distribuição, tendo assim um papel fundamental no circuito do medicamento hospitalar.

Saliento a perseverança e empenho demonstrados pela Doutora Marília Rocha e por toda a equipa dos SF do CHUC, para tornar possível a realização deste estágio durante o contexto de pandemia.

#### IV. Referências Bibliográficas

- (1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA - **Missão, Visão e Valores**. Coimbra: CHUC, 2021 [Acedido a 10 de abril de 2021] Disponível na Internet: <https://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/organizacao/missao-visao-e-valores.php>
- (2) INFARMED – **Farmácia Hospitalar**. Infarmed: República Portuguesa, 2016 [Acedido a 6 de abril de 2021] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidade/s/farmacia-hospitalar>
- (3) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde: Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005 [Acedido a 26 de março de 2021] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/>
- (4) DECRETO-LEI n° 44/204, de 2 de fevereiro de 1962, **Regulamento geral da Farmácia Hospitalar**. Diário da República n° 40/1962 – I Série (22 de fevereiro de 1962), 164 – 166. 2005 [Acedido a 28 de março de 2021] Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
- (5) INFOMED – **Resumo das Características do Medicamento** – Veklury®, [Acedido a 10 de março de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pt.pdf)
- (6) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA - **Relatório Anual Sobre o Acesso a Cuidados de Saúde**. Coimbra: CHUC, 2019 [Acedido a 18 de abril de 2021] Disponível na Internet: [https://www.chuc.min-saude.pt/media/docs\\_divulgacao\\_obrigatoria/2019/CHUC\\_\\_Relatorio\\_Anuual\\_sobre\\_o\\_Acesso\\_a\\_cuidados\\_de\\_saude\\_\\_2019\\_Aprovado\\_CA\\_compressed\\_\(1\).pdf](https://www.chuc.min-saude.pt/media/docs_divulgacao_obrigatoria/2019/CHUC__Relatorio_Anuual_sobre_o_Acesso_a_cuidados_de_saude__2019_Aprovado_CA_compressed_(1).pdf)
- (7) INFARMED – Relatório: **Projeto de Proximidade**. Infarmed: República Portuguesa Outubro,2020 [Acedido a 7 de março de 2021] Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade\\_Rel\\_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7)

- (8) INFARMED – **Regimes Especiais de Participação**. Infarmed: República Portuguesa, 2016 [Acedido a 5 de março de 2021] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-competicacao>
- (9) PORTARIA n.º 48/2016, de 22 de março. **Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiem de um regime excepcional de participação**. Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22, páginas 912 – 914 [Acedido a 5 de abril de 2021] Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/48-2016-73934158>
- (10) PORTARIA n.º 981-98, de 8 de Junho. **Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos**. Diário da República 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998 [Acedido a 5 de abril de 20] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+98198%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>

## V. Anexos

### Anexo I - Tabela Resumo da Análise SWOT

<b>ANÁLISE SWOT</b>	<b>ASPETOS POSITIVOS</b>	<b>ASPETOS NEGATIVOS</b>
<b>FATORES INTERNOS</b>	<p><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Consolidação e aplicação prática dos conhecimentos adquiridos durante a minha formação académica.</li><li>- Contacto com a realidade hospitalar.</li><li>- CHUC como hospital de referência.</li></ul>	<p><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Difícil integração e falta de acompanhamento.</li><li>- Tempo reduzido de estágio com impossibilidade de integrar todos os setores.</li><li>- Contacto com os serviços clínicos e com o doente.</li></ul>
<b>FATORES EXTERNOS</b>	<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Contacto com medicamentos de uso exclusivo hospitalar.</li><li>- Novidade e componente muito formativa no setor da Radiofarmácia.</li><li>- Oportunidades no setor da distribuição.</li></ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Desconhecimento do plano de estágio pelos vários setores dos SF do CHUC.</li><li>- Falta de conhecimento sobre a Farmácia Hospitalar.</li></ul>

## Anexo II - Anexo X para a Requisição de Estupefacientes e Psicotrópicos

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º [ ]

**Anexo X**

Serviços Farmacêuticos  
do

SERVIÇO  
SALÁ

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) _____ Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	--	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

# PARTE II

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Luciano & Matos



Sob orientação da Dra Maria Helena Amado

## **Lista de Abreviaturas**

**CATI-** Centro de Apoio à Terceira Idade

**DCI-** Denominação Comum Internacional

**FML-** Farmácia Luciano & Matos

**MICF-** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM-** Medicamentos Manipulados

**OPL-** *One Point Lesson*

**PIM-** Preparação Individualizada da Medicação

**SGQ-** Sistema de Gestão da Qualidade

**SWOT-** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## **I. Introdução**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária conclui o plano de estudos do Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, sendo das fases mais importantes de todo o percurso académico. Este estágio tem como intuito a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de cinco anos de curso num ambiente prático e real. Durante este estágio pretende-se a preparação do estudante para a vida profissional como farmacêutico.

A área da Farmácia comunitária é a mais representativa de entre todas as áreas de atividade farmacêutica, sendo a mais reconhecida pela população em geral. É a instituição de saúde mais próxima e acessível ao utente, sendo muitas vezes o primeiro local onde este se dirige para pedir aconselhamento e resolver problemas de saúde menores. Deste modo, é fundamental corresponder às necessidades e expectativas do utente, criando uma relação de confiança com este. (1)

A profissão do Farmacêutico comunitário tem evoluído ao longo dos últimos anos de um profissional centrado na preparação e dispensa medicamentos para um importante agente de saúde pública, atuando em diversas vertentes e prestando variados serviços. (1)

O farmacêutico comunitário tem um papel relevante e de grande responsabilidade na melhoria do estado de saúde do utente, através de aconselhamento na dispensa de medicamento garantindo o uso racional e seguro deste, de gestão e revisão da terapêutica, da administração de medicamentos, da determinação de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos, da promoção de estilo de vida saudável, da realização de rastreios para deteção precoce de várias doenças, da identificação de doentes de risco e de interações medicamentosas. (1)

O presente relatório refere-se à minha experiência durante a concretização do estágio curricular em Farmácia Comunitária, iniciado a 15 de março 2021 e com término a 12 de julho de 2021, na farmácia Luciano & Matos (FLM), sob orientação da Dra. Maria Helena Amado. A estrutura deste relatório assenta numa análise SWOT, onde vão ser descritos os pontos fortes e fracos do meu percurso, bem como as oportunidades e ameaças sentidas ao longo do estágio.

## II. Farmácia Luciano & Matos

A farmácia Luciano & Matos (FLM) encontra-se em funcionamento desde 1992, localizada nessa altura na Rua da Sofia. Em 1995 foi adquirida pela atual proprietária e diretora técnica Dra. Maria Helena Costa Neves Correia Amado. Mais tarde, em 2009, a farmácia mudou de instalações, passando a localizar-se na Praça 8 de Maio, onde se mantém até a atualidade. (2)

Entre 2009 e 2019 fez parte do grupo Holon, uma marca de farmácias independentes e autónomas, que partilham a mesma imagem, e cuja missão é otimizar as atividades diariamente desenvolvidas, prestando um serviço de elevada qualidade e focado no utente. (2)(3) Em 2019 passou a fazer parte de um grupo de otimização de compras chamado BIDS Circle e do grupo de serviços Ezfy, visando o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes crónicos através de programas personalizados que promovem a adesão, efetividade e segurança das terapêuticas farmacológicas, e assim facilitando e simplificando a vida destes doentes. (2)(4)

A FLM tem como foco não só o doente, mas também a comunidade em geral, participando ativamente na promoção da saúde e prevenção da doença. Na FLM encontramos uma equipa dinâmica e motivada, que privilegia a qualidade do atendimento tanto no aconselhamento e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de dermocosmética, entre outros, bem como na prestação de serviços como a medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos, como a administração de vacinas e medicamentos injetáveis ou como a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). A FLM dispõe também de outros serviços de saúde, nomeadamente de consultas de Podologia, Pé Diabético, Nutrição e Dermofarmácia, de rastreios e campanhas de consciencialização que decorrem pontualmente.

As atuais instalações da FLM incluem: uma área destinada ao público com 6 balcões de atendimento; 2 gabinetes de atendimento ao público para realização de serviços farmacêuticos e outros serviços de saúde; instalações sanitárias acessíveis ao público; uma área de acesso restrito aos funcionários onde é feita a receção e conferência das encomendas e onde se situa o robô responsável pelo armazenamento e distribuição de medicamentos que posteriormente são dispensados aos utentes pelos colaboradores da farmácia; um laboratório onde são preparados medicamentos manipulados; uma área onde decorre a preparação individualizada da medicação, na qual está instalada o robô SPD® TiMedi; uma área de armazenamento de produtos; áreas administrativas como para a

realização de reuniões e escritório; e instalações sanitárias para os colaboradores da farmácia.

A FLM está localizada numa zona onde se verifica grande afluência populacional de residentes da zona urbana da cidade e da periferia que se deslocam a este local. Na zona da baixa de Coimbra podemos encontrar consultórios médicos, bancos, escolas, escritórios, muito comércio local, entre outros estabelecimentos e fácil acesso aos transportes públicos. Também residentes de outras zonas do país recorrem aos serviços médicos e hospitalares de Coimbra. Para além disso, a FLM está situada na zona histórica da cidade, sendo visitada por muitos turistas de vários países. A maioria dos utentes desta farmácia são clientes fidelizados que estabelecem uma relação de proximidade e confiança com os colaboradores da farmácia.

### **III. Análise SWOT**

Este relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), abordando de forma crítica pontos relevantes da minha experiência como estagiária na FLM. (Anexo II)

#### **I. Pontos Fortes**

##### **I.1. Bom acolhimento e integração na equipa técnica**

A equipa de profissionais da FLM é composta por 8 Farmacêuticos, Dra. Helena Amado, também responsável pela direção técnica, uma farmacêutica substituta, a Dra. Andreia Rocha, a Dra. Rosa Cunha, o Dr. Gonçalo Lourenço, a Dra. Cármen Monteiro, a Dra. Melanie Duarte, a Dra. Mónica Casanova, a Dra. Juliana Almeida, e por 2 Técnicos Auxiliares de Farmácia Manuel Rodrigues e Ana Isa Tomás. A equipa inclui também um gestor, o Doutor Engenheiro José Amado que detém a propriedade da farmácia, uma administrativa encarregue do *backoffice*, Patrícia Marques, e uma auxiliar responsável pela limpeza. Nesta farmácia encontrei uma equipa de profissionais competentes, motivados, e que valorizam uma boa relação interpessoal.

No meu primeiro dia de estágio foram-me apresentadas as instalações da farmácia, e simultaneamente os membros que integram a equipa e as suas respetivas funções, tarefas e responsabilidades. A Dra. Rosa Cunha continuou por-me apresentar de que forma estava

organizada a farmácia e uma das ferramentas utilizadas para a melhoria contínua e aumento da produtividade, designada de metodologia *KAIZEN*.

A equipa da FLM é conhecida pela boa receção e acolhimento aos estagiários, mostrando sempre uma grande disponibilidade para esclarecer quaisquer dúvidas e ajudar a superar as minhas dificuldades. A simpatia e a boa disposição de todos foi algo que contribui muito positivamente para a minha integração na equipa e bom relacionamento com todos os membros.

Além disso os estagiários foram, desde o início, envolvidos nas reuniões semanais com o resto da equipa sendo encorajados a partilhar ideias e opiniões sobre os objetivos e oportunidades de melhoria.

## **1.2. Realização de tarefas de forma autónoma**

Após um período observacional, onde tive a oportunidade acompanhar as tarefas executadas pelos diferentes membros da equipa, foi depositada em mim a confiança para executar de forma livre e autónoma tarefas não só de aprovisionamento e gestão dos medicamentos, bem como de atendimento ao público. Neste sentido, a cada estagiário é atribuído um código pessoal de acesso ao sistema informático utilizado na FLM, Sifarma 2000®, permitindo que cada um de nós efetuasse as tarefas de forma independente e responsável. Desta forma, a FLM participou não só no meu desenvolvimento pessoal, mas também no desenvolvimento de competências e ferramentas que considero muito úteis para a minha vida como profissional.

## **1.3. Plano de estágio bem estruturado**

O estágio curricular em farmácia comunitária é uma das etapas mais importantes para a nossa preparação como profissional, permite-nos adquirir competências necessárias para desempenhar atividades associadas à nossa profissão. A existência de um plano de estágio bem estruturado e com uma sequência lógica, que define as atividades que devem ser executadas pelos estagiários, é fundamental.

Antes de iniciar cada atividade, foram-me transmitidos conhecimentos teóricos essenciais para a compreensão e realização das tarefas que se seguiam. O meu estágio começou com a receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos e outros produtos nos respetivos locais, nomeadamente no robô, no frigorífico, nos lineares e nas gavetas. Esta etapa permitiu a familiarização com os produtos disponíveis na farmácia e com

os locais de armazenamento dos mesmos, revelando-se profícuo para as etapas seguintes. Na FLM a receção diária das encomendas é feita através de um robô, permitindo um rápido armazenamento dos produtos que têm o formato e tamanho adequado para o armazenamento neste mesmo sistema, e para os restantes produtos farmacêuticos é dada entrada manual. Durante a entrada dos medicamentos aprendi sobre a importância da conferência dos prazos de validade e do QR code para a rastreabilidade do medicamento.

Ainda fiquei a conhecer os diversos tipos de encomendas: as encomendas diárias, feitas em função do stock mínimo e máximo de um produto, servindo para repor um produto que foi vendido; as encomendas instantâneas, criadas durante o atendimento para responder a uma necessidade específica de um utente; as encomendas manuais, feitas via telefone; e as encomendas via verde para acesso a medicamento críticos e que está dependente de uma receita médica válida.

Foi durante a receção das encomendas que tive o meu primeiro contacto com o software Sifarma 2000®, onde aprendi a calcular o Preço de Venda ao público (PVP) para produtos que não têm Preço Impresso na Embalagem (PIC), recorrendo para isso ao Preço de Venda à Farmácia (PVF) e à respetiva margem de lucro.

