



Catarina Sofia Vitorino Barreto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Contributo da Fitoterapia na Cicatrização de Feridas” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Isabel Rebelo, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Lúcia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Catarina Sofia Vitorino Barreto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Contributo da Fitoterapia na Cicatrização de Feridas” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Isabel Rebelo, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Catarina Sofia Vitorino Barreto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013135163, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O contributo da Fitoterapia na Cicatrização de Feridas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2018

Catarina Sofia Vitorino Barreto

(Catarina Sofia Vitorino Barreto)

Agradecimentos

Nesta altura em que está a chegar o fim do meu percurso académico, quero agradecer a todas as pessoas que contribuíram para o sucesso desta longa jornada:

À minha mãe, por me sempre transmitir força, pelos sábios conselhos e pelo seu apoio incondicional.

Ao meu pai pelo seu apoio constante.

À minha irmã, por sempre acreditar em mim e pelo importante apoio que me deu nesta etapa final.

À Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto pela orientação e por todo o apoio na elaboração desta monografia.

À equipa da Farmácia Estádio pela amizade e por todos os ensinamentos prestados. Obrigada por me acolherem na vossa equipa e me fazerem sentir tão bem ao longo dos 4 meses de estágio.

À Doutora Marília Rocha, à Dra. Maria José Saraiva e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos pela simpatia e orientação ao longo dos 2 meses de estágio nos CHUC.

Aos meus colegas e amigos que me ajudaram e me apoiaram ao longo desta jornada. Um especial obrigado à Rita.

Ao Leonardo por estar sempre do meu lado.

Índice

Parte I

| | |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária | 3 |
| Lista de Abreviaturas | 4 |
| I. Introdução | 5 |
| 2. Análise SWOT | 6 |
| 2.1 Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>) | 7 |
| 2.1.1 Localização da Farmácia | 7 |
| 2.1.2 Ótimas Infraestruturas | 7 |
| 2.1.3 Sifarma 2000® | 7 |
| 2.1.4 Presença de outros estagiários | 8 |
| 2.1.5 Apoio da Equipa | 8 |
| 2.1.6 Homeopatia e Fitoterapia | 8 |
| 2.1.7 Farmácia certificada | 9 |
| 2.1.8 Kaizen | 9 |
| 2.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>) | 10 |
| 2.2.1 Preparação de Manipulados | 10 |
| 2.2.2 Conhecimento limitado de Homeopatia | 10 |
| 2.2.3 Dúvidas no processamento dos pedidos das instituições | 10 |
| 2.2.4 Poucas formações de Dermocosmética | 10 |
| 2.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>) | 11 |
| 2.3.1 Formação contínua | 11 |
| 2.3.2 Revisão da Medicação | 11 |
| 2.3.3 Presença nas reuniões Kaizen | 12 |
| 2.3.4 Gabinete de utente | 12 |
| 2.3.5 Preparações Extemporâneas | 13 |
| 2.4 Ameaças (<i>Threats</i>) | 13 |
| 2.4.1 Proximidade de outras Farmácias e Parafarmácias | 13 |
| 2.4.2 Ruturas de stocks | 13 |
| 3. Conclusão | 14 |
| 4. Referências Bibliográficas: | 15 |

Parte II

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar | 16 |
| Lista de Abreviaturas | 17 |
| I. Introdução | 18 |
| 2 Farmácia Hospitalar | 18 |
| 2.1 Atividade Farmacêutica | 18 |
| 2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares | 19 |
| 3. Análise SWOT | 20 |
| 3.1 Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>) | 20 |
| 3.1.1 Aquisição de novos conhecimentos | 20 |
| 3.1.2 Cedência em ambulatório | 21 |
| 3.1.3 Setor da Distribuição | 21 |
| 3.1.4 Contacto com protocolos de quimioterapia | 22 |
| 3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>) | 22 |
| 3.2.1 Pouca preparação do MICEF para Farmácia Hospitalar | 22 |
| 3.2.2 Estágio maioritariamente observacional | 22 |
| 3.2.3 Tempo de estágio/ Falta de oportunidade de passar por todos os setores | 23 |
| 3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>) | 23 |
| 3.3.1 Maternidades | 23 |
| 3.3.2 Caso clínico e validação de prescrições | 23 |
| 3.3.3 Acompanhamento de uma reação adversa | 24 |
| 3.4 Ameaças (<i>Threats</i>) | 24 |
| 3.4.1 Carência de farmacêuticos | 24 |
| 3.4.2 Distanciamento ao doente | 25 |
| 4. Conclusão | 26 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.Referências Bibliográficas | 27 |
| 6.ANEXOS | 28 |
| Parte III | |
| O contributo da Fitoterapia na cicatrização de feridas | 29 |
| Resumo | 30 |
| Abstract | 31 |
| Lista de abreviaturas | 32 |
| I. Introdução | 33 |
| 2. Feridas | 34 |
| 2.1 Fases da Cicatrização de Feridas | 34 |
| 2.1.1 Cicatrizes Hipertróficas e Queloides | 36 |
| 2.2 Fatores que influenciam a cicatrização | 36 |
| 2.2.1 A Diabetes e a cicatrização de feridas | 37 |
| 2.2.2 Infecção das feridas e a resistência a antibióticos | 38 |
| 3. Plantas e produtos naturais usados na cicatrização das feridas | 39 |
| 3.1 Mel | 39 |
| 3.1.1 Mel de <i>Leptospermum scoparium</i> | 40 |
| 3.1.1.1 Ensaios <i>in vitro</i> | 41 |
| 3.1.1.2 Estudo de caso | 43 |
| 3.1.1.3 Ensaios Clínicos | 43 |
| 3.1.2 Mel de outras Plantas | 44 |
| 3.2 <i>Rosa rubiginosa</i> | 45 |
| 3.2.1 Estudos em animais | 46 |
| 3.2.2 Ensaios Clínicos | 47 |
| 3.3 <i>Centella asiatica</i> | 47 |
| 3.3.1 Ensaios <i>in Vitro</i> e Ensaios <i>In Vivo</i> | 48 |
| 3.3.2 Ensaio Clínico | 49 |
| 3.4. <i>Aloe vera</i> | 50 |
| 3.4.1 Ensaios Clínicos | 52 |
| 3.5 <i>Curcuma longa</i> | 53 |
| 3.5.1 Estudos em animais | 54 |
| 4. Produtos à base de plantas e seus derivados comercializados para feridas em Portugal | 55 |
| 5.Conclusão | 57 |
| 6.Referências Bibliográficas | 58 |
| 7.ANEXOS | 64 |

Parte I

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Estádio

Lista de Abreviaturas

ANF - Associação Nacional de Farmácias

APCER - Associação Portuguesa de Certificação

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

VIH - Vírus de Imunodeficiência Humana

I. Introdução

O farmacêutico, como especialista do medicamento, tem um papel ativo na saúde da comunidade. Pela facilidade de acesso à farmácia, muitas vezes estabelece o primeiro contacto com o doente, fazendo uma análise do seu problema e decidindo se a sua solução passa pela indicação farmacêutica ou pelo encaminhamento para o médico. O farmacêutico não é apenas quem cede o medicamento, é quem promove o seu uso racional e sustentável, quem faz aconselhamento personalizado, quem tem um olhar crítico perante uma receita médica, quem promove hábitos de vida saudáveis e quem determina parâmetros bioquímicos e administra vacinas e injetáveis, no fundo, quem cuida da comunidade. Sendo também o último contacto do doente quando este chega do médico cabe ao farmacêutico reforçar a mensagem: indicar a posologia, alertar para precauções a adotar ou para efeitos secundários a ter em atenção, esclarecer eventuais dúvidas e promover a adesão à terapêutica. Em cada doente que chega à farmácia, há uma oportunidade para prestar o melhor serviço farmacêutico possível.

O meu estágio curricular em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Estádio, em Coimbra, entre os dias 8 de janeiro e 27 de abril de 2018 sob orientação da Dra. Ana Isabel Rebelo. O estágio teve como objetivo a consolidação do conhecimento técnico e científico adquirido ao longo do curso, a transformação do mesmo em competências práticas e a aquisição de novas competências (comunicação, organização, *cross-selling*, aconselhamento).

O estágio foi organizado em três fases. A primeira fase que durou aproximadamente um mês consistiu em tarefas de *backoffice* (receção de encomendas, devoluções e regularização de notas de crédito, conferência de prazos de validade, assistência na conferência de receituário, organização de faturação e ajuda nos pedidos de medicação das instituições) e idas ao gabinete de utente (medição da pressão arterial, glicémia e colesterol total). Nos dois meses seguintes decorreu a segunda fase, em que metade do dia era passado no atendimento e a outra metade em *backoffice*, alternando os dias com o meu colega estagiário. Na terceira fase com a incorporação de mais dois estagiários passamos a estar maioritariamente no atendimento.

Este relatório tem em conta a minha opinião crítica do estágio realizado através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT

Uma análise SWOT tem duas dimensões: a interna, composta pelos pontos fortes (*strengths*) e pelos pontos fracos (*weaknesses*), e a externa, constituída pelas oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*). Pretende-se tirar o máximo proveito dos pontos fortes, de modo a aproveitar as oportunidades e a minimizar as ameaças. Assim como, desenvolver estratégias que transformem progressivamente os pontos fracos em pontos fortes e as ameaças em oportunidades de melhoramento. Na figura I - Diagrama de análise SWOT, estão agrupadas as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do período de estágio.

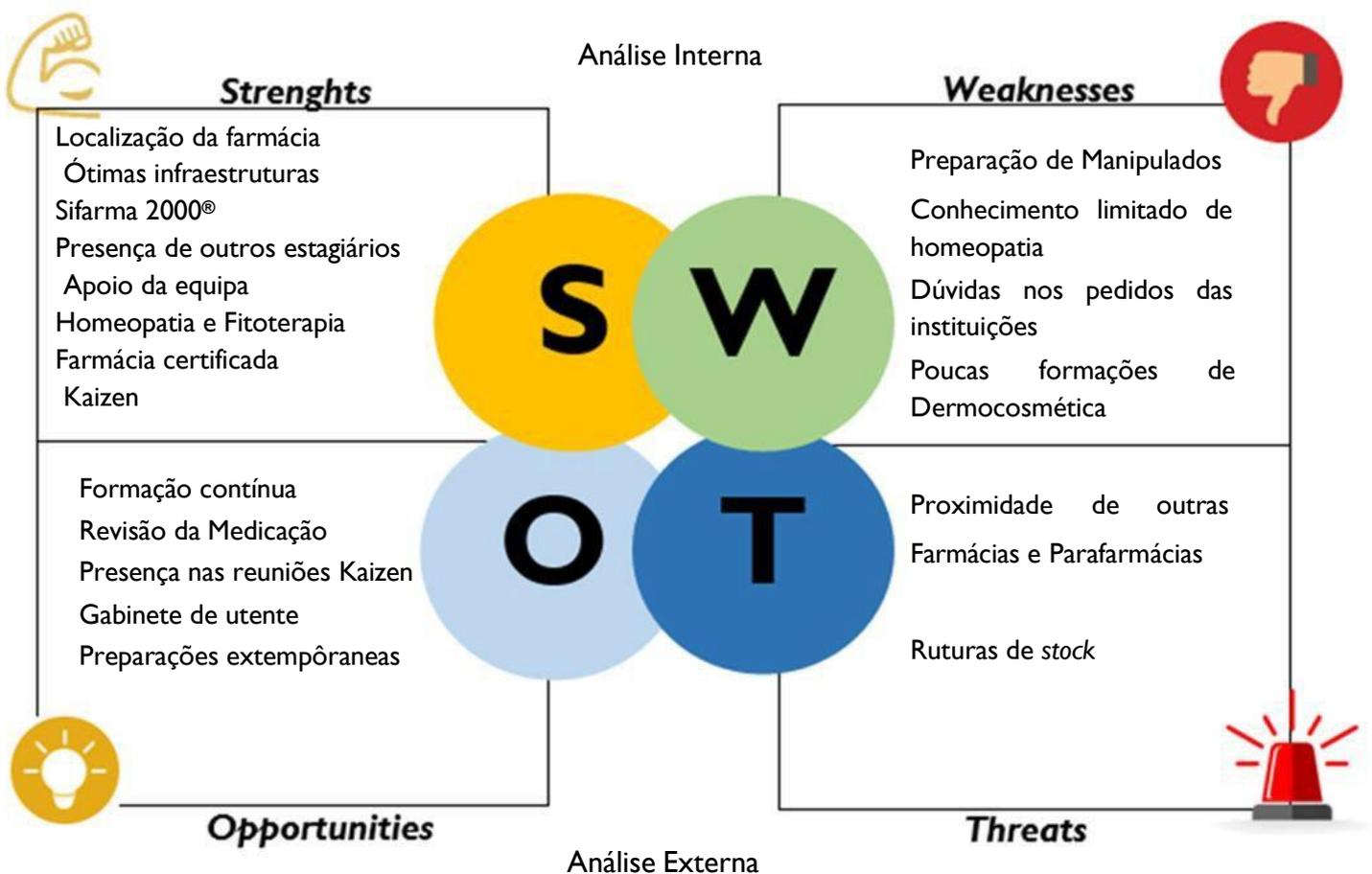


Figura I - Diagrama análise SWOT.

2.1 Pontos Fortes (Strengths)

2.1.1 Localização da Farmácia

A Farmácia Estádio localiza-se no centro da cidade de Coimbra, na rua Dom João III, perto do Alma Shopping, de clínicas (Clínicas Leite, Clínicas Montes Claro, IdealMed) e do Centro de Medicina Integrativa, o que faz com que exista uma grande afluência de utentes a dirigir-se à farmácia. A proximidade com o Centro de Medicina Integrativa faz com que a farmácia seja muito procurada por possuir uma enorme diversidade de produtos homeopáticos e naturopáticos. A farmácia tem bastantes utentes habituais que a frequentam há muitos anos, desde quando a farmácia estava localizada na Rua do Brasil, mas também muitos utentes de passagem e turistas.

2.1.2 Ótimas Infraestruturas

As instalações da Farmácia são recentes e amplas pelo que permitem uma boa organização da mesma. É composta pela sala de atendimento que tem seis balcões e possui uma área significativa, o que permite uma boa disposição dos produtos: existem lineares específicos dedicados a diversas áreas, tais como, a Dermocosmética, Veterinária, Puericultura e Homeopatia. Da parte de trás do balcão estavam destacados os produtos de venda livre com maior interesse para a farmácia devidamente identificados por categorias para que o utente os associasse à sua aplicação terapêutica. Os produtos com maior interesse de rotação estavam dispostos em gôndolas móveis em pontos estratégicos, por exemplo, no dia das consultas de nutrição, a gôndola dos produtos dietéticos assumia uma posição de destaque. A farmácia dispõe ainda da sala de *backoffice* onde se faz a receção de encomendas; de três gabinetes de utentes, sendo que um deles é maioritariamente usado para fazer a troca de seringas pelos kits de prevenção do Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH); o laboratório, o gabinete da Direção Técnica; o gabinete da contabilidade; a sala de reuniões; a sala de arrumos; o armazém; a copa; duas casas de banho (uma para os utentes outra para os funcionários) e uma sala com cacifos para os nossos pertences pessoais.

Considero a Farmácia Estádio uma farmácia moderna e cómoda para os utentes, exemplo disso, é existir uma área reservada às crianças onde podem fazer desenhos, assim como, existirem cadeiras à disposição dos utentes enquanto esperam a sua vez.

2.1.3 Sifarma 2000®

Segundo a Glintt, consultora na área da Saúde, 90% das farmácias usam este programa, pois auxilia tanto no processo de gestão como no atendimento. Pelo que considero um ponto forte ter trabalhado com o *software* que a maioria das farmácias utiliza

pois representa uma vantagem futura. O Sifarma 2000® é um suporte de informação científica ao dispor do farmacêutico permitindo um atendimento mais rigoroso e eficaz. Saliento ainda um ponto que foi crucial durante o estágio, que assentou na possibilidade de aceder ao histórico da medicação do utente, pois muitas vezes, este quer adquirir o medicamento do seu laboratório habitual, mas não sabe qual é.

