



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Bento Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da Ansiedade: Algumas estratégias terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Sara Bento Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da Ansiedade: Algumas estratégias terapêuticas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Leite e Silva, da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Sara Bento Cruz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2017254204, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da Ansiedade: Algumas estratégias terapêuticas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 8 de setembro de 2022.

Sara Bento Cruz

(Sara Bento Cruz)

## **Agradecimentos**

À **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, o epicentro do meu percurso nos últimos 5 anos, e que tanto contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional.

À **Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos**, pela compreensão e disponibilidade que sempre dedicou na orientação da minha monografia.

A toda a equipa da **Farmácia Coimbra**, pelo papel incomparável na minha aprendizagem e pela amabilidade com que me recebeu. Um agradecimento especial à Dra. Ana Leite e Silva, pela preocupação e orientação, e à Rutinha, pela cumplicidade e interajuda desde o primeiro dia.

A toda a equipa do **Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra**, pela partilha, deposição de confiança e simpatia infindáveis. Agradeço em destaque, à Professora Doutora Ana Miguel Matos, por toda a dedicação e contributo na minha formação, e ao Leo, pela amizade e companheirismo ao longo dos últimos meses.

Às **meninas da residência**, por serem a grande família e a melhor casa que Coimbra me poderia ter dado. Um obrigada não é suficiente para descrever a minha gratidão para com cada uma de vocês.

Às minhas amigas de Coimbra, **Ana, Catarina, Filipa, Margarida e Rutes**, por me acompanharem neste percurso e o preencherem com os melhores momentos e aprendizagens, que deixam agora tanta saudade.

Aos **meus pais** e aos **meus irmãos**, por estarem sempre lá e fazerem da nossa casa, o local ao qual vou querer voltar sempre. Um obrigada especial à minha **mãe**, pelo apoio e motivação nas horas mais difíceis e por nunca me ter deixado desistir, mesmo quando essa parecia ser a única opção.

Ao **Francisco**, pelo apoio incondicional de todas as horas, pelo amor e paciência sem preço.

A **Coimbra**, um eterno obrigada.

## ÍNDICE

### PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS .....	5
INTRODUÇÃO .....	6
1. FARMÁCIA COIMBRA .....	6
2. ANÁLISE SWOT .....	7
2.1. PONTOS FORTES .....	7
2.1.1. Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF .....	7
2.1.2. Familiaridade com a língua inglesa .....	8
2.1.3. Noções fundamentais de dermofarmácia e cosmética .....	8
2.1.4. Pensamento crítico e capacidade de assumir a minha inexperiência .....	8
2.2. PONTOS FRACOS .....	8
2.2.1. Dificuldade no aconselhamento .....	8
2.2.2. Inexperiência com planos de saúde e cartões de pontos das farmácias .....	9
2.2.3. Insegurança no contacto com o público .....	9
2.3. OPORTUNIDADES .....	9
2.3.1. Localização .....	9
2.3.2. Horário alargado .....	10
2.3.3. Escala rotativa e flexível de horário .....	10
2.3.4. <i>Robô</i> .....	10
2.3.5. Prestação de outros serviços .....	11
2.3.6. Ações de formação .....	11
2.3.7. Integração pela equipa técnica .....	11
2.4. AMEAÇAS .....	12
2.4.1. Fluxo de utentes .....	12
2.4.2. <i>Robô</i> .....	12
2.4.3. <i>Stocks</i> insuficientes e erros de <i>stock</i> .....	12
2.4.4. Lacunas no plano de estágio .....	13
3. CASOS CLÍNICOS .....	13
3.1. CASO 1 – Vômitos e diarreia .....	13
3.2. CASO 2 – Irritação ocular .....	14
4. CONCLUSÃO .....	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16

### PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ANÁLISES CLÍNICAS

ABREVIATURAS .....	18
INTRODUÇÃO .....	19
1. LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA .....	19
2. ANÁLISE SWOT .....	20
2.1. PONTOS FORTES .....	20
2.1.1. Empenho e consideração pela área das análises clínicas .....	21
2.1.2. Familiaridade com a língua inglesa .....	21
2.2. PONTOS FRACOS .....	22
2.2.1. Necessidade de mais tempo para memorizar metodologias .....	22

2.2.2. Falta de revisão prévia de conteúdos teóricos .....	22
2.3. OPORTUNIDADES .....	22
2.3.1. O retomar das análises clínicas.....	22
2.3.2. Colheita de amostras biológicas.....	23
2.3.3. Contacto com as diversas áreas.....	23
2.3.4. Aplicação de conhecimentos práticos e técnicas laboratoriais .....	25
2.4. AMEAÇAS.....	26
2.4.1. Associação do laboratório à Universidade de Coimbra .....	26
2.4.2. O coincidir do início das análises de rotina com o estágio.....	26
3. CASOS CLÍNICOS .....	27
3.1. CASO 1 – Sangue oculto nas fezes .....	27
3.2. CASO 2 – Anemia microcítica hipocrómica.....	27
3.3. CASO 3 – <i>Follow up</i> de Anemia .....	28
4. CONCLUSÃO .....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
ANEXOS .....	31
PARTE III – MONOGRAFIA	
ABREVIATURAS .....	38
RESUMO.....	39
ABSTRACT .....	39
INTRODUÇÃO.....	40
1. ANSIEDADE.....	41
2. O PAPEL DA EPIGENÉTICA .....	41
3. TERAPIAS CONVENCIONAIS .....	42
4. OUTRAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS .....	44
4.1. EXERCÍCIO FÍSICO .....	44
4.2. FITOTERAPIA.....	46
4.2.1. <i>Valeriana officinalis</i> L., raiz e <i>V. officinalis</i> L., óleo essencial de valeriana .....	47
4.2.2. <i>Passiflora incarnata</i> L.....	48
4.2.3. <i>Crataegus</i> spp., folha e flor .....	49
4.2.4. <i>Melissa officinalis</i> L., folha .....	49
4.2.5. <i>Lavandula angustifolia</i> Mill., óleo essencial de alfazema e <i>L. angustifolia</i> Mill., flor ....	51
4.2.6. <i>Humulus lupulus</i> L., cone .....	51
4.3. ADEQUAÇÃO DA DIETA E O PAPEL DO MICROBIOMA .....	53
4.3.1. Dieta .....	53
4.3.2. Microbiota intestinal.....	54
5. CONCLUSÃO .....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	59

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

### **FARMÁCIA COIMBRA**

Sob orientação da Dra. Ana Leite e Silva

## **ABREVIATURAS**

<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>TRAg</b>	Teste Rápido de Antígeno



## INTRODUÇÃO

De acordo com a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Parlamento Europeu e Conselho, 2013), a obtenção do título de formação de farmacêutico implica uma componente curricular, a qual engloba a aquisição de competências teóricas e práticas, e uma componente final de estágio, que visa a aplicação e consolidação dessas mesmas competências. Assim, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), inclui no último ano do seu plano de estudos, a realização obrigatória do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária (Faculdade de Farmácia, [n.d.]).

Com o intuito de simplificar o contacto entre estagiário e orientador de estágio, a FFUC concede aos seus alunos, a possibilidade de selecionarem uma das várias farmácias da cidade de Coimbra para a concretização dos estágios. Neste sentido, decidi eleger a Farmácia Coimbra para me acompanhar e orientar na construção do meu percurso em contexto real de trabalho.

O presente relatório tem por objetivo legitimar o meu estágio na Farmácia Coimbra, com início a 10 de janeiro de 2022 e término a 29 de abril de 2022, sob a orientação da Diretora Técnica, Dra. Ana Leite e Silva. A análise é apresentada sob a forma de uma matriz SWOT, que inclui uma dimensão interna, referente a Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*), e uma dimensão externa, alusiva às Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) com que me deparei durante o estágio na Farmácia Coimbra (Economias, 2017).

### I. FARMÁCIA COIMBRA

A Farmácia Coimbra insere-se no Centro Comercial CoimbraShopping, num local da cidade caracterizado pela sua extensa zona residencial, mas também pela existência de instituições e de estabelecimentos de ensino de diferentes áreas e níveis de escolaridade.

Relativamente ao horário de funcionamento, a Farmácia Coimbra inicia a prestação de serviços às 9h de todos os dias da semana, encerrando às 23h, de segunda-feira a sábado, e às 22h, ao domingo. Com um horário enquadrado com a dinâmica da superfície comercial em que se insere, e sobretudo, muito mais abrangente que um horário regular de trabalho, a variedade de atendimentos e necessidades a eles inerentes, torna-se bastante evidente com o desenrolar do dia.

O local de atendimento da Farmácia Coimbra é composto por dois balcões contínuos, um com três postos de atendimento e outro com dois. Existe ainda um sexto posto de atendimento, a “ilha”, que deve a sua designação à particularidade da sua localização. Além de muito útil nas horas de maior fluxo de utentes, presta ainda apoio no aprovisionamento de encomendas, com recurso ao software SIFARMA 2000®, que permite a receção e o armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) através do robô.

## 2. ANÁLISE SWOT

Nesta análise SWOT serão expostos, num primeiro momento, os meus Pontos Fortes e Pontos Fracos enquanto estagiária, e de que forma moldaram o meu desempenho no decurso do estágio. Num segundo momento, serão apresentados os fatores que considere constituírem uma mais-valia (Oportunidades), ou por outro lado, um obstáculo à minha aprendizagem (Ameaças).



**Figura 1:** Diagrama da análise SWOT referente ao estágio em Farmácia Comunitária

### 2.1. PONTOS FORTES

#### 2.1.1. Aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF

O plano de estudos do MICF prevê que sejam estipulados momentos e métodos de avaliação, referentes a cada unidade curricular. Contudo, é no estágio em farmácia

comunitária, nomeadamente ao nível do balcão de atendimento, que surgem as oportunidades para colocar à prova os nossos conhecimentos. As unidades curriculares de Nutrição Humana, Virologia, Dermofarmácia e Cosmética, Organização e Gestão Farmacêutica, Fitoterapia e Indicação Farmacêutica, são apenas alguns dos exemplos que me permitiram a realização deste estágio com a devida competência e sentido de responsabilidade.

### **2.1.2. Familiaridade com a língua inglesa**

Dada a afluência de utentes, mas também a proximidade com o Instituto Superior de Engenharia de Coimbra e o Polo II da Universidade de Coimbra, a diversidade de nacionalidades constitui o dia-a-dia desta farmácia. Por esta razão, ao longo do estágio surgiram várias ocasiões em que os utentes não dominavam a língua portuguesa, sendo necessário recorrer ao inglês, por forma a atender às suas necessidades.

### **2.1.3. Noções fundamentais de dermofarmácia e cosmética**

O farmacêutico é o especialista do medicamento por excelência, mas a sua área de atuação está longe de estar limitada ao uso racional do medicamento. O farmacêutico é também promotor de saúde e bem-estar, pelo que é essencial que esteja igualmente munido de conhecimentos, que lhe permitam promover um estilo de vida saudável. Ao longo do estágio, vários atendimentos exigiram da minha parte, a aplicação de fundamentos básicos de dermofarmácia e cosmética, possibilitando a realização de aconselhamentos mais assertivos e personalizados às expectativas de cada utente.

### **2.1.4. Pensamento crítico e capacidade de assumir a minha inexperiência**

Dado tratar-se de um período de aprendizagem, é certo que surgem as mais variadas dúvidas e inúmeras oportunidades à ocorrência de equívocos. Enquanto farmacêuticos, a saúde do utente é a nossa premissa, e a correta gestão e organização da farmácia são as nossas bases de trabalho. Por estas razões, quando me deparava com situações com as quais não estava familiarizada ou com a total confiança, procurava a orientação e apoio de membros da equipa, antes de avançar para o passo seguinte.

## **2.2. PONTOS FRACOS**

### **2.2.1. Dificuldade no aconselhamento**

O leque de opções terapêuticas na área dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) é cada vez maior e mais completo, dando cobertura às mais variadas afeções de carácter ligeiro. Apesar de vantajoso para o utente, enquanto estagiária, esta vasta oferta de

produtos, aliada à falta de revisão prévia de conteúdos programáticos, por vezes dificultava a decisão no ato do aconselhamento. Esta dificuldade foi sendo ultrapassada através da revisão de conteúdos com colegas da equipa, mas também com a experiência e *feedback* adquiridos no decurso dos vários atendimentos na farmácia.

### **2.2.2. Inexperiência com planos de saúde e cartões de pontos das farmácias**

Atualmente, existem inúmeros acordos e estratégias de fidelização, que apresentam diferentes vantagens quer para os utentes, quer para as farmácias. Isto implica que estas noções sejam de significativa importância, nomeadamente no desempenho das funções do farmacêutico comunitário. Quando, por erro meu, o desconto do cartão de pontos não era aplicado, ou não era associado o cartão do plano de saúde à respetiva receita, era necessário proceder ao anulamento da venda. Para além de prolongar desnecessariamente os atendimentos, estas falhas conduziam à desconfiança por parte dos utentes e descontentamento geral para com o serviço prestado.

### **2.2.3. Insegurança no contacto com o público**

Enquanto estagiária, a etapa mais desafiante do meu estágio em farmácia comunitária, foi sem dúvida o contacto com o público. Os meus primeiros atendimentos refletiam precisamente, a falta de confiança e a inexperiência que me caracterizavam no início do estágio. Estas limitações comprometiam a clareza do meu discurso e a autonomia do meu desempenho, dada a necessidade recorrente de esclarecer ou confirmar as minhas decisões com membros da equipa. Porém, eram estas interações e partilha de conhecimentos que me encorajavam a realizar o atendimento seguinte com mais segurança e convicção.

## **2.3. OPORTUNIDADES**

### **2.3.1. Localização**

Como mencionado antes, a Farmácia Coimbra insere-se num estabelecimento comercial, cujo meio envolvente inclui uma escola secundária, uma academia de música, dois estabelecimentos de ensino superior e ainda uma zona residencial extensa. Assim, eram realizados vários atendimentos por dia e com elevado grau de heterogeneidade entre si. Por sua vez, isto possibilitou a aquisição de um conhecimento vasto, bastante relevante na resolução de atendimentos e desafios futuros.

### **2.3.2. Horário alargado**

A par da localização da farmácia, o facto de esta possuir um horário particularmente abrangente, implica que o seu leque de utentes não esteja limitado aos clientes regulares, mas também a um número considerável de utentes pontuais. Nomeadamente, nos finais de dia e aos fins-de-semana, em que as restantes farmácias da cidade se encontram encerradas, a agitação e deslocação à Farmácia Coimbra, são uma realidade evidente. Apesar de exigente, incita o desenvolvimento de novas competências, dado o constante contacto com utentes e instâncias diferentes.

### **2.3.3. Escala rotativa e flexível de horário**

No início de janeiro, foi-nos proposto pela Dra. Ana Leite e Silva, que frequentássemos o estágio por turnos, de forma a conseguirmos observar as diferenças na dinâmica da farmácia com o decorrer do dia. Os utentes de uma fase mais inicial da manhã, não apresentam as mesmas características dos utentes do período da tarde, e muito menos se comparam aos utentes que visitam a farmácia mais ao final do dia ou aos fins-de-semana.

Paralelamente ao estágio, durante os meses de janeiro e março, encontrava-me também a tirar a carta de condução. Num horário “regular” das 9h às 18h / 19h teria sido difícil conciliar ambas as atividades. Quando solicitei alteração de horário por razões alheias ao estágio, não me foram colocados quaisquer obstáculos, tendo-me sido cedida a liberdade de gerir as horas de estágio como fosse necessário durante esse período.

### **2.3.4. Robô**

Apesar de uma experiência prévia de estágio de verão em farmácia de oficina, esta não me conferiu a oportunidade de contactar com um *robô* de farmácia. As suas particularidades e vantagens são de facto distintas, desde aprovisionamento e armazenamento de MSRM, fácil gestão de *stocks* e controlo de prazos de validade, diminuição de erros e maior rapidez na dispensa de medicação. Mais ainda, permite a receção de encomendas de grande volume em MSRM através do software SIFARMA 2000®, enquanto, simultaneamente, num outro computador, pode ser feita a receção de encomendas instantâneas ou de MNSRM. Desta forma, é possível uma melhor distribuição de tarefas e conseqüentemente, uma maior rentabilização do tempo.

### **2.3.5. Prestação de outros serviços**

A Farmácia Coimbra disponibiliza aos seus utentes a prestação de vários serviços farmacêuticos, para além da venda e dispensa de medicamentos. Dentro dos serviços prestados, tive oportunidade de assistir e posteriormente, executar de forma autónoma, medições de pressão arterial, glicémia capilar e colesterol total. Somando às medições de parâmetros bioquímicos, na Farmácia Coimbra são ainda realizadas administrações de vacinas e injetáveis, mas também consultas semanais de nutrição com uma nutricionista e ainda ecografias mensais destinadas a grávidas, realizadas por uma equipa externa e especializada para o efeito. A prestação destes serviços diferenciados, nomeadamente os últimos dois, contribui para aumento e heterogeneidade dos utentes na farmácia.

### **2.3.6. Ações de formação**

Enquanto estagiária na Farmácia Coimbra, tive a oportunidade de assistir a várias formações, voltadas para diversas áreas, como: dermocosmética, alergias sazonais, desconforto ocular, suplementos alimentares, distúrbios leves do sono, entre outros. Estas ações de formação foram particularmente importantes, na medida em que abordam as principais áreas de atuação do farmacêutico comunitário e, para as quais a oferta de mercado é cada vez mais vasta. Conhecendo melhor os vários produtos disponíveis no mercado, é possível elaborar um aconselhamento mais assertivo e confiante.

Além das formações que decorreram no espaço da farmácia, foi-nos concedida também a possibilidade de assistir a formações externas, sobre a contraceção de emergência e suplementação de coenzima Q10. Duas grandes vantagens deste formato de apresentação são uma audiência superior e uma maior diversidade de profissionais presentes. Isto promove uma discussão mais completa e oportunidades para a partilha de conhecimentos e realidades, entre os diferentes profissionais de saúde.