Na etapa seguinte realizei em contexto de gabinete a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tendo sido o meu primeiro contacto próximo com o utente. Pude aplicar pela primeira vez os conhecimentos obtidos durante o MICEF, num contexto real, e de aconselhamento adequado às características do doente e com base nos valores referência. Na FLM são feitas as medições da Glicémia, do Colesterol, dos Triglicéridos, da Pressão Arterial (PA), e ainda a determinação do Peso, Índice de Massa Corporal (IMC), % de Gordura, % de Músculo e Densidade Óssea através de uma balança de bioimpedância. Tive a oportunidade de realizar uma *One Point Lesson* (OPL) para a Medição Automatizada da Pressão Arterial através de um aparelho que não requer a presença do profissional de saúde durante a medição da PA, permitindo assim eliminar o “efeito da bata branca”. (Anexo III) Já na ausência do profissional de saúde, e após 5 minutos de repouso, o aparelho realiza 3 medições da PA com um intervalo de 1 minuto entre cada. O valor de PA resulta da média destas três medições, sendo um valor mais fidedigno e que evita falsos diagnósticos e tratamentos desnecessários.

A FLM realiza a Preparação de Medicação Individualizada para instituições tais como a Casa dos Pobres e o Centro de Apoio à Terceira Idade (CATI), neste âmbito é necessário proceder ao aviamento de receitas e regularização de vendas suspensas a crédito. A minha introdução nestas tarefas permitiu-me explorar o módulo de atendimento do Sifarma 2000®.

A etapa mais esperada do estágio começou com a observação de alguns atendimentos realizados por outros membros da equipa, permitindo-me assimilar a metodologia adequada para a realização de um atendimento eficaz. Uns dias depois realizei os meus primeiros atendimentos, inicialmente acompanhada e posteriormente de forma autónoma. Com o passar do tempo ganhei cada vez mais à vontade e confiança nos meus atendimentos, o que resultou num aconselhamento farmacêutico mais completo e adaptado às especificidades e necessidades de cada utente.

#### **1.4. Funcionalidades do Sifarma 2000®**

Na FLM o *sowftare* utilizado é o Sifarma 2000®, sendo uma ferramenta imprescindível para na prática diária destes profissionais. Este sistema informático proporciona ferramentas essenciais para estimular a intervenção farmacêutica, sendo possível aceder a informação científica atualizada sobre o medicamento, como a posologia, as reações adversas, as contraindicações e possíveis interações com outros medicamentos. Através do Sifarma 2000®, também é possível criar uma ficha de utente, onde ficam registados todos os medicamentos e outros produtos dispensados, permitindo o acompanhamento do utente e gestão da terapêutica. Outras funcionalidades do Sifarma 2000®, incluem a realização e receção das encomendas, a gestão de devoluções, gestão de stocks e prazos de validade, entre outras.

Durante o meu estágio consegui explorar as várias funcionalidades que este programa oferece, tornando-se uma mais-valia para o meu futuro como farmacêutica, uma vez que este é o *software* mais utilizado pelas farmácias portuguesas.

#### **1.5. Filosofia KAIZEN**

Uma das ferramentas implementadas no dia-a-dia da FLM é a filosofia *KAIZEN*, com origem no Japão, em que “KAI” significa “mudar” e em que ZEN significa “para melhor”. Esta ferramenta está direcionada para a melhoria contínua, otimização de processos e aumento da produtividade, sendo indispensável o envolvimento de todos os colaboradores. (5)

Através deste método eram criados objetivos individuais e coletivos, discutidos em rápidas reuniões. Nestas reuniões, em que participavam ativamente todos os colaboradores, eram analisadas as atividades que estavam a decorrer e avaliados os resultados de outras já concluídas, havendo sempre espaço para sugestões de melhoria e resolução de problemas. Estas reuniões permitiam a atualização permanente da equipa relativamente às atividades em

curso, às metas a cumprir, às campanhas ativas, às formações disponíveis, e a outros assuntos importantes. A minha participação nestas reuniões favoreceu um maior envolvimento com a equipa, promovendo o espírito de grupo e a atitude crítica.

### **1.6. Serviço diferenciado**

A FLM oferece múltiplos serviços, sendo que a Preparação Individualizada de Medicação é um dos que mais se destaca. A farmácia dispõe de um robô SPD® TiMedi destinado à preparação de medicação individualizada para várias instituições, como a Casa dos Pobres e o CATI, mas também para utentes da farmácia que procurem este serviço. Este serviço destina-se a doentes crónicos polimedicados, incapazes de cumprir as terapêuticas que lhes foram instituídas. Estes doentes frágeis não têm autonomia para tomar a medicação, resultando em erros de medicação e reações adversas graves. Este serviço que consiste na organização das formas farmacêuticas sólidas orais por dias da semana e horário de toma, segundo a prescrição médica. Assim, o PIM surge para evitar erros de medicação e aumentar a adesão à terapêutica nestes doentes.

Como dito anteriormente, a FLM possui um robô SPD® TiMedi, composto por vários canisters que devem ser cheios semanalmente com os medicamentos mais utilizados pelos utentes. Cada canister é identificado com a Denominação Comum Internacional (DCI), dosagem e laboratório. Os restantes medicamentos necessários para as preparações são introduzidos manualmente num tabuleiro. (6) Todo este processo é moroso, sendo que semanalmente um farmacêutico diferente fica responsável por esta tarefa. O passo final consiste na conferência das preparações, etapa que se reveste de grande importância e deve ser sempre feita por outro farmacêutico de modo a minimizar erros.

Durante o meu estágio ao ter a oportunidade de auxiliar no enchimento dos canisters e na conferência das preparações, fiquei familiarizada com alguns medicamentos e os seus nomes comerciais, revelando-se muito útil na etapa subsequente do meu estágio.

### **1.7. Preparação de medicamentos manipulados**

Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril, que regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados, um medicamento manipulado (MM) é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. (7)

Apesar da evolução da Indústria Farmacêutica e desenvolvimento de novos produtos e formas farmacêuticas, a preparação de MM continua a ser necessária quando não existe disponível no mercado uma alternativa farmacêutica com uma determinada associação de substâncias ativas, com a dose adequada para um doente específico, ou sob a forma farmacêutica adequada para a sua administração. (8)

A FML é reconhecida pela preparação de MM, quer para uso humano quer para uso veterinário, o que resulta numa grande procura não só por utentes mas também por clínicas e farmácias de várias zonas do país. A preparação de MM segue as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar descritas na Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. (9) Para tal, a FLM dispõe não só das instalações adequadas e todo o material necessário para essa atividade, nomeadamente um laboratório que reúne as especificações legais apresentadas no Anexo IV, mas também de uma equipa experiente e capacitada de 2 a 3 farmacêuticos que se dedicam diariamente e exclusivamente a esta função.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar uma suspensão oral de propranolol a 5mg/mL para uso pediátrico. O propranolol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo que atua inibindo competitivamente os recetores beta-adrenérgicos do miocárdio, dos brônquios e das paredes vasculares. Deste modo, esta substância ativa é indicada no tratamento da hipertensão, controlo das arritmias cardíacas, tratamento da angina de peito, profilaxia da enxaqueca, tratamento da feocromocitoma, tratamento adjuvante da tirototoxicose, tratamento do tremor essencial e controlo da ansiedade. O cloridrato de propranolol apenas está disponível no mercado português na forma farmacêutica sólida e de injetável. Assim sendo, a preparação de um manipulado de cloridrato de propranolol na forma líquida revela-se necessária em situações especiais, como o uso pediátrico, geriátrico ou quando há dificuldade de deglutição. (10)(11)

Para a preparação desta suspensão utilizei um veículo patenteado da Fagron, com sabor a cereja. O Syrspend® SF pH4 é um veículo para soluções orais de grande interesse pois possui uma tecnologia de suspensão ativa, devido ao seu constituinte amido alimentar, que permite a obtenção da dosagem correta durante todo o tratamento. A viscosidade do Syrspend® SF pH4 diminui com a agitação, o que melhora a homogeneização e facilita a sua manipulação, e aumenta em repouso, prevenindo a sedimentação. Por outro lado, não contém açúcar, parabenos e muitos outros compostos, sendo assim mais seguro e adequado para os pacientes mais vulneráveis. Apresenta também uma série de estudos de estabilidade com vários princípios ativos (>110). As preparações com este veículo têm um prazo de utilização de 3 meses. (12)

Para tal foi preenchida a Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados onde constam todas as informações necessárias sobre as matéria-primas, modo de preparação, embalagem, prazo de utilização e condições de conservação, rotulagem, controlo de qualidade (ensaio de cor, odor, aspeto e quantidade), dados de identificação utente e do prescritor e cálculo do preço de venda (PVP). Na FLM é utilizado um *software*, Pharma LM, onde são inseridas todas estas informações e onde é possível obter a Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado, à qual deve ser anexada a receita médica e uma cópia do rótulo do MM dispensado, devidamente rubricada e datada. (Anexo V)

Finalizado o MM, calculei o preço de venda ao público deste MM segundo os critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho, designadamente o valor dos honorários da preparação, o valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, apesar de no dia a dia este valor ser calculado automaticamente pelo *software* Pharma LM. (13)

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Nomes comerciais dos medicamentos**

Ao longo do MICF, nas várias unidades curriculares, designamos os vários medicamentos através da sua Denominação Comum Internacional (DCI) e não pelo seu nome comercial. No contexto de aprendizagem faz sentido associar o nome do princípio ativo ao grupo farmacoterapêutico e ao seu mecanismo de ação, no entanto no contexto real da farmácia comunitária a maioria dos utentes solicita os medicamentos pelo seu nome de marca. A dificuldade de associação do nome comercial à DCI afetou a qualidade e rapidez de resposta durante os meus primeiros atendimentos.

No entanto estas dificuldades de compreensão e comunicação foram rapidamente ultrapassadas recorrendo às funcionalidades do Sifarma 2000®, que permite a rápida constatação da(s) substância(s) ativa(s) que contém cada medicamento.

Também a realização de outras tarefas, como a receção de encomendas, e a prática diária contribuíram para que este deixasse de ser um problema tão evidente.

### **2.2. Dificuldade na análise de receitas manuais**

Apesar de os profissionais prescritores serem obrigados a utilizar as receitas eletrónicas, mais fáceis de interpretar e seguras, existem algumas exceções que permitem a prescrição através das receitas manuais. Para que uma receita manual seja válida tem de

verificar determinados elementos. Por exemplo, deve estar assinalado o motivo pelo qual a receita é manual, deve incluir a vinheta do médico prescriptor, e a vinheta do local de prescrição, se aplicável. É ainda necessário que esteja dentro da validade, que para este tipo de receita é de 30 dias.

Durante os atendimentos senti algumas dificuldades quando surgiam as receitas manuais, uma vez que a maioria gerava dúvidas na interpretação do medicamento prescrito e na validação das mesmas. Neste sentido era necessário confirmar com um farmacêutico que o medicamento cedido era o correto e que a receita era válida. As receitas manuais implicavam ainda a impressão do documento de faturação no verso da receita, para ser assinado pelo utente. Toda esta logística levava a um atendimento mais demorado e clientes impacientes.

Esta dificuldade foi parcialmente superada com a prática, após interiorizar todos os passos necessários para o processamento deste tipo de receitas.

### **2.3. Dificuldades de aconselhamento em determinadas áreas**

Durante o MICF existem domínios que são explorados apenas superficialmente, assim quando chegamos à prática deparamo-nos com várias questões. A área da Dermofarmácia e cosmética foi uma das áreas em que senti maior dificuldade durante o meu estágio. O diagnóstico e aconselhamento nesta área é complexo, devido não só à diversidade de problemas dermatológicos, mas também à variedade de produtos existentes no mercado. Durante o curso falamos em aspetos de formulação de produto e sobre as funções dos constituintes, mas não exploramos as marcas que se encontram disponíveis no mercado para cada situação. Na FLM encontramos uma grande diversidade de produtos cosméticos nos lineares tornando difícil a nossa escolha. Devido à pouca experiência que tinha nesta área solicitei, algumas vezes, a opinião de outros colaboradores.

Senti igualmente muitas dificuldades em esclarecer aos utentes questões acerca dos medicamentos de uso veterinário, no que toca às indicações, às quantidades a administrar por peso ou por idade, à periodicidade de administração e contra-indicações.

Considero que as unidades curriculares que abordam estes temas devem incluir conteúdos mais direcionados para as situações práticas do dia-a-dia.

### **3. Oportunidades**

#### **3.1. Diversidade de utentes**

Como dito anteriormente, a maioria dos utentes da FLM são idosos, muitas das vezes já fidelizados, que se deslocam diariamente a esta farmácia para comprar a sua medicação habitual. Estes utentes estabelecem uma relação de grande proximidade e confiança com os colaboradores da farmácia, facilitando o aconselhamento e o acompanhamento farmacoterapêutico.

Por outro lado, a localização da farmácia em local de passagem de muitas pessoas, resulta numa maior diversidade de utentes, em faixas etárias diferentes e com necessidades distintas.

Os turistas também visitam esta farmácia, principalmente durante os meses de verão, procurando produtos específicos e aconselhamentos personalizados.

Nesta farmácia contactei com uma grande diversidade de utentes, adaptando os meus atendimentos às necessidades individuais, e desenvolvendo competências sociais e de comunicação relevantes para o futuro.