2.1.4 Presença de outros estagiários

Considero um ponto forte ter estagiado com colegas de curso, pois existiu sempre um espírito de ajuda e de partilha mútua de conhecimentos e aprendizagem. Com a chegada dos novos estagiários em abril tive o privilégio de estar mais focada no atendimento e aconselhamento ao utente, o que me permitiu aperfeiçoar competências.

2.1.5 Apoio da Equipa

A Farmácia Estádio possui uma equipa altamente qualificada e experiente. É composta pela Diretora Técnica, a Dra. Ana Isabel Rebelo, por três farmacêuticos (Dr. André Paiva, farmacêutico substituto; Dr. Luís Cavaleiro; Dra. Mónica Gomes), por uma técnica de farmácia (D. Edite Dinis) e por dois técnicos auxiliares de Farmácia (Dina Rodrigues e Hugo Travassos). Destaco como ponto forte do meu estágio a simpatia e hospitalidade da equipa que sempre me fez sentir integrada. Para além disso, todos mostraram receptividade a esclarecer as dúvidas que foram surgindo e em ajudar sempre que havia dificuldade na realização de alguma tarefa. Saliento que sem o apoio de toda a equipa a minha experiência de estágio não teria sido tão positiva.

2.1.6 Homeopatia e Fitoterapia

Tendo em conta a proximidade com o Centro de Medicina Integrativa, a Farmácia Estádio apresenta uma grande variedade de produtos homeopáticos e fitoterapêuticos.

A Homeopatia baseia-se na “lei dos similares” e através de diluições sucessivas usa a substância que provocaria numa pessoa saudável os mesmos sintomas da pessoa doente. Pensa-se que atua ao estimular o sistema defensivo do organismo contra a doença ao invés de tentar contrariar a resposta do corpo à doença, ou seja, os mecanismos naturais de cura (Ernst, 2010). Apercebi-me que estes produtos têm muita procura e que a maioria dos utentes se mostravam satisfeitos com os resultados. Sendo assim, fiquei a conhecer uma extensa gama de produtos homeopáticos que desconhecia, assim como as suas funções e formas farmacêuticas.

Ao longo do estágio tive ainda o privilégio de contactar com vários produtos de fitoterapia, tais como, comprimidos de *Coriolus Versicolor*, estimulante do sistema imunológico

e pensos impregnados com mel de Manuka, característico pelas suas propriedades antibacterianas únicas, para o tratamento de feridas (Algivon – 100% de mel de Manuka e Actilite – 99% de mel de Manuka e 1% de óleo de Manuka) (Advancis Medical). Habitualmente estes pensos faziam parte dos pedidos das instituições.

2.1.7 Farmácia certificada

A Farmácia Estádio tem o Sistema de Garantia da Qualidade de acordo com a Norma NP EN ISO 9001:2015, sendo certificada pela Associação Portuguesa de Certificação (APCER) (Paiva, 2016).

A certificação é uma garantia que a farmácia planeia, altera, verifica os seus processos, regendo-se por protocolos pré-estabelecidos que tem de obedecer a numerosos critérios de qualidade. Sendo assim, é a garantia que a farmácia presta um serviço de qualidade. Isto significa que a farmácia está sujeita a auditorias internas e externas. Durante a auditoria externa, fui auditada enquanto avaliava uma pressão arterial. A auditora fez-me algumas críticas construtivas que usei para melhorar a minha interação com os doentes.

Na Farmácia estavam afixadas folhas para anotarmos erros de *stock* detetados, pedidos de alteração do *stock* mínimo e máximo de determinado produto, vendas perdidas no atendimento (por não haver o produto na farmácia) e propriedades de utente (quando o produto não existe na farmácia e o utente pede para encomendar e paga antecipadamente). Estas folhas são posteriormente analisadas pelo responsável da Qualidade, o Dr. André Paiva, que com base nas mesmas procede a alterações de melhoria.

Considero que ter estagiado numa farmácia com tanto rigor e exigência foi benéfico para o meu estágio e para o meu futuro profissional.

2.1.8 Kaizen

A Farmácia Estádio adota a filosofia Kaizen, que significa mudar (Kai) para melhor (Zen), no fundo, representa a melhoria contínua (Costa, 2016). Este modelo de gestão baseia-se na deteção de erros e desperdícios e na sua eliminação, na uniformização dos balcões de atendimento, na proximidade dos produtos de maior rotação ao balcão, na melhoria da qualidade de atendimento ao utente e da rentabilidade da farmácia. Promove ainda reuniões de pé entre os elementos da equipa para delinear estratégias e objetivos e dar a conhecer campanhas.

2.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

2.2.1 Preparação de Manipulados

A Farmácia Estádio é conhecida pela preparação de manipulados, tendo ao longo do meu estágio surgido alguns pedidos. No entanto, considero um ponto fraco do meu estágio, pois não surgiu a oportunidade de preparar manipulados ou assistir à sua preparação. Na minha opinião a passagem pelo laboratório teria sido bastante enriquecedor para o meu estágio.

2.2.2 Conhecimento limitado de Homeopatia

Considerarei a vasta diversidade de medicamentos homeopáticos como um ponto forte, na medida que me deu novos conhecimentos e me suscitou necessidade de procurar informação, no entanto, a minha falta de formação em homeopatia foi um ponto fraco no estágio. Muitas vezes surgiram dúvidas em associar o nome dos produtos à sua aplicação terapêutica, pelo que penso que deveria existir uma unidade curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) que abordasse as noções básicas desta terapia não convencional. Assim, seria mais fácil formar uma opinião informada acerca desta terapia e resultaria num melhor aconselhamento aos doentes.

2.2.3 Dúvidas no processamento dos pedidos das instituições

A Farmácia Estádio fornece medicação a diversas instituições de solidariedade e lares de idosos. Por vezes tive oportunidade de processar pedidos de instituições. Cada instituição tem um modo específico de processamento a nível burocrático o que me suscitou algumas dúvidas, no entanto foram sempre prontamente esclarecidas por algum elemento da equipa, principalmente pela D. Edite.

2.2.4 Poucas formações de Dermocosmética

Apesar de considerar uma oportunidade a possibilidade de formação contínua, considero um ponto fraco ter assistido a apenas uma formação de Dermocosmética (Pappilon®). Na minha opinião teria sido vantajoso o acesso a mais formações desta área dada a grande variedade de produtos na Farmácia. No entanto, o Dr. André Paiva atenuou este ponto fraco ao explicar-me as diferentes linhas de Dermocosmética existentes na farmácia.

Verificou-se que não havia erros de tomas nem duplicação da terapêutica. Porém detetei que uma das utentes não tinha trazido o seu inalador para a asma, por isso, optei por rever a técnica inalatória com ela exemplificando os passos com um dispositivo de demonstração. Detetei ainda, que uma das utentes usava Travatan® colírio por causa da hipertensão ocular e tomava ADT®, que pode aumentar a pressão intraocular (Infarmed, 2010), (EMA,2018). Questionei se tinha sentido alguma alteração a nível ocular, por exemplo, vermelhidão do olho. Concluí que a utente não sentia nenhuma alteração a nível ocular e que os dois medicamentos tinham sido prescritos por médicos diferentes. Como a utente ia ter consulta com o médico de família em breve, sugeri que indicasse ao médico que usava Travatan® colírio e tomava ADT®, para que este avaliasse a segurança da terapêutica.

2.3.3 Presença nas reuniões Kaizen

Desde início pude assistir às reuniões Kaizen, o que considero ter sido muito enriquecedor. Durante a reunião, o desempenho da farmácia face ao último mês era analisado tendo em conta os objetivos a atingir (quota de genéricos, rebate dos pontos do cartão saúde, vendas). Nesta era ainda comunicada as campanhas promocionais e iniciativas da farmácia para o próximo mês, dadas dicas e delineadas estratégias de melhoria.

2.3.4 Gabinete de utente

Na segunda semana de estágio foi dada uma formação pelo Dr. Luís Cavaleiro sobre os serviços realizados na farmácia (medição da tensão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos) e as técnicas inerentes. A partir daí pude participar na realização destes serviços, tendo assim o primeiro contacto com os utentes nesta farmácia. Um dos casos que surgiu foi o de uma jovem que foi à farmácia para medir a pressão arterial, queixava-se de tonturas e dor de cabeça durante a tarde. O valor da pressão arterial estava normal (120 mmHg/ 80 mmHg). Questionei-a se os sintomas já eram recorrentes e se tinha iniciado a toma de algum medicamento recentemente. A jovem confirmou que se tinha sentido assim nos últimos dias e que há cerca de duas semanas tinha iniciado a toma de Escitalopram 10 mg mas que já tinha tido tomas esquecidas. Indiquei que cefaleias e tonturas são efeitos adversos frequentes do medicamento e que são mais comuns nas primeiras duas semanas (Infarmed, 2017). Reforcei que a terapêutica com Escitalopram tem que ser contínua e que deve evitar esquecimentos para sentir melhorias. Aconselhei-a a tomar paracetamol 500 mg para a dor de cabeça, a levantar-se sempre devagar e tomar o Escitalopram 10 mg sempre de manhã à mesma hora. Disse-lhe que, em princípio, com tomas regulares os sintomas iam desaparecer, caso contrário, teria que consultar o médico.

2.3.5 Preparações Extemporâneas

Tive também a possibilidade de realizar várias preparações extemporâneas. Alguns medicamentos, nomeadamente antibióticos, devido à sua baixa estabilidade são comercializados sob a forma sólida (pós para suspensão). Normalmente a reconstituição é feita na farmácia, no entanto, se o utente preferir fazê-lo em casa devemos instruí-lo de como deve proceder. Existem observações importantes a indicar ao utente como a validade que o medicamento tem depois da reconstituição, aconselhar a agitar bem antes da toma por se tratar de uma suspensão e informar se é ou não necessário conservar no frio.

2.4 Ameaças (*Threats*)

2.4.1 Proximidade de outras Farmácias e Parafarmácias

A proximidade de outras farmácias faz com que os utentes possam ficar divididos. Já aconteceu a farmácia não ter determinado produto e o utente preferir deslocar-se a outra farmácia ao invés de deixar o produto encomendado e voltar mais tarde, o que se traduziu numa venda perdida. Dentro do centro comercial Alma Shopping existe uma parafarmácia, que constitui uma ameaça à Farmácia Estádio, por conseguir preços mais competitivos e ter sempre promoções. De facto, a venda dos medicamentos não sujeitos a receita médica em parafarmácias e hipermercados constitui uma grande ameaça à sustentabilidade das farmácias. Para além disso, os utentes não obtêm um aconselhamento tão personalizado.

2.4.2 Ruturas de stocks

Ao longo do período de estágio, houve muitas vezes medicamentos esgotados. Isto causou muito transtorno nos utentes, que iam recorrentemente à farmácia à sua procura. O Ezetrol® (Ezetimiba) e o Cardura Gits® (Doxazosina) estiveram recorrentemente esgotados em todos os armazenistas. As pessoas começaram a deixar os seus contactos para que quando chegasse alguma embalagem fossem contactadas. Algumas pessoas começaram a fazer o genérico do Cardura Gits® enquanto a farmácia não o recebia e como o Ezetrol® não tinha genérico houve quem por indicação médica tivesse de mudar de medicação para o colesterol. Na última semana do meu estágio recebeu-se o genérico do Ezetrol®. Os medicamentos esgotados constituem uma ameaça à boa adesão à terapêutica por parte dos doentes, neste caso involuntariamente e também à imagem da farmácia.

3. Conclusão

O estágio curricular é o momento em que percebemos o contexto real da nossa profissão, em que adquirimos competências práticas e novos conhecimentos. Após o estágio sinto que gosto muito de trabalhar em farmácia comunitária, uma área ainda com tanto potencial. Concluo que a farmácia deve evoluir de modo a fazer mais pelo doente, como por exemplo, pela criação da consulta farmacêutica e a implementação do serviço de acompanhamento farmacoterapêutico e revisão da medicação em todas as farmácias. Mas antes há que apostar na formação para prestar esses serviços com a melhor qualidade.

O sucesso desta minha etapa enquanto estudante de MICF foi possível graças ao bom acolhimento da equipa da Farmácia Estádio. Tirei vantagem dos pontos fortes e aproveitei as oportunidades dadas. E querendo tornar os pontos fracos em fortes, quero futuramente apostar na formação na área de Homeopatia, Dermocosmética, Medicamentos Manipulados e pretendo fazer o Curso de administração de vacinas e injetáveis.

Tendo em conta que os pontos fortes superaram os fracos e que existiram mais oportunidades que ameaças concluo que esta experiência foi positiva e muito enriquecedora para mim.

4. Referências Bibliográficas

Advancis Medical – **Activon Manuka Honey® - Wound Healing As Nature Intended** [acedido a 2 de maio de 2018]. Disponível na Internet: http://www.advancis.co.uk/uploads/files/documents/resources/UK/Activon%20Manuka%20Honey%20Brochure%20-%20Algivon%20_%20Actilite%20V3.pdf

Agência Europeia do Medicamento – **Resumo das Características do Medicamento.** [acedido a 29 de maio de 2018]. Disponível na Internet em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000390/WC500041993.pdf

COSTA M. **Kaizen.** Revista Saúde (2016) [acedido a 2 de maio de 2018] Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>

ERSNT, E. – **Homeopathy: What does the «best» evidence tell us?** Medical Journal of Australia. 192:8 (2010) 458-460.

GLINTT – **Global Intelligent Technologies.** [acedido a 30 de abril de 2018] Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento ADT®.** [acedido a 3 de maio de 2018]. Disponível na Internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=136&tipo_doc=rcm

INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Ciprallex®.** [acedido a 3 de maio de 2018]. Disponível na Internet em: URL: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34878&tipo_doc=rcm

Ordem dos Farmacêuticos – **Boas Práticas de Farmácia** (2001) [acedido a 3 de maio de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2001_4998359805ab14791f2d55.pdf

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** (1998) 1-9

PAIVA A. **Manual de Acolhimento e Integração** (2016) – Farmácia Estádio.

Parte II

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CPCNP - Cancro do pulmão de células não pequenas

HUC - Hospital da Universidade de Coimbra

LASA - Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

TDT - Técnicos de diagnóstico e terapêutica

I. Introdução

O farmacêutico, como especialista do medicamento, possui um papel relevante a nível hospitalar. Compete-lhe validar as prescrições efetuadas pelo médico, confirmando as doses, as indicações terapêuticas e as possíveis interações medicamentosas; validar as preparações de farmacotecnia; contribuir para a correta distribuição dos medicamentos; efetuar o doseamento de antibióticos; ceder medicação crónica ou oncológica, esclarecendo o doente acerca da terapêutica e dos cuidados a ter com os medicamentos, entre outros.

O farmacêutico hospitalar centra a sua prática no doente e promove o uso racional e seguro dos medicamentos.

O meu estágio em farmácia hospitalar realizou-se no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), entre os dias 2 de maio e 29 de junho, tendo sido orientado pela Doutora Marília Rocha. Ao longo do estágio passei por dois setores da farmácia hospitalar: a distribuição e a farmacotecnia. Durante a minha passagem no setor da distribuição, que durou cerca de um mês, fui orientada pela Dra. Maria José Saraiva.

O presente relatório terá em consideração todas as atividades observadas e desenvolvidas durante o estágio e o conhecimento obtido durante o mesmo. As atividades foram realizadas de acordo com o cronograma de fluxo do estágio que se encontra em anexo [consultar Anexo I – Cronograma de fluxo do estágio].

Este relatório tem em conta a minha opinião crítica do estágio realizado através de uma análise SWOT, composta pelos pontos fortes (*strengths*), pelos pontos fracos (*weaknesses*), pelas oportunidades (*opportunities*) e pelas ameaças (*threats*) encontradas.

2. Farmácia Hospitalar

2.1 Atividade Farmacêutica

A atividade farmacêutica hospitalar é regulada pelo Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962.

O farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar de saúde, que envolve médicos, enfermeiros e técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT). O farmacêutico está diretamente envolvido na aquisição racional e na boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e na sua distribuição, quer aos serviços hospitalares como aos doentes de ambulatório.