### **2.3.7. Integração pela equipa técnica**

Qualquer atividade laboral tem por objetivo a otimização do seu desempenho. Esta só é possível através da construção de um ambiente de trabalho harmonioso e motivador. A Farmácia Coimbra é uma farmácia onde o atendimento está longe de ser ligeiro, assim como a gestão interna da mesma. A sua inserção na cidade e o número de clientes diários assim a define. Contudo, foram precisamente estas características e o apoio e motivação incansáveis de toda a equipa, que me atribuíram a bagagem de competências que levo hoje comigo. Não

houve dúvida que não visse esclarecida, ou erro que não fosse corrigido, sempre acompanhados da maior clareza e compreensão.

## **2.4. AMEAÇAS**

### **2.4.1. Fluxo de utentes**

O elevado número de atendimentos diários é uma mais-valia na aquisição de conhecimentos e experiência. Porém, nem sempre permitiu uma aprendizagem com tranquilidade e estabilidade. Por vezes, não havia nenhum membro da equipa disponível em *BackOffice* para nos esclarecer as dúvidas que surgiam no decorrer do atendimento. Nestas ocasiões era necessário interromper o atendimento de outros colegas para poder avançar com o que tinha em curso. Para além de aborrecido para o utente que me encontrava a atender, era incómodo para o colega da equipa que perdia o foco do seu próprio atendimento e ainda, para o utente que este se encontrava a atender.

### **2.4.2. Robô**

Numa fase inicial, o aprovisionamento e armazenamento de medicamentos, é uma das tarefas que mais contribui para a familiarização do estagiário com o arsenal terapêutico da farmácia. Estando o *robô* encarregue dessa função, o estagiário acaba por perder uma oportunidade de aprendizagem e maior contacto, com a medicação existente no mercado. Além disso, situações em que o utente não se recorda do nome do laboratório de genéricos habitual, o *robô* não nos concede acesso ao aspeto da cartonagem, cuja descrição é uma estratégia muito utilizada pelo utente para agilizar o atendimento. O armazenamento de medicamentos em deslizante, acaba por ser uma vantagem nestas ocasiões, em detrimento do armazenamento no *robô*.

### **2.4.3. Stocks insuficientes e erros de stock**

Uma boa gestão e organização de todo o inventário de uma farmácia, são pontos chave para o melhor desempenho dos serviços prestados. O objetivo passa por adequar o *stock* de cada produto e medicamento ao seu perfil de vendas, de modo a satisfazer, sempre que possível, as necessidades dos utentes.

A Farmácia Coimbra é de facto uma farmácia de dimensão considerável e que presta serviços a múltiplos utentes, com um conjunto de exigências muito distintas. Naturalmente, isto exige de toda a equipa e essencialmente da Diretora Técnica, uma capacidade de organização e adaptabilidade superiores. Ainda assim, apesar de funcional, a gestão de *stocks*

dos medicamentos e produtos na farmácia, nem sempre era a ideal. Mesmo antes de iniciar o atendimento, deparava-me com situações de medicamentos solicitados sem *stock*, ou cujo *stock* real não correspondia ao *stock* informático. Para além dos constrangimentos causados, estes acontecimentos acabavam por constituir obstáculos à fidelização ou satisfação dos utentes já fidelizados.

#### **2.4.4. Lacunas no plano de estágio**

Apesar das valências adquiridas na Farmácia Coimbra, existem tarefas basilares à organização e gestão de uma farmácia que não tivemos oportunidade de conhecer. Entre elas estão: fecho do mês, processamento do receituário, preparação de medicamentos manipulados, devoluções de produtos, realização de encomendas diárias, receção e dispensa de medicação hospitalar. No entanto, o emergir de uma nova entidade patológica, que deu origem à crise pandémica de março de 2020, exigiu uma série de adaptações, às quais as farmácias de oficina não foram exceção. Dentro destas adaptações, é de salientar a realização dos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) à COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), que passaram a ser parte integrante do quotidiano do farmacêutico comunitário. Esta nova realidade, permitiu a aquisição de outras valências, nomeadamente a constante atualização sobre a evolução pandémica no país e alterações às medidas de restrição, por forma a melhor esclarecer qualquer dúvida colocada pelos utentes. Estas mesmas informações eram-nos transmitidas e facultadas pela Dra. Ana Leite e Silva, Diretora Técnica da Farmácia Coimbra.

### **3. CASOS CLÍNICOS**

#### **3.1. CASO I – Vômitos e diarreia**

Utente do sexo masculino, com cerca de 20 anos, refere precisar do medicamento que traz numa fotografia, Motilium® (domperidona), e ainda “alguma coisa para parar a diarreia”, para um colega de casa que apresentava indisposição há cerca de 1 dia. Comecei por dizer que não poderia ceder o Motilium® sem uma prescrição, dado tratar-se de um MSRM (INFARMED, 2021). De seguida, procurei saber se o colega apresentava febre, dores associadas, se teria comido ou bebido algo fora do habitual, ao que o utente responde: “não, eu até desconfio que seja uma virose”, porque também ele já tinha estado assim há 3 dias, mas que já se encontrava bem.

Desta forma, recomendei que, havendo possibilidade de ficar por casa, permanecesse em repouso, que não levasse nada para os vômitos nem para a diarreia, explicando que estes eram um mecanismo de defesa do próprio organismo. Reforcei a necessidade de vigiar e atentar a



evolução dos sintomas, nomeadamente o surgimento de febre, e que se não melhorassem num espaço de 2 dias, deveria procurar um médico. Por último, aconselhei a ingestão de líquidos, como, caldos e infusões, de forma a repor a hidratação, em pequenas quantidades, várias vezes ao dia. Todavia, o meu aconselhamento demonstrou-se incompleto, dado que deveria ter recomendado um soro para hidratação, como Bi-Oral Suero<sup>®</sup>, Electrolit<sup>®</sup> ou Dioralyte<sup>®</sup>, e depois, dependendo da decisão do utente, um probiótico, que iria auxiliar no tratamento sintomático, ajudando a uma recuperação mais rápida.

### **3.2. CASO 2 – Irritação ocular**

Utente do sexo feminino, entra na farmácia com o filho de 6 anos, que apresentava um olho muito irritado e com secreção ocular. A mãe solicita uma pomada oftálmica e refere que têm feito a lavagem do olho com água fria. Comecei por recomendar que não lavasse com água e que, em contrapartida, fizesse a lavagem do olho com soro fisiológico e compressas. Referi ainda que pomadas oftálmicas possuem antibiótico e, como tal, carecem de uma avaliação prévia por parte do médico e que apenas poderão ser adquiridas mediante prescrição médica.

Quando me deslocuei ao *BackOffice*, expus o caso à Dra. Ana Leite e Silva, que me aconselhou as compressas de tecido não tecido, mais indicadas para higiene oftálmica. Foi-me explicado ainda que, tanto poderia ser uma conjuntivite viral, habitualmente autolimitadas, não necessitando de medicação ou, por outro lado, poderia ser uma conjuntivite bacteriana, precisando então de antibiótico prescrito pelo médico.

Assim, recomendei que consultasse o pediatra de forma a ser estabelecido o tratamento adequado o mais rápido possível. Por último, sugeri o soro fisiológico em unidoses, devendo utilizar uma embalagem nova a cada lavagem, e as compressas tecido não tecido, que deveriam ser descartadas após cada uso.

## **4. CONCLUSÃO**

A farmácia comunitária é frequentemente, o primeiro local ao qual se dirigem os utentes, quando procuram uma resolução para os seus problemas de saúde mais ligeiros. Tal deve-se, à abrangente distribuição destes espaços de saúde, mas também à sua notória acessibilidade e imagem de confiança. A realização deste estágio na Farmácia Coimbra, permitiu-me observar e integrar esta mesma realidade, reforçando a importância do farmacêutico comunitário na promoção da saúde e do bem-estar.

A formação teórica adquirida na FFUC, faculta-nos os conhecimentos base para o desempenho da profissão em qualquer uma das áreas de atuação do farmacêutico. No entanto, a consolidação desses mesmos conhecimentos, ocorre essencialmente, através dos desafios que surgem no decurso do estágio. Desta forma, um estágio mais desafiante, possibilita uma aprendizagem mais robusta e completa.

Assim, como nota final, destaco o balanço positivo que estabeleço em relação a esta etapa da minha formação. A situação pandémica que afundou a comunidade científica em descobertas e incertezas, e mesmo a constante introdução de novos produtos no mercado, são circunstâncias que exigem do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, a constante formação e atualização de conhecimentos. A transmissão deste dever da profissão, mas também a compreensão e o apoio incansável, caracterizaram o papel de toda a equipa da Farmácia Coimbra, na construção da minha experiência, enquanto futura farmacêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ECONOMIAS - **Análise SWOT: o que é e para que serve?** [Consult. 22 ago. 2022].

Disponível em: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>

FACULDADE DE FARMÁCIA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas -**

**Estágio Curricular** [Consult. 5 set. 2022]. Disponível em: [https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common\\_core=true&t](https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2020-2021?common_core=true&t)

INFARMED, I. P. - **Motilium, 10 mg Comprimido revestido por película - Resumo**

**das Características do Medicamento** [Consult. 5 set. 2022]. Disponível em:

<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - Diretiva 2013/55/UE, de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013).

## **PARTE II**

### **Relatório de Estágio em Análises Clínicas**

**LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

Sob orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva

## **ABREVIATURAS**

<b>API</b>	<i>Analytical Profile Index</i>
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>DGS</b>	Direção Geral da Saúde
<b>EDTA</b>	<i>EthyleneDiamine Tetra-acetic Acid</i>
<b>ERASMUS</b>	<i>European Community Action Scheme for the Mobility of University Students</i>
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FPJ</b>	Federação Portuguesa de Judo
<b>HGM</b>	Hemoglobina Globular Média
<b>INSA</b>	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
<b>LACFFUC</b>	Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>LACUC</b>	Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PSA</b>	<i>Prostate Specific Antigen</i>
<b>RDW</b>	<i>Red cell Distribution Width</i>
<b>RSV</b>	<i>Respiratory Syncytial Virus</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<b>SWOT</b>	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>TRAg</b>	Teste Rápido de Antígeno
<b>UC</b>	Universidade de Coimbra
<b>VDRL</b>	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
<b>VGM</b>	Volume Globular Médio
<b>VS</b>	Velocidade de Sedimentação

## INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) distingue-se pelo seu abrangente plano de estudos, que provê os seus estudantes das competências necessárias, para o desempenho de qualquer função prevista no ato farmacêutico. Neste seguimento, a FFUC concede ainda aos alunos do 5º ano do MICF, a possibilidade de realizarem um segundo estágio curricular, numa área de atuação farmacêutica, distinta da Farmácia Comunitária. Desta forma, e de modo a complementar a minha formação, resolvi aproveitar esta oportunidade para estagiar na área das Análises Clínicas, mais precisamente, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC).

O estágio foi traçado de modo a promover a familiarização com todas as etapas do processo analítico: fase pré-analítica, fase analítica e fase pós-analítica. A primeira consistiu em acompanhar as tarefas desenvolvidas na receção e na sala de colheitas. Posteriormente, pudemos acompanhar as atividades que decorrem no laboratório propriamente dito, correspondente à fase analítica. Por fim, tivemos oportunidade de participar na interpretação de resultados emitidos pelos equipamentos e técnicas manuais, que se insere no âmbito da fase pós-analítica. Esta última etapa, contempla ainda a Validação Biopatológica, realizada exclusivamente por especialistas em Análises Clínicas, que no caso do LACUC, inclui a diretora técnica, Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Miguel Matos, e a diretora técnica adjunta, Dra. Patrícia Madaleno.

O presente relatório tem por objetivo legitimar o meu estágio no LACUC, com início a 2 de maio de 2022 e término a 29 de julho de 2022, sob a orientação da Diretora Técnica, Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Miguel Matos. A análise é apresentada sob a forma de uma matriz SWOT, que inclui uma dimensão interna, referente a Pontos Fortes (*Strengths*) e Pontos Fracos (*Weaknesses*), e uma dimensão externa, alusiva às Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) com que me deparei no LACUC (Economias, 2017).

## I. LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

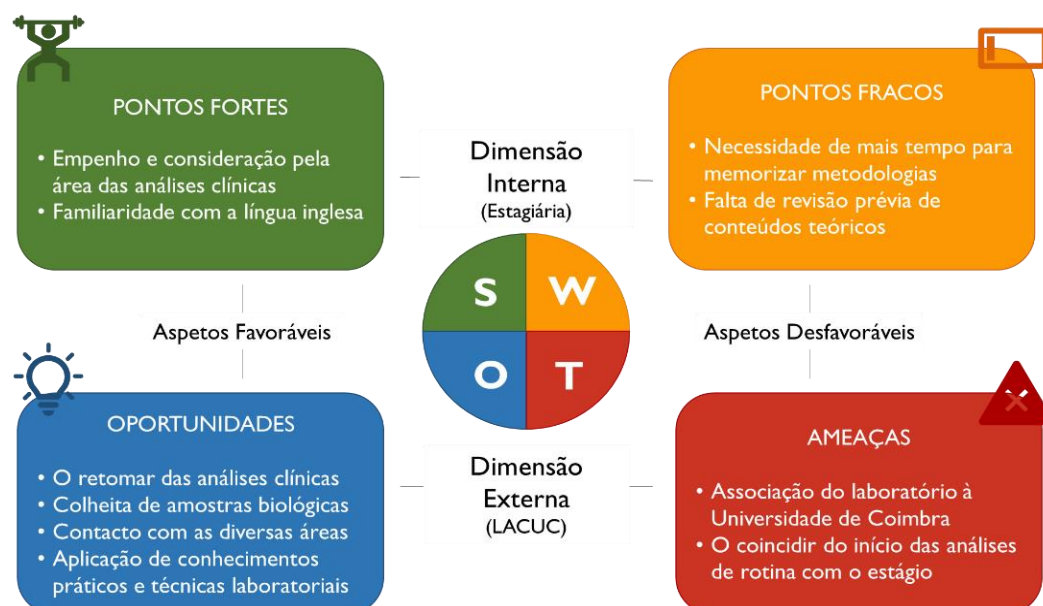
O LACUC, surgiu no seguimento do antigo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (LACFFUC), fundado em 1983. Com o instalar da pandemia, em março de 2020, o laboratório até então associado à FFUC, estendeu as suas instalações para o Pólo I da Universidade de Coimbra (UC), com a missão de se dedicar

inteiramente ao rastreio e diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Nesta sequência, foi criado o Centro de Testagem COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) da UC, que tinha em vista a realização de uma testagem em massa a toda a comunidade académica. A par destas atividades, o laboratório realiza ainda, desde março de 2020, a monitorização de infeções por SARS-CoV-2, bem como a avaliação de respostas imunológicas pós-infeção e pós-vacinação. Em 2021, foi estabelecido o protocolo de parceria entre o laboratório e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA).

A maio de 2022, introduziram-se, por fim, as análises clínicas de rotina nas novas instalações do laboratório, retomando, ao fim de quase dois anos, as funções do antigo LACFFUC.

## 2. ANÁLISE SWOT

Nesta análise SWOT serão expostos, num primeiro momento, os meus Pontos Fortes e Pontos Fracos enquanto estagiária, e de que forma moldaram o meu desempenho no decurso do estágio. Num segundo momento, serão apresentados os fatores que considere constituírem uma mais-valia (Oportunidades), ou por outro lado, um obstáculo à minha aprendizagem (Ameaças).



**Figura 1:** Diagrama da análise SWOT referente ao estágio em Análises Clínicas

## **2.1. PONTOS FORTES**

### **2.1.1. Empenho e consideração pela área das análises clínicas**

O plano de estudos do MICF concede uma formação multidisciplinar e apta ao exercício de qualquer uma das atividades previstas pela Ordem dos Farmacêuticos. Porém, também é verdade que certas unidades curriculares detêm maior relevância, consoante a vertente de atuação.

Neste sentido, e no âmbito das análises clínicas, são de destacar alguns conteúdos programáticos, pelo seu contributo para a minha perceção das atividades realizadas no LACUC, mas também pelo papel que tiveram na construção da minha curiosidade pelas análises clínicas. O contacto prévio com técnicas laboratoriais, nomeadamente, pipetagem, manuseamento do microscópio ótico, trabalho em ambiente estéril à chama no bico de Bunsen, inoculação em meios de cultura e realização de esfregaços sanguíneos e bacterianos, assim como, respetivas colorações, contribuíram para uma maior disposição e confiança da minha parte, na execução das atividades do laboratório. Para além das competências práticas, a aplicação de conhecimentos teóricos possibilitou ainda, perante resultados reais de parâmetros bioquímicos, estabelecer possíveis causas para os dados obtidos, à semelhança dos exercícios propostos nas aulas teórico-práticas.

Assim, e a par com a revisão de conteúdos e metodologias por parte de toda a equipa do laboratório, o interesse pelas unidades curriculares inerentes às análises clínicas, possibilitou um estágio mais pedagógico e interativo.

### **2.1.2. Familiaridade com a língua inglesa**

Num laboratório de análises clínicas, o domínio da língua inglesa constitui uma ferramenta muito útil, quer na interpretação de procedimentos de trabalho, quer ao nível da receção, no diálogo com utentes estrangeiros.

Dada a coocorrência do período de estágio com o início das análises clínicas não-COVID no LACUC, surgiram ocasiões em que era necessário reforçar a execução de metodologias, recorrendo a manuais e procedimentos técnicos. Estes encontravam-se por vezes, redigidos em inglês, pelo que a sua fácil interpretação foi um aspeto positivo enquanto estagiária.

Além disso, sendo um laboratório cujos alguns utentes não dominam o português, como os estudantes do programa ERASMUS, ou atletas ao abrigo da parceria LACUC – FPJ (Federação Portuguesa de Judo), a capacidade de comunicação em inglês demonstrou-se bastante vantajosa.