#### **3.2. Participação na auditoria interna e externa**

A FLM é certificada pela Associação Portuguesa de Certificação, que avalia se o seu Sistema de Gestão da qualidade (SGQ) está em conformidade com os requisitos da NP EN ISO 9001:2015. Esta avaliação objetiva é feita anualmente através de uma auditoria interna, solicitada pela farmácia, seguida de uma auditoria externa. (2)

Através da otimização de processos, a FLM visa a melhoria contínua dos seus serviços, procurando não só responder às necessidades do utente bem como superar as suas expectativas. As auditorias avaliam a eficácia do SGQ, tendo também em conta o cumprimento das boas práticas de farmácia e dos requisitos legais e normativos. (2)

Durante as auditorias interna e externa tive a oportunidade de conhecer o Manual de Qualidade da Farmácia Luciano & Matos, verificar a implementação das medidas corretivas e compreender a importância destas ações na melhoria da qualidade dos serviços prestados pela farmácia.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Desconfiança do estagiário**

Uma das grandes dificuldades na minha introdução ao atendimento ao público foi a reticência dos utentes em serem atendidos por mim. Por vezes, estes preferiam ser atendidos por outro colaborador que já conhecessem, justificando essa preferência por ser mais nova na farmácia ou pela falta de experiência.

De forma a ultrapassar esta situação, procurei ser mais confiante e assertiva durante o atendimento, respondendo de forma clara a todas as questões que me eram colocadas, o que resultou numa maior aceitação e satisfação por parte dos utentes. Naturalmente, com o tempo, alguns utentes foram-se familiarizando com a minha presença e depositando cada vez mais confiança em mim. No final do estágio, o reconhecimento do meu trabalho e empenho por alguns utentes foi muito gratificante.

### **4.2. Medicamentos esgotados**

Durante o estágio deparei-me com a problemática dos medicamentos esgotados. No atendimento ao público foram várias as situações em que não foi possível encomendar um determinado medicamento por estar indisponível em todos os armazenistas, nem dar ao utente uma justificação ou previsão de nova disponibilidade. Maioria destes medicamentos esgotados estavam envolvidos no tratamento de doenças crónicas, ameaçando a continuidade destas terapêuticas. Quando estes medicamentos em falta não tinham alternativa terapêutica disponível no mercado, o utente era aconselhado a falar com o seu médico para que este revesse a terapêutica. Esta circunstância gerava grande descontentamento, visto que o doente tinha de alterar a medicação que já estava habituado a fazer.

Quando existia um medicamento com a mesma substância ativa, na mesma forma farmacêutica e com a mesma dosagem do medicamento em falta, mas de um laboratório diferente, o utente era informado. A maioria dos utentes receava possíveis reações adversas ou que o medicamento não tivesse o mesmo efeito terapêutico, não aceitando a nossa sugestão. Nestas situações cabia ao farmacêutico alertar para as possíveis complicações da interrupção do tratamento. Outros utentes menos compreensivos atribuíam culpa à farmácia.

Considero que os medicamentos esgotados são não só uma ameaça à credibilidade dos farmacêuticos bem como à saúde do doente, uma vez que há risco de interrupção da terapêutica.

#### **IV. Considerações Finais**

O meu estágio na Farmácia Luciano & Matos foi uma experiência extremamente enriquecedora, repleta de aprendizagens que me prepararam para a entrada no mercado de trabalho. Esta etapa fundamental permitiu-me colocar em prática todos os conhecimentos obtidos ao longo da minha formação académica num contexto real, revelando-se uma experiência muito profícua para o meu futuro como profissional.

Ao longo da minha passagem pela FLM desenvolvi competências e adquiri ferramentas essenciais como sentido de responsabilidade, profissionalismo, organização, rigor, proatividade, entre outras. Nesta farmácia, fui recebida por uma equipa de profissionais competentes que tiveram sempre o cuidado de me auxiliar e integrar na equipa.

Aqui aprendi que as funções do farmacêutico comunitário não se resumem apenas à dispensa de medicamentos e aconselhamento, incluindo outras tarefas de grande responsabilidade. E compreendi que o farmacêutico além de ser um importante agente de saúde pública, promovendo o uso correto do medicamento e estilos de vida saudáveis, é também uma companhia para muitos utentes que visitam a farmácia. Neste sentido, destaco o carinho, sensibilidade e empatia pelo próximo de todos os membros da equipa. Apercebi-me também que muitos utentes recorriam à farmácia para obter resposta às suas questões de saúde, antes de se deslocarem ao médico, demonstrando a confiança e apreço pela nossa profissão.

O estágio em farmácia comunitária completou a minha formação como profissional de saúde, contribuindo ainda para o meu crescimento pessoal.

## V. Referências Bibliográficas

- (1) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Comunitária** [Acedido a 5 de maio de 2021] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- (2) Farmácia Luciano & Matos: Manual da Qualidade (2020).
- (3) Farmácias Holon [Acedido a 6 de maio de 2021] Disponível na Internet: <https://www.farmaciasholon.pt/>
- (4) EZFY - **Quem Somos**. [Acedido a 6 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ezfy.eu/quem-somos>
- (5) KAIZEN - **O que é o Kaizen**. [Acedido a 4 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>
- (6) TiMedi® - **Robô Pim** [Acedido a 2 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://ti-medi.com/pt-pt/robo-pim/>
- (7) MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei N.º 95/2004, de 22 de abril. Lisboa: Diário da República. Série I-A, pág. 2439-2441. **Regula a Prescrição e a Preparação de Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 6 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>
- (8) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Específica sobre Manipulação de Medicamentos**. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c\\_n006\\_00\\_norma\\_especifica\\_sobre\\_manipulacyayo\\_de\\_medicamentos\\_20991760195afd9cafc3f20.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/of.c_n006_00_norma_especifica_sobre_manipulacyayo_de_medicamentos_20991760195afd9cafc3f20.pdf)
- (9) MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Lisboa: Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, páginas 3441 – 3445. **Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar**. [Acedido a 5 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/port/594/2004/06/02/p/dre/pt/html>
- (10) INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento – Inderal®**, [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (11) Em FGP (FARMACOPEIA GALÉNICA PORTUGUESA) A. VII.3.- Preparação da Solução oral de Cloridrato de Propranolol a 0,1% (m/v)

- (12) FRAGON- **Folheto do Syrspond® SF** da Fragon cedido pela Farmácia Luciano & Matos.
- (13) MINISTÉRIOS DA ECONOMIA E DA SAÚDE - Portaria nº769/2004, de 1 de julho. Lisboa: Diário da República nº 153/2004, Série I-B de 2004-07-01, páginas 4016 – 4017 [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://data.dre.pt/eli/port/769/2004/07/01/p/dre/pt/html>
- (14) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento** - Procto-glyvenol®, [Acedido a 10 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (15) DAFLON – Doença Hemorroidária [Acedido a 11 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.daflon.pt/doenca-hemorroidaria/>
- (16) INFARMED - **Folheto Informativo** - Candiset® 3 dias Creme Vaginal [Acedido a 12 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

## **I. Anexos**

### **Anexo I- Casos Clínicos**

#### **Caso Clínico I**

Um utente com cerca de 35 anos dirige-se à farmácia solicitando um produto para tratar as hemorroidas. Queixa-se de dor, comichão e prolapso retal. Questiono se tem sangramento nas fezes, ao que me responde que não. Confessa que ultimamente tem tido dificuldade em defecar, “fazendo muita força”. Após a descrição dos sintomas verifiquei tratar-se de uma hemorroida externa. Refere, ainda, que estas crises hemorroidárias são frequentes.

Apresento-lhe algumas medidas não farmacológicas como evitar estar muito tempo sentado ou em pé, a prática frequente de exercício físico, fazer uma alimentação rica em fibras, evitar alimentos picantes e ingerir muitos líquidos. Aconselho-o a fazer “banhos de assento” após as dejeções e a aplicar uma pomada anestésica e/ou analgésica no local de modo a aliviar a dor e o prurido. Neste sentido, cedo-lhe uma pomada de Procto-glyvenol®, explicando-lhe que deve aplicar esta pomada 2 vezes por dia, de manhã e à noite, na região afetada previamente limpa. O Procto-glyvenol® é um anti-hemorroidário que contém 2 substâncias ativas, o tribenosido (anti-inflamatório e venotrópico) e o cloridrato de lidocaína (anestésico local). (14)

Visto ser uma situação recorrente, aconselho-o a fazer um venotrópico como o Daflon® 1000. Este medicamento composto por bioflavonoides, tem ação venoprotetora e anti-inflamatória, atuando ao nível do retorno venoso e microcirculação. Explico-lhe como deve fazer o tratamento durante as crises: 1 comprimido 3 vezes por dia durante os 4 primeiros dias, depois 1 comprimido 2 vezes por dia durante 3 dias, e por fim 1 comprimido por dia; e que para prevenção das recidivas deve manter a toma de 1 comprimido por dia. (15)

#### **Caso Clínico II**

Uma jovem de 27 anos deslocou-se à farmácia, solicitando ajuda para resolver uma situação de prurido intenso na zona vaginal e vulvar, sensação de ardor, e corrimento vaginal abundante, esbranquiçado e com odor forte. Após algumas questões acerca da toma de medicação, existência de outros problemas saúde ou sintomas, concluí tratar-se

provavelmente de uma candidíase vulvovaginal. A candidíase vaginal é uma infecção muito comum nas mulheres, provocada normalmente pelo fungo *Candida albicans*.

Aconselhei-a a utilizar o Candiset® 3 dias creme vaginal, um medicamento de venda livre que contém 20mg/g de clotrimazol (antifúngico). Expliquei-lhe que deve aplicar o creme na vagina com auxílio do aplicador, uma vez por dia, à noite, e durante 3 dias consecutivos. Recomendei que fizesse esta aplicação imediatamente antes de dormir, deitada e com as pernas fletidas. Escolhi este tratamento por ser de curta duração e fácil utilização. (16)

Relembrei-a também da importância da utilização de roupa interior respirável e de produtos adequados para a higiene da zona íntima. Assim, sugeri a utilização diária de um gel de lavagem íntima que equilibrasse a microflora vaginal, nomeadamente o Lactacyd Pharma Com Prebióticos especialmente desenvolvido para mulheres com tendência a infeções vaginais.

Por fim, ressalvei que não devia ter relações sexuais durante o tratamento uma vez que o Candiset® 3 dias pode interferir com a eficácia dos preservativos e diafragmas, e pode ocorrer infeção do parceiro. Alertei para os sinais e sintomas que motivem uma ida ao ginecologista.

### **Caso Clínico III**

Um jovem de 19 anos foi à farmácia à procura de um creme hidratante para peles com tendência acneica. Queixou-se de ter pele sensível e reativa, e de já “ter experimentado de tudo mas nada resultar”. Apresentava acne inflamatório, nódulos, algumas marcas de hiperpigmentação e cicatrizes mais profundas no rosto. Confidenciou que estas lesões e marcas lhe causavam grande stress emocional e baixa autoestima. Concluí tratar-se de um quadro grave de acne e questioneei se já tinha sido visto por um dermatologista. Admitiu que era seguido por um dermatologista e tinha iniciado recentemente um tratamento oral com isotretinoína. Mostrou-se muito insatisfeito com o tratamento, uma vez que ainda não tinha sentido melhorias, deixando a pele muito seca e os lábios a descamar.

Aprofundando a conversa verifiquei que tinha iniciado o tratamento há pouco mais de uma semana, e dessa forma expliquei-lhe a importância de ser paciente e consistente com o mesmo. Para evitar o ressecamento da pele e mucosas, aconselhei-o a ingestão abundante de água, a usar hidratantes específicos e um bálsamo hidratante labial. Sugeri-lhe fazer o hidratante apaziguante Effaclar H da La Roche-Posay®, um produto da gama para pele oleosa e propensa a acne desta marca específico para peles fragilizadas pelos tratamentos que ressecam a pele. Reforçando que devia continuar a lavar o rosto 1 a 2 vezes por dia com o

gel de limpeza prescrito pelo dermatologista. Por fim, alertei-o para a obrigatoriedade de usar um protetor solar no dia-a-dia, uma vez que a isotretinoína aumenta a fotossensibilidade. Indiquei-lhe o Anthelios Gel-Creme Toque seco da La Roche-Posay®, com proteção solar 50+, não comedogénico, adequado a pele oleosa e sensível.