O farmacêutico é detentor de um vasto conhecimento clínico e científico, pelo que está envolvido na avaliação da terapêutica, validando a terapêutica dos doentes internados e

sendo responsável pela elaboração de boletins de justificação clínica. Também é da responsabilidade do farmacêutico a monitorização de ensaios clínicos e a monitorização de parâmetros farmacocinéticos, de forma a ajustar a dose de certos medicamentos à condição clínica do doente.

Como parte de uma equipa multidisciplinar, os farmacêuticos, são responsáveis por prestar a informação necessária relativa ao uso dos medicamentos aos outros profissionais de saúde.

2.2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são responsáveis por assegurar a terapêutica medicamentosa dos doentes em tempo útil e a qualidade, eficácia e segurança da mesma. Promovem, ainda, o crescimento técnico mediante a colaboração na investigação e ensino. Os SF são constituídos pelas seguintes áreas funcionais: Aprovisionamento, Distribuição, Farmacotecnia, Farmacocinética, Informação a Medicamentos, Ensaios Clínicos, Auditoria, Cuidados Farmacêuticos e Comissões Técnicas.

É da responsabilidade dos SF a gestão racional dos medicamentos e de dispositivos médicos (seleção, aquisição, armazenamento, distribuição) e a implementação e monitorização da política de medicamentos, definida no Formulário Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Os SF devem estar presentes em várias comissões técnicas: Comissão de Controlo de Infeção Hospitalar, Comissão de Ética, Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão da Qualidade e Segurança do doente (Brou *et al.*, 2005).

A cedência de medicação em regime de ambulatório é efetuada por farmacêuticos. São disponibilizados os medicamentos que se encontram abrangidos por regimes especiais de comparticipação de dispensa exclusiva em Farmácia Hospitalar, de acordo com a legislação nacional em vigor. Por exemplo, terapêutica oncológica, de doenças infecciosas e doenças crónicas (Brou *et al.*, 2005), (Infarmed, 1962).

Nos CHUC, as instalações principais dos SF encontram-se no Piso -2 do Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) e são dirigidos pelo farmacêutico Dr. José Feio.

3. Análise SWOT

A análise SWOT permite uma avaliação crítica e ponderada das atividades realizadas no decorrer do estágio. Como tal, analisam-se os pontos fortes (*Strenghts*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), reconhecem-se as oportunidades (*Opportunities*) e detetam-se as ameaças (*Threats*) presentes. Na figura 1 - Diagrama de análise SWOT, estão agrupadas as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do período de estágio.

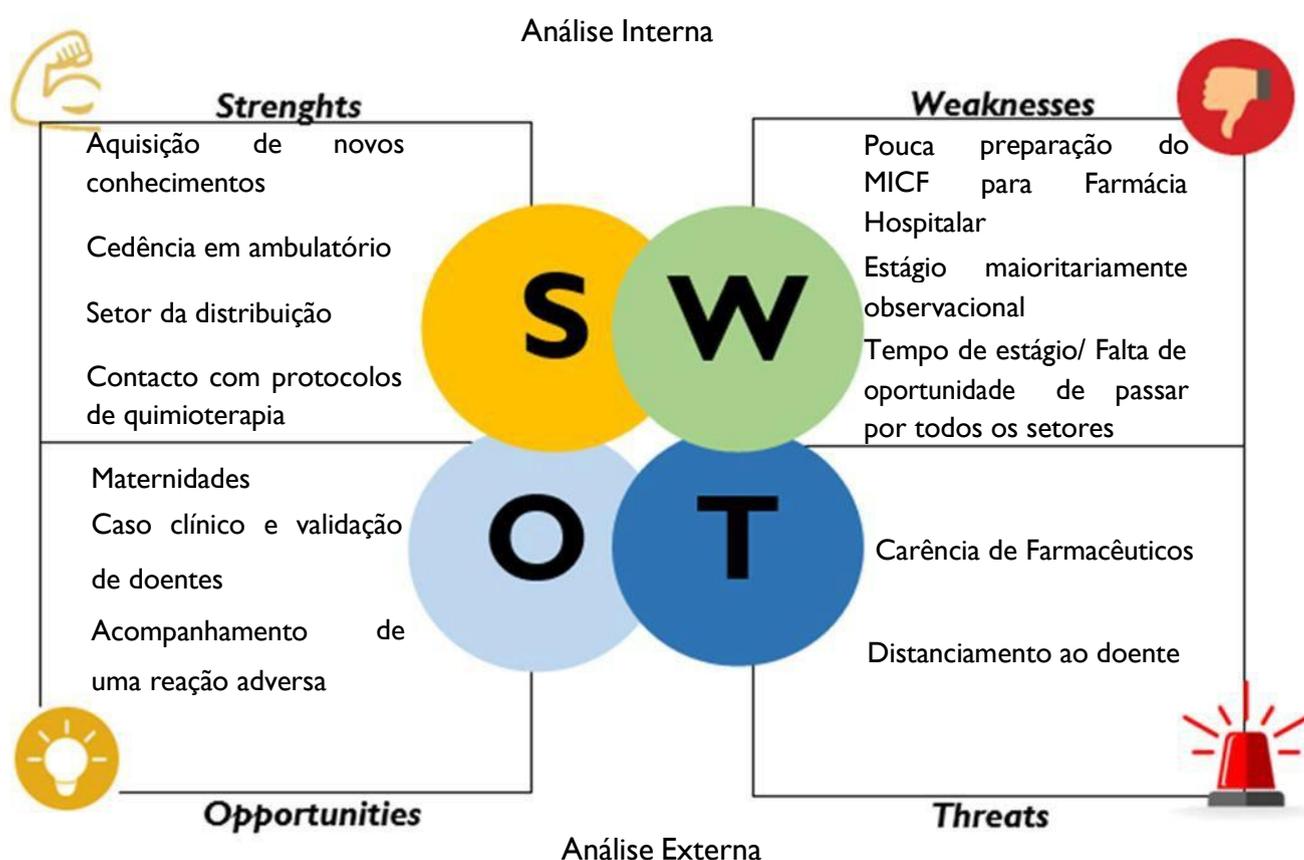


Figura 1 - Diagrama de análise SWOT.

3.1 Pontos Fortes (*Strenghts*)

3.1.1 Aquisição de novos conhecimentos

Sendo o Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) um hospital central, o perfil clínico dos doentes internados é muito heterogéneo, como tal, existem muitas necessidades farmacoterapêuticas fora do comum. O que proporcionou várias ocasiões de aprendizagem, tanto por iniciativa própria como por explicação de conceitos por parte dos farmacêuticos.

Todos os setores pelos quais passei foram sinónimos de aquisição de novos conhecimentos, pelo que foi uma experiência muito enriquecedora. Por exemplo, durante o meu percurso na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) e no ambulatório do São

Jerónimo foi possível adquirir noções sobre a terapia oncológica e adjuvante, assim como, a diversidade de protocolos existentes. Na radiofarmácia, que integra o serviço de Medicina Nuclear, tive consciência da multiplicidade de testes de diagnóstico utilizando radiofármacos e da sua potencialidade. Tive ainda conhecimento de várias normas de interesse hospitalar, entre as quais a norma nº 020/2014 atualizada a 14/12/2015 sobre a designação LASA (Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes) e a norma nº 014/2015, relativamente a medicamentos de alerta máximo. Foi ainda possível, solidificar conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Virologia, na cedência de terapêutica a indivíduos com doenças infetocontagiosas no ambulatório.

3.1.2 Cedência em ambulatório

É no ambulatório que o farmacêutico hospitalar tem contacto com o doente. Durante o meu estágio tive oportunidade de estar no ambulatório do São Jerónimo e no do Hospital Central. No ambulatório do São Jerónimo ocorre a cedência de terapia oncológica e sua adjuvante. No outro ambulatório apesar de também poder ser cedida terapia oncológica, é cedida maioritariamente terapia para doenças infetocontagiosas (hepatites, vírus da imunodeficiência humana) e terapia imunossupressora para os transplantados.

O acompanhamento farmacêutico é imprescindível, em muitos casos os medicamentos apresentam janelas terapêuticas estreitas e exigem monitorização frequente. Assim, o farmacêutico presta um acompanhamento personalizado de modo a garantir o uso racional do medicamento e uma boa adesão terapêutica.

O farmacêutico é o último profissional de saúde a contactar com o doente. É o responsável por educá-lo e esclarece-lo acerca da terapêutica prescrita (posologia, precauções a ter, efeitos adversos mais frequentes). Deve também indicar medidas não farmacológicas que o doente possa adotar. É cedida medicação até à data da próxima consulta ou para dois meses de tratamento. Quando o doente regressa para adquirir medicação, há a oportunidade de monitorizar a adesão à terapêutica. Este foi o setor que mais gostei de estar pelo contacto permanente com o doente e pela aprendizagem constante.

3.1.3 Setor da Distribuição

O setor da distribuição tem como objetivo fazer chegar o medicamento certo ao doente certo na dose certa e em tempo útil. Considero a passagem pelo setor da distribuição um ponto forte no estágio porque me permitiu ter noção de todo o circuito do medicamento. Este setor engloba a cedência de medicamentos em ambulatório, a urgência

farmacêutica e a satisfação dos pedidos de psicotrópicos e estupefacientes para os diferentes serviços. Na distribuição, cada farmacêutico tem um serviço atribuído e é responsável pela validação das prescrições do mesmo. A minha orientadora na distribuição, Dra. Maria José Saraiva, é responsável pelo serviço de ginecologia e obstetrícia. Tive oportunidade de assistir a muitas validações dessa área terapêutica. O programa informático dos HUC, Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), permite visualizar o histórico de prescrições, a história clínica e consultar as análises clínicas e resultados de exames médicos.

3.1.4 Contacto com protocolos de quimioterapia

Na UPC fiquei a conhecer a variedade de protocolos existentes para a quimioterapia e percebi que o farmacêutico tem um papel muito importante na verificação e validação das prescrições. Existe uma dupla verificação para que não ocorra nenhum erro na formulação ou na dose. Primeiro, ocorre a validação da prescrição de quimioterapia por um farmacêutico devidamente habilitado e a impressão do pedido e rótulos para posterior preparação dos citotóxicos. Depois, dentro da unidade de preparação, um outro farmacêutico verifica o valor das concentrações e se falta colocar informações oportunas, como a necessidade de utilizar filtro nas preparações.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Pouca preparação do MICEF para Farmácia Hospitalar

Ao longo do estágio apercebi-me que o plano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICEF) não prepara os estudantes para a realidade da Farmácia Hospitalar. Apesar de existir uma unidade curricular de Farmácia Hospitalar que aborda algumas noções não considero que seja suficiente. Onde senti maior dificuldade durante o estágio foi na área de oncologia e radiofarmácia. Não existe nenhuma unidade curricular que aborde a terapêutica oncológica, o que considero uma lacuna grave do plano curricular. A radiofarmácia é abordada numa aula na unidade curricular de Farmácia Hospitalar, no entanto, penso que deveria ser dado mais destaque visto ser uma área tão promissora principalmente a nível de diagnósticos. Em anexo, encontra-se uma tabela com exemplos dos radiofármacos preparados no hospital [consultar Anexo 2 - Avaliação da preparação da Radiofarmácia - Caderno de Estagiário].

3.2.2 Estágio maioritariamente observacional

Devido ao pouco tempo de estágio, à rotação entre os vários setores e o pouco conhecimento acerca de certas áreas faz com que não haja tempo suficiente para adquirir as

competências necessárias, de forma, a ter autonomia na execução das diferentes tarefas. No entanto, destaco duas situações bastante positivas: na radiofarmácia, juntamente com uma colega estagiária, tive a oportunidade de realizar o controlo de qualidade de um radiofármaco, o DTPA e no ambulatório foi-me permitido ceder medicação com supervisão, o aconselhamento foi dado pela farmacêutica responsável.

3.2.3 Tempo de estágio/ Falta de oportunidade de passar por todos os setores

Como referido anteriormente, o tempo de estágio é curto (2 meses) pelo que não é possível passar por todos os setores dos SF. Para atenuar este ponto fraco, houve apresentações dos diferentes setores pelos estagiários. No entanto dentro do setor da farmacotecnia não tive oportunidade de visualizar ou participar na manipulação dos medicamentos não estéreis. Considero que teria sido proveitoso ter passado por esse setor.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Maternidades

Como referido anteriormente, a minha orientadora do setor da distribuição é responsável pelo serviço de ginecologia e obstetrícia. Pelo que parte do meu estágio foi passado na maternidade Daniel Matos e tive a oportunidade de estar um dia na maternidade Bissaya Barreto. Foi interessante para o meu estágio aperceber-me do papel do farmacêutico nas maternidades. Na maternidade Bissaya Barreto observei a cedência de medicamentos em regime de ambulatório, principalmente terapia oncológica para o carcinoma da mama. Na maternidade Daniel Matos tive oportunidade de visitar as salas de parto, a sala onde estão os bebés prematuros e o local onde é guardada a medicação.

3.3.2 Caso clínico e validação de prescrições

No decorrer do estágio foi solicitado pela Doutora Marília Rocha que os estagiários seleccionassem doentes, um para posterior apresentação do caso clínico e os outros para validar as suas prescrições em uma folha de Excel. Para realizar estas tarefas foi dada a possibilidade de ter acesso ao SGICM, o que permitiu ficar a conhecer e a perceber melhor as funcionalidades deste sistema informático. A oportunidade de simular a validação de prescrições médicas tendo em conta o perfil clínico do doente foi muito interessante. A discussão dos casos clínicos permitiu travar conhecimento e a consciencialização para diversas temáticas, tais como, a resistência das bactérias aos antibióticos.

3.3.3 Acompanhamento de uma reação adversa

Durante o estágio no ambulatório de São Jerónimo acompanhei de perto uma reação adversa ao Erlotinib (Tarceva[®]), medicamento indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastizado. A dose recomendada é de 150 mg, uma vez por dia, 1h antes ou 2h depois das refeições (EMA, 2018). Uma das reações adversas deste medicamento é a erupção cutânea. O doente X após 15 dias de terapêutica com Erlotinib 150 mg apresentou erupção cutânea por todo o corpo e com maior intensidade na face (Figura 2). Tendo contactado os SF foi aconselhado a suspender a toma de Erlotinib naquele dia e dirigir-se de imediato ao hospital. O doente X após ter sido consultado pelo médico iniciou antibioterapia e dirigiu-se ao ambulatório para adquirir a medicação em falta. O médico não suspendeu o Erlotinib, tendo reduzido a dose para 100 mg por dia. No entanto, o doente voltou a sofrer erupção cutânea e teve de suspender a terapêutica.



Figura 2 - Erupção cutânea após 15 dias de terapêutica com Erlotinib 150 mg.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Carência de farmacêuticos

O Hospital da Universidade de Coimbra (HUC) é um hospital central com elevadíssima afluência de doentes e elevado número de doentes internados. Uma das ameaças que constatei foi que o número de farmacêuticos é desajustado ao número de doentes, ou seja, há carência de farmacêuticos.

A validação de uma prescrição médica é um ato de enorme responsabilidade, que requer tempo de análise e consulta de resultados clínicos. Esta carência faz com que os farmacêuticos não possam despender o tempo ideal a cada validação de prescrição médica. A contratação de mais farmacêuticos hospitalares possibilitaria uma validação mais atenta e

cuidada, o doseamento de mais fármacos de ajuste à função renal e hepática, o que iria significar um melhor acompanhamento clínico aos doentes.

3.4.2 Distanciamento ao doente

Uma outra situação que me preocupa, é o distanciamento do farmacêutico hospitalar aos doentes internados. Embora haja alguns farmacêuticos que estão presentes em algumas visitas médicas, não é uma prática corrente. Praticamente o farmacêutico hospitalar só tem contacto com o doente no ambulatório. Este distanciamento limita o papel do farmacêutico junto ao doente. Os farmacêuticos como parte integrante de uma equipa multidisciplinar de saúde deveriam participar em todo o processo do doente no hospital: participar nas visitas médicas, ter responsabilidade na reconciliação terapêutica do doente e atuar no momento da alta. No momento da alta, o farmacêutico deveria estar presente para explicar como tomar a terapêutica instituída e os cuidados a ter. Este distanciamento faz com que não sejam recolhidos todos os dados que poderiam ser relevantes em algumas decisões terapêuticas. Por exemplo, o peso do doente apenas é registado no SGIM em doentes oncológicos. Mas é necessário o peso para o cálculo da função renal para o ajuste de doses. Na minha opinião, deveria ser registado o peso e a altura de todos os doentes.