## **2.2. PONTOS FRACOS**

### **2.2.1. Necessidade de mais tempo para memorizar metodologias**

O quotidiano de um laboratório de análises clínicas, nomeadamente ao nível das suas atividades e manutenções diárias, detém de um carácter essencialmente rotineiro. Por esta razão, seria de esperar uma rápida adaptação e aprendizagem das tarefas desempenhadas no LACUC. No entanto, tal não sucedeu no meu caso, principalmente, em comparação com colegas de estágio que adquiriram competências e capacidade para acompanhar o trabalho desenvolvido no laboratório, com maior facilidade e rapidez.

Assim, considero que esta limitação pessoal comprometeu o meu desempenho no estágio, devido à necessidade de questionar e rever com mais frequência as tarefas diárias.

### **2.2.2. Falta de revisão prévia de conteúdos teóricos**

Com um plano de estudos tão completo e diversificado, a revisão de conhecimentos específicos de cada área, é um passo fundamental à elaboração de um percurso dotado de responsabilidade e competência. Contudo, foi precisamente neste fator essencial para o ótimo aproveitamento e desempenho do meu estágio, que considero ter cometido a maior falha. Para mais, a maioria das unidades curriculares fundamentais às análises clínicas, haviam sido lecionadas há mais de um ano, carecendo de um estudo ainda mais aprofundado.

Apesar das dificuldades sentidas, estas foram sendo colmatadas no decurso do estágio, através da partilha de conhecimentos, por parte de toda a equipa do LACUC. Estes momentos ocorriam na sequência de dúvidas colocadas por nós, estagiários, mas sobretudo, por iniciativa quer das diretoras técnicas, quer dos colegas que trabalham no laboratório.

## **2.3. OPORTUNIDADES**

### **2.3.1. O retomar das análises clínicas**

Dada a situação pandémica nacional no início do ano, as minhas expectativas para o estágio no LACUC contavam com uma experiência, essencialmente, centrada no rastreio e diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2. A verdade é que, desde a primeira semana no estágio, tivemos oportunidade de observar colheitas de sangue e de contactar com o sistema informático, que serve de base de trabalho a todas as análises em decurso no laboratório. Mais ainda, com o decorrer do estágio, a diversidade de requisições foi crescendo, assim como o leque de conhecimentos adquiridos, contrariando desta forma, a expectativa inicial.

Assim, apesar do volume de trabalho desenvolvido no LACUC rodar, sobretudo em torno do vírus SARS-CoV-2, tivemos a oportunidade inesperada de contactar com várias vertentes de um laboratório de análises clínicas, contribuindo para um estágio mais instrutivo e abrangente.

### **2.3.2. Colheita de amostras biológicas**

A colheita de produtos biológicos marca o início de atividades de um laboratório de análises clínicas e insere-se, com elevado destaque, na fase pré-analítica de todo o processo de trabalho. Consequentemente, é essencial garantir o rigor na execução das atividades inerentes à própria colheita, de modo a obter um resultado fiável e uma validação robusta. Durante o estágio, foi possível observar colheitas de amostras biológicas, nomeadamente, amostras sanguíneas, mas também exsudato nasofaríngeo, para diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2.

Mais à frente, foi-me ainda concedida a possibilidade de colocar em prática esses procedimentos, tendo realizado colheita de exsudato nasofaríngeo e punção venosa, possibilitando-me assim, a aquisição de competências práticas não exploradas no MICF.

### **2.3.3. Contacto com as diversas áreas**

Um dos aspetos mais positivos do estágio no LACUC foi a possibilidade de contactar com as diferentes áreas, que integram a generalidade das análises de rotina prescritas. Destas são de mencionar a Hematologia, a Bioquímica, a Microbiologia e o Diagnóstico Molecular. Além da familiarização com procedimentos de trabalho e equipamentos, foi-nos ainda concedida a oportunidade de realizar algumas das técnicas manuais desempenhadas no LACUC.

#### **2.3.3.1. Hematologia**

Dentro da Hematologia, a análise clínica mais frequente é o hemograma. Este compreende a contagem de células sanguíneas, como glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, e a contagem de plaquetas. O hemograma inclui ainda a determinação da hemoglobina, cálculos do hematócrito e constantes eritrocitárias, mas também a contagem diferencial dos glóbulos brancos e a determinação do volume plaquetar. A amostra utilizada é o sangue total, obtido para um tubo de colheita (tampa lilás) contendo anticoagulante ácido etilendiamino tetraacético, EDTA (do inglês, *EthyleneDiamine Tetra-acetic Acid*), e é processada no aparelho DxH 500®, um analisador de hematologia.

A seguir ao hemograma, as análises mais prescritas no âmbito da Hematologia, prendem-se com a avaliação da hemóstase e são as provas da coagulação. Neste caso, a amostra utilizada é o plasma sanguíneo, a componente líquida do sangue, contendo apenas os constituintes solúveis, nomeadamente os fatores da coagulação. O plasma obtém-se a partir do sangue colhido para um tubo que contém citrato de sódio na proporção de 1:9 (tampa azul). O sangue é depois centrifugado e o sobrenadante, correspondente ao plasma, é a amostra que será utilizada para a realização das provas, no equipamento Yumizen G400®.

Outra análise efetuada no LACUC, do ramo da Hematologia, é a Velocidade de Sedimentação (VS), utilizada como indicador de doença infecciosa ou inflamatória. A amostra neste caso é o sangue total, mas com a particularidade de o anticoagulante ser o citrato de sódio numa proporção de 1:4 (tampa preta). Dada a baixa especificidade dos resultados obtidos, a VS tem caído em desuso em detrimento de outras análises de caráter mais indicativo. A técnica implementada no LACUC para realização da VS é o Método de Westergren.

### **2.3.3.2. Bioquímica**

No domínio da Bioquímica, são realizadas, sobretudo, determinações comuns, como glicose, componentes da ficha lipídica, transaminases hepáticas, entre outros, sendo que o princípio destas quantificações são reações de bioquímica. No LACUC, existem dois equipamentos que efetuam essas determinações, o AU480® e o Architect ci4100®, mais concretamente, o módulo da química clínica. A amostra pode ser urina ou soro, obtido, neste caso, a partir de sangue colhido para tubo com ativador da coagulação, e um gel separador, que permite a separação de fases (tampa vermelha). Uma vez formado o coágulo, o tubo passa por um processo de centrifugação e o soro corresponde ao sobrenadante à superfície do gel. Durante o estágio, não tivemos oportunidade de acompanhar o processamento de amostras de urina neste contexto.

Além da Bioquímica propriamente dita, realizam-se ainda análises que têm por base reações antigénio-anticorpo. Estas permitem a quantificação de hormonas, proteínas plasmáticas, marcadores tumorais ou vitaminas, mas também o diagnóstico de patologias infecciosas. As primeiras decorrem no módulo da imunologia do Architect ci4100®, e as segundas no equipamento VIDAS®. Existe ainda uma técnica manual para diagnóstico de sífilis, a Reação de VDRL (do inglês, *Venereal Disease Research Laboratory*). Para qualquer um destes imunoensaios, a amostra utilizada é o soro.

Por fim, a determinação de hemoglobina glicada, apesar de efetuada em amostra de sangue total, colhida para tubo contendo EDTA, esta não ocorre no âmbito da hematologia, mas sim da bioquímica, sendo que no LACUC, é processada no módulo da química clínica do Architect ci4100®.

### **2.3.3.3. Microbiologia**

Na área da Microbiologia, o volume de amostras era significativamente inferior, em relação às áreas mencionadas anteriormente. Ainda assim, durante o estágio no LACUC, tivemos a oportunidade de acompanhar o desenvolvimento de diversas análises, nomeadamente, coprocultura, pesquisa de sangue oculto nas fezes, urocultura, teste respiratório para pesquisa de *Helicobacter pylori*, cultura de exsudato orofaríngeo e nasofaríngeo para pesquisa de *Streptococcus* beta-hemolíticos, antibiogramas e identificação bacteriana, com recurso ao sistema API® (do inglês, *Analytical Profile Index*).

Mais ainda, apesar de não estar inserido propriamente no contexto da Microbiologia, realiza-se também, com bastante frequência, a análise sumária da urina ou urina tipo II. Esta inclui a execução do Teste de Combur, que consiste numa determinação qualitativa de caracteres gerais e elementos anormais na urina, e a análise ao microscópio ótico do sedimento urinário, obtido, após centrifugação.

### **2.3.3.4. Diagnóstico Molecular**

No âmbito da biologia molecular, o LACUC processa amostras de exsudato nasofaríngeo para diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2, vírus influenza A, vírus influenza B e vírus respiratório sincicial, RSV (do inglês, *Respiratory Syncytial Virus*), através da reação de amplificação de material genético viral, a PCR (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*). Para tal, existem três equipamento no laboratório com capacidade para efetuar esta análise, Alinity m®, m2000 RealTime System® e VitaPCR™. Para além do diagnóstico de infeção por deteção de genoma viral, o LACUC realiza também, o Teste Rápido de Antígeno (TRAg), que consiste na deteção de antígeno viral, através do princípio do *Lateral Flow Assay*.

### **2.3.4. Aplicação de conhecimentos práticos e técnicas laboratoriais**

O plano curricular do MICEF, contempla no 1º ciclo de estudos, unidades curriculares com forte componente laboratorial, e em contrapartida, uma vertente essencialmente teórica no 2º ciclo de estudos. Apesar da importância dos conhecimentos adquiridos nos últimos dois anos do curso, a diminuição do número de aulas laboratoriais apresenta-se como uma

desvantagem do ponto de vista prático. Somando ainda as adaptações exigidas pela pandemia de 2020, o acesso às aulas prático-laboratoriais acabou por se tornar ainda mais reduzido.

Pelo interesse que sempre possuí pela vertente laboratorial das unidades curriculares, a possibilidade de estagiar num laboratório de análises, veio colmatar essas limitações sentidas nos dois últimos anos do curso. Para além disso, o estágio no LACUC permitiu consolidar metodologias laboratoriais algo esquecidas, e adquirir competências práticas diferenciadoras.

## **2.4. AMEAÇAS**

### **2.4.1. Associação do laboratório à Universidade de Coimbra**

A localização do LACUC confere inúmeras vantagens a toda a comunidade UC. A sua inserção no Pólo I e a proximidade com os Serviços de Saúde da Ação Social da Universidade de Coimbra, constituem uma via rápida e prática, à realização de análises clínicas prescritas nestes serviços. Porém, é esta forte associação à Universidade, que constitui uma barreira entre a comunidade não UC e o laboratório. A própria designação, mas também a interrupção das atividades relacionadas com as análises de rotina nos últimos dois anos, serão possivelmente, fatores que dificultam a afiliação de outros utentes ao LACUC. Por esta razão, o número de amostras passou a ser tendencialmente menor, com o terminar das atividades letivas.

### **2.4.2. O coincidir do início das análises de rotina com o estágio**

Como mencionado anteriormente, as análises clínicas no LACUC, tiveram um início simultâneo ao do estágio. Tendo sido uma etapa repleta de novos desafios para o laboratório, houve necessidade de um período de formação e adaptação da equipa do LACUC, aos diferentes equipamentos e procedimentos de trabalho. Assim, o tempo atribuído à fase pré-analítica, correspondente ao contacto com as atividades desempenhadas na receção e na sala de colheitas, acabou por ser superior ao inicialmente planeado.

Apesar das circunstâncias, foram feitos esforços, no sentido de nos integrar o quanto antes na fase analítica e assim minimizar este impacto no plano de estágio. Para além disso, quando nos encontrávamos ainda na receção, éramos convidados com frequência a acompanhar atividades pontuais, que detivessem de um cariz menos comum e que contribuíssem para a interação com diferentes circunstâncias das análises clínicas.

### 3. CASOS CLÍNICOS

#### 3.1. CASO 1 – Sangue oculto nas fezes

Utente do sexo masculino, com 53 anos, possui um resultado positivo, em três amostras, para pesquisa de sangue oculto nas fezes. Para além deste resultado, apresenta valores ligeiramente inferiores aos valores de referência mínimos para a contagem de eritrócitos, com  $4,28 \times 10^{12}/L$ , e para o hematócrito, com 40,2% (Anexo 3). De acordo com a norma da Direção Geral da Saúde (DGS) “Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto” (Direção Geral da Saúde, 2015), para homens adultos, é critério de diagnóstico de anemia, um resultado de hemoglobina inferior a 13 g/dL, pelo que o valor de 13,7 g/dL que o utente apresentava, por si só, não é sugestivo de anemia. Neste caso, os resultados de análises clínicas anteriores seriam úteis para compreender se estes valores estão de facto alterados, ou se por outro lado, se encontram próximos dos valores basais do utente. Ainda assim, o resultado positivo para a pesquisa de sangue oculto nas fezes, é de elevada relevância e poderá ser consequência de complicações a nível gastro intestinal.

Relativamente a outros parâmetros bioquímicos, verificam-se valores ligeiramente aumentados de glicose (102 mg/dL), ureia (59 mg/dL), creatinina (1,45 mg/dL) e ácido úrico (8,4 mg/dL), quando comparados com os valores de referência respetivos. Para mais, a análise sumária da urina permitiu detetar, proteínas, e hemoglobina/eritrócitos, em quantidades vestigiais. Isoladamente e com alterações tão ténues, não é possível retirar conclusões, contudo, poderá ser importante a monitorização da função renal (E. Winter, 2019).

O utente apresenta ainda um resultado para PSA total (Antigénio Específico da Próstata, do inglês, *Prostate Specific Antigen*) de 0,66 ng/mL, não sugestivo de alterações a nível da próstata, sendo recomendada nova determinação num prazo de dois anos (Direção Geral da Saúde, 2017).

Assim, de acordo com estes resultados, e tendo por base a norma da DGS “Prescrição de Colonoscopia” (Direção Geral da Saúde, 2014), serão necessários, à partida, exames complementares de diagnóstico, nomeadamente colonoscopia, para confirmação e deteção da causa do sangue oculto nas fezes.

#### 3.2. CASO 2 – Anemia microcítica hipocrómica

Utente do sexo feminino, de 34 anos, apresenta no hemograma um valor de hemoglobina de 9,5 g/dL (Anexo 4). Segundo a norma da DGS “Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto” (Direção Geral da Saúde, 2015), um valor inferior a 12 g/dL de

hemoglobina, em mulheres adultas, é critério de diagnóstico da anemia. Mais ainda, esta utente possui valores significativamente baixos para a Hemoglobina Globular Média (HGM), com 18,2 pg, e para o Volume Globular Médio (VGM), com 57,6 fL. Estes dados permitem concluir que se deverá tratar de uma anemia microcítica e hipocrômica (Lin, 2018).

Além destes parâmetros bioquímicos, a utente possui uma amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos elevada, RDW (*Red cell Distribution Width*), com um valor de 22,4%, o que significa que possui uma população de eritrócitos com volumes muito distintos (anisocitose). Estes valores, a par com o valor baixo de ferritina, de 3,07 ng/mL, sugerem que se deverá tratar de uma anemia microcítica e hipocrômica, por deficiência de ferro (Direção Geral da Saúde, 2015; Lin, 2018). Inicialmente, pensou-se também na possibilidade de se tratar de uma talassémia, dados os valores baixos de HGM e VGM, somando o valor elevado de RDW. A confirmação passaria por uma solicitação do médico, para realização da eletroforese das hemoglobinas (Lin, 2018; Neves Costa *et al.*, 2016). Contudo, o valor marcadamente reduzido de ferritina, indica que a causa mais provável da anemia é o défice de ferro.

Através do esfregaço sanguíneo, foi possível observar a descoloração dos eritrócitos (hipocromia), mas também a presença de estomatócitos, células em alvo, eliptócitos, ovalócitos e dacriócitos, que sublinham a presença de poiquilocitose, ou seja, eritrócitos com formas anormais e bastante distintas (Lin, 2018).

Por fim, é de ressaltar a presença de hemoglobina/eritrócitos na urina, que podendo estar ou não associado ao quadro de anemia, traduz uma irregularidade a nível renal (E. Winter, 2019).

### **3.3. CASO 3 – Follow up de Anemia**

A 30 de maio de 2022, uma utente do sexo feminino, de 40 anos, dirige-se ao laboratório para análises de rotina, e o seu hemograma revela um típico de quadro de anemia, com uma hemoglobina de 11,4 g/dL (Anexo 5). À semelhança do caso anterior, e com recurso à mesma norma da DGS “Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto” (Direção Geral da Saúde, 2015), um valor inferior a 12 g/dL de hemoglobina, em mulheres adultas, é critério de diagnóstico da anemia. Os valores de VGM de 74,7 fL, e HGM de 24,6 pg, permitem inferir que se trata de uma anemia microcítica e hipocrômica (Lin, 2018). Relativamente ao valor de RDW de 18,3 %, e aos valores de ferro sérico de 39 µg/dL, e de ferritina sérica de 6,79 ng/dL, estes apontam para uma anemia por deficiência de ferro (Direção Geral da Saúde, 2015; Lin, 2018).

No dia 20 de julho de 2022, a utente regressou para fazer novas análises, afirmando ter feito ferro injetável, por indicação do médico. Apesar de o ferro oral ser a opção de primeira linha, segundo a norma da DGS “Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto” (Direção Geral da Saúde, 2015), esta prevê determinadas circunstâncias em que o ferro endovenoso deverá ser prescrito, em detrimento do ferro oral.

Através dos novos resultados é possível verificar um aumento nos valores de hemoglobina, VGM, HGM, hematócrito e concentração da hemoglobina corpuscular média. Para além destes, também as concentrações séricas de ferro e ferritina aumentaram para gamas dos valores de referência respetivos.