## Anexo II - Tabela Resumo da Análise SWOT

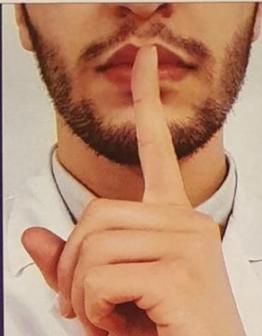
ANÁLISE SWOT	ASPETOS POSITIVOS	ASPETOS NEGATIVOS
<b>FATORES INTERNOS</b>	<p style="text-align: center;"><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bom acolhimento e integração na equipa técnica.</li> <li>- Realização de tarefas de forma autónoma.</li> <li>- Plano de estágio bem estruturado.</li> <li>- Funcionalidades do Sifarma 2000<sup>®</sup>.</li> <li>- Filosofia <i>KAIZEN</i>.</li> <li>- Serviço diferenciado.</li> <li>- Preparação de medicamentos manipulados.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nomes comerciais dos medicamentos.</li> <li>- Dificuldade na análise de receitas manuais.</li> <li>- Dificuldades de aconselhamento em determinadas áreas.</li> </ul>
<b>FATORES EXTERNOS</b>	<p style="text-align: center;"><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diversidade de utentes.</li> <li>- Participação na auditoria interna e externa.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desconfiança do estagiário.</li> <li>- Medicamentos esgotados.</li> </ul>

## Anexo III - OPL para a Medição Automatizada da Pressão Arterial

### AOBP – Medição Automatizada da Pressão Arterial



1º Sentar o utente



2º O utente deve permanecer quieto e em silêncio



3º Colocar a Braçadeira



4º Verificar o ajuste da braçadeira (1 dedo)



5º Virar o aparelho de costas para o utente e carregar no botão ON/OFF



6º Confirmar Posições AUTO e AVG



7º Carregar no botão START



8º Deixar o utente sozinho durante o período de medição (cerca de 10 min)



9º Registrar o valor da média (AVG) no cartão do utente

Versão: 2151.SRV.OPL.11

01-03-2021

## Anexo IV - Checklist de Especificações Legais do Laboratório elaborada pela Glintt



### CHECKLIST AUDITAR ESPECIFICAÇÕES LEGAIS DO LAB



#### Nº DESCRIÇÃO

##### LIVROS OBRIGATÓRIOS:

- 1 Farmacopeia Portuguesa – 9ª Edição, em CD-ROM, e respetivos suplementos (FP 9.0 - Edição Base; FP 9.4 - 4 Primeiros Suplementos; FP 9.5 - 5.º Suplemento; FP 9.6 - 6.º Suplemento; FP 9.7 - 7.º Suplemento; FP 9.8 - 8.º Suplemento)
- 2 Prontuário Terapêutico - 11.ª edição (2013), em papel ou formato eletrónico, acessível através do site do INFARMED (versões html, pdf e WebMobile)
- 3 Fichas de Preparação de Manipulados

##### IDENTIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS:

- 1 Carimbos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos
- 2 Rótulos: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e informações requisitos constantes das boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar
- 3 Impressos - papel timbrado e envelopes: com identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos (conveniente)

##### MATERIAL DE LABORATÓRIO OBRIGATÓRIO

- 1 Sistema de exaustão, câmara de evaporação ou nicho para a eliminação de fumos e gases
- 2 Local de lavagem de material com água corrente, por cima da bancada de manipulação
- 3 Balança de precisão sensível ao mg (marcação "CE")
- 4 Evidência de calibração anual da balança de precisão
- 5 Evidência de verificação metrológica da balança de precisão
- 6 Almofarizes de vidro e de porcelana
- 7 Banho de água termostaticado
- 8 Alcoómetro
- 9 Cápsulas de porcelana
- 10 Pipetas graduadas (sugestão: 1 a 5 cc)
- 11 Copos de várias capacidades

1/2

- 12 Tamises FP VIII (com fundo e tampa): com a.m. 180 $\mu$ m e 355 $\mu$ m
- 13 Espátulas metálicas e não metálicas
- 14 Funis de vidros
- 15 Papel de filtro
- 16 Papel indicador do pH universal
- 17 Matrizes de várias capacidades
- 18 Pedra para a preparação de pomadas
- 19 Provetas graduadas de várias capacidades (25, 100, 250 cc)
- 20 Termómetro (escala mínima até 100°C)
- 21 Vidros de relógio

**Sistemas de Conservação:**

- 1 Local de preparação de medicamentos manipulados com sistema de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros)
- 2 Evidência de calibração do termohigrómetro
- 3 Evidência de controlo semanal do termohigrómetro

**Matérias Primas:**

- 1 Fichas de dados de segurança (FDS)
- 2 Boletins analíticos das MP armazenadas (validados pelo DT - data, carimbo e rubrica)
- 3 Fichas de movimentação de MP (conveniente)
- 4 Zona segregada para colocação de MP de prazo de validade expirado (obrigatório) ou a expirar (facultativo)
- 5 Fichas de preparação de manipulados e rotulagem - manutenção durante 3 anos

## Anexo V- Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado



Dra. Maria Helena Amado  
Praça 8 de Maio, 40-42 | 3000-300 Coimbra

Telf: 239 822 147/8  
Email: laboratorio@cnca.pt

### Ficha de Preparação

2640

#### Suspensão Oral de Propranolol HCl 5 mg/mL em Syrspond sabor cereja

Forma farmacêutica: Solução Oral      Data de Preparação: 22-01-2022  
Nº Lote: 202201150      Quantidade: 1 x 50 mL

#### Composição

Lote	ID	Nome	Origem	Qt unit (mg)	Qt Teórica	Unid	Qt Calc	Unid	Qt Total	Unid	Factor	Preço
20G31-H15-00	20	Propranolol HCl	Fagron	5	0,25000 g		0,25000 g		0,25 g	2,5		0,191 €
21006526	1194	SyrSpond Cherry SF pH4	Fegron	0	51,00000 g		51,00000 g		51 g	1,9		5,780 €
Sub-Total:				5	51,25		51,25		51,25			5,971 €

#### Embalagem

Lote	Nome	Qt	Preço
210050-X-2(2)	Frasco vidro escuro 60 mL	1	0,372 €
27072-21	Tampa P28	1	0,180 €
Sub-Total:			0,552 €

#### Operações prévias:

Verificar que a área laboratorial está limpa e desocupada;  
Verificar se estão disponíveis todos os materiais, equipamentos e matérias-primas;  
Proceder à preparação do manipulado, respeitando as Boas Práticas de Preparação de Manipulados;

#### Equipamento:

#### Modo de Preparação:

1. Verificar o estado de limpeza do material.
2. Pesar o propranolol HCl e transferir para um almofariz de porcelana.
3. Adicionar uma pequena quantidade de Syrspond® SF pH4, de modo a formar uma pasta homogénea.
4. Adicionar pequenas quantidades de Syrspond® SF pH4 em porções geométricas, agitando após cada adição de forma de obter uma suspensão homogénea.
5. Transferir a suspensão para proveta rolhada.
6. Lavar o almofariz com pequenas quantidades de Syrspond® SF pH4 com e juntar à proveta.
7. Completar o volume final com Syrspond® SF pH4.
8. Transferir para um frasco de vidro âmbar e rotular.
9. Lavar e secar o material utilizado.

#### Dados de Identificação:



Dir. Téc. Dra. Maria Helena Amado  
Praça 8 de Maio, 40-42 | 3000-300 Coimbra  
Telf: 239 822 147 | Fax: 239 824 112

Suspensão Oral de  
**PROPRANOLOL HCl 5 mg/ml**

Posologia: Administrar 0,8 ml      Preço: 30,11€

Quantidade: 50 ml

Conservar no frigorífico, no frasco bem fechado, protegendo-o da luz direta.      Lote: 202201150

Data Prep.: 22-01-2022      Prazo útil: 22-04-2022

Manter fora do alcance das crianças

AGITAR BEM ANTES DE USAR  
Contém aroma de cereja  
VIA ORAL

AF 22101/2022

Operador: Mélanie Duarte      Supervisor: Maria Helena Amado      Registado por: Mélanie Duarte      Libertado por:      Data Libertação:

*Mélanie Duarte*      *Maria Helena Amado*      *Mélanie Duarte*



\*2640\*

## Ficha de Preparação

**2640**

### Suspensão Oral de Propranolol HCl 5 mg/mL em Syrspond sabor cereja

Forma farmacêutica: Solução Oral      Data de Preparação: 22-01-2022  
Nº Lote: 202201150      Quantidade: 1 x 50 mL

Controlo de Qualidade:		Operador	Mélanie Duarte		
Aspecto:	Especificação	Resultado	Unif de Massa:	Especificação	Resultado
Cor:	Límpida	Límpida	Transparência:	Ensaio UM FP	Aprovado
Odor:	Incolor	Incolor	pH:	Translúcido	Translúcido
Monografia:	Cereja	Cereja	Qt. Final (+/- 5%)	3,0-4,0	3,0-4,0
	Solução Oral	Conforme		50 mL	50 mL

**Observações:**

**Cálculo do Preço:**

Forma Farmacêutica	F	Factor	Limite	Factor adicional	Manipulação	Sub-Total	
Solução Oral	5,11	3	100	0,005	15,33 €	21,85 €	
PVP calculado ao abrigo da Portaria nº 769/2004 de 1 de Junho					Iva 6 %	Preço sem IVA: 28,41 €	<b>PVP*: 30,11 €</b>

Operador: Mélanie Duarte      Supervisor: Maria Helena Amado      Registrado por: Mélanie Duarte      Libertado por:      Data Libertação:

*Mélanie Duarte*      *Maria Helena Amado*      *Mélanie Duarte*



\*2640\*

## **PARTE III**

### **Monografia**

### **“Antivirais de Origem Vegetal”**

## Resumo

As estratégias atuais para o tratamento das infecções virais incluem fármacos de síntese química com elevados efeitos secundários e com eficácia limitada. O tratamento das infecções virais é um grande desafio, devido não só aos elevados custos e efeitos secundários das terapêuticas antivirais mas também ao aparecimento de novas estirpes de vírus resistentes que levam a epidemias e/ou pandemias. É assim necessário o desenvolvimento de novos antivirais e a utilização de novas combinações de antivirais mais eficazes, seguras, económicas e com menos efeitos secundários.

Como sabemos as plantas são usadas na medicina tradicional há muitos séculos, tanto na prevenção como no tratamento de diversas patologias. Inúmeras plantas são conhecidas pelas suas propriedades antivirais e por terem efeitos secundários mais toleráveis que os fármacos antivirais convencionais. Deste modo, os antivirais de origem vegetal são uma alternativa promissora aos fármacos antivirais convencionais. Estes podem atuar em diversos vírus, através de várias formas como a inibição da entrada do vírus nas células, inibição da replicação viral ou ainda através do seu potencial imunoestimulador ou imunomodulador.

Apesar do interesse crescente nos produtos de origem vegetal e da sua aplicabilidade no tratamento das infecções virais existem, ainda, limitações que devem ser ultrapassadas para que seja possível a sua utilização de forma segura e beneficiar de todo o seu potencial terapêutico. Assim é necessário validar o uso das plantas e dos seus compostos isolados através de estudos pré-clínicos e clínicos.

Nesta monografia são abordadas plantas conhecidas pelo seu potencial antiviral, como a *Echinacea* spp., a *Curcuma longa* L, a *Melissa officinalis* L, o *Allium sativum* L. e a *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, e ainda alguns fitoconstituintes com potencial antiviral para o SARS-CoV-2.

**Palavras-chave:** Infecções virais; vírus; antivirais; plantas; fitoquímicos.

## Abstract

The current strategies for treatment of viral infections include synthetic chemical drugs with several side effects and limited efficacy. The treatment of viral infections is a challenge, due not only to the high costs and secondary effects associated with antiviral therapies, but also to the emergence of new resistant virus strains that lead to epidemics and pandemics. It's therefore necessary to develop new antivirals and new antiviral combinations that are more effective, safer, cheaper and with fewer side effects.

As we know plants have been used in traditional medicine for many centuries, both in the prevention and treatment of various pathologies. Numerous plants are known for their antiviral properties and for having more tolerable side effects than conventional antiviral drugs. Thus, plant-derived antivirals are a promising alternative to conventional antiviral drugs. These can act on several viruses, through various ways such as inhibiting viral replication or even through its immunostimulating or immunomodulating activities.

Despite the growing interest in products of plant origin and their applicability in the treatment of viral infections, there are still limitations that must be overcome so that is possible to use them safely and simultaneously benefit from their full therapeutic potential. Thus, it is necessary to validate the use of plants and isolated biocompounds through pre-clinical and clinical studies.

This monograph addresses plants known for their antiviral potential, such as *Echinacea* spp., *Curcuma longa* L, *Melissa officinalis* L, *Allium sativum* L. e *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, as well some phytoconstituents with antiviral potential for the SARS-CoV-2.

**Keywords:** Viral infections, virus; antivirals; plants; phytochemicals.

## **Lista de Abreviaturas**

**3CLpro-** *3-Chymotrypsin-like Protease*

**ACE-2-** *Angiotensin-converting enzyme 2*

**CD-** *Cluster of Differentiation*

**COX-2-** *Ciclo-oxigenase-2*

**DATS-** *Dialil Trissulfeto*

**DNA-** *Deoxyribonucleic acid*

**EGCG-** *Epigallocatequina-3-galato*

**HPV-** *Vírus do Papiloma Humano*

**HSV-** *Herpes Simplex Vírus*

**IL-** *Interleucina*

**INF-** *Interferão*

**iNOS-** *Inducible Nitric Oxide Synthase*

**MAPK-** *Mitogen-Activated protein kinase*

**NA-** *Neuraminidase*

**NF- kB-** *Nuclear Factor kappa B*

**NK-** *Natural Killers*

**OEMO-** *Óleo Essencial de Melissa officinalis*

**PLpro-** *Papain-like Protease*

**RNA-** *Ribonucleic acid*

**SARS-CoV-2-** *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

**TMPRSS2-** *Transmembrane Serine Protease 2*

**TNF- $\alpha$ -** *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*

**VIH-** *Vírus da Imunodeficiência humana*

## I. Introdução

As infecções virais são uma grande causa de mortalidade a nível mundial, estando cada vez mais associadas a surtos que levam a epidemias e/ou pandemias. Tome-se o exemplo atual da emergência da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo Coronavírus 2 que teve origem em Wuhan, na China, em 2019, e que se espalhou pelos restantes continentes. Esta doença, conhecida como COVID-19, causou a morte a milhões de pessoas e teve consequências económicas desastrosas. (1)

O aumento do número de surtos e rápida difusão destas doenças está relacionado com a facilidade de circulação entre os vários países, com o aumento das migrações e das viagens quer em contexto de trabalho quer de lazer. As infecções virais são a causa de várias doenças crónicas e agudas em humanos mas também em animais. Infecções como a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), síndromes respiratórias e hepatites estão associadas a elevadas taxas de mortalidade e morbilidade. A gravidade das infecções virais resulta da sua não só da sua complexidade e diversidade de sintomas e sinais, mas também da disponibilidade limitada de terapêuticas antivirais eficazes, nomeadamente a falta de vacinas e antivirais orais. (2)

O tratamento das infecções virais é um grande desafio não só pela facilidade com que os vírus sofrem mutações dando origem a novas estirpes mas também pelo desenvolvimento de resistências aos antivirais, e ainda pelos elevados custos e numerosos efeitos secundários das terapêuticas antivirais. (4)(5)