4. Conclusão

O balanço que faço deste estágio é positivo, existiu mais pontos fortes e oportunidades que pontos fracos e ameaças. O estágio permitiu-me ter consciência do papel do farmacêutico hospitalar e foi uma experiência muito enriquecedora e gratificante.

A Farmácia Hospitalar é uma área com bastante potencial e onde futuramente, o farmacêutico poderá ter um papel mais ativo e com maior proximidade ao doente internado. No entanto, para que isso seja possível é necessário aniquilar a principal ameaça que é transversal à maioria dos hospitais públicos: carência de farmacêuticos.

É necessário mudar o paradigma da farmácia hospitalar em Portugal.

5. Referências Bibliográficas

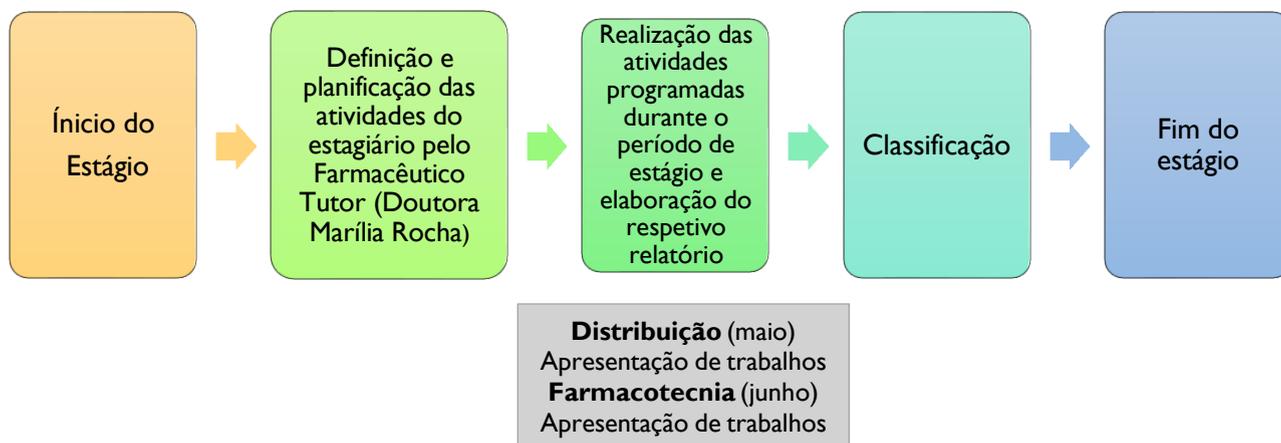
Agência Europeia do Medicamento (EMA) – **Resumo das Características do Medicamento – TARCEVA** (acedido a 5 julho de 2018). Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf

BROU, M., FEIO, J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., CRAVO, C., PINHEIRO, E.- **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde. 69 (2005).

INFARMED, I.P. – **Regulamento geral da Farmácia Hospitalar, Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962** (acedido a 4 de julho de 2018). Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf

7. ANEXOS

Anexo I



Anexo I - Fluxograma de estágio.

Anexo 2

Anexo 2 - Avaliação da preparação da Radiofarmácia – (Caderno de Estagiário).

| Fármaco | Dose/ Frequência/ Via de administração | Indicação | Componentes | Lote | Técnica de Controlo | Conservação e validade |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DTPA | IV | Cintigrafia renal | Ácido dietileno-triaminopentacético (DTPA), Cloreto estânico anidro (SnCl ₂), Ácido-ascórbico (C ₆ H ₈ O ₆), Inositol (C ₆ H ₁₂ O ₆), Cloreto de Cálcio (CaCl ₂ .2H ₂ O) | 364047 | Deve ser realizada 3 vezes a horas diferentes. Cromatografia em camada fina; A pureza radioquímica deve ser superior a 95%. | Estabilidade de 8h após marcação |
| Osteocis ® | 4,02 mCi/ml; IV | Cintigrafia óssea | Oxidronato de tecnécio e pertecnetato de sódio | H014DA | Cromatografia em camada fina, pureza radioquímica. | Frigorífico (2-8°C), 8 horas após a marcação |
| Myoview ® | Duas injeções IV (1 em stress outra em repouso com intervalo de 1h), A 1ª tem uma dose de 250 a 400 MBq e a 2ª a de 600 a 800 Mbq. | Cintigrafia de perfusão do miocárdio | Tetrofosmina, pertecnetato de sódio | 1402784 87 | Cromatografia em camada fina, pureza radioquímica. | A estabilidade química e física da solução injetável reconstituída é de 12 horas a 2°C -8 °C. Conservar a solução reconstituída no frigorífico (2°C- 8°C). |

Parte III

Monografia

O contributo da Fitoterapia na cicatrização de feridas

Resumo

A pele é a primeira linha de defesa do corpo humano. Quando surge uma ferida há uma descontinuidade celular e anatômica de um tecido e por isso maior suscetibilidade a infecções e outros tipos de agressões. A cicatrização da ferida é um processo fisiológico complexo e dinâmico, que se pode dividir em quatro fases: Homeostase; Inflamatória; Proliferativa; Remodelação. Quando a cicatrização não ocorre de forma regular devido a uma desordem proliferativa da derme podem-se formar cicatrizes hipertróficas ou queloides. A cicatrização da ferida depende de uma correta perfusão sanguínea e oxigenação da ferida, de uma alimentação sem carências nutricionais e da ausência de infecção. A diabetes é uma patologia associada à diminuta capacidade de cicatrização e a defeitos na microcirculação, pelo que as feridas têm um risco elevado de se tornar crónicas. A idade é outro fator importante, estimando-se que a quantidade de colagénio da derme diminui aproximadamente 1% por ano.

Os produtos de origem natural têm demonstrado um bom potencial no tratamento de feridas. Por exemplo, o mel apresenta várias propriedades antibacterianas que se devem ao elevado teor em açúcar, baixo pH, e a capacidade de gerar peróxido de hidrogénio. Destaca-se o mel de *Leptospermum scoparium* que apresenta excelentes propriedades antibacterianas devido aos elevados níveis de metilglioxal dicarbonil reativo, um potente inibidor bacteriano. Também vários tipos de extratos vegetais e/ou compostos isolados de plantas têm demonstrado uma boa eficácia. O óleo de *Rosa rubiginosa* aplicado continuamente em feridas pós-cirúrgicas demonstrou uma boa regeneração dos tecidos. As partes aéreas de *Centella asiatica* são ricas em triterpenoides pentacíclicos, responsáveis pela sua ação cicatrizante. Tanto a *Centella asiatica* como o *Aloe vera* demonstraram ser eficazes no tratamento de feridas crónicas. A *Curcuma longa* apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes marcantes, diminuindo o stress oxidativo em redor da ferida. Vários estudos demonstraram a capacidade da curcumina em aumentar a contração de feridas e acelerar o processo de cicatrização de feridas.

Assim, a fitoterapia tem demonstrado um enorme potencial no tratamento de feridas quer como adjuvante, quer como alternativa à medicina convencional, com eficácia demonstrada em ensaios *in vitro* e *in vivo* e em ensaios clínicos.

Palavras Chaves:

- Fitoterapia - Feridas - Cicatrização - Ensaios *in vitro* e *in vivo* - Ensaios Clínicos.

Abstract

The skin is the first line of defense of the human body. When a wound is formed there is a disruption of the cellular and anatomic continuity of a tissue and therefore greater susceptibility to infections and other types of aggressions. Wound healing is a complex and dynamic process, which can be divided into four phases: Homeostasis; Inflammatory; Proliferative; Remodeling. When wound healing don't occur in a regularly way due to a proliferative disorder of the dermis, hypertrophic scars or keloids may be formed. Wound healing depends of a correct blood perfusion and oxygenation of the wound, a nutrition without nutritional deficiencies and the absence of infection. Diabetes is a pathology associated with diminished healing capacity and defects in the microcirculation, so wounds have high risk of becoming chronic. The age is another important factor, it is estimated that the total amount of collagen in the dermis decreases by 1% per year.

Natural products have shown good potential in wound treatment. For example, the honey has several antibacterial properties due to the high sugar content, low pH and the ability of generation of hydrogen peroxide. *Leptospermum scoparium* honey has excellent antibacterial properties due to the high level of the reactive dicarbonyl methylglyoxal, a potent inhibitor of bacterial growth. Also, various types of plant extracts and/or plant isolates have demonstrated good efficacy. *Rosa rubiginosa* oil demonstrated a good regeneration of the tissues in post-surgical wounds. The aerial parts of *Centella asiatica* are rich in pentacyclic triterpenoids which are responsible for the cicatrizing properties. *Centella asiatica* and *Aloe vera* demonstrated efficacy in the treatment of chronic wounds. *Curcuma longa* has marked anti-inflammatory and antioxidant properties what leads to a decrease in oxidative stress around the wound. Several studies have shown the ability of curcumin to increase wound contraction and accelerate the healing process.

In conclusion, the phytotherapy has demonstrated enormous potencial in treating wounds either as na adjuvante or as an alternative to conventional medicine with demonstrated efficacy *in vitro* and *in vivo* assays and in clinical trials.

Key Words:

- Phytotherapy - Wounds - Wound healing - *In vitro* and *in vivo* assays - Clinical trials.

Lista de abreviaturas

AGES - produtos finais da glicação avançada

CO₂ - dióxido de carbono

DHA- Di-hidroxiacetona

FDA - *Food Drug and Administration*

FGFs - fatores de crescimento dos fibroblastos

H₂O₂ - peróxido de hidrogénio

IL-1 - interleucina 1

IL-10 - interleucina 10

IL-6 - interleucina 6

IL-8 - interleucina 8

KGF - fator de crescimento dos queratinócitos

MGO - metilglioxal dicarbonil reativo

MPO - mieloperoxidase

MRSA - *Staphylococcus aureus* metilicina resistente

MW2 - estirpe com resistência à metilicina adquirida em hospital

NCTC 8325 e ATCC 25923 - estirpes sensíveis à metilicina

NFκB - fator nuclear kappa B

PDGF - fator de crescimento plaquetário

REEDA - *redness, edema, ecchymosis, discharge, approximation*

ROS - espécies reativas de oxigénio

TECA - extrato titulado de *Centella asiatica*

TGFs - fatores de crescimento transformante

TGF-β - fator de crescimento transformante beta

TNF-α - fator de necrose tumoral

UMF - fator único de Manuka

USA300 - estirpe com resistência à metilicina adquirida na comunidade

VAG - escala análoga visual

VEGF - fator de crescimento do endotélio vascular

I. Introdução

A pele é a primeira linha de defesa do corpo humano, conferindo proteção contra as agressões externas e impactos (mecânicos e de pressão). Para além disso desempenha um papel importante em vários processos fisiológicos, como a regulação da temperatura corporal e o seu envolvimento na síntese da vitamina D (Maver *et al.*, 2015). As feridas provocam um desequilíbrio da pele, sendo por isso importante restaurar de imediato a sua integridade. A aceleração da cicatrização de feridas e a prevenção de ocorrência de uma infeção pode ser conseguida através da fitoterapia (Pazyar *et al.*, 2014). Já no antigo Egipto, as feridas eram tratadas no primeiro dia com carne fresca e posteriormente com mel e óleo de *Matricaria* até à recuperação (Gantwerker e Hom, 2011).

A cicatrização das feridas, sendo um processo complexo e dinâmico, depende de vários fatores nomeadamente a idade, patologias como a diabetes ou doença vascular periférica, estado de oxigenação e perfusão sanguínea e a presença de infeção (Gantwerker e Hom, 2011). Existem feridas muito difíceis de cicatrizar como as do diabético, as crónicas e as infetadas. O surgimento de uma infeção bacteriana compromete a saúde do doente e dificulta a cicatrização da ferida. Quando o processo de cicatrização não inicia em 4 semanas após a lesão ou quando este não está completo em 8 semanas a ferida é considerada crónica. O aumento do desenvolvimento de resistências aos antibióticos pelas bactérias causadoras de infeção é um problema de saúde emergente e leva à necessidade de tratamentos alternativos/complementares, como a fitoterapia (Lu *et al.*, 2014).

Este trabalho pretende salientar o contributo da fitoterapia para o tratamento de feridas, quer como adjuvante, quer como alternativa à medicina convencional. Neste contexto, começa por se abordar o processo de cicatrização das feridas e os fatores que o influenciam para depois se destacar o papel do mel e de algumas plantas que apresentam eficácia demonstrada em estudos *in vitro*, *in vivo* e em ensaios clínicos: *Leptospermum scoparium* J.R.Forst.&G.Forst., *Rosa rubiginosa* L., *Centella asiatica* (L.) Urb., *Aloe vera* Mill., *Curcuma longa* L. Além disso teve-se em conta o facto de existirem produtos comercializados para o tratamento de feridas com estas plantas. A *Curcuma longa*, apesar de não ter ainda estudos em humanos, tem demonstrado grande potencial em ensaios com animais e estão a ser investigadas novas formulações baseadas em nanotecnologia, pelo que também se incluiu nesta monografia.

2. Feridas

Uma ferida é uma descontinuidade celular e anatômica de um tecido como consequência de um trauma cuja origem pode ser física, química, térmica, microbiana ou imunológica (Maver *et al.*, 2015). Na cicatrização de feridas complicadas e com o intuito de prevenir uma infecção, o objetivo passa pelo aumento da contração da ferida, da epitelização e, simultaneamente, pelo controlo quantitativo da formação de tecido da cicatriz (Oryan *et al.*, 2018).

A cicatrização da ferida é um processo fisiológico complexo e dinâmico que engloba a substituição de estruturas celulares/camadas de tecido ausentes ou desvitalizadas com o propósito de restabelecer a integridade da pele (Maver *et al.*, 2015).

A cicatrização pode ser um processo primário ou secundário. Na cicatrização primária ocorre todo o processo de cicatrização sem interrupção. No entanto, se ocorrer alguma disrupção como infecção, hipoxia ou disfunção imune a ferida fica comprometida e entra em cicatrização secundária (Gantwerker e Hom, 2011).

2.1 Fases da Cicatrização de Feridas

O processo de cicatrização de feridas engloba geralmente quatro fases: Homeostase; Inflamatória; Proliferativa; Remodelação (Gantwerker e Hom, 2011). As quatro fases da cicatrização de feridas estão representadas na figura 1.

Imediatamente após a lesão ocorrem mecanismos homeostáticos com o objetivo de parar a hemorragia, iniciando-se pela vasoconstrição (Maver *et al.*, 2015). A homeostase resulta da ativação plaquetar, que ocorre no subendotélio danificado com interação das plaquetas com o recetor GpIIb-IIIa do colagénio, e da subsequente produção de fator de crescimento plaquetário (PDGF), fatores de crescimento transformante (TGFs), fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFs) e fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) (Pazyar *et al.*, 2014). A polimerização da fibrina providencia a formação do coágulo de fibrina maduro e as plaquetas ativadas iniciam a desgranulação, libertando quimiocinas e citocinas que atraem as células inflamatórias para a área afetada (Gantwerker e Hom, 2011).