Por último, verifica-se o aumento do valor do RDW, traduzindo-se numa maior variabilidade nas dimensões dos glóbulos vermelhos. Isto deve-se à existência de uma nova população de eritrócitos, produzidos e libertados pela medula óssea, após o tratamento com ferro injetável. Desta forma, os eritrócitos novos, apresentam dimensões superiores às dos eritrócitos microcíticos, produzidos antes do tratamento com ferro, contribuindo para a elevada variabilidade de volumes.

#### **4. CONCLUSÃO**

O laboratório de análises clínicas detém um papel fundamental e insubstituível, na conceção e suporte ao diagnóstico clínico. Por esta razão, o rigor e qualidade devem ser os pilares da conduta de trabalho e as decisões tomadas devem ter por base o raciocínio crítico.

A formação teórica do MICF, constitui as primeiras noções para o desempenho de qualquer atividade farmacêutica. No entanto, é o estágio, enquanto primeiro contacto com a realidade de trabalho, que permite consolidar esses conhecimentos. Por esta razão, sublinho o papel do LACUC e de toda a equipa que o integra, pelo apoio e investimento na minha aprendizagem e por me transmitirem a importância do brio, até na execução da tarefa mais elementar. A par com isto, cabe-me ainda mencionar a amabilidade e disposição incessante que caracterizam cada um dos elementos desta equipa, e pelo contributo que tiveram para o meu interesse crescente pelo estágio e pelas análises clínicas.

Assim, como nota final, destaco o balanço positivo sobre o estágio no LACUC, não só por superar as minhas expectativas iniciais, mas sobretudo, pela partilha de conhecimentos, confiança transmitida e pela oportunidade de contactar com uma vertente farmacêutica tão aliciante.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Prescrição de Colonoscopia. **Norma de Orientação Clínica**. 2014).

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. **Norma de Orientação Clínica**. 2015).

DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA. **Norma de Orientação Clínica**. 2017).

E. WINTER, William - The kidney. Em LAPOSATA, MICHAEL (Ed.) - **Laposata's Laboratory Medicine: The Diagnosis of Disease in the Clinical Laboratory**. 3rd Edition ed. [S.l.]: McGraw Hill, 2019. ISBN 978-0-07-180555-1. p. 385–396.

ECONOMIAS - **Análise SWOT: o que é e para que serve?** [Consult. 22 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>

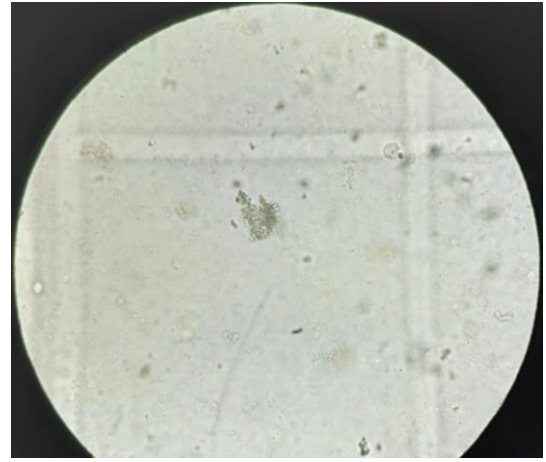
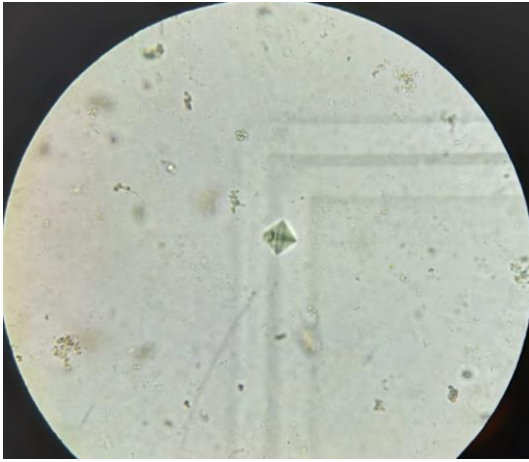
LIN, Judith C. - Approach to Anemia in the Adult and Child. **Hematology: Basic Principles and Practice**. 2018) 458–467. doi: 10.1016/B978-0-323-35762-3.00034-2.

NEVES COSTA, Sara *et al.* - Hemoglobinopatias em Portugal e a intervenção do médico de família. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. 32:6 (2016) 416–424.

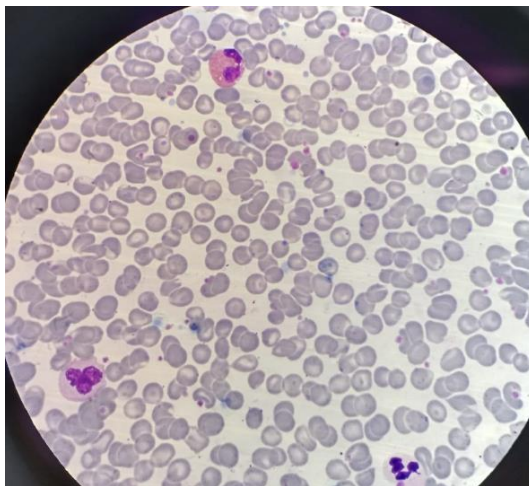
RIBEIRO, Catarina; COELHO, Inês - **Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra: um serviço para a Comunidade UC, mas sempre ao dispor de toda a sociedade - A nossa UC: os projetos e as iniciativas da comunidade - Universidade de Coimbra** [Consult. 22 ago. 2022]. Disponível em: [https://www.uc.pt/anossauc/rubrica/I\\_LAC/](https://www.uc.pt/anossauc/rubrica/I_LAC/)

## ANEXOS

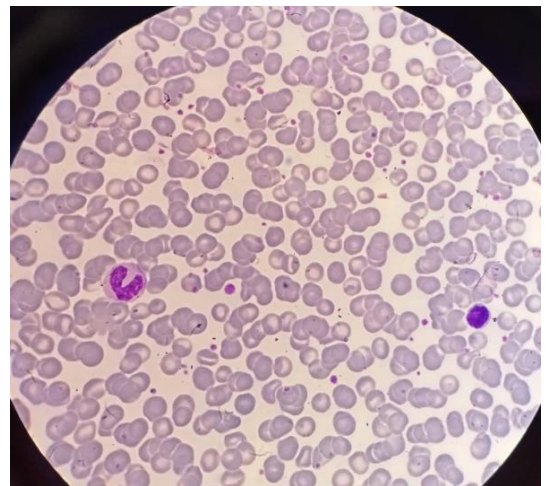
**Anexo 1:** Análise do sedimento urinário ao microscópio ótico, onde é possível observar um cristal de oxalato de cálcio (à esquerda) e um urato amorfo (à direita).



**Anexo 2:** Lâmina de esfregaço sanguíneo observada ao microscópio ótico, onde é possível observar células sanguíneas. Para além dos eritrócitos e plaquetas, vê-se na imagem (a) 1 eosinófilo (célula mais acima), 1 monócito (célula mais à esquerda), e 1 neutrófilo (célula mais a baixo). Na imagem (b) pode ser ainda observado 1 linfócito (célula mais à direita) e 1 monócito (célula mais à esquerda).



(a)



(b)

## Anexo 3: CASO I – Sangue oculto nas fezes. Boletim analítico

Nº Amostra: GN21807  
Data colheita: 13-05-2022 09:26  
Data validação: [REDACTED]  
Data nasc.: 23-09-1968 (53 Anos)  
Morada: [REDACTED]  
Nº Processo: 157364  
Nº SNS: [REDACTED]

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência
----------	-----------------------	-----------------------

### HEMATOLOGIA

#### HEMOGRAMA

[Espectrofotometria/Impedância/Citometria de fluxo]

##### Eritrograma

Eritrócitos	4.28 x10 <sup>12</sup> /L	4.31 - 5.90
Hemoglobina	13.7 g/dL	13.6 - 17.5
Hematócrito	40.2 %	41.0 - 51.0
Volume Globular Médio (VGM)	93.9 fL	80.0 - 97.0
Hemoglobina Globular Média (HGM)	31.9 pg	26.0 - 34.0
Conc. Hemoglobina Globular Média (CMHG)	34.0 g/dL	32.0 - 36.0
RDW (CV)	14.3 %	10.5 - 15.0

##### Leucograma

Leucócitos	6.1 x 10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 10.0
Neutrófilos	55.2 % 3.4 x 10 <sup>9</sup> /L	2.0 - 8.0
Eosinófilos	1.7 % 0.1 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.5
Basófilos	0.3 % 0.0 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.3
Linfócitos	34.2 % 2.1 x 10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 4.0
Monócitos	8.6 % 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 1.2

##### Plaquetograma

Plaquetas	199 x 10 <sup>9</sup> /L	140 - 440
-----------	--------------------------	-----------

### BIOQUÍMICA

GLICOSE [Espectrofotometria (Hexoquinase)]	102 mg/dL	74 - 100
UREIA [Espectrofotometria (Urease)]	59 mg/dL	18 - 55
CREATININA [Espectrofotometria (Jaffé modificado)]	1.45 mg/dL	0.73 - 1.18
ÁCIDO ÚRICO [Espectrofotometria (Urease)]	8.4 mg/dL	3.5 - 7.2

Data colheita: 13-05-2022 09:26 Nº Amostra: GN21807 Nº Processo: 157364

Data validação: [REDACTED]

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência
----------	-----------------------	-----------------------

### ENDOCRINOLOGIA

H. TIREOESTIMULANTE (TSH) [Quimiluminescência]	1.045 µUI/mL	0.350 - 4.940
---	--------------	---------------

### MARCADORES TUMORAIS

PSA TOTAL [Quimiluminescência]	0.66 ng/mL	< 4.00
-----------------------------------	------------	--------

### ESTUDO SUMÁRIO DA URINA

#### URINA TIPO II

[Observação Direta/Microscopia Ótica]

#### CARACTERES GERAIS

pH	5.0	4.5 - 9.0
Densidade	1.030	1.005 - 1.030

#### ELEMENTOS ANORMAIS

Glicose	NEGATIVO
Corpos Cetônicos	NEGATIVO
Proteínas	VESTÍGIOS
Bilirrubinas	NEGATIVO
Urobilinogénio	NEGATIVO
Hemoglobina/Eritrócitos	VESTÍGIOS
Nitritos	NEGATIVO

#### EXAME MICROSCÓPICO DO SEDIMENTO

Celulas epiteliais de descamação	1	/campo
Leucócitos	1	/campo
Eritrócitos	<1	/campo

### PESQUISA DE SANGUE OCULTO (FEZES)

#### PESQUISA SANGUE OCULTO (3 AMOSTRAS)

[Imunocromatografia]

Sangue Oculto (1ª Amostra)	Positivo
Sangue Oculto (2ª Amostra)	Negativo
Sangue Oculto (3ª Amostra)	Negativo

## Anexo 4: CASO 2 – Anemia microcítica hipocrômica. Boletim analítico e lâmina de esfregaço sanguíneo observada ao microscópio ótico

Nº Amostra: GN22410  
 Data colheita: 07-06-2022 09:26  
 Data validação: 14-06-2022  
 Médico: [REDACTED]

Data nasc.: 13-09-1987 (34 Anos)  
 Morada: [REDACTED]

Nº Processo: 166257  
 Nº SNS: [REDACTED]

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência
----------	-----------------------	-----------------------

### HEMATOLOGIA

#### HEMOGRAMA

[Espectrofotometria/Impedância/Citometria de fluxo]

##### Eritrograma

Eritrócitos	5,21 x10 <sup>12</sup> /L	3,85 - 5,10
Hemoglobina	9,5 g/dL	12,0 - 15,3
Hematócrito	30,0 %	36,0 - 46,0
Volume Globular Médio (VGM)	57,6 fL	80,0 - 97,0
Hemoglobina Globular Média (HGM)	18,2 pg	26,0 - 34,0
Conc. Hemoglobina Globular Média (CMHG)	31,7 g/dL	32,0 - 36,0
RDW (CV)	22,4 %	10,5 - 15,0

##### Leucograma

Leucócitos	5,8 x 10 <sup>9</sup> /L	4,0 - 10,0	
Neutrófilos	63,1 %	3,7 x 10 <sup>9</sup> /L	2,0 - 8,0
Eosinófilos	1,4 %	0,1 x 10 <sup>9</sup> /L	0,0 - 0,5
Basófilos	0,4 %	0,0 x 10 <sup>9</sup> /L	0,0 - 0,3
Linfócitos	27,9 %	1,6 x 10 <sup>9</sup> /L	0,8 - 4,0
Monócitos	7,3 %	0,4 x 10 <sup>9</sup> /L	0,0 - 1,2

##### Plaquetograma

Plaquetas	289 x 10 <sup>9</sup> /L	140 - 440
-----------	--------------------------	-----------

#### Exame Morfológico do Sangue Periférico

Anisocitose, Microcitose, Eritrócitos, Ovalócitos, Células em lágrima, Células em charuto, Hipocromia, Eritrócitos policromatófilos, Anisocitose e macrocitose plaquetar.

### BIOQUÍMICA

#### GLICOSE

[Espectrofotometria (Hexoquinase)]

91 mg/dL 74 - 100

#### CREATININA

[Espectrofotometria (Jaffé modificado)]

0,68 mg/dL 0,55 - 1,02

#### ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST/TGO)

[Espectrofotometria (NADH)]

20 U/L a 37° 5 - 34

Data colheita: 07-06-2022 09:26

Nº Amostra: GN22410

Nº Processo: 166257

Data validação: 14-06-2022

2 / 3

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência	Resultados anteriores
----------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

### BIOQUÍMICA

#### ALANINA ANINOTRANSFERASE (ALT/TGP)

[Espectrofotometria (NADH)]

15 U/L a 37° 0 - 55

#### COLESTEROL TOTAL

[Espectrofotometria (Enzimático)]

189 mg/dL

De acordo com a *The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III Report*:  
 Risco Aterogénico Baixo: < 200  
 Risco Aterogénico Moderado: 200 - 239  
 Risco Aterogénico Elevado: >= 240

#### COLESTEROL HDL

[Espectrofotometria (Diétopo seletivo oxidador)]

56 mg/dL

De acordo com a *The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III Report*:  
 Risco Aterogénico Elevado: < 40  
 Risco Aterogénico Moderado: 40 - 59  
 Risco Aterogénico Baixo: >= 60

#### TRIGLICERÍDEOS

[Espectrofotometria (Gliceril fosfatase oxidase)]

64 mg/dL

De acordo com a *The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III Report*:  
 Risco Aterogénico Baixo: < 150  
 Risco Aterogénico Moderado: 150 - 199  
 Risco Aterogénico Elevado: 200 - 499  
 Risco Aterogénico Muito Elevado: >= 500

#### FERRITINA

[Quimoluminescência]

3,07 ng/mL 4,63 - 204,00

### ENDOCRINOLOGIA

#### 25-(OH)-VITAMINA D

[Quimoluminescência]

28,1 ng/mL

Deficiência: <= 20,0  
 Níveis insuficientes: 21,0 - 29,0  
 Níveis adequados: 30,0 - 100,0  
 Níveis tóxicos: > 100,0

## Anexo 4: CASO 2 – Anemia microcítica hipocrômica. Boletim analítico e lâmina de esfregaço sanguíneo observada ao microscópio ótico (continuação)

Data colheita: 07-06-2022 09:26 N° Amostra: GN22410 N° Processo: 166257  
Data validação: 14-06-2022

3 / 3

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência	Resultados anteriores
----------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

### ESTUDO SUMÁRIO DA URINA

#### URINA TIPO II

[Observação Direta/Microscopia Ótica]

#### CARACTERÍSTICAS GERAIS

pH	5.0	4.5 - 9.0
Densidade	1.025	1.005 - 1.030

#### ELEMENTOS ANORMAIS

Glicose	NEGATIVO
Corpos Cetônicos	NEGATIVO
Proteínas	VESTÍGIOS
Bilirrubinas	NEGATIVO
Urobilinogênio	NEGATIVO
Hemoglobina/Eritrócitos	POSITIVO (+)
Nitritos	NEGATIVO

#### EXAME MICROSCÓPICO DO SEDIMENTO

Celulas epiteliais de descamação	4 /campo
Leucócitos	2 /campo
Eritrócitos	<1 /campo
Outros elementos	Filamentos de muco

### MICROBIOLOGIA

#### TESTE RESPIRATÓRIO PARA ESTUDO DE HELICOBACTER PYLORI

[Espectrometria de massa]

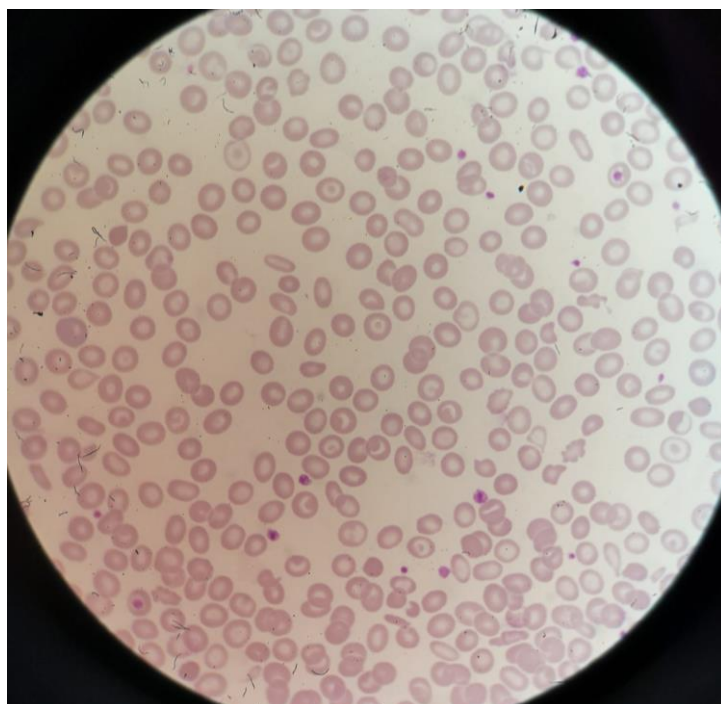
Valor aos 0 min. (T0)	-28.23 ‰ gammaPDB
Valor aos 30 min. (T30)	-28.18 ‰ gammaPDB
Diferença (T30 - T0)	0.05 ‰ gammaPDB

Conclusão: Negativo

#### INTERPRETAÇÃO:

Positivo se diferença (T30-T0) > 5,00 ‰ GammaPDB<sup>(\*)</sup>

<sup>(\*)</sup> PDB (Pee Dee Belemnite) = unidade padrão do ‰C



## Anexo 5: CASO 3 – Follow up de Anemia. Primeiro boletim analítico

Nº Amostra: GN22185

Data colheita: 30-05-2022 09:13

Data validação: 30-05-2022

Data nasc.: 15-12-1981 (40 Anos)

Morada:

Nº Processo: 88115

Análises	Resultados / Unidades	Valores de Referência
----------	-----------------------	-----------------------

### HEMATOLOGIA

#### HEMOGRAMA

[Espectrofotometria/Impedância/Citometria de fluxo]

##### Eritrograma

Eritrócitos	4.63 x10 <sup>12</sup> /L	3.85 - 5.10
Hemoglobina	11.4 g/dL	12.0 - 15.3
Hematócrito	34.6 %	36.0 - 46.0
Volume Globular Médio (VGM)	74.7 fL	80.0 - 97.0
Hemoglobina Globular Média (HGM)	24.6 pg	26.0 - 34.0
Conc. Hemoglobina Globular Média (CMHG)	32.9 g/dL	32.0 - 36.0
RDW (CV)	18.3 %	10.5 - 15.0

##### Leucograma

Leucócitos	6.5 x 10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 10.0
Neutrófilos	45.0 % 2.9 x 10 <sup>9</sup> /L	2.0 - 8.0
Eosinófilos	1.6 % 0.1 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.5
Basófilos	0.4 % 0.0 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.3
Linfócitos	42.7 % 2.8 x 10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 4.0
Monócitos	10.3 % 0.7 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 1.2

##### Plaquetograma

Plaquetas	367 x 10 <sup>9</sup> /L	140 - 440
-----------	--------------------------	-----------

##### Exame Morfológico do Sangue Periférico

Anisocitose. Microcitose. E립tócitos.