Os fármacos antivirais atuais podem ser classificados de acordo não só com a sua estrutura mas também com o seu mecanismo de ação. Estes podem atuar limitando a entrada do vírus no hospedeiro, impedindo a síntese do material genético viral (RNA ou DNA) ou interrompendo o ciclo reprodutivo do vírus. A maioria são análogos dos nucleótidos ou inibidores de enzimas virais essenciais na replicação e maturação viral. A própria estrutura viral e a forma como o vírus se replica afetam o design dos fármacos antivirais. A eficácia de um antiviral específico contra um vírus sem envelope é diferente da eficácia do mesmo contra um vírus envelopado. É também claro que um antiviral que atua na síntese de DNA não é eficaz contra um vírus de RNA. Os antivirais que atuam diretamente no hospedeiro têm um espectro de ação mais alargado e estão menos associados a resistências, no entanto provocam uma maior toxicidade. (3)

O tratamento das infecções virais é majoritariamente sintomático e os antivirais são usados para evitar a multiplicação do vírus no hospedeiro, limitando a infecção e prevenindo possíveis complicações. (5)

As duas grandes limitações dos antivirais atuais são a eficácia limitada associada às resistências e tratamentos prolongados, e os numerosos efeitos secundários. É fácil compreender a dificuldade que existe no desenvolvimento de fármacos que atuem seletivamente no vírus e não tenham efeitos secundários no hospedeiro uma vez que os processos metabólicos envolvidos na replicação viral são comuns aos do hospedeiro. (4)

Atualmente, verifica-se a preferência crescente da população no uso dos produtos naturais para a prevenção e tratamento de várias doenças. Na verdade, as plantas são usadas na medicina tradicional há muito tempo para diversos fins e existem culturas que ainda usam as plantas como primeira linha de tratamento. (6)

As plantas produzem uma grande variedade de compostos bioativos (metabolitos secundários) com propriedades protetoras para as próprias mas também para o organismo que as consome, através da modulação de vários processos fisiológicos. São conhecidas pelos seus benefícios para a saúde e potencial terapêutico, tendo efeitos secundários mais toleráveis que os fármacos convencionais. Também a indústria farmacêutica tem demonstrado interesse no estudo substâncias naturais com atividade antiviral como estratégia para o *design* de novos fármacos antivirais mas também como terapêutica complementar. (7)(8)

As plantas oferecem-nos uma grande variedade de fitoquímicos com atividade antiviral, podendo ser óleos essenciais ou outros metabolitos isolados de plantas como ácidos fenólicos, flavonóides, terpenos, lignanos, cumarinas e alcalóides, compostos organossulfurados, entre outros. Estes atuam na membrana proteica ou envelope viral, ou inibem a formação do genoma viral através da destruição de algumas enzimas necessárias, evitando a entrada do vírus nas células do hospedeiro e a sua reprodução. (5)(6)

Apesar do grande potencial das plantas no tratamento das infecções virais, faltam mais estudos *in vitro* e *in vivo* que validem o seu uso. Fatores limitantes destes estudos incluem o uso de extratos não padronizados, elevadas concentrações *in vitro* que não demonstram a mesma biodisponibilidade *in vivo*. Por um lado, a extração e isolamento de compostos puros são processos difíceis visto que estes compostos se encontram naturalmente nas plantas em concentrações reduzidas. O solvente de extração (se é polar ou apolar) e a parte da planta utilizados afetam a extração eficiente dos compostos bioativos das plantas. Por outro lado, muitos compostos naturais são complexos e, por isso, são difíceis de sintetizar em laboratório. (9)(10)

A eficácia dos extratos medicinais está muitas vezes associada ao sinergismo, isto é, à combinação da ação de vários metabolitos presentes no extrato (ou na combinação de vários extratos), resultando no aumento da sua eficácia comparativamente à administração de compostos isolados. Estes complexos de plantas também podem conter compostos citoprotetores que diminuem a toxicidade de algumas preparações. (11)

O objetivo desta monografia é enquadrar a fitoterapia no tratamento das infecções virais com destaque para o papel das plantas e ações dos seus fitoconstituintes.

## **II. Vírus**

Os vírus apresentam um genoma de RNA ou DNA, constituído por uma ou mais moléculas de ácido nucleico em cadeia simples ou dupla, revestido por um invólucro proteico ou por um envelope lipídico. (11)

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, necessitando da maquinaria das células vivas para se multiplicarem. Para a invasão das células do hospedeiro apresentam estratégias como possuir uma camada de fosfolípidos, possuir moléculas de superfície com configuração única que se ligam a recetores específicos na membrana das células alvo ou alteram a sua conformação ao longo do ciclo de infeção. Além de serem caracterizados pela sua elevada especificidade e afinidade, são também reconhecidos pelos seus mecanismos de evasão ao sistema imunitário, persistindo no hospedeiro. Assim, os vírus apresentam características únicas na sua estrutura e mecanismos de replicação específicos que constituem potenciais alvos terapêuticos. (11)(19)

Os vírus atacam as células do hospedeiro através da ligação a recetores na sua superfície (adsorção), de seguida inserem o seu material genético dentro da célula e deixam o seu revestimento no exterior, o genoma viral é copiado utilizando a maquinaria celular do hospedeiro, os seu genes são expressos dando origem a proteínas virais, e por fim são formadas novas partículas virais que são libertadas por lise celular. (6)

As infecções virais podem levar a condições agudas ou crónicas. No entanto, por vezes o vírus pode persistir no organismo durante muito tempo sem que haja qualquer sinal de infeção, isto é, permanece latente. As infecções virais podem ser controladas através de uma abordagem profilática, com o recurso a vacinas, e com recurso a tratamento farmacológico para o controlo da infeção viral já estabelecida e alívio dos sintomas. (15)

São exemplos de vírus emergentes: o VIH, o Herpes Simplex Virus (HSV), Coronavírus, Vírus Influenza, o vírus da Hepatite B, o vírus Hepatite C, entre outros.

### III. Plantas com Atividade Antiviral

A fitoterapia é a ciência que estuda a utilização das plantas medicinais na prevenção ou tratamento de diversos sintomas e doenças. A maioria destas plantas têm um largo espectro de atuação, uma vez que têm na sua composição diversos bioativos, e dependendo da parte da planta que é utilizada e como é feita a sua preparação, são obtidos extratos com diferentes atividades. As plantas medicinais são conhecidas pelos seus inúmeros benefícios para a saúde, podendo ser utilizadas na alimentação ou sob a forma de suplementação. Ainda assim, o seu uso deve ser sempre orientado por um profissional de saúde.

As plantas analisadas ao longo desta monografia são conhecidas por todos nós, algumas delas fazendo parte do nosso dia-a-dia. Durante a minha pesquisa encontrei evidências em estudos *in vitro*, *in vivo* e/ ou clínicos que validam as suas propriedades antivirais e imunomoduladoras.

#### I. ECHINACEA SPP.

As equináceas são plantas herbáceas utilizadas na medicina tradicional há séculos. Pertencentes à família das *Asteraceae*, as espécies de equináceas mais usadas são a *Echinacea purpurea* (L.) Moench, a *Echinacea angustifolia* DC., e a *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.. As preparações à base de equinácea podem ter apenas uma espécie ou várias, e são principalmente utilizadas para reduzir a duração e severidade dos sintomas ou na prevenção de infeções do trato respiratório superior, bem como no tratamento da inflamação. Estas plantas possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, e são conhecidas pela sua forte ação antiviral contra os seguintes vírus: vírus influenza, HSV e coronavírus. (13)

Diversos estudos em animais e humanos demonstraram que vários compostos isolados da equinácea, nomeadamente glicoproteínas, polissacáridos solúveis, derivados do ácido cafeico, polifenóis e alquilamidas, têm efeito na modulação da resposta imune, com aumentos tanto na imunidade inata como na adquirida. Foi demonstrado que as equináceas atuam diretamente em vários tipos de células, induzindo a produção de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e INF-  $\beta$  e favorecendo a fagocitose por macrófagos, com a ativação das células NK e proliferação das células T. Por outro lado, também têm efeito na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias durante a infeção viral ou bacteriana. As alquilamidas, por exemplo, ativam os recetores canabinóides tipo 2 que existem nas células do sistema

imunitário, inibindo a cicloxigenase e lipooxigenase- 5 e, conseqüentemente, a inflamação. (14)(15)

A *E. purpurea* é mais eficaz em partículas virais que se encontrem nos fluidos extracelulares do que em vírus intracelulares. Assim, tem forte ação inibitória a nível do contacto inicial com o vírus e na transmissão do vírus a partir de células infetadas, podendo reduzir a gravidade e duração dos sintomas associados a estas infeções quando iniciada a sua administração logo após os primeiros sinais da doença. Estudos clínicos demonstram que o uso das equináceas como tratamento adjuvante de infeções provocadas pelo HSV ou pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV) reduz a incidência da latência e risco de recidiva das lesões. (14)

É de notar que os medicamentos à base de plantas que existem no mercado podem incluir, para além de substâncias vegetais, vitaminas e minerais com ação complementar, como por exemplo o extrato de equinácea combinado com vitamina C e zinco, eficaz na prevenção e tratamento de constipações e outras afeções do trato respiratório superior (Vitacê®).

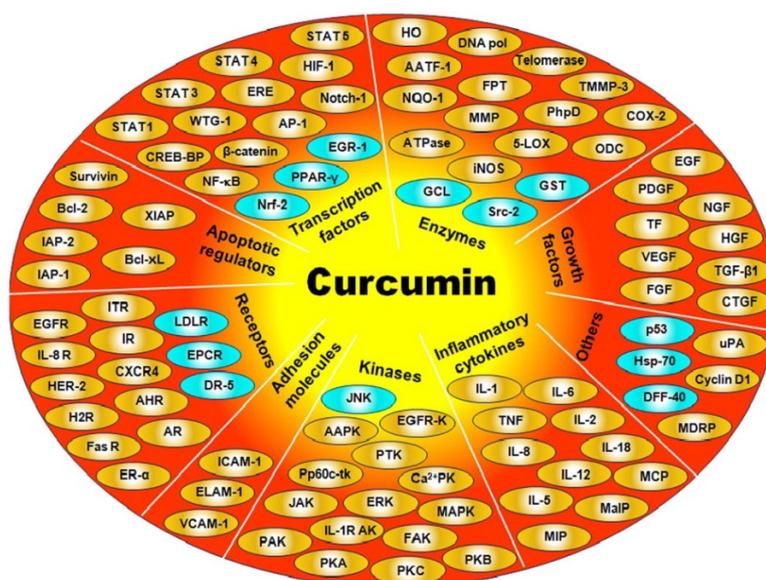
Por outro lado, o tratamento com imunostimulantes não deve ser de longa duração pois apenas são eficazes numa fase precoce de infeção. Apesar do seu uso terapêutico, o consumo das equináceas também pode ser recomendado como medida profilática. Uma vez que não foram demonstrados efeitos tóxicos associados ao seu consumo continuado até aos 6 meses. (15)

## **2. CURCUMA LONGA L.**

A *Curcuma longa* L. também conhecida como açafrão da Índia, é uma planta nativa da Índia e Sudeste Asiático. A curcuma, tal como o gengibre, pertence à família *Zingiberaceae*. O seu rizoma é muito utilizado como especiaria e corante de cor amarela. Tem na sua constituição óleos voláteis e não voláteis, gorduras, proteínas, minerais, curcuminóides, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenóides. Os curcuminóides são conhecidos pelas suas atividades farmacológicas diversas, nomeadamente de proteção cardiovascular, antioxidantes, anti-inflamatórias, hepatoprotetores, antivirais, antitumorais, entre outras. (15)(16)(17)

A curcumina é o curcuminóide mais abundante (60-70%), sendo assim o composto isolado com mais estudos pré-clínicos e clínicos que demonstram a sua eficácia e segurança na prevenção ou tratamento de várias doenças. A curcumina tem potencial imunomodulador atuando não só em células do sistema imunitário, como as células dendríticas, os macrófagos, os linfócitos B e T, mas também em componentes moleculares envolvidos nos

processos inflamatórios. De facto, uma das suas atividades mais estudadas é a sua ação anti-inflamatória resultante da inibição da produção de várias citocinas como a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, MCP-1 e IL-1 $\beta$ , de várias enzimas inflamatórias ou fatores de transcrição. (16)(49)



**Figura 1** - Variedade de alvos moleculares da curcumina. Reproduzido de (49).

A curcumina atua em vários alvos moleculares, tal como o NF- $\kappa$ B, a COX-2, o iNOS, a MAPK, entre outros, modulando assim várias vias de sinalização celular associadas a inúmeras doenças. Desta forma, a curcumina é considerada um nutracêutico, podendo ser utilizada para complementar as terapêuticas para as mais diversas doenças. (49)

O principal alvo do tratamento da infeção pelo vírus influenza é a neuraminidase (NA), que é uma glicoproteína de superfície envolvida não só na libertação dos viriões recém-formados pelas células infetadas mas também no seu transporte pelo trato respiratório superior. Atualmente existem no mercado antivirais inibidores de NA como o oseltamivir, conhecido como Tamiflu®, que causa náuseas e vômitos, e o zanamivir, que apresenta baixa biodisponibilidade devido à sua rápida eliminação por excreção renal. Existem ainda disponíveis no mercado tratamentos com inibidores do canal iónico M2, como a amantadina e a rimantadina, que impedem que o vírus infete as células mas que apresentam numerosos efeitos secundários. Ambos os tratamentos estão associados a muitos efeitos secundários e a casos de resistência, sendo necessária a descoberta de novas terapêuticas. (15)(17)

Vários estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que os curcuminóides extraídos da curcumina têm potencial promissor na prevenção e tratamento das infeções causadas por influenza vírus através da inibição da NA. Esta inibição da NA foi verificada através da realização de estudos de *molecular docking* e obtenção de modelos de ligação, da avaliação da inibição da replicação viral em modelos celulares, e ainda através de estudos em modelos animais que

demonstraram o papel protetor destes derivados na pneumonia associada à infecção por vírus influenza. (50) No entanto, são ainda necessários ensaios clínicos que validem a utilização da curcuma no tratamento da infecção por vírus influenza.