A fase inflamatória é marcada pelo influxo de leucócitos (linfócitos, macrófagos e principalmente neutrófilos); células estaminais da medula óssea ou fibrócitos para a local da ferida (Pazyar *et al.*, 2014). Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a chegar ao local (primeiras 24 horas) (Gantwerker e Hom, 2011). Ocorre a produção de elastase, colagenase, fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) pelos neutrófilos, havendo recrutamento de fibroblastos e células epiteliais (Pazyar *et al.*, 2014). Os neutrófilos desencadeiam *stress* oxidativo, ao serem responsáveis pela produção de radicais livres,

causando peroxidação dos lípidos, danos no DNA e inativação de enzimas (Maver *et al.*, 2015). Os monócitos ao chegarem ao local diferenciam-se em macrófagos, fagocitando material celular danificado e agentes patogênicos (Pazyar *et al.*, 2014). Para além disso, enviam sinais proliferativos aos fibroblastos e miofibroblastos através da secreção de citocinas, proteases e fatores de crescimento (Casanovas e Orfila, 2017). Os macrófagos ficam no local da ferida desde aproximadamente 48 horas após a lesão até ao fim da fase inflamatória (Gantwerker e Hom, 2011). O uso de anti-inflamatórios nesta fase pode reduzir a formação de cicatrizes. A comissão E, comissão que avalia a eficácia e segurança das plantas com eficácia terapêutica na Alemanha, recomenda o uso de bromelaína após cirurgias menores (Casanovas e Orfila, 2017).

A fase proliferativa é caracterizada pela granulação, contração da ferida e epitelização (Maver *et al.*, 2015). É durante esta fase que há regeneração do tecido danificado. Na granulação, os fibroblastos sintetizam proteínas da matriz celular (colagénio tipo III, fibrina, fibronectina, entre outras) seguido da produção de novos vasos (angiogénese) (Casanovas e Orfila, 2017). Os miofibroblastos são responsáveis pela contração da ferida, diminuindo o seu tamanho. Na epitelização, há proliferação e influxo dos queratinócitos para a ferida e restauração da barreira cutânea. A duração desta fase é variável pois depende da superfície e profundidade da ferida (Casanovas e Orfila, 2017).

A fase de remodelação ocorre ao longo de vários meses (Maver *et al.*, 2015) durante a qual os fibroblastos secretam proteases que degradam o tecido desestruturado que resultou das fases anteriores e o colagénio tipo III é substituído pelo colagénio tipo I, que é mais estável (Casanovas e Orfila, 2017). Há formação da matriz extracelular (Guo e DiPietro, 2010) e ocorre apoptose das células remanescentes das fases anteriores. Deve ocorrer mais síntese que lise para que esta fase seja eficaz (Gantwerker e Hom, 2011). Dependendo das feridas esta fase pode durar até dois anos (Casanovas e Orfila, 2017).

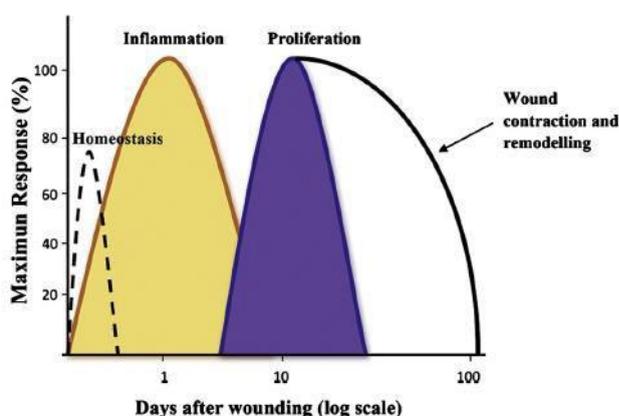


Figura 1 - As quatro fases da cicatrização de feridas (Homeostase, Inflamação, Proliferação, Remodelação) Fonte: (Akbik *et al.*, 2014).

2.1.1 Cicatrizes Hipertróficas e Queloides

O processo de cicatrização pode ocorrer de forma irregular e formarem-se cicatrizes hipertróficas ou queloides. A sua formação deve-se a uma desordem proliferativa da derme (Casanovas e Orfila, 2017), que causa a exacerbação da fase proliferativa e resulta na acumulação de colagénio tipo III e diminuição da sua lise (Gantwerker e Hom, 2011). No processo de cicatrização normal, após a fase de remodelação os fibroblastos sofrem apoptose, o que não acontece neste caso (Thangapazham *et al.*, 2013). Ocorre, também, um crescimento exagerado do tecido da cicatriz (Casanovas e Orfila, 2017). Os indivíduos com pigmentação escura são os mais afetados (Gantwerker e Hom, 2011). Na tabela I apresenta-se as principais diferenças clínicas e patológicas entre cicatrizes hipertróficas e queloides.

Tabela I- Diferenças clínicas e patológicas entre cicatrizes hipertróficas e queloides. Adaptado de Casanovas e Orfila, (2017).

| Cicatriz Hipertrófica | Queloide |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Lesão fibrosa, eritematosa, pruriginosa | Lesão com aspeto tumoral, cor entre o roxo e púrpura, por vezes, hiperpigmentada |
| Mais frequente em zonas de articulações (joelhos, cotovelos) e abdómen. | Mais frequente nas orelhas, ombros, região pré-esternal |
| Quase sempre em zonas de tensão | Não se relaciona diretamente com tensão cutânea |
| Aparece precocemente após cirurgia | Pode aparecer meses depois da cirurgia |
| Tamanho depende da extensão da lesão | Tamanho não depende da extensão da lesão |
| Limitada ao espaço da cicatriz inicial | Ultrapassa os limites da cicatriz inicial |
| Tendência a melhorar com o tempo | Não melhora com a evolução do tempo |
| Desaparece com compressão | Não desaparece com compressão |
| Recorrência rara após cirurgia reparadora | Recorrência frequente após cirurgia reparadora |

2.2 Fatores que influenciam a cicatrização

Existem vários fatores que influenciam a cicatrização de uma ferida, como a presença de patologias como a diabetes, a idade, a perfusão sanguínea e oxigenação da ferida, a medicação, a alimentação e o estado microbiológico da ferida (Guo e DiPietro, 2010).

Há medida que se envelhece a capacidade de cicatrização decresce em consequência da diminuição da densidade do colagénio e da quantidade de fibroblastos, da lenta contração da ferida, do aumento da fragmentação da elastina e da diminuição da capacidade fagocitária dos macrófagos (Guo e DiPietro, 2010). Estima-se que a quantidade de colagénio na derme decresça 1% por ano à medida que se envelhece (Gantwerker e Hom, 2011).

A correta perfusão sanguínea e oxigenação são essenciais para a cicatrização das feridas pelo que alterações dos níveis de oxigênio como vasoconstrição devido a hipovolemia, catecolaminas, *stress* e frio tornam mais lento a cicatrização (Gantwerker e Hom, 2011). Quando surge uma ferida há uma disrupção vascular e um elevado consumo de oxigênio pelas células metabolicamente ativas pelo que o microambiente envolvente é ausente de oxigênio. Esta hipoxia temporária da ferida induz a produção de citocinas e fatores de crescimento pelos macrófagos, queratinócitos e fibroblastos. No entanto, se a hipoxia for prolongada o processo de cicatrização fica seriamente comprometido pois é dependente de oxigênio. O oxigênio é indispensável para a angiogénese, estimula a diferenciação e migração de queratinócitos, aumenta a proliferação de fibroblastos e síntese de colagénio, promove a contração da ferida e é necessário para a produção do superóxido (Guo e DiPietro, 2010).

Carências nutricionais e alguma medicação específica, nomeadamente, glucocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides e quimioterapia podem alterar o processo da cicatrização das feridas (Gantwerker e Hom, 2011). Uma das carências nutricionais mais relevantes é a carência em proteína que afeta a proliferação de fibroblastos, a síntese de proteoglicano e colagénio, a angiogénese e a fase de remodelação da ferida. A síntese de colagénio requiere a hidroxilação dos seus constituintes lisina e prolina e de cofatores como o ferro e vitamina C. Deficiência nestes cofatores leva a dificuldade na cicatrização da ferida (Guo e DiPietro, 2010).

A hidratação da ferida é também importante no processo de cicatrização. A manutenção de humidade na ferida aumenta a velocidade de epitelização (Gantwerker e Hom, 2011).

2.2.1 A Diabetes e a cicatrização de feridas

As feridas no diabético são difíceis de cicatrizar por diversas razões: hiperglicemia, sinalização neuropeptídica comprometida (Baltzis *et al.*, 2014), angiogénese diminuída, perfusão sanguínea diminuta, sistema imune debilitado, lenta síntese de colagénio e sua acumulação, resposta inflamatória prolongada, neuropatia (Gantwerker e Hom, 2011). Quando a doença não está controlada e há episódios de hiperglicemia constantes pode ocorrer glicação do colagénio e de outras proteínas e há formação de produtos finais da glicação avançada (AGES). Os AGES reduzem a solubilidade da matriz extracelular e contribuem para o aumento da resposta inflamatória (Baltzis *et al.*, 2014). A infiltração de células inflamatórias e a expressão de fatores inflamatórios é maior e mais prolongada nas feridas dos diabéticos. Esta resposta inflamatória exacerbada leva à degradação da matriz

extracelular e de fatores de crescimento, o que atrasa o processo de cicatrização (Zhang et al., 2017).

A angiogénese, formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes, está seriamente comprometida neste tipo de feridas. Como há baixa perfusão sanguínea a quantidade de oxigénio e sangue necessária para a regeneração do tecido não é fornecida a tempo útil para os novos vasos (Zhang et al., 2017). A ferida fica em anoxia o que desencadeia o aumento dos níveis de radicais livres (Baltzis et al., 2014).

As fibras nervosas periféricas da pele são estimuladas imediatamente após uma lesão e libertam neuropéptidos para a ferida que estão envolvidos na vasorregulação e na angiogénese. Na diabetes a expressão destes neuropéptidos, tais como, a substância P, neuropéptido Y e calcitonina *gene-related* está diminuída (Baltzis et al., 2014).

O pé diabético é uma complicação severa que afeta 15% dos diabéticos (Guo e DiPietro, 2010). As feridas podem ser causadas por um trauma, serem resultantes de neuropatia periférica ou de doença arterial periférica. Devido à diminuta capacidade de cicatrização e a defeitos na microcirculação, as feridas rapidamente evoluem para feridas crónicas, aumentando os níveis de metaloproteases e pode ser necessário amputação. Além disso, o diabético tem o sistema imunitário enfraquecido e alta probabilidade de infeção (Baltzis et al., 2014).

2.2.2 Infeção das feridas e a resistência a antibióticos

A infeção bacteriana é uma das principais causas de uma ferida se tornar crónica. Tanto as bactérias como as endotoxinas podem levar ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como, a IL-1 e TNF- α o que prolonga a fase inflamatória e adia a cicatrização da ferida (Guo e DiPietro, 2010).

Nas feridas infetadas, as bactérias existem em biofilmes, onde as células estão envoltas numa matriz de polissacáridos. Esta matriz para além de oferecer resistência a alterações tanto nutricionais, de osmolaridade ou de pH, protege as bactérias da ação dos antibióticos (Lu et al., 2014). Para além disso os biofilme foram descritos como o ambiente ideal para a transferência horizontal de genes de resistência a antibióticos e fatores de virulência (Bowler, 2018). As bactérias com mais relevância na infeção em feridas são a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* (Guo e DiPietro, 2010).

A infeção de feridas por bactérias com resistência a múltiplos antibióticos torna ainda mais difícil o tratamento. Esta resistência consiste num mecanismo de adaptação das bactérias resultante da contínua exposição aos antibióticos, sendo provocada principalmente pelo seu uso excessivo e inapropriado (Bowler, 2018). Num hospital em Itália foi identificada

em feridas *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistentes, apresentando elevados níveis de resistência à ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ertapenem e trimetropim/sulfametoxazol. Foi ainda identificadas feridas infetadas com *Staphylococcus aureus* com resistência elevada à eritromicina, levofloxacina, prulifloxacina, amoxicilina/ ácido clavulânico e alguma resistência à oxacilina. É necessário identificar as bactérias causadoras de infecção e efetuarem-se testes de suscetibilidade a antibióticos para se selecionar o tratamento adequado (Bessa *et al.*, 2013).

O uso de agentes que promovam a erradicação dos biofilmes em combinação com agentes antimicrobianos é uma estratégia a considerar. De facto, pensos contendo prata iónica e agentes quelantes e surfactantes tem demonstrado resultados promissores *in vivo* e *in vitro* (Bowler, 2018).

A fitoterapia pode ser considerada, por vezes, uma excelente alternativa ou complemento aos tratamentos convencionais neste tipo de feridas devido à aparente ausência de resistência das bactérias aos produtos naturais, como ao mel, *Aloe vera* ou curcumina. Os extratos das plantas atuam muitas vezes por vários mecanismos sendo mais difícil que ocorram resistências. Salienta-se que o mel de *Leptospermum scoparium* apresenta propriedades antibacterianas particulares e capacidade de erradicação de biofilmes. Este mel, que vai ser abordado em 2.1.1, apresenta ainda potencial para ser usado sinergicamente com antibióticos para o tratamento de feridas infetadas por bactérias multirresistentes (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014).

3. Plantas e produtos naturais usados na cicatrização das feridas

3.1 Mel

O mel é produzido pelas abelhas através do néctar das plantas, das suas secreções e das excreções dos insetos sugadores. As suas propriedades curativas devem-se às suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes, para além da sua elevada viscosidade que providencia uma barreira protetora à ferida (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014). O mel apresenta várias propriedades antibacterianas, que se devem, ao elevado teor em açúcar, o que causa um efeito osmótico responsável pela desidratação da bactéria; baixo pH, que acidifica o ambiente alcalino da ferida e a capacidade de gerar peróxido de hidrogénio (H_2O_2). O H_2O_2 para além da sua ação antisséptica, estimula a quimiotaxia dos macrófagos e induz a expressão do VEGF, e, conseqüentemente, promove a angiogénese e a proliferação dos fibroblastos (Kamaratos *et al.*, 2012). Foi demonstrado que o mel consegue alterar a forma e o tamanho das bactérias (Saikaly e Khachemoune, 2017).

As propriedades antimicrobianas e antioxidantes do mel variam consoante a fonte floral, a localização geográfica, as condições climáticas, as condições de armazenamento e dos tratamentos a que são sujeitos (Lu *et al.*, 2014). A natureza antibacteriana do mel depende ainda do seu teor em compostos fenólicos, pH da ferida e do mel, da pressão osmótica exercida pelo mel e pela sua capacidade em gerar peróxido de hidrogénio (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014).

O pH ácido do mel contribui para o aumento da libertação do oxigénio pela hemoglobina, aumentando o aporte de oxigénio à ferida. Para além disso, a acidificação da ferida reduz a atividade das proteases e providencia um ambiente sustentável para o aumento da atividade dos fibroblastos e conseqüentemente promove a cicatrização da ferida (Alam *et al.*, 2014). O mel estimula, ainda, a granulação e a epitelização e providencia um ambiente húmido, o que minimiza a formação de cicatrizes. O mel parece ainda causar redução do edema e exsudato em feridas (Saikaly e Khachemoune, 2017).

Alguns estudos demonstraram que o mel de cor escura apresenta uma maior concentração de compostos fenólicos e, conseqüentemente, uma maior capacidade antioxidante (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014).

O mel para ser utilizado para fins medicinais é esterilizado por radiação gama, processo que não provoca danos enzimáticos (Jarjis *et al.*, 2016).

3.1.1 Mel de *Leptospermum scoparium*

A *Leptospermum scoparium* J.R. Forst. & G.Forst., da família *Myrtaceae* é uma árvore de pequeno porte que cresce em toda a Nova Zelândia e leste da Austrália. Esta planta é vulgarmente designada por Manuka e o seu mel é um mel de cor escura que apresenta propriedades antioxidantes e antimicrobianas particulares. Devido ao seu elevado teor em compostos fenólicos, este mel parece exercer um efeito protetor considerável contra os danos oxidativos (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014). O mel de *Leptospermum scoparium* inibe a atividade da mieloperoxidase (MPO) (Kato *et al.*, 2012). As propriedades antimicrobianas devem-se aos elevados níveis de metilglioxal dicarbonil reativo (MGO), um potente inibidor do crescimento bacteriano. Este mel contém ainda defensina-I e vários compostos fenólicos (Lu *et al.*, 2014). Os flavonóides em maior concentração no mel de Manuka são pinobanksina, pinocembrina e crisina. Em menor concentração existe luteolina, quercetina, 8-metoxicampferol, isoramnetina, campferol e galangina (Alvarez-Suarez *et al.*, 2014).