### BIOQUÍMICA

#### FERRO (Fe)

[Espectrofotometria (Ferro)]

39 µg/dL 50 - 170

#### FERRITINA

[Quimoluminescência]

6.79 ng/mL 4.63 - 204.00

## Anexo 6: CASO 3 – Follow up de Anemia. Segundo boletim analítico

Nº Amostra: GN22755

Data colheita: 20-07-2022 09:37

Data validação: 21-07-2022

Data nasc.: 15-12-1981 (40 Anos)

Morada:

Nº Processo: 88115

Análises Resultados / Unidades Valores de Referência

### HEMATOLOGIA

#### HEMOGRAMA

[Espectrofotometria/Impedância/Citometria de fluxo]

##### Eritrograma

Eritrócitos	4.78	x10 <sup>9</sup> /L	3.85 - 5.10
Hemoglobina	13.1	g/dL	12.0 - 15.3
Hematócrito	40.2	%	36.0 - 46.0
Volume Globular Médio (VGM)	84.1	fL	80.0 - 97.0
Hemoglobina Globular Média (HGM)	27.5	pg	26.0 - 34.0
Conc. Hemoglobina Globular Média (CMHG)	32.7	g/dL	32.0 - 36.0
RDW (CV)	23.3	%	10.5 - 15.0

##### Leucograma

Leucócitos	7.6	x 10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 10.0
Neutrófilos	58.2	% 4.4 x 10 <sup>9</sup> /L	2.0 - 8.0
Eosinófilos	0.9	% 0.1 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.5
Basófilos	0.3	% 0.0 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.3
Linfócitos	32.8	% 2.5 x 10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 4.0
Monócitos	7.9	% 0.6 x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 1.2

##### Plaquetograma

Plaquetas	278	x 10 <sup>9</sup> /L	140 - 440
-----------	-----	----------------------	-----------

##### Exame Morfológico do Sangue Periférico

Anisocitose.

### BIOQUÍMICA

#### GLICOSE

[Espectrofotometria (Hexoquinase)]

89 mg/dL 74 - 100

#### CREATININA

[Espectrofotometria (Jaffé modificado)]

0.66 mg/dL 0.55 - 1.02

#### ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST/TGO)

[Espectrofotometria (NADH)]

17 U/L a 37° 5 - 34

#### ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT/TGP)

[Espectrofotometria (NADH)]

10 U/L a 37° 0 - 55

# **PARTE III**

Monografia

**“Tratamento da Ansiedade:  
Algumas estratégias terapêuticas”**

**Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos



## **ABREVIATURAS**

<b>APA</b>	<i>American Psychological Association</i>
<b>BDNF</b>	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
<b>BHE</b>	<i>Barreira Hematoencefálica</i>
<b>BZDs</b>	<i>Benzodiazepinas</i>
<b>CBT</b>	<i>Cognitive Behavioral Therapy</i>
<b>CCTTs</b>	<i>Canais de Cálcio do Tipo T</i>
<b>DCV</b>	<i>Doença Cardiovascular</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EMA/HMPC</b>	<i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>
<b>EU</b>	<i>European Union</i>
<b>GABA</b>	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
<b>GLP-1</b>	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
<b>GLP-2</b>	<i>Glucagon-Like Peptide-2</i>
<b>GWASs</b>	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
<b>HPA</b>	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
<b>RCTs</b>	<i>Randomized Controlled Trials</i>
<b>SCFA</b>	<i>Short-Chain Fatty Acids</i>
<b>SNRIs</b>	<i>Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors</i>
<b>SPPSM</b>	<i>Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental</i>
<b>SSRIs</b>	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>

## RESUMO

Os transtornos da ansiedade são atualmente, a manifestação de doença psiquiátrica mais comum no mundo, com etiologias variadas e marcado impacto na vida dos doentes. As estratégias terapêuticas existentes detêm elevada eficácia no tratamento e gestão dos sintomas de ansiedade, contudo, também apresentam efeitos adversos pronunciados, nomeadamente o grupo farmacológico das benzodiazepinas, extensamente associado a efeitos de *rebound*, tolerância e dependência. Os antidepressores, embora mais seguros, na grande maioria das vezes, não são capazes de atuar de forma imediata sobre os sintomas de ansiedade, dado o período de latência inerente ao seu mecanismo de ação. Mesmo a psicoterapia, com resultados promissores a longo prazo, exige algum tempo até à manifestação de melhoria dos sintomas. Neste sentido, é importante destacar estratégias complementares reconhecidas pela sua eficácia e segurança, e com potencial para constituir medidas de prevenção e tratamento coadjuvante. Assim, no contexto da ansiedade, será apresentado o potencial terapêutico de abordagens como, exercício físico, fitoterapia, e adequação da dieta e regulação da microbiota.

**Palavras-chave:** Ansiedade, exercício físico, fitoterapia, nutrição e microbiota intestinal.

## ABSTRACT

Anxiety disorders are currently the most common psychiatric disorders in the world, with a wide range of etiologies and a pronounced impact on patients' lives. There are therapeutic strategies highly effective in the treatment and management of anxiety symptoms, however, they also show significant adverse effects, namely the pharmacological group of benzodiazepines, which are extensively associated with rebound effects, tolerance, and dependence. Antidepressants, although safer, cannot produce immediate responses to anxiety symptoms in most cases, given the latency period inherent to their mechanism of action. Even psychotherapy, with promising long-term results, requires time to manifest mental health improvements. As a result, it is essential to highlight complementary strategies with recognized compelling safety profiles, and preventive and feasible adjuvant treatment. Thus, in the context of anxiety, the therapeutic potential of approaches such as physical exercise, phytotherapy, diet adequacy, and microbiota regulation, will be described.

**Keywords:** Anxiety, physical exercise, phytotherapy, nutrition, and gut microbiota.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, o conjunto das perturbações da ansiedade constitui a tipologia de doença psiquiátrica mais comum a nível mundial (Penninx *et al.*, 2021), com uma prevalência estimada de 7,3% (Stein *et al.*, 2017), e com manifestações nas várias faixas etárias e contextos sociais (Beesdo *et al.*, 2009). Estas perturbações estão fortemente associadas a um alto risco de desenvolvimento de outras comorbilidades, como depressão *major* e doença cardiovascular (DCV) (Penninx *et al.*, 2021; Stein *et al.*, 2017), e a uma elevada taxa de anos vividos com incapacidade (Vos *et al.*, 2017). A limitação do estilo de vida destes doentes, consequente à patologia, pode ir desde uma maior dificuldade em estabelecer relações interpessoais, até ao comprometimento total do desempenho de tarefas rudimentares do dia-a-dia (Beesdo *et al.*, 2009; Plaisier *et al.*, 2010). Certos estudos vão ainda mais longe e afirmam que, cerca de 30% das pessoas a nível mundial reúne critérios, num dado momento da sua vida, para diagnóstico de uma perturbação de ansiedade (Bandelow e Michaelis, 2015; Liu *et al.*, 2015).

Apesar de se observar um aumento na adesão aos tratamentos farmacológicos e à psicoterapia nos últimos anos, a prevalência e o fardo das perturbações da ansiedade, a nível global, não têm apresentado a evolução positiva esperada (Jorm *et al.*, 2017). Somando a isto, verifica-se que a efetividade das opções terapêuticas existentes, varia bastante consoante o estado de severidade da doença (Penninx *et al.*, 2021). Mais ainda, os efeitos adversos com graves implicações na saúde dos doentes, que caracterizam as opções farmacológicas existentes, reforçam a necessidade de desenvolver alternativas terapêuticas mais seguras e capazes de preencher as lacunas existentes (Jorm *et al.*, 2017).

Neste seguimento, têm-se conduzido diversos estudos de revisão e ensaios clínicos randomizados (RCTs – do inglês, *randomized controlled trials*), com o intuito de avaliar o potencial de outras estratégias terapêuticas, no âmbito dos transtornos da ansiedade, que possam contribuir para uma maior eficácia no controlo e tratamento desta patologia. O presente texto tem por objetivo resumir dados relativos a alguns desses trabalhos, consoante a bibliografia disponível, de modo a permitir uma panorâmica mais geral das terapêuticas em estudo e a análise de algumas lacunas que permitam novas abordagens de associação ao tratamento convencional.

## **I. ANSIEDADE**

A ansiedade em níveis normais, é responsável por nos manter alerta e constitui um importante mecanismo de defesa contra perigos externos (Penninx *et al.*, 2021; Price, 2003). Caracterizada pela manifestação de sentimentos negativos e pensamentos de preocupação e medo, a ansiedade resulta frequentemente, em implicações físicas no organismo, como tensão muscular, palpitações ou aumento da pressão arterial. Contudo, quando os sintomas adquirem um caráter exacerbado, que persiste há vários meses, entramos no domínio do desequilíbrio, passando a considerar-se uma perturbação psiquiátrica, denominada por transtorno da ansiedade (American Psychological Association – APA, 2016; Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental – SPPSM, [n.d.]).

No que diz respeito ao desenvolvimento destas perturbações, apesar de existirem inúmeras causas, dividem-se essencialmente em dois tipos de fatores: genéticos e ambientais. Na grande maioria dos casos, os transtornos da ansiedade resultam da combinação da vulnerabilidade genética individual, e do impacto das influências externas, como adversidades vividas durante a infância e a ocorrência de eventos stressantes, ou traumáticos recentes (Lin e Tsai, 2020).

Os transtornos de ansiedade mais frequentes são, as fobias, os ataques de pânico, a perturbação de ansiedade generalizada e o stress pós-traumático (APA, 2016; SPPSM, [n.d.]).

## **2. O PAPEL DA EPIGENÉTICA**

A fisiopatologia das perturbações da ansiedade caracteriza-se pela sua natureza multifatorial, que envolve uma rede complexa de interações biológicas e ambientais (Schiele e Domschke, 2018). Relativamente aos fatores ambientais ou externos, sabe-se que incluem um leque vasto de adversidades, que se refletem em diferentes apresentações clínicas de ansiedade. Já em relação aos fatores biológicos ou genéticos, os GWASs (*genome-wide association studies*), estudos incidentes sobre o genoma, que visam a associação de determinados genes a patologias, não têm sido capazes de identificar os genes envolvidos nos transtornos da ansiedade (Bartlett, *et al.*, 2017; Lin e Tsai, 2020). Este último dado, é sugestivo do forte papel dos fatores ambientais na desregulação da homeostasia, verificada nestas perturbações (Bartlett, *et al.*, 2017). O impacto das influências ambientais, pode ser explicado através da epigenética, que por sua vez, permite estabelecer o elo entre os fatores de risco externos e o desencadear dos mecanismos fisiopatológicos (Schiele e Domschke, 2018).

Para além disso, alguns fármacos, como os antidepressores usados em transtornos da ansiedade, demonstraram induzir alterações epigenéticas (Boks *et al.*, 2012), reforçando a necessidade em estender os conhecimentos atuais. Uma melhor compreensão sobre o impacto da epigenética e os fatores de risco destas patologias, poderá apresentar vantagens do ponto de vista preventivo, mas também no sentido de obter terapias mais personalizadas (Schiele e Domschke, 2018).

### 3. TERAPIAS CONVENCIONAIS

Segundo as *Guidelines* da SPPSM, a abordagem terapêutica para o tratamento de transtornos da ansiedade (SPPSM, [n.d.]), à semelhança das *Guidelines* Alemãs (Bandelow *et al.*, 2015), inclui a psicoterapia, a farmacoterapia, ou ambas, numa estratégia que visa a sua combinação. Alguns trabalhos têm evidenciado resultados mais promissores do tratamento de transtornos da ansiedade quando aplicada esta última estratégia (Thibaut, 2017; Wehry *et al.*, 2015).

A terapia cognitivo-comportamental (CBT – do inglês, *cognitive behavioral therapy*), constitui a estratégia da psicoterapia com os melhores níveis de evidência, sendo, portanto, preferencial (Bandelow *et al.*, 2015). Esta abordagem visa a junção de esforços por parte do doente e do terapeuta, na identificação e compreensão dos problemas subjacentes à ansiedade. Uma vez identificadas as causas, o terapeuta traça um conjunto de estratégias, com o intuito de desconstruir, gradualmente, as preocupações do doente, e diminuir a constante necessidade de evitar os afrontamentos que lhe geram *stress* ou pânico. Desta forma, espera-se que ao longo das sessões, os *triggers* (conceito de gatilho que desencadeia o evento) se tornem cada vez mais toleráveis ou até inexistentes (Penninx *et al.*, 2021). Relativamente à duração do tratamento, a CBT geralmente decorre por um período variável, dependendo da evolução do doente ao longo das sessões.

A abordagem farmacológica possui, como opções de primeira linha, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs – do inglês, *selective serotonin reuptake inhibitors*) e os inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (SNRIs – do inglês *serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors*) (Bandelow *et al.*, 2015). Apesar de antidepressores, os SSRIs e os SNRIs têm demonstrado eficácia nas várias formas de perturbações de ansiedade, quer em adultos, quer em crianças e adolescentes (Jakubovski *et al.*, 2019; Wehry *et al.*, 2015). Estes grupos farmacológicos apresentam razões risco-benefício mais favoráveis, nomeadamente em populações jovens, sendo, por isso, opções terapêuticas preferenciais (Penninx *et al.*, 2021). Os efeitos ansiolíticos dos SSRIs e dos SNRIs apresentam um tempo de latência de 2 a 4

semanas, e é também neste período, que os seus efeitos adversos são mais pronunciados (Borwin, 2020). Estes incluem náuseas, dores de cabeça, disfunção sexual, flutuações de peso, obstipação, entre outros (Bandelow *et al.*, 2015). Por esta razão, é frequente a redução da adesão à terapêutica, numa fase inicial do tratamento com estes fármacos. Após a remissão dos sintomas severos, o tratamento com SSRIs e SNRIs deve ser mantido por um período de 6 a 12 meses (Bandelow *et al.*, 2015). A suspensão ou término do tratamento, deve ser gradual, de forma a evitar os efeitos de abstinência associados a estes antidepressores (Bandelow *et al.*, 2015; Batelaan *et al.*, 2017).

A farmacoterapia inclui ainda, as benzodiazepinas (BZDs), que possuem atividade ansiolítica por excelência (Bandelow *et al.*, 2015). Estas demonstram-se eficazes na grande maioria das perturbações de ansiedade, porém, também é verdade que a sua eficácia está restrita a um curto período, estando extensamente associadas a efeitos secundários de *rebound*, tolerância e dependência, quando administradas de forma crónica (Penninx *et al.*, 2021; Thibaut, 2017). Por esta razão, as BZDs devem ser utilizadas apenas para controlo os sintomas iniciais e para reduzir crises agudas de ansiedade, devendo o seu papel no tratamento, estar limitado às primeiras semanas, mais concretamente, até que os antidepressores comecem a apresentar a sua efetividade (Katzman *et al.*, 2014).

Portanto, apesar de mais seguros do que as BZDs, os antidepressores também estão associados a efeitos adversos marcados. Além disso, verifica-se que o tratamento nem sempre é efetivo ou aplicado na prática clínica (Culpepper, 2003). Um estudo, que teve por base dados de 21 países, concluiu que apenas cerca de 1/4 dos doentes que sofre de perturbação de ansiedade, recebeu tratamento no último ano. Uma das principais razões, prende-se com os próprios doentes, que referem não entender a necessidade de tratamento, acabando por não o procurar. Ainda assim, dentro do conjunto de doentes que compreende a necessidade do tratamento, somente 2/3 o recebeu. Este estudo concluiu também que, dos indivíduos a realizar tratamento, apenas 1/3 estaria sob tratamento adequado, ou seja, pouco menos de 1 em 10 pessoas com perturbação de ansiedade, recebe o tratamento adequado, num determinado ano (Alonso *et al.*, 2018).