Mais recentemente, foram realizados ensaios clínicos para determinar o potencial de um tratamento com nano-curcumina na modulação da produção de citocinas inflamatórias em doentes de COVID-19. Apesar de a patogénese da infecção por SARS-CoV-2 ainda não estar completamente esclarecida, sabe-se que a replicação deste vírus nas células do epitélio respiratório induz a ativação do sistema imune e, conseqüentemente, a produção de fatores inflamatórios. Neste estudo participaram doentes de COVID-19 e indivíduos saudáveis que serviram de controlo. Os doentes de COVID-19 foram divididos em dois grupos, um que recebeu a nano-curcumina e outro que recebeu o placebo. O estudo concluiu que houve uma diminuição drástica da expressão de RNA mensageiro para a IL-1 $\beta$  e IL-6, contribuindo para a melhoria dos sintomas e recuperação mais rápida destes doentes. (51)

### **3. MELISSA OFFICINALIS L.**

Usualmente designada por erva cidreira, a *Melissa officinalis* L. é uma planta da família *Lamiaceae*, muito utilizada na medicina tradicional para diversas situações particularmente nas regiões da Europa, Mediterrâneo e Médio Oriente. (20)

Com base no seu uso tradicional de longa duração, a erva cidreira está aprovada no tratamento de sintomas ligeiros de stress, transtornos do sono e perturbações digestivas como espasmos gastrointestinais, flatulência e distensão abdominal. (21)

Fazem parte da sua constituição ativa compostos voláteis, triterpenos (ácido ursólico, e ácido oleanólico), ácidos fenólicos (ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido gálico) e flavonóides (luteolina, apigenina). O óleo essencial de *Melissa officinalis* L. (OEMO) tem ação antibacteriana e antifúngica comprovada em vários estudos. Os principais componentes do seu óleo essencial são monoterpenos oxigenados como o citral (neral e geranial), o citronelal, o geraniol e sesquiterpenos como o óxido de B-cariofileno. A constituição do OEMO pode variar consoante a localização geográfica, o tempo de colheita e as diferentes técnicas de extração. As folhas secas e trituradas da *Melissa officinalis* L. podem ser usadas para a preparação de infusões, extratos líquidos ou tinturas. (20)(21)

Mais recentemente demonstrou-se o potencial da *Melissa officinalis* L. no tratamento das lesões ativas por HSV mas também na prevenção das recidivas. Os Herpes simplex vírus, HSV-1 e HSV-2, manifestam-se clinicamente de forma variável com maior ou menor gravidade, e alguns pacientes podem apresentar infeções recorrentes. As infeções por HSV

são habitualmente tratadas de forma eficaz com análogos dos nucleósidos, como o aciclovir. No entanto, existem estirpes que sofrem mutações, frequentemente na timidina quinase ou na DNA polimerase, e desenvolvem resistências.

Num estudo foi demonstrada atividade anti-HSV-2 *in vitro* do extrato hidroalcoólico de *Melissa officinalis* L., e simultaneamente analisado o seu mecanismo de ação, verificando que este extrato não inibe a entrada do vírus nas células. Assim, os investigadores concluíram que o mecanismo de ação era subsequente à penetração do vírus na célula do hospedeiro. Neste estudo usaram o ácido rosmarínico, conhecido pelas suas propriedades antioxidantes e atividade antiviral, como marcador analítico para a atividade terapêutica da *Melissa officinalis* L.. (22)

Por sua vez, noutra estudo, foi demonstrado que o extrato aquoso de *Melissa officinalis* L. atuava nos viriões livres impedindo a sua ligação e entrada nas células alvo e, deste modo, limitando a infeção por HSV-1, em concentrações não citotóxicas. No entanto, este não tinha qualquer efeito nos viriões já ligados à superfície da célula, sugerindo que o seu mecanismo ação afetava a interação do vírus com a superfície da célula alvo. (23)

Mais tarde ficou esclarecido que o extrato de *Melissa officinalis* L. exibia maior potência virucida em comparação aos compostos fenólicos individualmente, nomeadamente o ácido cafeico, ácido p-cumárico e ácido rosmarínico. E ainda que, o ácido rosmarínico, composto fenólico mais predominante, era o principal responsável pelo efeito virucida. Não obstante, poderão existir outros compostos ainda não identificados que poderão participar na atividade antiviral deste extrato. (24)

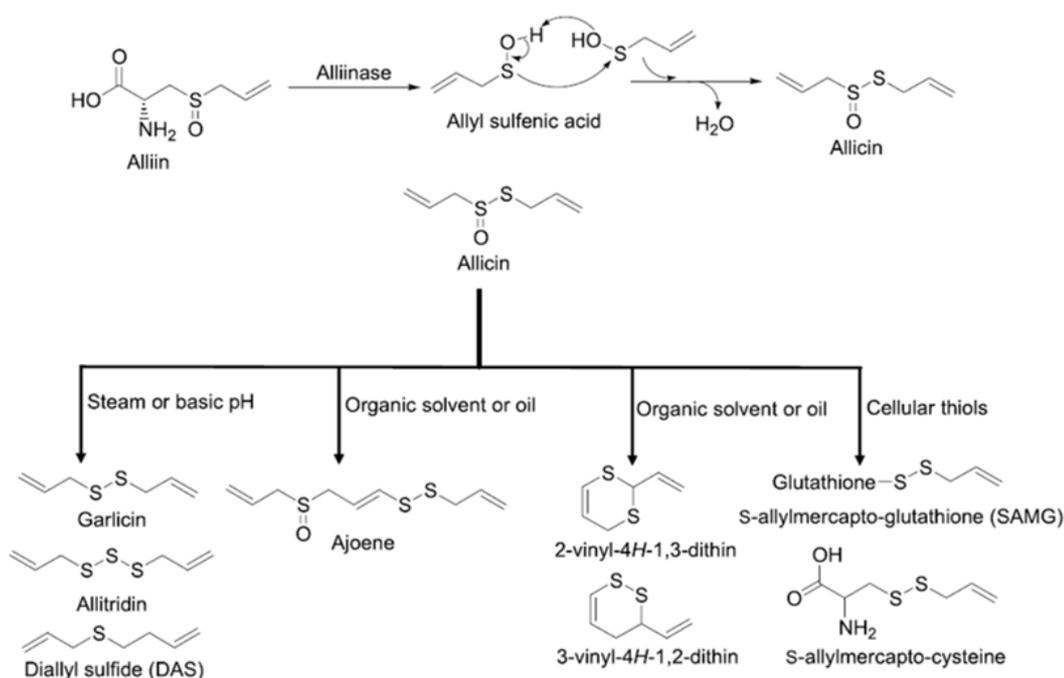
O efeito antiviral do OEMO contra o HSV-1 e HSV-2 também foi demonstrado *in vitro* através do ensaio de redução de placas. Verificou-se que o pré-tratamento das células com o OEME, resultou num efeito inibitório significativo e baixo efeito citotóxico. O OEME tem ação direta nas partículas virais, antes da sua adsorção, impedindo a sua penetração nas células alvo. (26) O OEMO poderá ser igualmente eficaz contra o vírus influenza A, nomeadamente contra o subtipo H9N2, responsável pela infeção não só em aves como também em humanos. Os resultados de um estudo *in vitro* demonstraram que o OEMO consegue inibir a replicação do vírus influenza A em diferentes fases do ciclo replicativo, todavia com maior atividade antiviral antes da infeção. (27)

A utilização de um creme de erva-cidreira em pacientes com os primeiros sinais e sintomas de herpes labial demonstrou ser muito eficaz, uma vez que este inibe a entrada do vírus nas células da mucosa. Os resultados destes estudos suportam o uso tradicional da erva-cidreira no tratamento tópico destas lesões. (25)(52)

#### 4. ALLIUM SATIVUM L.

O *Allium sativum* L. é uma planta herbácea bolbosa aromática pertencente à família *Amaryllidaceae*. Popularmente conhecido como alho, este é consumido a nível mundial como alimento funcional, sendo muito utilizado na culinária como tempero, e na medicina tradicional para a prevenção e tratamento de várias doenças, incluindo as infeções virais. É descrito como tendo propriedades cardioprotetoras, antidiabéticas, antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes e anticarcinogénicas.(28)

Os principais constituintes bioativos do alho são compostos ricos em enxofre conhecidos por compostos organossulfurados, responsáveis pelo seu odor e sabor característico. Estes incluem: aliina, alicina (tiosulfatos), ajoene, vinilditinas e sulfidos.(28)(29)



**Figura 2-** Conversão da Aliina em Alicina; Transformação da Alicina nos seus derivados sob diferentes condições. Reproduzido de (29).

A aliina (Sulfóxido de S-alilcisteína) é o principal composto rico em enxofre presente no alho. Este aminoácido não volátil é o precursor da alicina (dialil-tiosulfato), volátil, sendo a principal responsável pelo odor e sabor do alho. Quando o alho é esmagado ou cortado, o parênquima é destruído e a aliina citoplasmática é rapidamente convertida a alicina pela enzima alinase que se localiza nos vacúolos. A alicina é instável, decompondo-se em outros compostos organossulfurados como o ajoene, as vinilditinas e os sulfidos como o dialil-sulfeto, o dialil dissulfeto (garlicina) e o dialil trissulfeto (DATS). (30)(31)(32)

A alicina é reportada como o principal composto bioativo responsável pela atividade antiviral do alho. Esta tem a capacidade de atravessar a membrana fosfolipídica da célula e inibir a replicação do vírus. A alicina é uma espécie reativa de enxofre, e por isso tem a capacidade interagir com o grupo tiol de certas proteínas, como por exemplo da glutatona ou de proteínas que contêm resíduos de cisteína, dando origem a compostos que causam danos estruturais nas proteínas virais. No entanto, outros derivados da alicina, como o ajoeno, o DATS, entre outros, também revelaram potencial antiviral em vários estudos. (34)(37)(38)

Vários estudos pré-clínicos e clínicos revelam o potencial terapêutico do extrato de alho e dos seus compostos organossulfurados no tratamento de infecções virais causadas por vírus influenza A e B, rinovírus humano, HSV, VIH, entre outros. (33)(35)

Foi realizado um estudo clínico que investigou os efeitos da toma diária de um suplemento de alho contendo alicina, durante os meses de inverno. Verificou-se que a maioria dos voluntários que tomaram o suplemento de alho não ficaram doentes, e mesmo aqueles que ficaram engripados ou constipados apresentaram sintomas ligeiros e recuperaram rapidamente. Comprovou-se que os voluntários que tomaram placebo eram mais suscetíveis à infeção, ficando doentes mais que uma vez durante este período. Concluiu-se, assim, que a suplementação com alho tem efeito no reforço do sistema imunitário, prevenindo as infeções e as reinfeções. (36)

Os estudos destacam a atividade imunomoduladora do alho, atribuindo este efeito principalmente aos seus compostos organossulfurados. Estes atuam tanto ativação dos macrófagos, das células NK e das células dendríticas como no aumento da produção de células T e B, ou de citocinas anti-inflamatórias. (29)(53)

## **5. CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE**

A *Camellia sinensis* (L.) Kuntze é uma planta da família Theaceae, popularmente consumida em várias partes do mundo na forma de chá verde (não fermentado), chá oolong (parcialmente fermentado) e chá preto (completamente fermentado). Destes, o consumo de chá verde é o que confere maior benefício para a saúde, sendo-lhe atribuídas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-angiogénicas, cardioprotetoras, neuroprotetoras, antibacterianas, antivirais, anticancerígenas, entre outras. No entanto, o seu consumo excessivo pode ter efeitos adversos para a saúde. (39)

O chá verde é rico em polifenóis (flavonóis, flavonóides e ácidos fenólicos), considerados os principais responsáveis pelos seus efeitos benéficos. A epigallocatequina-3-

galato (EGCG), um dos seus principais polifenóis, é o constituinte ativo mais relevante do chá verde. (39)(40)

Quando comparado aos outros chás, o chá verde é o que apresenta maior quantidade de flavonóides, nomeadamente 4 tipos de catequinas: epicatequina, epigalocatequina, epicatequina-3-galato e EGCG. A quantidade de cada uma destas está dependente: do método de preparação do chá; da qualidade, origem e condições de cultivo das folhas; da degradação das catequinas ao longo do tempo. O chá verde contém também alcalóides (metilxantinas como a cafeína, a teobromina e teofilina), minerais, enzimas, aminoácidos, fibras, compostos voláteis, entre outros constituintes. (39)(40)

Vários estudos demonstraram o potencial antiviral das catequinas do chá verde, com destaque para a EGCG, no tratamento de infeções causadas por vários tipos de vírus.