A atividade antibacteriana do mel de Manuka é padronizado em equivalentes de concentração em compostos fenólicos, que é expresso como o fator único de Manuka (UMF). O nível de um glicosídeo identificado no mel de Manuka, a leptosina, apresenta uma

possível contribuição na atividade antimicrobiana do mel, pois apresenta uma correlação positiva com o UMF. Este glicosídeo foi apenas identificado em mel da região da Oceânia e foi identificado em elevada concentração no mel de *Leptospermum scoparium* (Kato et al., 2012).

O mel de Manuka tem um pH relativamente baixo (3,5-4,5), o que inibe o crescimento microbiano e estimula a ação bactericida dos macrófagos e, em feridas crônicas, reduz a atividade de proteases e aumenta a oxigenação e a atividade dos fibroblastos (Alvarez-Suarez et al., 2014).

Este mel é ativo contra várias bactérias, tais como, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mutans*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Staphylococcus aureus*. Foi demonstrado que é eficaz na prevenção e eliminação de biofilmes de *Staphylococcus aureus* sensíveis e resistentes à meticilina (Lu et al., 2014). Num outro estudo foi demonstrado um efeito sinérgico entre a rifampicina e uma forma comercial de mel de Manuka (Medihoney®) aprovada pela *Food Drug and Administration* (FDA) em *Staphylococcus aureus*. A combinação de Medihoney® e rifampicina manteve a suscetibilidade de *S. aureus* para a rifampicina. Pelo contrário, com rifampicina isolada, a resistência foi observada após a incubação durante a noite. O mel de Manuka têm assim um elevado potencial no tratamento de feridas infectadas. (Alvarez-Suarez et al., 2014).

O mel atua na resposta inflamatória ao prevenir a sua exacerbação, suprimindo a proliferação das células inflamatórias ao local da ferida e ao estimular a produção de citocinas pro-inflamatórias, o que conduz ao aumento da proliferação de fibroblastos e células epiteliais (Alvarez-Suarez et al., 2014).

3.1.1.1 Ensaios *In Vitro*

Lu et al. (2014) demonstrou que o crescimento de quatro estirpes de *Staphylococcus aureus* (NCTC 8325 e ATCC 25923- estirpes sensíveis à meticilina, MW2- estirpe com resistência à meticilina adquirida em hospital e USA300 - estirpe com resistência à meticilina adquirida na comunidade) foram completamente inibidas tanto por mel puro de Manuka como por mel medicinal comercializado de Manuka, Medihoney® a 8% (w/v), por mel multifloral de Manuka e Kanuka (*Kunzea ericoides*) a 16% (w/v) e por mel de trevo (*Trifolium spp.*) a 32% (w/v). A solução de açúcar (45% glucose, 48% frutose e 1% sucrose) também testada mostrou apenas ser efetiva e inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) da estirpe MW2 na concentração de 32% (w/v). Em biofilmes já estabelecidos de *S.aureus* concluiu-se que o mel de Manuka é o mais efetivo, eliminando quase todos os biofilmes a concentrações de 16-32%; Medihoney® e Manuka/Kanuka foram

efetivos para as quatro estirpes a 32%. O mel de trevo e a solução açucarada não obtiveram redução significativa do biofilme a concentração de 32%. As características das amostras de mel usadas para o estudo estão listadas na tabela 2. Com o objetivo de identificar se o MGO isoladamente é responsável pelo efeito inibitório que os três tipos de mel de Manuka apresentam na formação do biofilme de *S.aureus* e na erradicação dos biofilmes foi usado MGO em concentrações equivalentes às presentes nas amostras de mel, com e sem adição de solução de açúcar. Concluiu-se que na prevenção de formação de biofilmes o teor de açúcar tem um grande impacto, pois sem adição de solução açucarada a estirpe NCTC 8325 só foi afetada em concentração de 32% (w/v) e após adição da solução de açúcar ao MGO de concentrações equivalentes aos presentes a 16% (w/v) dos três tipos de mel a formação do biofilme decresceu em 95%. Em bactérias já estabelecidas em biofilmes quando efetuado o mesmo ensaio com MGO isolado ou em combinação com solução açucarada não houve diferenças significativas da redução do biofilme. Assim, concluiu-se que o MGO e o açúcar não são os únicos responsáveis pela eliminação dos biofilmes (Lu et al., 2014).

Em um outro ensaio *in vitro*, o tratamento com mel de Manuka provocou destabilização da parede celular e desregulação dos flagelos de *Pseudomonas aeruginosa*. Em concentrações subletais, levou à inibição da produção de sideróforos. Em outro estudo após tratamento com doses subletais de mel de Manuka foi demonstrado a diminuição do tamanho de *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (Saikaly e Khachemoune, 2017).

Tabela 2 - Características das amostras de mel usadas para o estudo. Adaptado de Lu et al., (2014).

| Tipo de Mel | Período de Colheita | Área | Fonte Floral | DHA ^a | MGO ^a | H ₂ O ₂ ^b |
|---------------|---------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------|
| Manuka | Primavera 2010 | Hokianga, Nova Zelândia | <i>Leptospermum scoparium</i> var. <i>incanum</i> | 4277 | 958 | 0,34 |
| Medihoney | Primavera 2010 | Norte da Nova Zelândia | <i>Leptospermum scoparium</i> var. <i>incanum</i> | 883 | 776 | 0,31 |
| Manuka/kanuka | Verão 2010, 2011 | Hokianga, Nova Zelândia | <i>Leptospermum scoparium</i> var. <i>incanum</i> + <i>Kunzea ericoides</i> | 652 | 161 | 0,68 |
| Trevo | N/A | Balcutha, Otago, Nova Zelândia | <i>Trifolium</i> spp. | <20 | <10 | 0,11 |

a- Os níveis de MGO foram analisados contra di-hidroxiacetona (DHA) e expressos por mg de MGO por Kg de mel

b- A taxa de produção de H₂O₂ é expressa em µmol/h em 1 mL de 10% w/v de mel

3.1.1.2 Estudo de Caso

O caso de uma mulher de 40 anos que foi submetida a uma abdominoplastia pós-bariátrica cuja ferida cirúrgica ficou infetada serviu como estudo de caso para demonstrar a sua evolução clínica após aplicação tópica de mel de Manuka (Saikaly e Khachemoune, 2017). Dez dias após a cirurgia a doente apresentou sinais de infeção na ferida e deiscência, tendo-se determinado que a infeção foi causada por *Staphylococcus aureus*. A doente respondeu positivamente ao tratamento com Dicloxaciclina 1000 mg, 3 vezes por dia, durante 7 dias. No entanto, a doente desenvolveu uma deiscência generalizada com necrose adiposa localizada. Foi então instituído tratamento tópico com mel de Manuka (ActivonTube® e ActivonTulle®) e em 6 semanas a cicatrização completa da ferida foi conseguida (Jarjis et al., 2016). A evolução da cicatrização da ferida está descrita na figura 2.

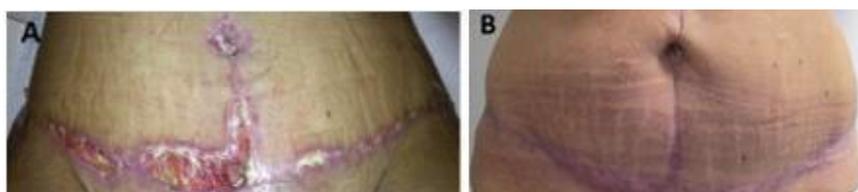


Figura 2 - Abdominoplastia pós-bariátrica que resultou em infeção e deiscência. A- Início do tratamento com mel de Manuka B- Após 6 semanas de tratamento. Adaptado de Jarjis et al., (2016).

3.1.1.3 Ensaio Clínico

Num estudo prospetivo, aleatório e com dupla ocultação realizado num Hospital de cuidados terciários na Grécia, foi examinado a eficácia de gaze impregnada com mel de Manuka (Medihoney® Tulle) no tratamento de úlceras do pé diabético em indivíduos caucasianos com diabetes tipo 2. A divisão dos doentes foi feita em dois grupos, o que recebeu tratamento com mel (n=32) e o de controlo, em que as feridas foram tratadas com gaze embebida em soro fisiológico (n=31). O estudo decorreu durante 16 semanas. A média de idade dos doentes foi de 56 ± 14 anos no grupo I e 57 ± 15 anos no grupo II. Para avaliação e classificação das feridas foi utilizado o sistema PEDIS, que avalia as 5 características da úlcera diabética: P- Perfusão (*Perfusion*); E- Extensão/Tamanho da lesão (*Extent/Size*); D- profundidade/perda de tecido (*Depth/Tissue loss*); I- Infeção (*Infection*) e S-Sensação (*Sensation*) (Kamaratos et al., 2012). Embora não tenha havido uma diferença significativa no percentual de úlceras tratadas, o uso de mel diminuiu o tempo de cicatrização (31 ± 4 dias vs 43 ± 3 dias). Para além disso, após uma semana de tratamento 78,1% das úlceras do grupo de tratamento não apresentavam sinais de infeção enquanto que no grupo de controlo a percentagem foi bastante inferior (35,5%). No grupo de controlo 29% dos doentes necessitaram de

tratamento com antibiótico, no grupo de tratamento não foi necessário (Saikaly e Khachemoune, 2017).

Num ensaio clínico de dupla ocultação realizado na Arabia Saudita foi demonstrado que a combinação do tratamento convencional com compressas impregnadas com mel de Manuka apresenta mais benefícios para a cicatrização das úlceras do pé diabético que o tratamento convencional e diminui o risco de amputações (Alam *et al.*, 2014). No grupo de controlo (n=27) as feridas foram cobertas com gaze e pensos adsorventes. No grupo de tratamento com mel (n=32), foram utilizadas compressas de gaze impregnadas com mel de Manuka contendo 35 g de UMF. Em ambos os grupos foi aplicado um curativo oclusivo secundário. A percentagem de úlceras que cicatrizaram completamente foi significativamente maior no grupo do tratamento com mel, tanto após 6 semanas (61,3% vs. 11,5%; $p<0,05$), como após 6 meses (87,1% vs. 42,3%; $p<0,05$). Também se verificou menos casos de amputação do dedo no grupo de tratamento em comparação com o grupo controlo (9,7% vs. 34,5%; $p<0,05$) (Saeed, 2013).

3.1.2 Mel de outras Plantas

O uso do mel no tratamento de feridas é recorrente desde os tempos mais antigos, de facto, o seu uso foi documentado em 1500 A.C. no papiro de Eber e a sua eficácia está comprovada cientificamente. Apesar de existirem várias plantas cujo mel apresenta um contributo positivo no tratamento de feridas estas não tem apresentado vantagens significativas relativamente ao mel de Manuka. No entanto, foi demonstrado que o mel Tualang é mais efetivo que mel de Manuka contra algumas bactérias *gram* negativas (Saikaly e Khachemoune, 2017), especialmente contra o *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia* (Tan *et al.*, 2009). O mel Tualang é um mel escuro e multifloral produzido pela abelha *Apis dorsata* em colmeias presentes no alto dos ramos da árvore Tualang (*Kompassia excelsa*), existente nas florestas tropicais da Malásia. Possui um pH entre 3,55 e 4,00 (Ahmed e Othman, 2013). No estudo efetuado em que se analisou as propriedades antibacterianas dos mel Tualang e do mel de Manuka em 13 espécies de bactérias, a concentração mínima inibitória do mel de Tualang variou entre 8,75% (w/v) e 25% (w/v) enquanto o mel de Manuka (UMF 10+) variou entre 8,75% (w/v) e 20% (w/v) (Tan *et al.*, 2009). O mel Tualang em concentrações de 6,25-25% inibe várias bactérias como *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* e *Echerichia coli*. O pH e as propriedades antioxidantes são semelhantes ao mel de Manuka, no entanto, possui maior quantidade de ácidos fenólicos, flavonoides e 5-(hidroximetil)-furfural. Apesar do potencial deste mel existem poucos estudos publicados, pelo que é fundamental existir mais trabalho de

investigação e realização de ensaios clínicos (Ahmed e Othman, 2013). Um outro mel que tem despertado interesse na comunidade científica é o de *Maleuca spp.* (*Gelam Honey*) que demonstrou ter efeito anti-inflamatório ao inibir a cicloxigenase 2 e importante atividade antioxidante ao induzir a expressão de óxido nítrico em ratos (Saikaly e Khachemoune, 2017).

3.2 Rosa rubiginosa

Rosa rubiginosa L., vulgarmente designada por Rosa Mosqueta, é uma planta da família das *Rosaceae* que cresce de forma silvestre ou cultivada na Europa e na Ásia, em climas temperados e continentais moderados. Existe também no continente americano por introdução de investigadores espanhóis (sul e centro do Chile, Argentina, Peru e Estados Unidos) (Casanovas e Orfila, 2017).

O óleo de rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*) é habitualmente usado na prevenção das estrias e para atenuar as já existentes. Para além desta sua ação tão conhecida, diferentes estudos destacam a sua atividade na aceleração da cicatrização de feridas (Eurides *et al.*, 2011). A aplicação continuada de óleo de rosa mosqueta em cicatrizes pós-cirúrgicas demonstrou uma boa regeneração dos tecidos (Valerón-almazán *et al.*, 2015).

O óleo, extraído da semente do fruto da *Rosa rubiginosa*, deve as suas propriedades emolientes e anti-inflamatórias aos ácidos gordos essenciais (insaturados) que o constituem (Eurides *et al.*, 2011). Estes ácidos gordos, dos quais se destacam, os ácidos α -linolénico (26 a 32%), linoleico (41-48%) e oleico (11-17%), têm um papel fundamental na integridade (Casanovas e Orfila, 2017) e permeabilidade das membranas celulares (Valerón-almazán *et al.*, 2015) sendo essenciais a vários processos bioquímicos e fisiológicos relacionados com a regeneração de tecidos. Existem ainda pequenas percentagens de ácido *trans*-retinóico, tocoferóis, fitoesteróis, carotenoides e ácidos fenólicos, que também podem contribuir para a atividade cicatrizante do óleo (Eurides *et al.*, 2011). Os tocoferóis pela sua ação anti-inflamatória e antioxidante podem contribuir para a cura de feridas sem formação de cicatrizes. O teor em ácido *trans*-retinóico do óleo atinge concentrações terapêuticas quando é obtido por prensagem a frio (com ou sem pré-tratamento enzimático). Este atua na fase de remodelação da ferida, estimulando a síntese de colagénio e a regeneração tecidual (Casanovas e Orfila, 2017). Foi descrito que o ácido oleico e linoleico em aplicação tópica reduz a inflamação em redor da ferida. Os carotenoides possuem ação antioxidante, diminuindo o risco de formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. O óleo é muito rico em ácidos fenólicos, os que tem ação antioxidante (ácido *p*-cumárico, procatéquico, ferúlico

e gálico), ação antimicrobiana (ácido vanílico) e ação analgésica/anti-inflamatória (ácido salicílico e gentísico) (Casanovas e Orfila, 2017).

O teor de óleo no fruto, assim como a sua composição depende de diversos fatores: localização geográfica, estado de conservação dos frutos (secos ou frescos) e método de extração (solventes orgânicos, prensado a frio com ou sem tratamento enzimático). Por exemplo, a extração do óleo usando dióxido de carbono (CO₂), em condições supercríticas permite obter elevado rendimento de óleo com alta percentagem de ácidos gordos polinsaturados (Casanovas e Orfila, 2017).