Resumindo, apesar de existirem opções farmacológicas eficazes, os seus efeitos adversos marcados, podem representar obstáculos, do ponto de vista de adesão à terapêutica, nomeadamente os SSRIs e os SNRIs, ou ainda, um problema do ponto de vista de segurança, como é o caso das BZDs. Ainda para mais, os fármacos que apresentam um melhor perfil segurança são os que estão mais suscetíveis a abandono da terapêutica, enquanto os que apresentam efeitos adversos mais graves, são extensamente utilizados e por tempos muito

superiores ao recomendado. Por fim, a CBT, apresenta-se como uma estratégia de tratamento mais segura, com comprovada eficácia, de forma isolada, ou, em casos mais complexos, em colaboração com a farmacoterapia (Apolinário-Hagen *et al.*, 2020). Geralmente, a abordagem farmacológica atinge efeitos terapêuticos mais rápidos, mas, como vimos, também possui efeitos adversos associados, pelo que se recomenda, que decisão relativa à terapêutica a instituir, tenha em consideração a opinião do doente (Apolinário-Hagen *et al.*, 2020). A desvantagem da CBT, relaciona-se fundamentalmente, com a incapacidade de gerar efeitos positivos imediatos em doentes a manifestar crises de ansiedade, ou com manifestações mais severas, como pensamentos suicidas.

Várias das questões em aberto acima referidas têm criado espaço para que se procurem novas abordagens que de alguma forma possam também contribuir para uma solução melhorada, como é o caso de algumas terapias não convencionais.

#### **4. OUTRAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

Numa tentativa de preencher as lacunas das atuais abordagens terapêuticas, vários investigadores têm-se dedicado à análise de diferentes estratégias, no sentido de estabelecer terapias inovadoras.

Como vimos, os fármacos existentes, apesar de apresentarem elevada eficácia, resultam em várias reações secundárias desfavoráveis. As pessoas que sofrem de ansiedade, geralmente, demonstram maior sensibilidade aos efeitos adversos da medicação, dada a sua natureza mais receosa e pessimista. (Penninx *et al.*, 2021) Mesmo os antidepressores utilizados nas formas mais persistentes de ansiedade e com melhores perfis de segurança, podem implicar efeitos adversos significativos. Além disso, nenhuma das apresentações farmacológicas existentes, está desenhada para ser utilizada durante vários anos. Por estas razões, seria interessante encontrar estratégias passíveis de auxiliar os doentes, na gestão dos seus sintomas, durante períodos mais longos.

Por último, é necessário encontrar outras opções para os doentes que se revelam resistentes ao tratamento, que em regra geral, acontece quando, nem a farmacoterapia nem a psicoterapia apresentam efetividade (Penninx *et al.*, 2021).

##### **4.1. EXERCÍCIO FÍSICO**

Um dos sintomas mais evidentes da ansiedade é o aumento da frequência cardíaca, que surge quase sempre que nos sentimos ansiosos ou nervosos. Isto acontece porque, perante um contexto de “perigo”, o corpo precisa de mais oxigénio para aumentar a sua resistência e

permitir-nos fugir. Numa situação em que a ansiedade é patológica, este aumento da frequência cardíaca, pode ser de tal forma intenso, que passa a constituir um risco do ponto de vista de saúde cardíaca e vascular. Neste sentido, vários estudos, têm evidenciado o elevado risco de complicações cardiovasculares (cerca de 50%) em indivíduos que sofrem de perturbações de ansiedade. Aparentemente, este risco é independente de outros fatores, como doenças metabólicas, estilo de vida e predisposição genética, ou seja, uma perturbação da ansiedade descontrolada, pode culminar em complicações cardiovasculares (Batelaan *et al.*, 2016; Roest *et al.*, 2010).

Tendo em conta o impacto positivo da atividade física regular na saúde cardiovascular da população em geral, e ainda, o elevado risco cardiovascular secundário à ansiedade, o exercício físico adquire um destaque interessante como potencial coadjuvante à terapêutica (Kandola e Stubbs, 2020). Neste sentido, têm-se dirigido diferentes estudos com o propósito de investigar, se as intervenções baseadas em exercício físico serão ou não, eficazes no tratamento e gestão de transtornos da ansiedade. Para além disso, estes trabalhos procuram evidenciar as limitações e oportunidades de melhoria, no sentido de otimizar a possível aplicação destas intervenções em contexto clínico.

Stubbs e colaboradores (Stubbs *et al.*, 2017), elaboraram uma meta-análise com o propósito de esclarecer a associação entre a prática de atividade física e a ansiedade. O grupo concluiu que indivíduos que praticam atividade física em níveis baixos a moderados, exibem 32% mais possibilidades de experienciar ansiedade, quando comparados com indivíduos que praticam altos níveis de exercício físico.

Diferentes estudos de revisão têm também, reforçado o potencial do exercício físico, na redução dos sintomas dos transtornos da ansiedade (Chong *et al.*, 2022; Jayakody *et al.*, 2014; Stonerock *et al.*, 2015). No entanto, todos os autores sublinharam a existência de limitações aos ensaios que serviram de base às suas revisões, nomeadamente, a falta de consenso nas definições de “ansiedade” e “exercício”, entre os diferentes estudos (Stonerock *et al.*, 2015). Isto porque, como vimos, existe uma diferença entre a ansiedade “normal”, que consiste em sentimentos de nervosismo e preocupação, e os transtornos da ansiedade, que podem persistir durante meses ou anos, e que possuem um verdadeiro impacto no dia-a-dia dos doentes. Chong e colegas (Chong *et al.*, 2022) sugerem também, a necessidade de melhor definir e adaptar a atividade física, às necessidades dos doentes intervencionados, dado que a ansiedade é frequentemente um obstáculo na adesão ao exercício físico. Para além destes, outro artigo de revisão aponta ainda, o facto de os participantes dos estudos poderem não



querer esperar pelos efeitos do exercício a longo prazo, e requererem medicação para lidar com crises agudas de ansiedade (Jayakody *et al.*, 2014).

Edwards e Loprinzi (Edwards e Loprinzi, 2016), analisaram também, esta relação entre o exercício físico e a ansiedade, mas com a nuance de terem interferido com o estilo de vida dos participantes, ao invés dos estudos anteriores, que eram meramente observacionais. Assim, conduziram um RCT que pretendia avaliar os efeitos do sedentarismo induzido, nos sintomas de ansiedade. Desta forma, foram aceites apenas participantes fisicamente ativos, que foram posteriormente distribuídos, de forma aleatória, por dois grupos. No grupo intervencionado, eliminou-se, durante uma semana, a prática do exercício físico e limitou-se o número de passos diários, enquanto o outro grupo recebeu indicações para manter a sua atividade física normal. O estudo permitiu concluir que a promoção de um comportamento sedentário, induz efeitos prejudiciais na ansiedade de jovens ativos. Porém, este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a curta janela temporal, e principalmente, o facto de não incluir jovens com transtornos da ansiedade, ou seja, a avaliação incidiu sobre os sintomas de ansiedade não-clínica.

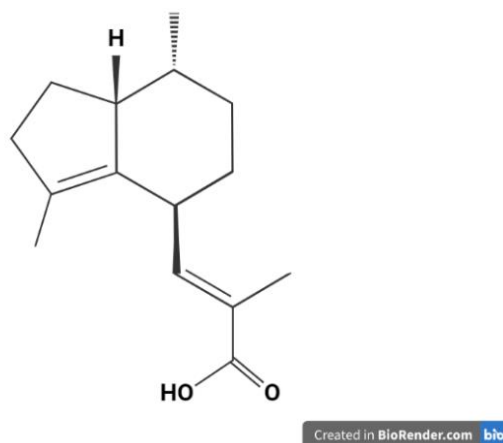
Por fim, as conclusões dos estudos supramencionados não permitem estabelecer uma relação robusta entre a prática de atividade física e as perturbações da ansiedade. Embora alguns trabalhos concluam, que o exercício físico tem potencial como coadjuvante à terapêutica farmacológica (Kandola e Stubbs, 2020; Jayakody *et al.*, 2014), outros referem que não existe evidência suficiente para sustentar essa relação (Chong *et al.*, 2022). Grupos que defendem esta última ideia, apontam para uma elevada heterogeneidade, reduzido número de estudos e o elevado risco de viés entre os ensaios realizados até à data.

## **4.2. FITOTERAPIA**

A fitoterapia adquire marcada relevância, o âmbito dos transtornos da ansiedade, dado o potencial de várias plantas medicinais na redução sintomas leves de transtornos mentais de stress. Neste sentido, serão expostas algumas plantas medicinais para este efeito, validadas pela Agência Europeia do Medicamento no Comité de Medicamentos à Base de Plantas (EMA/HMPC – do inglês, *Committee on Herbal Medicinal Products*) (EMA – do inglês, *European Medicines Agency*), tais como, *Valeriana officinalis* L., raiz e *V. officinalis* L., óleo essencial de valeriana (valeriana), *Passiflora incarnata* L., (passiflora), *Crataegus* spp., folha e flor (pirliteiro), *Melissa officinalis* L., folha (melissa), *Lavandula angustifolia* Mill., óleo essencial de alfazema e *L. angustifolia* Mill., flor (alfazema) e *Humulus lupulus* L., cone (lúpulo).

#### 4.2.1. *Valeriana officinalis* L., raiz e *V. officinalis* L., óleo essencial de valeriana

Um exemplo de planta medicinal validada pela EMA/HMPC, extensamente utilizada em contexto de perturbações leves do sono ou estados ansiosos, é a *V. officinalis* (J. Wiesner et al., 2016). O rizoma desta planta medicinal possui vários constituintes, nomeadamente ácidos sesquiterpenos voláteis (ácido valerénico), valpotriatos (valtrato e isovaltrato), aminoácidos livres, como arginina, alanina, glutamina e ácido gama-aminobutírico (GABA – do inglês, *gamma-aminobutyric acid*) e ainda óleo essencial (J. Wiesner et al., 2016). Destes, o ácido valerénico, parece ser o principal responsável pela modulação alostérica dos recetores GABA<sub>A</sub>, que, apesar não estar totalmente esclarecido, poderá ser o mecanismo de ação principal. Mais ainda, o ácido valerénico demonstrou também, aumentar os níveis do fator neurotrófico cerebral, (BDNF – do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) (Borrás et al., 2021), que desempenha funções envolvidas na sobrevivência, crescimento e diferenciação das células do sistema nervoso central. Baixos níveis de BDNF têm sido associados a processos fisiopatológicos de várias doenças neurodegenerativas, depressão, transtornos da ansiedade e ainda outras perturbações psiquiátricas (Colucci-D'amato et al., 2020; Mitre et al., 2017). Embora os extratos de valeriana apresentem concentrações significativas de GABA, estas não permitem explicar os efeitos ansiolíticos *in vivo*, uma vez que o GABA não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (J. Wiesner et al., 2016). Este fitoterápico apresenta indicação terapêutica para o alívio de sintomas leves de estado mental de stress e para auxílio no sono, sustentada pelo seu uso tradicional há mais de 30 anos, num estado-membro da União Europeia (EU – do inglês, *European Union*). Para este efeito, são realizadas preparações à base da planta, em formas farmacêuticas líquidas ou sólidas, ou substâncias à base da planta triturada, para preparação de infusão, ambas para uso oral. Ainda é possível, no âmbito o uso tradicional, recorrer a substâncias à base de planta triturada, como aditivo do banho. Além do



**Figura 1.** Estrutura química do ácido valerénico

seu uso tradicional, a valeriana apresenta ainda um medicamento à base de plantas, com indicação terapêutica no alívio de tensão nervosa e distúrbios do sono, tendo por base o uso bem estabelecido (J. Wiesner *et al.*, 2016). Para tal utilizam-se preparações à base da planta, em formas farmacêuticas sólidas para uso oral.

A valeriana demonstrou, em geral, ser bem tolerada nos ensaios clínicos, não tendo sido identificados efeitos adversos significativos. Há casos reportados de perturbações gastrointestinais ligeiras, provavelmente associados à sua utilização. Esta planta medicinal revelou alguma toxicidade, conseqüente a uma administração de 20 g de rizoma. Mesmo assim, não implicou sintomas clínicos severos e o tratamento sintomático da *overdose* (conceito de dose excessiva) permitiu a recuperação total. A monografia da EMA/HMPC (J. Wiesner *et al.*, 2016), refere possíveis efeitos sobre a condução ou utilização de máquinas, como precaução geral aos medicamentos que interferem com o estado de vigília. Por último, estudos demonstraram que este fitoterápico não produz efeitos sinérgicos com o álcool, ao contrário das BZDs. Assim, considera-se que a passiflora apresenta uma relação risco-benefício positiva, com efeitos adversos mínimos.

#### **4.2.2. *Passiflora incarnata* L.**

A *P. incarnata* apresenta indicação terapêutica para alívio de sintomas leves de ansiedade e para o auxílio do sono, tendo por base o seu uso tradicional na EU, há mais de 30 anos (P. Claeson e H. Green, 2014). Para preparação de produtos à base desta planta são utilizadas as suas partes áreas. A administração é feita pela via oral, recorrendo a substâncias à base da planta triturada, para preparação de infusões, ou apresentações à base da planta, em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas. Os constituintes de principal interesse são os flavonóides, maioritariamente, c-glicosilados da apigenina e luteolina (P. Claeson e H. Green, 2014). O mecanismo farmacológico subjacente aos efeitos ansiolíticos da passiflora, não está ainda totalmente esclarecido, no entanto, autores defendem que serão os flavonóides, os principais fitoativos responsáveis pela modulação de recetores GABA<sub>A</sub> (P. Claeson e H. Green, 2014). A ligação destes compostos ao local de ligação benzodiazepínico do recetor, promove um mecanismo de ação semelhante ao das BZDs, induzindo, desta forma, os efeitos ansiolíticos. A existência de metabolitos ativos da passiflora com ação sobre os recetores GABA<sub>A</sub>, é sustentada pela demonstração da atenuação de efeitos ansiolíticos da planta, com a administração de flumazenilo, um antagonista destes recetores (Fonseca *et al.*, 2020).

Não existem dados de ensaios clínicos relativos à segurança de passiflora. Contudo, o seu uso de longa data na medicina tradicional e a evidencia empírica, não têm identificado efeitos

severos associados à sua utilização. Dada a inexistência de informação sobre a utilização em crianças com idade inferior a 12 anos, as preparações à base da planta não podem ser recomendadas nesta faixa etária. Também não existem dados, sobre o limite de tempo específico para a utilização dos produtos disponíveis, contendo este fitoterápico. Todavia, por precaução geral, é recomendado consultar um médico ou outro profissional de saúde, se os sintomas persistirem por mais de 2 semanas, após início do tratamento (P. Claeson e H. Green, 2014).

#### **4.2.3. *Crataegus* spp., folha e flor**

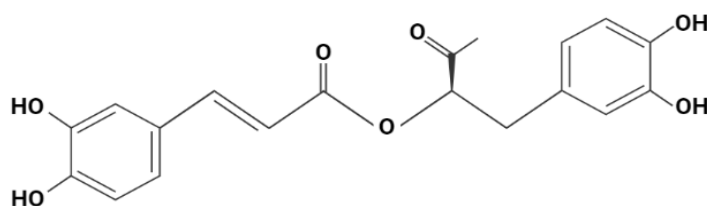
Os constituintes principais das folhas e inflorescências das espécies de *Crataegus* spp., são os flavonóides, maioritariamente glicosilados, mas também, ácidos triterpênicos, aminas e ácidos orgânicos (J. Wiesner et al., 2016). A sua indicação terapêutica mais explorada e sustentada por ensaios pré-clínicos e clínicos, é o alívio de sintomas de queixas cardíacas temporárias com origem nervosa, após exclusão de patologia de base severa. Contudo, este fitoterápico possui também indicação, no alívio de sintomas leves de estado mental de stress, suportada pelo seu uso tradicional, há mais de 30 anos num estado-membro da EU, mais concretamente, na França (J. Wiesner et al., 2016). A administração das formas farmacêuticas à base de pirliteiro, ocorre pela via oral sendo que, para a segunda indicação, utilizam-se preparações à base da planta em pó, ou extratos secos, usando a água como solvente de extração (J. Wiesner et al., 2016). O mecanismo de ação e os metabolitos envolvidos neste efeito terapêutico, não estão ainda estabelecidos.

As preparações à base de pirliteiro, realizadas de acordo com as indicações constantes na monografia da EMA/HMPC (J. Wiesner et al., 2016), demonstraram um bom perfil de segurança, sem sinais de efeitos adversos graves. A utilização de pirliteiro em pediatria, para o alívio de sintomas associados a estados mentais de stress, não possui dados na literatura ou manuais reconhecidos, pelo que preparações à base desta planta medicinal, não são recomendadas em crianças com idade inferior a 12 anos. Por último, utilização destes produtos está limitada a 2 semanas.