No caso de infeção pelo vírus da hepatite C, um estudo mostrou que a EGCG é um potente inibidor da entrada do vírus na célula, atuando diretamente nos viriões, e impede ainda a transmissão viral por contacto direto entre células, quando a via extracelular está bloqueada pela utilização de meio com agarose ou pela incubação com anticorpos neutralizantes. (41) Através de outros estudos, descobriu-se que a EGCG inibe fatores celulares necessários para a replicação do RNA viral. (42)

A EGCG é capaz de inibir a infeção pelo vírus influenza A e vírus influenza B não só numa fase inicial, através do impedimento da ligação do vírus à superfície celular por inibição da hemaglutinação, mas também noutras fases do ciclo viral, por inibição da atividade da NA e da síntese de RNA viral. (43)(44) Um estudo clínico, que envolveu voluntários saudáveis, entre os 18-70 anos, analisou os efeitos da toma oral de uma formulação específica de chá verde, duas vezes por dia, durante 3 meses. Concluiu-se que a toma deste suplemento é segura e eficaz na prevenção de sintomas de gripe e constipação, melhorando a resposta imunitária. (54)

O efeito antiviral da EGCG também foi demonstrado para o HSV, por inativação dos viriões. A EGCG compete com o sulfato de heparano, que existe na superfície das células e cuja ligação é essencial para a entrada dos vírus na célula. (45)

Outros estudos também provaram a eficácia da EGCG contra o VIH-I em várias fases do ciclo viral. Chang *et al.*, foram os primeiros a reportar a EGCG como inibidor da transcriptase reversa do VIH. Por sua vez, Yamaguchi *et al.* reportaram a ação destrutiva da EGCG diretamente sobre as partículas virais. E ainda, Williamson *et al.* mostraram que a EGCG compete com a gp120, uma glicoproteína do envelope do vírus de VIH, para a ligação a um recetor CD4 específico da superfície das células T, impedindo a entrada do vírus nestas células. (46)(47)(48)

#### IV. Fitoconstituintes com Potencial Antiviral para o SARS-COV-2

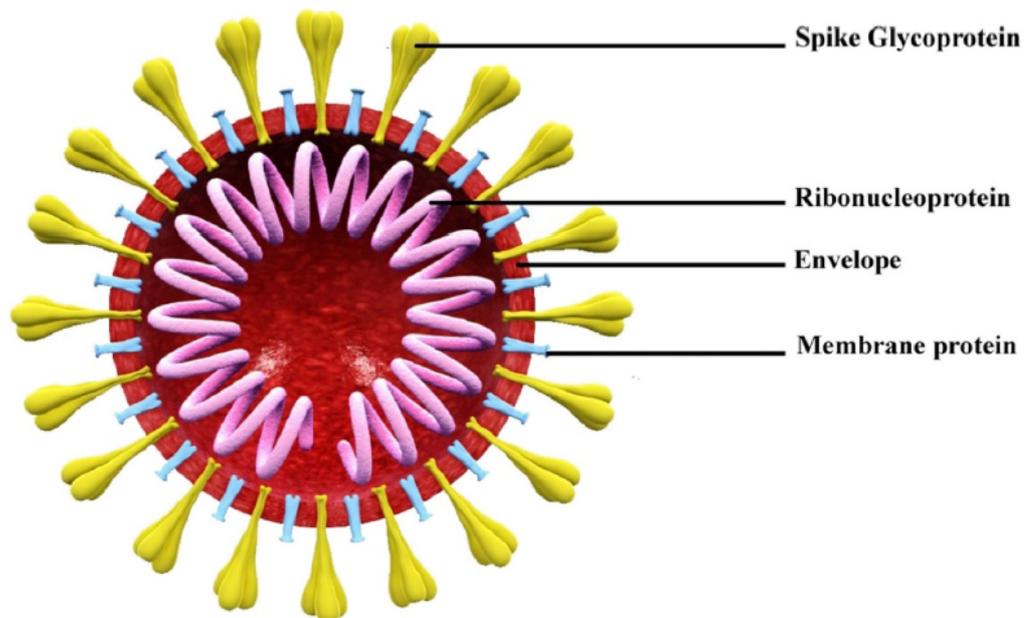
Em dezembro de 2019, surgiu uma nova estirpe de coronavírus, o SARS-CoV-2, que causa sintomas inicialmente semelhantes a uma gripe mas que posteriormente evoluem para febre, tosse seca, falta de ar e pneumonia. Este vírus altamente transmissível deu o nome à doença COVID-19, responsável pela morte de um número assustador de pessoas. A pandemia COVID-19 foi a maior ameaça à saúde pública dos últimos anos, afetando severamente a vida social e a economia mundial. (7)

Nesta altura não existiam vacinas nem medicamentos específicos para este vírus, resultando na necessidade urgente de desenvolvimento de novas terapêuticas. Com o aumento do número de casos de COVID-19, a utilização do Remdesivir foi autorizada na União Europeia para as situações mais graves de internamento. As várias farmacêuticas iniciaram o desenvolvimento de novas vacinas para o tratamento da COVID-19, sendo que a primeira a ser autorizada na União Europeia surgiu aproximadamente 1 ano depois. (56)

O crescente interesse nas plantas como estratégia alternativa para tratamento desta doença impulsionou novos estudos nesta área. Muitas plantas e os seus componentes bioativos são conhecidos pelo seu potencial antiviral para os coronavírus. (7)

Os coronavírus, pertencentes à família *Coronaviridae*, são vírus de RNA de cadeia simples e polaridade positiva. Os diferentes vírus desta família podem infetar tanto humanos como animais, causando doenças respiratórias, gastrointestinais, hepáticas ou neurológicas. (7) As partículas de SARS-CoV-2 são esféricas, possuindo uma membrana externa lipídica, o envelope (E), que reveste a nucleocápside (N) onde se encontra o RNA genómico. No envelope deste vírus encontramos outras proteínas estruturais com diferentes funções: a proteína membrana (M) é uma glicoproteína transmembrana que auxilia na formação da nucleocápside; e a proteína *spike* (S) é essencial para a entrada do vírus nas células hospedeiras. (55)

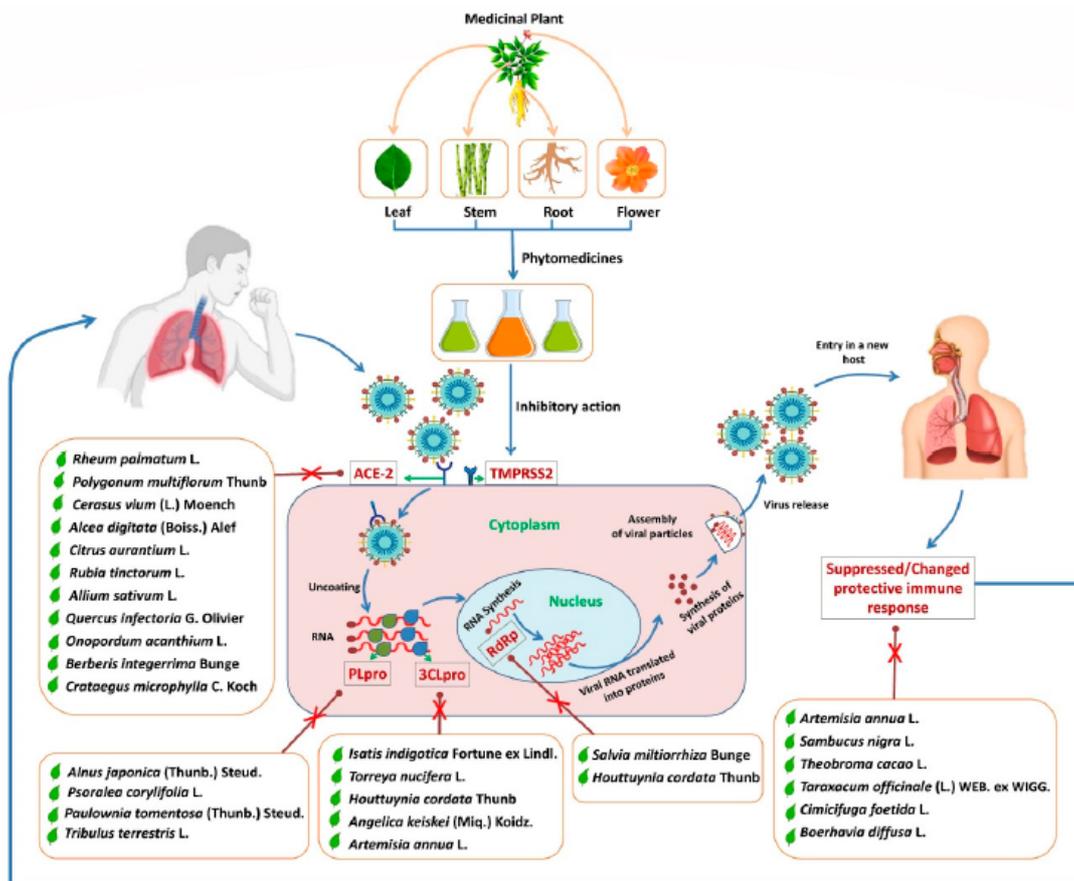
Cada proteína S possui duas subunidades: a S1 que contém o domínio de ligação ao recetor, interagindo com o recetor ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) presente no epitélio respiratório; e a S2 que facilita a fusão com a membrana da célula hospedeira. Para que ocorra esta fusão é necessário pH ácido e ativação proteolítica, fatores essenciais para a clivagem da proteína S. (56)



**Figura 3** - Estrutura do SARS-CoV-2. Reproduzido de (56).

Diversos estudos descrevem os potenciais alvos terapêuticos para o SARS-CoV-2, nomeadamente: o recetor ACE-2, essencial na entrada do vírus na célula hospedeira; a protease 3CLpro, com ação proteolítica fundamental para a maturação do vírus; a protease PLpro, com ação proteolítica essencial na replicação e mecanismos de evasão ao sistema imunitário; a RNA polimerase RNA dependente (RdRp), crucial na replicação e transcrição do vírus; e a protease transmembranar TMPRSS2, responsável pela clivagem da proteína S nas subunidades S1 e S2.

Diversas plantas e os seus fitoconstituintes podem atuar nestes alvos terapêuticos, inibindo a entrada do vírus na célula hospedeira ou a sua replicação. Outras plantas podem ser exploradas pelo seu potencial imunomodulador.



**Figura 4-** Diagrama representativo de diversas plantas medicinais e possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2. Reproduzido de (7).

Vários fitoconstituintes estão a ser estudados para o tratamento da COVID-19, nomeadamente flavonoides, alcaloides, óleos essenciais, estilbenos, glicósidos, saponinas, taninos, antraquinonas, etc.

Os flavonoides são um grupo de metabolitos secundários com grande diversidade estrutural, podendo atuar bloqueando a entrada do vírus na célula ou interferindo com a replicação viral e tradução. (12) Exemplos são a baicalina, derivada das raízes de *Scutellaria baicalensis* L. e *Scutellaria lateriflora* L., ou a EGCG, obtida a partir das folhas de *Camellia sinensis* L., que atuam inibindo a atividade da 3CLpro. O *Allium sativum* L., que tem na sua composição quercetina, revelou eficácia *in vitro* na inibição do recetor ACE-2. (7)(55)

Alcalóides como berberina, extraída da *Berberis vulgaris* L., ou como a quinina, obtida da *Cinchona officinalis* L., também demonstraram inibição da infecção por SARS-Cov-2 *in vitro*. (56)

Também a curcumina, encontrada na *Curcuma Longa* L., demonstrou efeitos anti-inflamatórios e antivirais em vários estudos pré-clínicos e clínicos, indicando a sua aplicação na prevenção ou na terapêutica adjuvante para o SAR-CoV-2.(51) O gingerol é outro

composto fenólico, presente no *Zingiber officinale* Roscoe, com eficácia provada no combate a infecções respiratórias. (55)

Ainda, a glicirrizina, uma saponina naturalmente presente na *Glycyrrhiza glabra* L, tem potencial antiviral contra os vírus influenza e SARS-CoV-2, inibindo a sua replicação. (55)

## **V. Perspetivas Futuras**

Muitas doenças virais não são curáveis, apenas controláveis. E apesar de, haverem medicamentos que conseguem controlar a infecção de modo a prolongar os anos de vida, como por exemplo no VIH e Hepatite, as infecções virais continuam a causar muitas mortes. A eficácia dos antivirais ao longo do tempo vai diminuindo devido às mutações espontâneas que dão origem a formas resistentes, levando à necessidade de combinações terapêuticas duplas e triplas. Além de eficácia limitada, estes antivirais são muito caros não estando ao alcance das populações mais pobres. O desenvolvimento de antivirais eficazes e potentes, mas simultaneamente seguros e baratos é uma das grandes prioridades de saúde pública. É neste contexto que se enquadram as alternativas naturais.

O processo de desenvolvimento de fármacos a partir de um composto natural é um processo demorado, no entanto mais eficaz no que respeita ao tratamento de doenças infecciosas de origem viral. São necessárias novas técnicas e métodos para a extração eficiente dos antivirais de origem vegetal, uma melhor caracterização dos compostos bioativos e dos seus mecanismos de ação. Importam ainda os estudos *in vivo* e clínicos para estabelecer doses, concentrações eficazes, toxicidade e efeitos secundários.

## **VI. Conclusões**

As limitações dos antivirais convencionais, nomeadamente os elevados custos, a eficácia reduzida, o desenvolvimento de resistências e os diversos efeitos secundários, impulsionaram a procura dos produtos naturais como alternativas terapêuticas. A biodiversidade das plantas e dos seus fitoconstituintes é uma ótima fonte de novos antivirais, revelando novas estruturas químicas e mecanismos de ação úteis no desenvolvimento de novos fármacos pela Indústria Farmacêutica.

Por outro lado, continua a ser necessário a confirmação experimental da atividade antiviral das várias plantas utilizadas tradicionalmente nas diferentes partes do mundo. E apesar do número de estudos com antivirais de origem vegetal ter aumentado

substancialmente nos últimos anos, estes são maioritariamente *in vitro*. Assim, embora os resultados destes estudos sejam bastante promissores não são extrapoláveis para a realidade. Ou seja, para que um composto puro tenha atividade antiviral *in vitro*, são necessárias concentrações muito elevadas, o que não corresponde à biodisponibilidade real destes compostos *in vivo*.

A emergência do novo coronavírus, SARS-CoV-2, e a inexistência de tratamentos específicos para a COVID-19, incentivou a realização de ensaios clínicos com plantas e fitoconstituintes conhecidos pelo seu potencial antiviral, anti-inflamatório e imunomodulador.

Atendendo ao ganho de popularidade da área da fitoterapia e ao aumento do consumo dos suplementos à base de plantas, é fundamental que o farmacêutico se mantenha atualizado sobre a eficácia e segurança dos produtos à base de plantas disponíveis no mercado.