3.2.1 Estudos em Animais

Eurides *et al.* (2011), publicaram um estudo, no qual, usaram 48 camundongos machos divididos aleatoriamente no grupo controlo (n=24) e no de estudo (n=24). Foi induzida uma ferida cutânea de 10,0 mm de diâmetro na região torácica a cada um e os grupos foram subdivididos em quatro subgrupos de 6 animais para a avaliação dos dias 3,7, 14 e 21 após a indução. Após 24 horas, foi aplicado diariamente duas gotas de uma solução fisiológica de 0,9% ao grupo de controlo e duas gotas de óleo de rosa mosqueta ao grupo de estudo durante 21 dias. A dieta e o ambiente foram iguais para ambos os grupos. As lesões foram avaliadas diariamente tendo em conta o tamanho, a presença de tecidos de granulação, contração da ferida e a sua coloração. Os animais foram sacrificados nos dias pré-estabelecidos (3,7,14,21). Concluiu-se que o óleo de rosa mosqueta acelera o processo de cicatrização e regeneração da pele (Casanovas e Orfila, 2017). A sua ação tornou-se evidente a partir do 7º dia após a intervenção cirúrgica. Ao 14º dia as feridas dos ratos tratados estavam aparentemente cicatrizadas enquanto as dos ratos do grupo controlo apresentavam bordas irregulares e coloração rosa (Anexo 1) (Eurides *et al.*, 2011). Nos ratos do grupo controlo a reação inflamatória foi mais intensa (Casanovas e Orfila, 2017) e a presença de tecido de granulação foi maior. A formação de tecido conjuntivo ocorreu primeiro e com maior intensidade no grupo tratado sendo visível ao 14º dia (Anexo 2), no grupo controlo foi apenas observado no 21º dia (Eurides *et al.*, 2011).

Um estudo recente, analisou a evolução da ferida causada pela incisão cirúrgica (ovariectomia) em ratos fêmeas Wistar tratadas com óleo de rosa mosqueta, com um unguento com colagenase ou com água destilada. Concluiu-se que o grupo tratado com óleo de rosa mosqueta demonstrou, tanto macroscopicamente como histologicamente um melhor e mais rápido processo de cicatrização da ferida, especialmente depois de duas semanas de tratamento (Costa Cavalcante *et al.*, 2017).

3.2.2 Ensaios Clínicos

Existem alguns ensaios clínicos com o objetivo de determinar a ação do óleo de rosa mosqueta em cicatrizes pós-cirúrgicas (Casanovas e Orfila, 2017).

Num estudo realizado em 50 doentes submetidos a cirurgia podológica foi avaliada a eficácia do óleo de rosa mosqueta no tratamento das cicatrizes *versus* placebo. O tratamento foi iniciado após 45 horas da cirurgia e aplicado de 12 em 12 horas exceto nos doentes submetidos a cirurgia aos joanetes em que o óleo foi administrado semanalmente. O grupo em que foi aplicado o óleo apresentou cicatrizes menores (Cañellas *et al.*, 2008).

Foi avaliado a ação do óleo puro de rosa mosqueta (Repavar[®]) na melhoria clínica de cicatrizes pós-cirúrgicas em 108 doentes que foram submetidos à remoção de tumor em lesões pigmentadas na pele no Hospital Universitário Dr. Negrin da Gran Canária (Espanha). Parâmetros subjetivos, tais como, eritema, descoloração, atrofia e hipertrofia foram avaliados na 6^o e 12^o semana nos 76 adultos tratados com óleo puro de rosa mosqueta duas vezes por dia (grupo de estudo) e nos 32 adultos que não receberam qualquer tratamento (grupo controlo). A presença de eritema intenso foi bastante superior no grupo controlo tanto à 6^o como à 12^o semana. No entanto, na 12^o semana a diferença entre a percentagem de doentes sem eritema nos dois grupos aumentou significativamente (73% grupo de estudo vs. 50% grupo controlo) (Anexo 3). As diferenças em relação à descoloração da ferida tornaram-se significantes a partir da 12^o semana (63% grupo de estudo vs. 21% grupo de controlo sem descoloração) (Anexo 4). A atrofia da cicatriz apresentou diferenças com a aplicação do óleo de rosa mosqueta tanto na 6^o como na 12^o. As diferenças foram mais significativas na 12^o semana (85% grupo de estudo vs. 62% grupo controlo sem atrofia), (Anexo 5). No entanto, as diferenças de hipertrofia entre os dois grupos não foram estaticamente relevantes (Anexo 6). Neste estudo o óleo de rosa mosqueta demonstrou melhorar a aparência clínica das cicatrizes comparativamente ao processo natural de cura, predominantemente ao nível do eritema (Valerón-almazán *et al.*, 2015).

3.3 *Centella asiatica*

A *Centella asiatica* (L.) Urb., é uma planta herbácea nativa do Sul da Ásia e do Sul dos Estados Unidos, com preferência por regiões tropicais e subtropicais pantanosas e margens dos rios (Cunha *et al.*, 2010). Esta planta da família *Apiaceae* tem sido usada na Medicina Tradicional Asiática há centenas de anos para regenerar pequenas feridas e queimaduras, acelerar a cicatrização de feridas hipertróficas e também como agente anti-inflamatório,

especialmente no eczema (Bylka et al., 2013). De facto, alguns estudos têm demonstrado o seu potencial como antioxidante e cicatrizante (Azis et al., 2017).

As partes aéreas de *Centella asiatica* são ricas em triterpenoides pentacíclicos, designados por centaloides, que são responsáveis pela cicatrização de feridas (Bylka et al., 2014). Os principais compostos ativos são os saponósidos triterpênicos (asiaticósido, madecassósido) em que as geninas (ácido asiático e ácido madecássico) podem encontrar-se livres ou esterificadas por um tri-holósido (Cunha et al., 2010). O asiaticósido é o principal constituinte ativo responsável pela sua atividade terapêutica (Azis et al., 2017), estimula a angiogénese, aumenta a síntese de hidroxiprolina e de colagénio tipo I (Bylka et al., 2013) e é responsável pelo aumento da atividade antioxidante durante a cicatrização de feridas. O madecassósido estimula a produção de colagénio tipo III. O extrato titulado de *Centella asiatica* (TECA) que contém ácido asiático (30%), ácido madecássico (30%) e asiaticósido (40%) promove tanto a síntese de colagénio como de fibronectina (Hashim et al., 2011).

Os componentes triterpênicos da *Centella asiatica* variam com a localização geográfica e com as condições ambientais, ou seja, pelo stress induzido por fatores bióticos e abióticos e com a diversidade genómica. Por exemplo, em Sri Lanka não foi encontrado na *Centella asiatica* os principais compostos ativos: asiaticósido, madecassósido, ácido asiático e ácido madecássico, tendo sido encontrado centelósido e ácido centélico (James e Dubery, 2009).

Segundo a Farmacopeia Europeia, as partes aéreas secas de *Centella asiatica* devem ter no mínimo 6% de derivados triterpênicos totais, expressos em asiaticósido (European Pharmacopoeia, 2011).

3.3.1 Ensaaios *In Vitro* e Ensaaios *In Vivo*

Hashim et al. (2011), demonstrou que o extrato etanólico de *Centella asiatica* em diferentes concentrações estimula a síntese de colagénio pelos fibroblastos humanos em cultura (Meio de Eagle modificado de Dulbecco, 10% soro fetal de bovino, 2 mM L-glutamina, 100 IU/mL penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina). A síntese de colagénio atingiu o seu pico máximo na concentração de 50 mg/mL, porém a concentrações superiores a viabilidade celular diminuiu (Anexo 7). O extrato etanólico de *Centella asiatica* (concentração de 1 mg/mL) demonstrou ainda atividade antioxidante, ao inibir em cerca de 84% a atividade sequestrante dos radicais livres, sendo a sua ação superior à das sementes de uva (Bylka et al., 2014). A *Centella asiatica* usada neste estudo foi obtida no Instituto de Pesquisa Florestal da Malásia em Kepong, Selangor, Malásia. Para a preparação do extrato etanólico, a parte aérea da planta foi seca a 50°C por 3 a 7 dias. De seguida as amostras foram transformadas em pó usando-se um mini triturador. As amostras em pó (18 g) foram submetidas a refluxo

com 36% etanol (aproximadamente 108 mL) numa razão de 1:6 durante 1h a 60°C. O extrato foi filtrado e 60 mL do extrato obtido foi misturado com propilenoglicol (40 mL) e armazenada a 4°C. Foi usado vitamina C (25 µg/mL) como controlo positivo e solvente sem tratamento como controlo negativo. Todos os fibroblastos foram incubados a 5% CO₂ por 48 horas. A quantidade de colagénio foi determinada usando o método da coloração vermelha e leituras de absorvância a 540 nm (Hashim *et al.*, 2011).

Outros estudos *in vitro* demonstraram que o asiaticósido afeta a proliferação dos fibroblastos da derme assim como acelera a epitelização da pele. A eficácia da *Centella asiatica* em feridas está também comprovada em ensaios *in vivo*, tendo demonstrado aumento da síntese de colagénio, aumento da proliferação de fibroblastos, aceleração da re-epitelização e contração da ferida (Bylka *et al.*, 2014).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o extrato metanólico de *Centella asiatica*, contendo 2,4% de asiaticósido, apresenta ótimas propriedades cicatrizantes para o uso nas feridas. A planta usada nos estudos foi colhida em Kampung Pandan, Kuantan Pahang, Malásia. No estudo *in vivo* o extrato foi aplicado topicamente sob a forma de creme aquoso nas concentrações (w/w) de 40%, 10% e 2,5% em ferida circular induzida em coelhos, tendo-se concluído que ocorreu estimulação da síntese de colagénio. O tratamento também demonstrou provocar aceleração da epitelização, porém na concentração de 10% demonstrou períodos lentos de epitelização. Uma epitelização rápida é fundamental para o processo de regeneração da ferida. As feridas tratadas demonstraram também uma percentagem de contração da ferida superior ao grupo controlo. As observações feitas ao 10º dia de estudo estão descritas na tabela 3 (Azis *et al.*, 2017).

Tabela 3 - Resumo das observações do tecido ao dia 10 do ensaio *in vivo*. Fonte: (Azis *et al.*, 2017).

Summary of tissue observation at day 10.

| Treatment | Keratinisation | Epithelisation | Inflammatory cell infiltration | Fibroblastic proliferation | Neovascularisation/angiogenesis | Fibrinoid necrosis |
|-------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Control (no treatment) | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | - |
| 40% MF | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ | - |
| 10% MF | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ | - |
| 2.5% MF | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Solcoseryl jelly 10% | +++ | +++ | + | ++++ | + | - |
| Control (blank aqueous cream) | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | - |

+, slight; ++, moderate; +++, marked; +++++, extensive; -, absent.

3.3.2 Ensaio Clínico

Foi efetuado um ensaio clínico com 200 diabéticos, tendo como objetivo de inferir acerca da eficácia do extrato de *Centella asiatica* na promoção da cicatrização de feridas crónicas no pé diabético (Bylka *et al.*, 2014). Neste estudo, os doentes foram divididos em dois grupos: grupo A - tratados com 2 cápsulas do extrato liofilizado de *Centella asiatica* (50 mg asiaticósido/cápsula) três vezes por dia e grupo B - tratados com placebo. As cápsulas de *Centella asiatica* foram preparadas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Khonkaen.

Não foram aceites no estudo doentes com o sistema imunitário debilitado, doentes com idade inferior a 18 anos ou superior a 80, com albumina sérica inferior a 3,0 gm/dL, com doença arterial periférica descontrolada e feridas infetadas não controladas. Apenas 172 doentes terminaram o estudo (86 do grupo A e do grupo B). As características das feridas foram avaliadas ao dia 7,14 e 21 (Paocharoen, 2010). Os resultados demonstraram que a contração da ferida foi superior ao grupo que foi tratado com placebo e que o extrato de *Centella* preveniu a formação de cicatrizes (Bylka et al., 2014). A rápida contração da ferida em comparação com o grupo placebo deveu-se à estimulação da síntese de colagénio I, aumento da remodelação da matriz de colagénio e estimulação da síntese de glicosaminoglicanos. Não ocorreu efeitos secundários ou complicações relatados neste estudo (Paocharoen, 2010).

3.4. Aloe vera

O *Aloe vera* Mill., da família *Asphodelaceae*, é utilizado no tratamento de feridas desde 1500 A.C. (Hekmatpou, 2017). As folhas são longas e em serrilha e apresentam elevada capacidade de retenção de água. Esta característica faz com que a planta consiga crescer bem em regiões quentes e áridas e tenha uma enorme capacidade de sobrevivência. As folhas são constituídas por três camadas: a exterior - casca, a intermédia - látex e a interior - gel. A camada exterior confere proteção à matriz do gel e intervém na síntese de hidratos de carbono e proteínas; o látex contém antraquinonas e seus derivados, seiva amarela amarga e glicosídeos; o gel contém 99% de água e em matéria seca contém 55% de polissacáridos, 17 % açúcares, 16% minerais, 7% proteínas, 4% lípidos e 1% de compostos fenólicos e vitaminas (A, C, E, B₁, B₂, B₁₂, niacina, colina e ácido fólico) (Maan et al., 2018).

A mucilagem ou gel presente nas folhas é a parte ativa da planta e vários estudos demonstram que acelera o processo de cicatrização das feridas e estimula o sistema imunológico (Munoz et al., 2015). O gel possui sobretudo propriedades hidratantes, anti-inflamatórias e cicatrizantes, sendo utilizado externamente em feridas, queimaduras, eczemas, ictiose e psoríase. É um suco viscoso do parênquima mucilaginoso, obtido após a eliminação dos compostos mais externos, ricos em compostos antraquinónicos (Cabral et al., 2014).

A planta possui um elevado teor em água (99-99,5%) e os restantes 0,5-1% são minerais, vitaminas, ácidos orgânicos, enzimas, compostos fenólicos (Maan et al., 2018) e principalmente polissacáridos (pectinas, celulose, hemicelulose e um galactoglucomanano acetilado - acemanano). A composição química da planta depende da distribuição geográfica, da qualidade do solo, disponibilidade de água, radiação solar e temperatura (Munoz et al.,

2015). O *Aloe vera* é efetivo em inibir reações inflamatórias pela inibição da interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), redução da adesão de leucócitos, aumento dos níveis de interleucina 10 (IL-10) e diminuição dos níveis de TNF- α (Hekmatpou, 2017).

As propriedades regenerativas do *Aloe vera* têm sido associadas aos polissacáridos presentes no parênquima mucilaginoso (Radha e Laxmipriya, 2015), principalmente ao acemanano, considerado o principal composto bioativo do gel (Munoz *et al.*, 2015). Este afeta o fator de crescimento dos fibroblastos, estimulando a atividade e a proliferação destas células e, conseqüentemente, aumentando a síntese de colagénio tipo I no local da ferida, acelerando o processo de cicatrização. Para além de ter a capacidade de alterar a composição do colagénio e aumentar o *cross-linking* do mesmo (Hashemi *et al.*, 2015) induz a produção do fator de crescimento dos queratinócitos (KGF) e o fator de crescimento endotelial (Panahi *et al.*, 2015). Os polissacáridos presentes no gel estimulam a fagocitose de bactérias pelos macrófagos apresentando por isso ação antibacteriana (Radha e Laxmipriya, 2015). No entanto, a atividade terapêutica do gel deve-se a uma ação sinérgica dos seus constituintes. O aumento da contração da ferida e síntese de colagénio induzido pelo gel de *Aloe vera* têm sido também associados a um monossacárido, a manose-6-fosfato (Radha e Laxmipriya, 2015). O ferro, o magnésio, o crómio, o sódio, o cálcio e zinco e os aminácidos presentes no gel são essenciais ao processo de cicatrização de feridas (Maan *et al.*, 2018). No gel estão também presentes metabolitos secundários, tais como, aloesina, aloína e aloemodina (produto oxidativo da aloína) (Radha e Laxmipriya, 2015). Um estudo recente demonstrou *in vivo* e *in vitro* que a aloesina tem um papel importante na cicatrização das feridas devido ao seu envolvimento na migração de queratinócitos, formação de tecido de granulação, angiogénese e libertação de citocinas. Para além de acelerar o fecho da ferida promoveu a formação de neoepitélio em amostras de pele de ratos. O grupo tratado com aloesina obteve maior quantidade de colagénio e com maior organização celular. As elevadas taxas de regeneração da epiderme e derme provocadas pela aloesina no estudo sugerem um impacto positivo na fase de proliferação e remodelação das feridas (Wahedi *et al.*, 2017). Além disso, foi demonstrado que o gel *Aloe vera* contém lupeol e bradioquinase que possuem propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, respetivamente (Hashemi *et al.*, 2015).