#### **4.2.4. *Melissa officinalis* L., folha**

*M. officinalis* têm demonstrado um diverso leque de metabolitos biológicos e com potencial terapêutico, que lhe permitem reconhecer propriedades ansiolíticas, mas também, antidepressores, antiepiléticas, anti-inflamatórias, antimicrobianas, entre outras (Zam et al., 2022). Ainda assim, a sua utilização tendo por base o uso tradicional na EU, está atualmente,

indicada para o alívio de sintomas leves de estado mental de stress e distúrbios do sono, mas também, para o tratamento sintomático de perturbações gastrointestinais ligeiras (P. Claeson e H. Green, 2013). Os constituintes da melissa são o óleo essencial, derivados de sesquiterpeno, monoterpenos, flavonóides glicosilados (luteolina, quercetina, apigenina e canferol), taninos, triterpenos e ainda, derivados do ácido hidroxicinâmico, nomeadamente, ácido rosmarínico, (Ghazizadeh *et al.*, 2021). O mecanismo de ação responsável pela ação ansiolítica, não foi ainda determinado, contudo, diferentes trabalhos têm demonstrado os efeitos neuroprotetores de extratos da melissa (Zam *et al.*, 2022; Ghazizadeh *et al.*, 2021), que têm sido atribuídos ao ácido rosmarínico, pela sua capacidade de atravessar a BHE (Ghazizadeh *et al.*, 2021). O efeito neuroprotetor estará relacionado com o bloqueio dos canais de cálcio do tipo T (CCTTs), presentes não só em tecidos cardiovascular e endócrino, mas também em tecido nervoso (Alaoui *et al.*, 2017). Ao nível cerebral, os CCTTs estão envolvidos em vários processos fisiológicos, como promoção do sono, proliferação neuronal e propagação de potenciais de ação (Alaoui *et al.*, 2017). Estes trabalhos sugerem que o possível bloqueio de CCTTs pelo ácido rosmarínico, conduz à redução da concentração intracelular de cálcio, que por sua vez, permite a atenuação da excitabilidade neuronal, culminando, por fim, num efeito ansiolítico (Alaoui *et al.*, 2017). Os autores reforçam, no entanto, a necessidade de confirmar e complementar estes achados, através da concretização de ensaios futuros, que explorem inclusive, outros metabolitos deste fitoterápico. Relativamente à sua administração, no contexto do uso tradicional, são utilizadas as folhas da melissa, para preparação de substâncias à base da planta triturada na forma de infusão, ou ainda, preparações à base da planta, em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas, ambas para uso oral (P. Claeson e H. Green, 2013).



Created in BioRender.com bio

**Figura 2.** Estrutura química do ácido rosmarínico

Dados obtidos em ensaios clínicos, relativos à segurança da utilização da melissa, não estão disponíveis. O uso de longa data na medicina tradicional e a experiência com produtos à base deste fitoterápico, têm sido documentadas na EU e, até à data, não existem indícios de efeitos adversos associados à sua utilização. Dada a inexistência de dados referentes à aplicação em

pediatria, a melissa não pode ser recomendada em crianças com idade inferior a 12 anos. À semelhança das preparações à base de passiflora, não existe evidência que delimite a utilização de melissa no tempo, contudo, por precaução geral, recomenda-se que os doentes consultem um médico ou outro profissional de saúde, se os seus sintomas persistirem para além de 2 semanas de utilização (P. Claeson e H. Green, 2013).

#### **4.2.5. *Lavandula angustifolia* Mill., óleo essencial de alfazema e *L. angustifolia* Mill., flor**

As inflorescências e o óleo essencial de *L. angustifolia* são bastante utilizados há vários anos, em diferentes países europeus, pelos seus efeitos benéficos na redução de sintomas associados a estados mentais de stress (EMA/HMPC, 2011; Kim *et al.*, 2021). As inflorescências são constituídas pelo óleo essencial, derivados da cumarina, flavonóides, taninos, ácidos carboxílicos e vestígios de esteróis e triterpenos. O óleo essencial possui maioritariamente monoterpenos, como o linalol e acetato de linalila. O mecanismo de ação, à semelhança de outras plantas medicinais, não se encontra ainda descrito, porém, é possível que esteja associado ao efeito de bioativos do óleo essencial e das inflorescências, nas vias gabaérgicas. A administração do óleo essencial de alfazema pode ser feita através de uma preparação à base da planta, em forma de dosagem líquida para uso oral, ou como aditivo de banho (no qual está implicada a via inalatória). Apesar da via oral suscitar maior confiança, o óleo de alfazema apresenta efeitos positivos sobre a ansiedade e stress, independentemente da via de administração (EMA/HMPC, 2011). Apesar do aumento na qualidade dos estudos conduzidos, a indicação de alfazema no tratamento de transtornos de ansiedade, com base no uso bem estabelecido, não é ainda possível, dado o reduzido número de pacientes tratados em RCTs até à data. Assim, a indicação terapêutica das inflorescências e do óleo essencial de alfazema, no alívio de sintomas leves de ansiedade e para auxílio do sono, tem por base o seu uso tradicional há mais de 30 anos, em países membros da EU (EMA/HMPC, 2011).

A monografia da EMA/HMPC (EMA/HMPC, 2011) para a utilização de alfazema, não evidencia grandes preocupações com o perfil de segurança deste fitoterápico. Ainda assim, a dermatite de contato pode ser possível em casos raros.

#### **4.2.6. *Humulus lupulus* L., cone**

A planta medicinal *H. lupulus* apresenta um longo histórico de utilização na medicina tradicional de vários países da EU, com reconhecido potencial no alívio de insónia, diminuição da excitabilidade e, mais precisamente, no alívio da agitação associada a tensão nervosa, dores

de cabeça ou indigestão (A. J. Vlietinck e L. Anderson, 2014). Diferentes trabalhos têm reportado a presença de ativos nos seus extratos, com ação sedativa, mas também antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e citotóxica. Relativamente à ação sedativa, ainda não é conhecido o mecanismo inerente, contudo, estudos em animais permitem atribuir essa atividade a constituintes presentes nas inflorescências femininas do lúpulo, como ácidos- $\alpha$  (humulonas), ácidos- $\beta$  (lupulonas) e constituintes do óleo essencial (monoterpenos e sesquiterpenos) (A. J. Vlietinck e L. Anderson, 2014). Mais ainda, percebeu-se que o xanthohumol (um dos flavonóides principais), influencia os recetores GABA<sub>A</sub> num padrão muito semelhante a algumas BZDs. Esta hipótese carece de confirmação por estudos realizados *in vivo*, porém, o xanthohumol poderá também desempenhar, um papel importante no efeito sedativo deste fitoterápico. A sua utilização na indicação terapêutica prevista pelo uso tradicional, é o alívio de sintomas leves de estados mentais de stress e auxílio do sono. Para tal são efetuadas preparações à base da planta em formas farmacêuticas sólidas ou líquidas, ou substâncias à base da planta triturada, para realização de infusão. A administração destas preparações é feita pela via oral (A. J. Vlietinck e L. Anderson, 2014). Este fitoterápico é frequentemente utilizado em associação com outras plantas com propriedades sedativas como, valeriana, melissa e passiflora.

Estudos no âmbito da toxicologia, evidenciam um baixo poder de toxicidade do lúpulo. Porém, estes estudos demonstraram-se bastante limitados e incompletos, pelo que trabalhos futuros poderão colmatar estas lacunas e melhor elucidar, com dados obtidos em ensaios clínicos, o perfil de toxicidade e segurança desta planta medicinal. Atualmente, a avaliação de segurança das preparações à base de lúpulo, é sustentada pelos vários anos de utilização extensiva em humanos, permitindo considerar esta planta, como um agente terapêutico seguro (A. J. Vlietinck e L. Anderson, 2014).

Posto isto, é notória a necessidade de estender os conhecimentos atuais sobre os efeitos farmacológicos de várias plantas medicinais, nomeadamente, no que concerne à complexidade de constituintes nos seus extratos e interações entre si. Neste seguimento, surgiu um conjunto de tecnologias no âmbito da genética, designadas por “*omics*”, que procuram esclarecer a farmacodinâmica, toxicidade e segurança, sinergia de mecanismos de ação, e ainda, eficácia clínica, de vários ativos (Ulrich-Merzenich *et al.*, 2007). No domínio das plantas medicinais, estas tecnologias adquirem a denominação “*herbomics*” e visam a realização de testes, com o intuito de esclarecer efeitos epigenéticos de fitoativos (Sarris *et al.*, 2011). Pennington e colegas (Pennington *et al.*, 2009), demonstraram, através da tecnologia *herbomics*, que a planta *Hipericum perforatum* L., sumidades floridas (validada pela EMA/HMPC), por exemplo, afeta

não só a transcrição de genes, como induz alterações epigenéticas semelhantes às modificações induzidas pelos antidepressores. A realização de estudos futuros tendo por base estas tecnologias, poderá contribuir para uma maior compreensão dos efeitos dos fitoativos no organismo, e conseqüentemente, uma utilização mais segura e racional dos fitoterápicos correspondentes (Sarris *et al.*, 2011).

### **4.3.ADEQUAÇÃO DA DIETA E O PAPEL DO MICROBIOMA**

#### **4.3.1. Dieta**

Um regime nutricional completo e equilibrado, que inclua todos os macro e micronutrientes essenciais ao funcionamento do organismo, é um ponto-chave para a saúde e o bem-estar geral.

Neste sentido, vários trabalhos têm reforçado a importância da nutrição na prevenção e tratamento de diferentes perturbações psiquiátricas, dado o papel dos nutrientes no sistema neuroendócrino (Kris-Etherton *et al.*, 2021). A regulação do humor, dos níveis de stress e da função cognitiva, deve-se em grande parte, a neurotransmissores, nomeadamente, serotonina, GABA, dopamina e noradrenalina, cujas sínteses dependem, sobretudo, de aminoácidos e vitaminas do complexo B. Os ácidos gordos ómega-3 desempenham também, um papel fundamental na regulação das vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, implicadas na melhoria dos sintomas associados a ansiedade e depressão (Kris-Etherton *et al.*, 2021).

Poucos RCTs têm sido conduzidos com o intuito de analisar o impacto de padrões alimentares, nas perturbações da ansiedade. Além disso, neste reduzido número, os dados obtidos apresentaram elevada heterogeneidade entre si, sendo que apenas indivíduos com diagnóstico de depressão prévia, apresentaram melhoria dos sintomas de ansiedade (Kris-Etherton *et al.*, 2021). Já em relação aos estudos epidemiológicos observacionais, a realidade é bem diferente, quer pelo maior número de estudos conduzidos, quer pela maior homogeneidade nas conclusões obtidas. Análises realizadas em vários países de diferentes regiões do globo, detetaram uma associação comum entre os padrões alimentares saudáveis e o baixo risco para desenvolvimento de perturbações da ansiedade. Observaram ainda, com unanimidade, que dietas menos variadas, com menor consumo de frutas e vegetais, e maior consumo de comida processada e de baixo valor nutricional, eram típicas de indivíduos com manifestações de ansiedade mais severas, estando associadas a maior risco para desenvolvimento destas patologias (Kris-Etherton *et al.*, 2021). Ou seja, empiricamente, observa-se uma associação entre dieta em linha com as recomendações nutricionais, e o menor risco para o desenvolvimento de transtornos da ansiedade. Contudo, é necessário



conduzir RCTs mais robustos no futuro, que permitam demonstrar esta relação, com valor estatístico significativo. Para tal, ajustes terão de ser implementados, de modo a evitar as limitações observadas nos ensaios conduzidos até então, nomeadamente, a inclusão de participantes com perturbações clínicas de ansiedade, o que não aconteceu em alguns ensaios realizados (Kris-Etherton *et al.*, 2021).

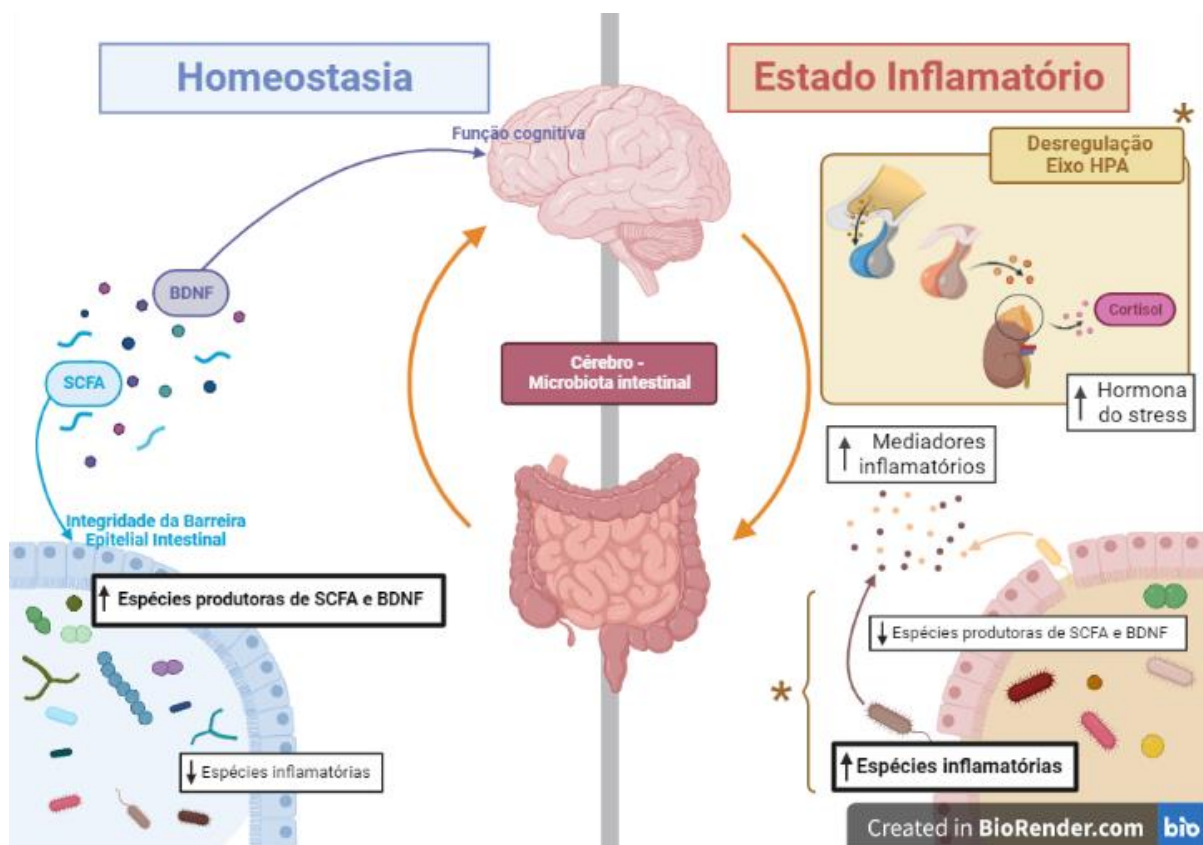
Assim, percebeu-se que os padrões alimentares possuem um papel significativo nas perturbações da ansiedade. Desta forma, as intervenções nutricionais que incluem um maior consumo de frutas e vegetais, diferentes tipos de cereais não refinados, laticínios e fontes proteicas magras, mas também o azeite e os peixes ricos em ácidos gordos ómega-3, poderão contribuir para resultados mais promissores, nos tratamentos instituídos aos doentes. Existem, ainda assim, certas limitações à construção de evidência robusta neste domínio, dada a natureza complexa e multifatorial destas perturbações (Kris-Etherton *et al.*, 2021).

#### **4.3.2. Microbiota intestinal**

No domínio da microbiota intestinal, vários trabalhos têm sublinhado a influência do consumo de fibras pré-bióticas e suplementos probióticos, na redução de sintomatologia da ansiedade e da depressão. Nos últimos anos, percebeu-se existir um eixo de comunicação bidirecional, entre o trato gastrointestinal e o cérebro, através do qual o funcionamento do intestino interfere com funções fisiológicas cerebrais e vice-versa (Simpson *et al.*, 2021; Taylor e Holscher, 2020). Estas interferências ao nível do intestino, estão relacionadas sobretudo, com a microbiota intestinal, que por sua vez, é altamente influenciada por pré-bióticos e probióticos.

Na nossa microbiota intestinal, existem bactérias capazes de produzir neurotransmissores e seus precursores, fundamentais às transmissões nervosas (Simpson *et al.*, 2021). A par disto, algumas estirpes de bactérias são responsáveis por segregar proteínas essenciais à função cognitiva, como o BDNF, e metabolitos envolvidos na libertação de neuropéptidos e hormonas intestinais, como ácidos gordos de cadeia curta (SCFA – do inglês, *short-chain fatty acid*) (Simpson *et al.*, 2021). Como mencionado antes, baixos níveis de BDNF estão associados a perturbações de ansiedade, e outras disfunções a nível cognitivo, pelo que a diminuição da abundância destas bactérias produtoras de BDNF, constitui um possível fator de risco. Já os SCFA, possuem um papel essencial na manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal, pois promovem a libertação de peptídeos 1 e 2 semelhantes ao glucagon (GLP-1 e GLP-2 – do inglês, *glucagon-like peptide-1* e *glucagon-like peptide-2*, respetivamente), que por sua vez, diminuem a permeabilidade intestinal (Taylor e Holscher, 2020). Estes SCFA são

produzidos por certas estirpes de bactérias que utilizam a fibra dietética como fonte de energia. Portanto, um consumo adequado de fibras, permite a produção de SCFA por bactérias produtoras, contribuindo para a proteção da barreira intestinal. Quando tal não se verifica, ou porque ocorre uma diminuição da abundância destas estirpes, ou por reduzido consumo de fibras na dieta, a barreira epitelial intestinal fica fragilizada, permitindo a translocação de lipossacarídeos de bactérias gram-negativas, associados a estímulos inflamatórios. Estes, uma vez na corrente sanguínea, promovem um estado de inflamação crônica, típico de doentes com depressão, mas com crescente associação aos transtornos da ansiedade (Simpson *et al.*, 2021; Taylor e Holscher, 2020). Desta forma, foi possível estabelecer uma associação entre os transtornos da ansiedade e o aumento de espécies associadas a inflamação ao nível do trato gastro intestinal (*Enterobacterales*, *Enterobacteriaceae*, *Eggerthella*, *Desulfovibrio*), mas também



**Figura 3.** Comparação da relação cérebro - microbiota intestinal, nas situações de homeostasia e nos estados inflamatórios. A maior abundância de espécies produtoras de BDNF e SCFA, promove efeitos neuroprotetores pelo BDNF e a integridade da barreira epitelial intestinal pelos SCFA. Quando aumentam as espécies inflamatórias, em detrimento das produtoras de BDNF e SCFA, para além de diminuir os efeitos neuroprotetores, a barreira epitelial intestinal fica comprometida, ocorrendo a translocação de espécies inflamatórias para a circulação, e o consequente aumento das concentrações de mediadores inflamatórios. Ainda para mais, estas alterações à microbiota, comprometem a regulação do eixo HPA, que por sua vez conduz ao aumento das concentrações de hormonas de stress circulantes, nomeadamente o cortisol, e o aumento de citocinas inflamatórias. O excesso de cortisol e de mediadores de inflamação, danifica também a barreira epitelial intestinal, instalando-se um estado de inflamação geral.

a perda de espécies que produzem metabólitos anti-inflamatórios, como o SCFA (*Faecalibacterium*, *Coprococcus*) (Simpson *et al.*, 2021).