## VII. Bibliografia

- (1) BHATTACHARYA R, DEV K, SOURIRAJAN A. **Antiviral activity of bioactive phytocompounds against coronavirus: An update.** J Virol Methods. 2021 Apr;290:114070.
- (2) DENARO M, SMERIGLIO A, BARRECA D, DE FRANCESCO C, OCCHIUTO C, MILANO G, TROMBETTA D. **Antiviral activity of plants and their isolated bioactive compounds: An update.** Phytother Res. 2020 Apr;34(4):742-768.
- (3) MUSARRA-PIZZO M, PENNISI R, BEN-AMOR I, MANDALARI G, SCIORTINO MT. **Antiviral Activity Exerted by Natural Products against Human Viruses.** Viruses. 2021;13(5):828. Published 2021 May 4.
- (4) MOHAN S, ELHASSAN TAHA MM, MAKEEN HA, ALHAZMI HA, AL BRATTY M, SULTANA S, AHSAN W, NAJMI A, KHALID A. **Bioactive Natural Antivirals: An Updated Review of the Available Plants and Isolated Molecules.** Molecules. 2020; 25(21):4878.
- (5) AMBER R, ADNAN M, TARIQ A, MUSSARAT S. **A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms.** J Pharm Pharmacol. 2017 Feb;69(2):109-122.
- (6) KAPOOR R, SHARMA B, KANWAR SS **Antiviral Phytochemicals: An Overview . Biochem Physiol** 6:220. (2017)
- (7) SIDDIQUI, A.J.; DANCIU, C.; ASHRAF, S.A.; MOIN, A.; SINGH, R.; ALRESHIDI, M.; PATEL, M.; JAHAN, S.; KUMAR, S.; ALKHINJAR, M.I.M.; BADRAOUI, R.; SNOUSSI, M.; ADNAN, M. **Plants-Derived Biomolecules as Potent Antiviral Phytomedicines: New Insights on Ethnobotanical Evidences against Coronaviruses.** Plants 2020, 9, 1244.
- (8) GHILDIYAL R, PRAKASH V, CHAUDHARY VK, GUPTA V, GABRANI R. **Phytochemicals as Antiviral Agents: Recent Updates. Plant-derived Bioactives.** 2020;279-295. Published 2020 May 12.
- (9) ANAND AV, BALAMURALIKRISHNAN B, KAVIYA M, BHARATHI K, PARITHATHVI A, ARUN M, SENTHILKUMAR N, VELAYUTHAPRABHU S, SARADHADEVI M, AL-DHABI NA, ARASU MV, YATOO MI, TIWARI R, DHAMA K. **MEDICINAL PLANTS, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2.** Molecules. 2021 Mar 22;26(6):1775.
- (10) AKRAM M, TAHIR IM, SHAH SMA, MAHMOOD Z, ALTAF A, AHMAD K, MUNIR N, DANİYAL M, NASIR S, MEHBOOB H. **Antiviral potential of medicinal plants against**

**HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review.** *Phytother Res.* 2018 May;32(5):811-822.

(11) JASSIM SA, NAJI MA. **Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective.** *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):412-427.

(12) WANG TY, LI Q, BI KS. **Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate.** *Asian J Pharm Sci.* 2018;13(1):12-23.

(13) DOBRANGE E, PESHEV D, LOEDOLFF B, VAN DEN ENDE W. **FRUCTANS as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of Echinacea.** *Biomolecules.* 2019;9(10):615. Published 2019 Oct 16.

(14) DE ROSA N, GIAMPAOLINO P, LAVITOLA G, ET AL. **Effect of Immunomodulatory Supplements Based on Echinacea Angustifolia and Echinacea Purpurea on the Posttreatment Relapse Incidence of Genital Condylomatosis: A Prospective Randomized Study.** *Biomed Res Int.* 2019;2019:3548396. Published 2019 Apr 11

(15) CATANZARO, M., CORSINI, E., ROSINI, M., RACCHI, M., & LANNI, C. (2018). **Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea.** *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(11), 2778.

(16) TRONG TUAN DAO, PHI HUNG NGUYEN, HO KEUN WON, EUN HEE KIM, JUNSOO PARK, BOO YEON WON, WON KEUN OH, **Curcuminoids from Curcuma longa and their inhibitory activities on influenza A neuraminidases,** *Food Chemistry*, Volume 134, Issue 1, 2012,Pages 21-28, ISSN 0308-8146

(17) YUANDANI, JANTAN I, ROHANI AS, SUMANTRI IB. **Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review.** *Front Pharmacol.* 2021;12:643119. Published 2021 Apr 30.

(18) HAFEZ GHORAN S, EL-SHAZLY M, SEKEROGLU N, KIJJOA A. **Natural Products from Medicinal Plants with Anti-Human Coronavirus Activities.** *Molecules.* 2021;26(6):1754. Published 2021 Mar 21

(19) MARTINEZ J. HEWLETT, EDWARD K. WAGNER, **Basic Virology;** Second edition. Blackwell Science, Malden, Mass. 2004

(20) ABOLFAZL SHAKERI, AMIRHOSSEIN SAHEBKAR, BEHJAT JAVADI, **Melissa officinalis L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology,** *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 188, 2016, Pages 204-228,

(21) **Melissa leaf, herbal medicine: summary for the public,** 12 July 2013, EMA/HMPC/310761/2013, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) Disponible

em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/melissa-leaf-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/melissa-leaf-summary-public_pt.pdf)

- (22) MAZZANTI, GABRIELA & BATTINELLI, L & POMPEO, C & SERRILLI, A.M. & ROSSI, R & SAUZULLO, ILARIA & MENGONI, FABIO & VULLO, VINCENZO. **Inhibitory activity of *Melissa officinalis* L. extract on Herpes simplex virus type 2 replication.** *Natural product research*. 22. 1433-40. 10.1080/14786410802075939. (2008).
- (23) GEUENICH, S., GOFFINET, C., VENZKE, S., NOLKEMPER, S., BAUMANN, I., PLINKERT, P., REICHLING, J., & KEPPLER, O. T. **Aqueous extracts from peppermint, sage and lemon balm leaves display potent anti-HIV-1 activity by increasing the virion density.** *Retrovirology*, 5. (2008).
- (24) ASTANI, A., REICHLING, J., & SCHNITZLER, P. (2012). **Melissa officinalis extract inhibits attachment of herpes simplex virus in vitro.** *Chemotherapy*, 58(1), 70–77.
- (25) ASTANI, A., NAVID, M. H. EIDARY, & SCHNITZLER, P. (2014). **Attachment and penetration of acyclovir-resistant herpes simplex virus are inhibited by *Melissa officinalis* extract.** *Phytotherapy Research : PTR*, 28(10), 1547–1552.
- (26) SCHNITZLER, P., SCHUHMACHER, A., ASTANI, A., & REICHLING, J. **Melissa officinalis oil affects infectivity of enveloped herpesviruses.** *Phytomedicine*, 15(9), 734–740. (2008).
- (27) POURGHANBARI, G., NILI, H., MOATTARI, A., MOHAMMADI, A., & IRAJI, A. **Antiviral activity of the oseltamivir and *Melissa officinalis* L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2).** *VirusDisease*, 27(2), 170–178. (2016).
- (28) BATIHA, G. E. S., BESHBIHY, A. M., WASEF, L. G., ELEWA, Y. H. A., AL-SAGAN, A. A., EL-HACK, M. E. A., TAHA, A. E., ABD-ELHAKIM, Y. M., & DEVKOTA, H. P. (2020). **Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review.** In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 3). MDPI AG.
- (29) ROUF, R., UDDIN, S. J., SARKER, D. K., ISLAM, M. T., ALI, E. S., SHILPI, J. A., NAHAR, L., TIRALONGO, E., & SARKER, S. D. (2020). **Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data.** In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 104, pp. 219–234). Elsevier Ltd.
- (30) SHARMA, N. (2019). **Efficacy of garlic and onion against virus.** *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(4), 3578–3586.
- (31) MARTINS, N., PETROPOULOS, S., & FERREIRA, I. C. F. R. (2016). **Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected**

**by pre- and post-harvest conditions: A review.** In *Food Chemistry* (Vol. 211, pp. 41–50). Elsevier Ltd.

(32) FENWICK, G. R., & HANLEY, A. B. (1985). **The Genus *Allium*— Part I.** *C R C Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 22(3), 199–271.

(33) TSAI Y, COLE LL, DAVIS LE, *et al.* Antiviral Properties of Garlic: In vitro Effects on Influenza B, Herpes Simplex and Coxsackie Viruses. *Planta Medica*. 1985 Oct;51(5):460-461

(34) WEBER ND, ANDERSEN DO, NORTH JA, MURRAY BK, LAWSON LD, HUGHES BG. **In vitro virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds.** *Planta Med*. 1992;58(5):417-423.

(35) WALDER R, KALVATCHEV Z, GARZARO D, BARRIOS M, APITZ-CASTRO R. **In vitro suppression of HIV-1 replication by ajoene [(e)-(z)-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene-9 oxide].** *Biomed Pharmacother*. 1997;51(9):397-403.

(36) JOSLING P. **Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey.** *Adv Ther*. 2001;18(4):189-193.

(37) BORLINGHAUS, J., ALBRECHT, F., GRUHLKE, M. C. H., NWACHUKWU, I. D., & SLUSARENKO, A. J. (2014). **Allicin: Chemistry and biological properties.** In *Molecules* (Vol. 19, Issue 8, pp. 12591–12618). MDPI AG.

(38) MIRON T, RABINKOV A, MIRELMAN D, WILCHEK M, WEINER L. **The mode of action of allicin: its ready permeability through phospholipid membranes may contribute to its biological activity.** *Biochim Biophys Acta*. 2000;1463(1):20-30.

(39) CHACKO SM, THAMBI PT, KUTTAN R, NISHIGAKI I. **Beneficial effects of green tea: a literature review.** *Chin Med*. 2010;5:13. Published 2010

(40) XU, J., XU, Z., & ZHENG, W. (2017). **A review of the antiviral role of green tea catechins.** In *Molecules* (Vol. 22, Issue 8). MDPI AG.

(41) CALLAND, N., ALBECKA, A., BELOUZARD, S., WYCHOWSKI, C., DUVERLIE, G., DESCAMPS, V., HOBER, D., DUBUISSON, J., ROUILLÉ, Y., & SÉRON, K. (2012). **(-)-Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry.** *Hepatology*, 55(3), 720–729.

(42) CHEN, C., QIU, H., GONG, J., LIU, Q., XIAO, H., CHEN, X. W., SUN, B. L., & YANG, R. G. (2012). **(-)-Epigallocatechin-3-gallate inhibits the replication cycle of hepatitis C virus.** *Archives of Virology*, 157(7), 1301–1312.

(43) NAKAYAMA, M., SUZUKI, K., TODA, M., OKUBO, S., HARA, Y., & SHIMAMURA, T. (1993). **Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols.** In *Antiviral Research* (Vol. 21).

- (44) SONG, J. M., LEE, K. H., & SEONG, B. L. (2005). **Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus.** *Antiviral Research*, 68(2), 66–74.
- (45) COLPITTS, C. C., & SCHANG, L. M. (2014). **A Small Molecule Inhibits Virion Attachment to Heparan Sulfate- or Sialic Acid-Containing Glycans.** *Journal of Virology*, 88(14), 7806–7817.
- (46) CHANG *et al.* (1994). **Inhibitory Effects of Polyphenolic Catechins from Chinese Green Tea on HIV Reverse Transcriptase Activity.** In *J Biomed Sci* (Vol. 1).
- (47) YAMAGUCHI, K., HONDA, M., IKIGAI, H., HARA, Y., & SHIMAMURA, T. (2002). **Inhibitory effects of (-)-epigallocatechin gallate on the life cycle of human immunodeficiency virus type I (HIV-I).** In *Antiviral Research* (Vol. 53).
- (48) WILLIAMSON, M. P., MCCORMICK, T. G., NANCE, C. L., & SHEARER, W. T. (2006). **Epigallocatechin gallate, the main polyphenol in green tea, binds to the T-cell receptor, CD4: Potential for HIV-I therapy.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(6), 1369–1374.
- (49) KUNNUMAKKARA AB, BORDOLOI D, PADMAVATHI G, MONISHA J, ROY NK, PRASAD S, AGGARWAL BB. **Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases.** *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1325-1348.
- (50) LAI Y, YAN Y, LIAO S, LI Y, YE Y, LIU N, ZHAO F, XU P. **3D-quantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase.** *Arch Pharm Res*. 2020 May;43(5):489-502.
- (51) VALIZADEH H, ABDOLMOHAMMADI-VAHID S, DANSHINA S, ZIYA GENCER M, AMMARI A, SADEGHI A, ROSHANGAR L, ASLANI S, ESMAEILZADEH A, GHAEBI M, VALIZADEH S, AHMADI M. **Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients.** *Int Immunopharmacol*. 2020 Dec;89(Pt B):107088.
- (52) AHADIAN, HAKIMEH & KARBASSI, MOHAMMAD & GHANEH, SAHAR & HAKIMIAN, ROQAYEH. (2015). **Therapeutic Effect of Melissa Gel and 5% Acyclovir Cream in Recurrent Herpes labialis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial.** *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*.
- (53) NANTZ MP, ROWE CA, MULLER CE, CREAMY RA, STANILKA JM, PERCIVAL SS. **Supplementation with aged garlic extract improves both NK and  $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention.** *Clin Nutr*. 2012 Jun

- (54) ROWE CA, NANTZ MP, BUKOWSKI JF, PERCIVAL SS. **Specific formulation of Camellia sinensis prevents cold and flu symptoms and enhances gamma,delta T cell function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** J Am Coll Nutr. 2007 Oct;26(5):445-52.
- (55) ESPAÑO E, KIM J, LEE K, KIM JK. **Phytochemicals for the treatment of COVID-19.** J Microbiol. 2021 Nov;59(11):959-977.
- (56) DAS A, PANDITA D, JAIN GK, AGARWAL P, GREWAL AS, KHAR RK, LATHER V. **Role of phytoconstituents in the management of COVID-19.** Chem Biol Interact. 2021 May 25;341:109449.
- (57) MHATRE S, SRIVASTAVA T, NAIK S, PATRAVALE V. **Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: A review.** Phytomedicine. 2021