Ainda neste âmbito, a microbiota também tem apresentado, a capacidade de interferir com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA – do inglês *hypothalamic-pituitary-adrenal*), responsável por coordenar a resposta adaptativa ao stress através da regulação dos níveis de cortisol (Simpson *et al.*, 2021). O eixo HPA regula os níveis da hormona do stress, por um mecanismo de *feedback* negativo. Ou seja, quando este eixo deteta concentrações de cortisol elevadas, promove a diminuição da sua produção (Taylor e Holscher, 2020). Uma disfunção da microbiota intestinal, leva ao comprometimento da regulação do eixo HPA e, conseqüentemente, à alteração do mecanismo de *feedback* negativo. Assim, o eixo HPA não é capaz de inibir a produção de cortisol, verificando-se um aumento anormal da sua concentração. Além da libertação de cortisol, a desregulação do eixo HPA promove a secreção de citocinas inflamatórias, que contribuem para um estado de pró-inflamação geral (Simpson *et al.*, 2021). O excesso de cortisol e de mediadores inflamatórios, resulta num aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal, o que permite, uma vez mais, a passagem de lipossacarídeos de bactérias gram-negativas para a corrente sanguínea (Simpson *et al.*, 2021). Ensaio pré-clínicos revelaram melhoria do comportamento de modelos animais para transtornos da ansiedade, com a administração de estirpes de bactérias produtoras de SCFA. Somando a isto, o consumo de fibras tem sido associado a uma diminuição de citocinas pró-inflamatórias e diminuição dos sintomas de ansiedade (Simpson *et al.*, 2021).

Portanto, a manutenção da homeostasia no organismo, e conseqüentemente, da função cognitiva, está dependente não só de uma dieta saudável, mas também da composição do conjunto de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal. Uma vez mais, as tecnologias *omics* poderão ser uma ferramenta útil, na compreensão e conceção dos mecanismos, pelos quais a microbiota intestinal e os padrões alimentares interferem com as vias de neurotransmissão neuronal (Simpson *et al.*, 2021; Taylor e Holscher, 2020), e desta forma, contribuir também para a redução da ansiedade.

## **5. CONCLUSÃO**

As perturbações da ansiedade, apresentam marcada variabilidade entre si, no que diz respeito a manifestações, causas inerentes, e possivelmente mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Por conseguinte, o sucesso terapêutico, dificilmente se centrará num alvo farmacológico único, sendo importante a continuação de trabalhos de investigação com vista a atingir diferentes alvos. A evidência de resultados mais promissores com a combinação da

abordagem farmacológica e psicoterapia, corrobora, precisamente, esta última ideia. Além disso, nem todas as manifestações de transtornos de ansiedade, necessitam tratamento farmacológico, como por exemplo, os indivíduos que sofrem de fobias específicas. Nestes casos, a gestão dos sintomas e das preocupações poderá ser possível, recorrendo a estratégias desenvolvidas com a CBT, não requerendo intervenção farmacológica (Borwin, 2020).

Relativamente a diferentes abordagens de tratamento consideradas neste texto, o exercício físico apresenta-se como medida de prevenção eficaz e possível coadjuvante ao tratamento farmacológico. As suas vantagens são particularmente interessantes pelo impacto benéfico na prevenção de certas perturbações cardíacas, associadas a estados ansiosos e nervosismo exacerbado, mas também pela possibilidade de constituírem, na grande maioria dos casos, uma medida permanente de gestão dos sintomas. A análise realizada permitiu perceber que de facto, há uma relação entre a prática de atividade física e a diminuição de sintomas de *stress* e ansiedade ocasionais. Contudo, os estudos publicados não demonstram fortes indícios dos seus efeitos no tratamento propriamente dito, dos transtornos da ansiedade. Assim, a atividade física apresenta-se como uma ferramenta útil na gestão do *stress*, mas não como uma possível alternativa às terapêuticas atualmente existentes.

No âmbito da fitoterapia, é de destacar o potencial de alguns fitoterápicos na gestão e tratamento de sintomas de estados mentais agitados associados ao *stress*. As suas indicações atuais têm por base o uso tradicional na EU e são recomendadas, essencialmente, para transtornos ligeiros de ansiedade. Com ótimos perfis de segurança e resultados de eficácia positivos, estes fitoterápicos, entre outros que não foram abordados, mas que estão igualmente validados pela EMA/HMPC, poderão constituir alternativas aos tratamentos farmacológicos existentes, em manifestações menos severas de ansiedade. É ainda de mencionar que um destes fitoterápicos, a valeriana, possui uma apresentação de medicamento à base de plantas para o alívio de tensão nervosa e distúrbios do sono. Por esta razão, estudos e investimentos sobre os bioativos destas plantas medicinais, poderão contribuir para o desenvolvimento de novos medicamentos à base de plantas. No entanto, é necessário destacar algumas ressalvas, nomeadamente a natureza complexa deste tipo de terapias, que se reflete, por vezes, numa maior dificuldade em garantir bioequivalência e segurança na sua utilização. Neste seguimento, é importante sublinhar o potencial prejudicial de plantas de medicina tradicional não validadas, por vezes esquecido, em consequência da sua comum designação de “produto natural”. Estudos sobre os efeitos dos vários constituintes, em funções fisiológicas, e que abordem as suas interações, inclusive, com outros medicamentos, devem ser tidos em

conta, de forma a minimizar os riscos para a saúde, nomeadamente, em populações de doentes mais frágeis.

Por último, a associação entre a redução do risco de sintomas de ansiedade, e uma dieta que contemple aminoácidos essenciais, vitaminas do complexo B e ácidos gordos ómega-3, permite posicionar a nutrição como uma abordagem benéfica na prevenção do desenvolvimento dos transtornos de ansiedade, à semelhança do exercício físico. A falta de ensaios clínicos robustos, não permite, contudo, considerar a nutrição como potencial alternativa terapêutica, mas será certamente um bom complemento. Alimentação adaptada às necessidades de cada um, é um contributo fundamental para a microbiota intestinal. No futuro a elucidação de mecanismos subjacentes a transtornos de ansiedade, dará um enorme contributo para a descoberta de possíveis novos alvos terapêuticos. Somando a este facto, a suplementação de estirpes de bactérias associadas a efeitos anti-inflamatórios, com vista a corrigir desequilíbrios das abundâncias de intervenientes na microbiota intestinal, apresenta também um potencial promissor no tratamento dos transtornos da ansiedade.

Cada vez mais as abordagens terapêuticas são multifatoriais e algumas das que se referiram deveriam ser associadas para garantir uma maior eficácia terapêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A. J. VLIETINCK; L. ANDERSON - **Assessment report on Humulus lupulus L., flos** [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-humulus-lupulus-l-flos-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-humulus-lupulus-l-flos-revision-1_en.pdf)

AARON KANDOLA; BRENDON STUBBS - Exercise and Anxiety. Em **Advances in Experimental Medicine and Biology** [Consult. 18 jul. 2022]. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1\\_23.v.1228](https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_23.v.1228). p. 345–352.

ALAOUI, Chaymae El *et al.* - Modulation of T-type Ca<sup>2+</sup> channels by Lavender and Rosemary extracts. 2017). doi: 10.1371/journal.pone.0186864.

ALONSO, Jordi *et al.* - Treatment Gap for Anxiety Disorders is Global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. **Depression and anxiety**. ISSN 15206394. 35:3 (2018) 195. doi: 10.1002/DA.22711.

AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION - **Beyond worry: How psychologists help with anxiety disorders** [Consult. 30 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.apa.org/topics/anxiety/disorders>

APOLINÁRIO-HAGEN, Jennifer; DRÜGE, Marie; FRITSCHÉ, Lara - Cognitive Behavioral Therapy, Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Acceptance Commitment Therapy for Anxiety Disorders: Integrating Traditional with Digital Treatment Approaches. Em KIM, YONG-KU (Ed.) - **Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology**. 1. ed. Gyeonggido: Springer Singapore, 2020 Disponível em: <http://www.springer.com/series/5584.v.1191>. p. 291–331.

BANDELOW, Borwin *et al.* - The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**. ISSN 1433-8491. 265:5 (2015) 363–373. doi: 10.1007/S00406-014-0563-Z.

BANDELOW, Borwin; MICHAELIS, Sophie - Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. ISSN 12948322. 17:3 (2015) 335. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/BBANDELOW.

BARTLETT, Andrew A.; SINGH, Rumani; HUNTER, Richard G. - Anxiety and epigenetics. Em **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [S.l.]: Springer New York LLC, 2017v. 978. p. 145–166.

BATELAAN, Neeltje M. *et al.* - Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**. ISSN 0007-1250. 208:3 (2016) 223–231. doi: 10.1192/BJP.BP.114.156554.

BATELAAN, Neeltje M. *et al.* - Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. **BMJ (Clinical research ed.)**. ISSN 1756-1833. 358:2017) j3927. doi: 10.1136/BMJ.J3927.

BEESDO, Katja; KNAPPE, Susanne; PINE, Daniel S. - Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. **The Psychiatric clinics of North America**. ISSN 1558-3147. 32:3 (2009) 483–524. doi: 10.1016/J.PSC.2009.06.002.

BOKS, Marco P. *et al.* - Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. **REVIEW Epigenetics**. ISSN 1559-2308. 7:1 (2012) 20–28. doi: 10.4161/epi.7.1.18688.

BORRÁS, Silvia; MARTÍNEZ-SOLÍS, Isabel; RÍOS, José Luis - Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. **Planta**. 87:10–11 (2021) 738–753. doi: 10.1055/a-1510-9826.

BORWIN, Bandelow - Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. Em KIM, YONG-KU (Ed.) - **Anxiety Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology** [Em linha]. 1. ed. Gyeonggido: Springer Singapore, 2020 Disponível em: <http://www.springer.com/series/5584>>.v. 1191. p. 347–365.

CHONG, Terence W. H. *et al.* - Exercise interventions to reduce anxiety in mid-life and late-life anxiety disorders and subthreshold anxiety disorder: a systematic review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**. ISSN 2045-1253. 12:2022). doi: 10.1177/20451253221104958.

CHONG, Terence W. H. *et al.* - Exercise interventions to reduce anxiety in mid-life and late-life anxiety disorders and subthreshold anxiety disorder: a systematic review. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**. ISSN 2045-1253. 12:2022) 204512532211049. doi: 10.1177/20451253221104958.

COLUCCI-D'AMATO, Luca; SPERANZA, Luisa; VOLPICELLI, Floriana - Molecular Sciences Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. 21:20 (2020). doi: 10.3390/ijms21207777.

CULPEPPER, Larry - Use of Algorithms to Treat Anxiety in Primary Care. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 64:2003) 30–33.

EDWARDS, Meghan K.; LOPRINZI, Paul D. - Experimentally increasing sedentary behavior results in increased anxiety in an active young adult population. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 204:2016) 166–173. doi: 10.1016/J.JAD.2016.06.045.

EMA/HMPC - **Assessment report on Lavandula angustifolia Mill., aetheroleum and Lavandula angustifolia Mill., flos** [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-aetheroleum-lavandula-angustifolia-mill-flos\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-lavandula-angustifolia-mill-aetheroleum-lavandula-angustifolia-mill-flos_en.pdf)

FONSECA, Lyca R. DA *et al.* - Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential. (2020). doi: 10.1155/2020/6598434.

J. WIESNER *et al.* - **Assessment report on Valeriana officinalis L., radix and Valeriana officinalis L., aetheroleum** [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-valeriana-officinalis-l-radix-valeriana-officinalis-l-aetheroleum_en-0.pdf)

J. WIESNER; E. M. EIBL; R. LÄNGER - **Assessment report on Crataegus spp., folium cum flore** [Consult. 5 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-crataegus-spp-folium-cum-flore\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf)

JAKUBOVSKI, Ewgeni *et al.* - Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. **Depression and anxiety**. ISSN 1520-6394. 36:3 (2019) 198–212. doi: 10.1002/DA.22854.

JAYAKODY, Kaushadh; GUNADASA, Shalmini; HOSKER, Christian - Exercise for anxiety disorders: Systematic review. **British Journal of Sports Medicine**. ISSN 03063674. 48:3 (2014) 187–196. doi: 10.1136/bjsports-2012-091287.

JAYAKODY, Kaushadh; GUNADASA, Shalmini; HOSKER, Christian - Exercise for anxiety disorders: systematic review. **British Journal of Sports Medicine**. ISSN 1473-0480. 48:3 (2014) 187–196. doi: 10.1136/BJSPORTS-2012-091287.

JORM, Anthony F. *et al.* - Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. **World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**. ISSN 1723-8617. 16:1 (2017) 90–99. doi: 10.1002/WPS.20388.



KATZMAN, Martin A. *et al.* - Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. **BMC Psychiatry**. 14:1 (2014). doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.

KIM, Myoungsuk *et al.* - Effects of Lavender on Anxiety, Depression, and Physiological Parameters: Systematic Review and Meta-Analysis. **Asian Nursing Research**. ISSN 20937482. 15:5 (2021) 279–290. doi: 10.1016/J.ANR.2021.11.001.

LIN, Eugene; TSAI, Shih-Jen - Gene-Environment Interactions and Role of Epigenetics in Anxiety Disorders. Em KIM, YONG-KU (Ed.) - **Anxiety Disorders**. **Advances in Experimental Medicine and Biology** [Em linha]. 1. ed. Gyeonggido: Springer Singapore, 2020 Disponível em: <http://www.springer.com/series/5584>>. ISBN 978-981-32-9705-0v. 1191. p. 93–102.

LIU, Lei *et al.* - **Herbal Medicine for Anxiety, Depression and Insomnia**

MITRE, Mariela; MARIGA, Abigail; CHAO, Moses V - Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. **Clinical Science**. 131:1 (2017) 13–23. doi: 10.1042/CS20160044.

P. CLAESON; H. GREEN - **Assessment report on *Melissa officinalis* L., folium** [Consult. 6 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-melissa-officinalis-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf)

P. CLAESON; H. GREEN - **Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba** Consult. 6 set. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf)

PENNINGTON, K. *et al.* - A proteomic investigation of similarities between conventional and herbal antidepressant treatments. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**. ISSN 0269-8811. 23:5 (2009) 520–530. doi: 10.1177/0269881108091075.

PENNINX, Brenda WJH *et al.* - Anxiety disorders. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 397:10277 (2021) 914–927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7

PLAISIER, Inger *et al.* - Work functioning in persons with depressive and anxiety disorders: The role of specific psychopathological characteristics. **Journal of Affective Disorders**. 125:2010) 198–206. doi: 10.1016/j.jad.2010.01.072.

PRICE, John S. - Dialogues in Clinical Neuroscience Evolutionary aspects of anxiety disorders. 2003). doi: 10.31887/DCNS.2003.5.3/jprice.

ROEST, Annelieke M. *et al.* - Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. **Journal of the American College of Cardiology**. ISSN 0735-1097. 56:1 (2010) 38–46. doi: 10.1016/J.JACC.2010.03.034.

SARRIS, Jerome *et al.* - Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. **European Neuropsychopharmacology**. ISSN 0924977X. 21:12 (2011) 841–860. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.002.

SCHIELE, M. A.; DOMSCHKE, K. - Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. **Genes, Brain and Behavior**. 17:2018) 1–15. doi: 10.1111/gbb.12423.

SIMPSON, Carra A. *et al.* - The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. **Clinical Psychology Review**. ISSN 1873-7811. 83:2021). doi: 10.1016/J.CPR.2020.101943.

SPPSM - **Perturbações de ansiedade – Sociedade Portuguesa da Psiquiatria e Saúde Mental** [Consult. 25 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/perturbacoes-de-ansiedade>

**SPPSM – Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental** - [Consult. 4 set. 2022]. Disponível em: <https://www.sppsm.org/>

STEIN, Dan J. *et al.* - Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. ISSN 12948322. 19:2 (2017) 127. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/DSTEIN.

STONEROCK, Gregory L. *et al.* - Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. **Annals of Behavioral Medicine**. ISSN 08836612. 49:4 (2015) 542–556. doi: 10.1007/s12160-014-9685-9.

STUBBS, Brendon *et al.* - Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. **Journal of Affective Disorders**. ISSN 15732517. 208:2017) 545–552. doi: 10.1016/J.JAD.2016.10.028.

TAYLOR, Andrew M.; HOLSCHER, Hannah D. - A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. **Nutritional Neuroscience**. ISSN 1476-8305. 23:3 (2020) 237–250. doi: 10.1080/1028415X.2018.1493808.

THIBAUT, Florence - Anxiety disorders: a review of current literature. **Dialogues in Clinical Neuroscience**. 19:2 (2017) 87–88. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/fthibaut.

ULRICH-MERZENICH, G. *et al.* - Application of the «-Omic-» technologies in phytomedicine. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**. ISSN 0944-7113. 14:1 (2007) 70–82. doi: 10.1016/J.PHYMED.2006.11.011.

VOS, Theo *et al.* - Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet (London, England)**. ISSN 1474-547X. 390:10100 (2017) 1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

WEHRY, Anna M. *et al.* - Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. **Current psychiatry reports**. ISSN 1535-1645. 17:7 (2015). doi: 10.1007/S11920-015-0591-Z.

ZAM, Wissam *et al.* - An Updated Review on The Properties of Melissa officinalis L.: Not Exclusively Anti-anxiety. **Front. Biosci. (Schol Ed) 2022;**. 14:2 (2022) 16. doi: 10.31083/j.fbs1402016.