Foi demonstrado que a aplicação tópica de gel de *Aloe vera* em feridas de ratos diabéticos acelera o processo de cicatrização, diminui o tempo de epitelização e induz a síntese de colagénio (Panahi *et al.*, 2015). Existem ainda bastantes ensaios clínicos efetuados em humanos que demonstram a sua eficácia.

É importante ter em consideração que o principal composto bioativo do *Aloe vera*, o acemanano é instável e pode ser facilmente degradado por temperaturas elevadas, variações de pH, contaminação bacteriana ou enzimática. Num estudo recente concluiu-se que os diferentes processos de secagem a que o gel pode estar sujeito diminuem o seu conteúdo em acemanano em 40%, Pelo que é mais eficaz o uso do gel extraído diretamente da folha (Minjares-Fuentes *et al.*, 2017).

3.4.1 Ensaios Clínicos

Num ensaio clínico que envolveu 90 mulheres após cesariana, foi aplicada gaze com gel de *Aloe vera* na ferida cirúrgica no grupo de tratamento (n=45) e apenas gaze no grupo de controlo (n=45). Após 24 horas o grupo de tratamento apresentou melhorias bastante significativas na cicatrização da ferida em comparação com o grupo de controlo (p=0,03). Ao 8º dia não houve diferenças significativas (Hekmatpou, 2017), o que pode dever-se ao facto de não ter havido aplicação do gel após as primeiras 24 horas. O gel utilizado no ensaio foi extraído diretamente da folha do *Aloe vera* antes da aplicação. Foi utilizada a escala REEDA (*redness, edema, ecchymosis, discharge, approximation*) para avaliar o estado de cicatrização da ferida (Molazem *et al.*, 2014).

O gel de *Aloe vera* também demonstrou eficácia em feridas crónicas num ensaio clínico que envolveu 60 doentes (30 no grupo de tratamento e 30 no grupo controlo). No grupo de tratamento foi aplicado o gel duas vezes por dia em combinação com o tratamento convencional e no grupo controlo apenas foi aplicado o tratamento convencional. Após 3 meses a cicatrização das feridas ocorreu em 28 dos doentes do grupo de tratamento e em 14 do grupo controlo. O tempo médio de cicatrização total foi de $31,25 \pm 11,2$ dias no grupo de tratamento e $67,4 \pm 8,9$ dias no grupo controlo (Hekmatpou, 2017). Em um outro ensaio clínico foi utilizado um creme (emulsão óleo/água) com dois componentes naturais (gel de *Aloe vera* e azeite de *Olea europaea*) em feridas crónicas (41 úlceras de pressão, 13 úlceras diabéticas, 8 úlceras provocadas por desordens venosas). Este azeite é obtido por prensagem a frio dos frutos da *Olea europaea* possui propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes (Panahi *et al.*, 2015). No grupo controlo (n=30) foi aplicada fenitoína em creme e no grupo de tratamento (n=30) o creme de *Aloe vera* e Azeite durante 30 dias. A evolução da cicatrização das feridas foi avaliada usada a escala de Bence Jones e na avaliação da dor foi usada a escala de VAG - escala análoga visual (Hekmatpou, 2017). Ambos os grupos obtiveram melhorias na cicatrização de feridas, no entanto, o grupo de tratamento obteve melhores resultados. A aplicação do creme de *Aloe vera* e Azeite obteve melhores resultados na diminuição do tamanho da ferida (p<0.01 vs p=0,03), tipo de exsudato

($p < 0.001$ vs $p = 0,04$), quantidade de exsudato ($p < 0.001$ vs $p = 0,028$) e na coloração da área à volta da ferida ($p < 0.001$ vs $p = 0,179$) comparativamente com a aplicação de fenitoína. O creme de *Aloe vera* e Azeite foi também mais efetivo no alívio da dor (Panahi et al., 2015).

Existem ainda ensaios clínicos que comprovam a eficácia e a efetividade do gel de *Aloe vera* no alívio da dor e no tratamento das fissuras em mamilos de mulheres a amamentar. Num deles foi aplicado gel de *Aloe vera* três vezes por semana no grupo de tratamento e pomada de lanolina no grupo de controlo durante uma semana. O gel de *Aloe vera* demonstrou ser mais efetivo (Hekmatpou, 2017). A aplicação de gel de *Aloe vera* também reduziu o tempo de cicatrização em feridas causadas por queimaduras (Panahi et al., 2015).

3.5 *Curcuma longa*

A *Curcuma longa* L. pertence à família *Zingiberacea* (Mohanty e Sahoo, 2017) e o seu rizoma tem sido usado durante séculos na medicina tradicional chinesa e indiana. A curcumina é um dos três curcuminoides presentes na *Curcuma longa* e é o seu principal composto bioativo. Na Índia, é muito comum o uso de uma mistura de curcumina com lima para o tratamento de feridas (Akbik et al., 2014).

Um dos fatores que provoca o atraso da cicatrização das feridas é o stress oxidativo. A curcumina possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. De facto, estudos *in vivo* demonstraram que a curcumina melhora a regeneração da derme ao reduzir as espécies reativas de oxigénio (ROS) e a peroxidação de lípidos no local da ferida (Mohanty e Sahoo, 2017). Vários estudos demonstraram que a aplicação de curcumina na ferida aumenta a regeneração da epiderme, a proliferação dos fibroblastos e a densidade vascular (Akbik et al., 2014).

A curcumina acelera a cicatrização das feridas ao atuar na fase inflamatória, proliferativa e de remodelação. A sua ação anti-inflamatória deve-se ao facto de diminuir a expressão de várias citocinas inflamatórias, tais como, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e diminuir a expressão do fator de transcrição da proteína I e do fator nuclear kappa B (NFkB). O NFkB é responsável pela regulação de vários genes pro-inflamatórios. Na fase proliferativa a curcumina provoca o aumento da migração de miofibroblastos, fibroblastos e macrófagos para a ferida, aumento da velocidade da re-epitelização, aumento da formação de tecido de granulação e o aumento da quantidade de colagénio tipo III relativamente ao tipo I. Na fase de remodelação aumenta a biossíntese da matriz extracelular e TGF- β na ferida, facilitando assim a contração da ferida (Mohanty e Sahoo, 2017). A curcumina atua como um agente proangiogenico ao regular os níveis de TGF- β (Thangapazham et al., 2013). Vários estudos

demonstraram a capacidade da curcumina em aumentar a contração de feridas e acelerar o processo de cicatrização de feridas (Akbik *et al.*, 2014).

A curcumina numa dose elevada (>25 μM) demonstrou *in vitro* potencial para modular a formação de cicatrizes patológicas ao provocar apoptose dos fibroblastos. A curcumina atua, assim, como um fator indutor de apoptose ao induzir a atividade da heme-oxigenase e das suas moléculas efectoras (Thangapazham *et al.*, 2013).

A curcumina é utilizada no tratamento de vários tipos de feridas, possuindo um grande potencial terapêutico. No entanto, a sua biodisponibilidade depende da concentração e da sua via de administração. A curcumina tem baixa biodisponibilidade quando administrada oralmente e é metabolizada rapidamente (Cheppudira *et al.*, 2013). A curcumina é um composto hidrofóbico pelo que possui pouca solubilidade em meio aquoso. Para melhorar a solubilidade da curcumina e protegê-la da inativação por hidrólise o uso de sistemas de libertação mais eficientes, como nanopartículas e lipossomas, tem sido indicado. Existem já bastantes formulações tópicas de curcumina, onde os polímeros estão dispostos em diferentes formas como filmes, fibras, emulsões, hidrogeis ou em nanoformulações, que estão a ser estudadas *in vivo*. Na Tabela 4 estão descritos dois exemplos de formulações tópicas contendo curcumina utilizando sistemas de libertação avançados (Mohanty e Sahoo, 2017). A curcumina em nanoformulações demonstrou um aumento da biodisponibilidade do seu tempo de semi-vida (Akbik *et al.*, 2014).

Tabela 4 - Exemplos de formulações tópicas contendo curcumina utilizando sistemas de libertação avançados. Adaptado de Mohanty e Sahoo, (2017).

| Formulações tópicas | Composição | Observações dos estudos <i>In vivo</i> |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nanopartículas de curcumina | Curcumina, quitosano, ortossilicato de tetrametil, polietileno glicol 400 | Libertação sustentada de curcumina. Aumento significativo de tecido de granulação, deposição de colagénio, re-epitelização e regeneração de tecido. |
| Gel de Nanoemulsão | Curcumina, Labrafac PG, triacetina, Tween® 80, PEG 400, quitosano | Aumento significativo da permeação da pele em relação à formulação de controlo. Restauração significativa da integridade da pele no processo de cicatrização. |

3.5.1 Estudos em Animais

Durgaprasad *et al.* (2011), estudaram a eficácia da preparação tópica de curcumina em ratos Wistar com feridas provocadas por queimaduras. Os ratos foram divididos em 4 grupos (n=6 por grupo): grupo controlo (vaselina), padrão (creme de sulfadiazina de prata) e dois grupos de estudo (um usou preparação de curcumina a 20% e o outro preparação de curcumina a 20% com dexametasona). As preparações tópicas foram administradas duas

vezes por dia durante 21 dias. O grupo que foi tratado com a preparação de curcumina a 20% atingiu a maior percentagem de contração da ferida (90.11 ± 4.83), seguida pelo grupo padrão (86.33 ± 3.91). O período médio de epitelização foi mais curto no grupo padrão (11.83 ± 0.307 dias) e no grupo tratado com curcumina a 20% (14.33 ± 0.21 dias). Neste estudo demonstrou-se que a preparação tópica de curcumina a 20% é eficaz no tratamento deste tipo de feridas apresentando eficácia superior ao grupo de controlo e eficácia equiparada ao grupo padrão. A associação de curcumina com dexametasona não é vantajosa (Durgaprasad *et al.*, 2011). Noutro estudo utilizando ratos foi demonstrado que a quantidade de colagénio foi maior no grupo tratado com penso esponja de alginato e quitosano com curcumina do que no grupo controlo em que foi utilizado uma gaze simples (Akbik *et al.*, 2014).

4. Produtos à base de plantas e seus derivados comercializados para feridas em Portugal

Mel

O crescente interesse no mel para fins medicinais faz com que existam muitos produtos comercializados em Portugal para o tratamento de feridas, estando descritos alguns exemplos na tabela 5. A escolha destes produtos depende das características das feridas, por exemplo, L-Mesitran® Soft é utilizado em caso de feridas mais simples devido ao seu teor em mel de 40% (Saikaly e Khachemoune, 2017).

Tabela 5 - Exemplos de produtos comercializados em Portugal com mel para feridas. Adaptado de: (Saikaly e Khachemoune, 2017) e (Queenlabs, 2013).

| Produto | Descrição |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L-Mesitran® Soft | Contém 40% de mel de grau médico, lanolina hipoalérgica, propilenoglicol, PEG 400, vitamina C e E. |
| L-Mesitran® Tulle | Penso primário não aderente de polietileno impregnado com L-Mesitran® Soft. Deve ser utilizado um penso secundário. Para feridas com exsudato ligeiro a moderado. ^a |
| ActivonTube® | Tubo com 100% mel de Manuka estéril, pode ser aplicado diretamente na ferida ou num penso primário. Uma vez aberta a embalagem esta tem validade de 4 dias. |
| ActivonTulle® | Penso primário de malha de viscose, esterilizado, não aderente, impregnado com mel de Manuka Activon®. Para feridas com exsudato ligeiro a moderado. ^a |
| Algivon® | Penso esterilizado de Alginato impregnado com mel de Manuka a 100% (Activon®). É indicado para feridas com elevado exsudato. |
| Actilite® | Penso impregnado com mel de Manuka (99%) e óleo de Manuka (1%). Ideal para feridas em risco de reinfeção. Para feridas com exsudato ligeiro a moderado. ^a |

a - Dependendo do nível de exsudato o penso pode ser trocado diariamente ou permanecer na ferida durante 7 dias.

Rosa rubiginosa

A rosa mosqueta comercializa-se isoladamente (Repavar® óleo) ou em associação com outros compostos, tais como, triterpenos de *Centella asiatica* e acetato de vitamina E (Cicapost ISDIN®). Existem mais formulações com óleo puro de rosa mosqueta, no entanto, salienta-se o Repavar® por este já ter sido utilizado em estudos clínicos. Na tabela 6 estão descritos exemplos de produtos comercializados em Portugal contendo Rosa Mosqueta.

Tabela 6 - Exemplos de produtos comercializados em Portugal contendo Rosa Mosqueta. (ISDIN, 2018), (Repavar, 2018), (Valéron-Almazán et al., 2015).

| Produto | Descrição |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cicapost ISDIN® | Creme indicado para o cuidado dermatológico pós-cicatrizal. Contém óleo de rosa mosqueta e acetato de Vitamina E, triterpenos de <i>centella asiatica</i> e glicerina, dexpantenol, niacinamida e dextrano sulfato de sódio. Pode ser aplicado até 3 vezes por dia. |
| Repavar® óleo | Óleo puro de <i>Rosa Rubiginosa</i> . Eficácia comprovada na melhoria do aspeto de cicatrizes. Indicado em queimaduras, rugas e manchas da pele. Aplicar de manhã e à noite. Conservar no frigorífico. |

Centella asiatica

A *Centella asiatica* está indicada tanto para aplicação tópica como para administração oral. Na tabela 7 estão descritos alguns exemplos de produtos comercializados em Portugal.

Tabela 7 - Exemplos de produtos comercializados em Portugal contendo *Centella asiatica* (Infarmed, 2007),(Infarmed, 2009).

| Produto | Descrição |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Madecassol® Cápsulas | Contém 30 mg de extratos triterpénicos de <i>Centella asiatica</i> . Está indicado no tratamento da úlcera da perna varicosa. 1 cápsula 2 vezes por dia. |
| Madecassol® 1% pomada | Cada grama de pomada contém 10 mg de extratos triterpénicos de <i>Centella asiatica</i> . É adjuvante da cicatrização nas lesões cutâneas. Aplica-se 1 a 2 vezes por dia, nas zonas afetadas. |

Aloe vera

Existem bastantes formulações de gel de Aloe vera, como por exemplo, pensos rápidos contendo *Aloe vera* (Salvelox®), Aloe vera Biogel® e Acofarderm® Body Gel Aloé Vera 100% concentrado (Farmácias Portuguesas, 2018). No entanto, há que salientar que o efeito terapêutico é superior se for aplicado o gel extraído diretamente da folha (Minjares-Fuentes et al., 2017).

5. Conclusão

O recurso à fitoterapia no tratamento de feridas demonstrou uma elevada eficácia e efetividade como adjuvante e como alternativa à medicina convencional. Sendo o processo de cicatrização um processo complexo e dinâmico, dependente de várias etiologias, será de esperar que o tratamento de uma ferida dependa das suas características morfológicas (profundidade, extensão, abertura, presença de exsudato) e microbiológicas. Pelo que, a aplicação da fitoterapia neste campo terá de ser adaptável a cada tipo de ferida. O mel é polivalente no tratamento de feridas devido à sua indicação tanto para as feridas simples como para feridas crónicas e infetadas. O *Aloe vera* e a *Centella asiatica* têm resultados promissores no tratamento de feridas crónicas. O óleo de *Rosa rubiginosa*, apesar de não ter indicação para este tipo de feridas, é eficaz na aceleração da regeneração da pele e tem eficácia comprovada na prevenção da formação de cicatrizes em feridas pós-cirúrgicas e feridas não infetadas. A curcumina presente na *Curcuma longa* acelera a regeneração da derme e atua na fase inflamatória, proliferativa e de remodelação da ferida. A aplicação tópica de curcumina na ferida apresenta bons resultados *in vivo* mas é necessário realizar estudos clínicos em humanos.

Na sociedade atual, a resistência a antibióticos é um problema real e emergente, comprometendo a cicatrização das feridas infetadas. Assim, a aplicação da fitoterapia pode apresentar vantagens significativas para os doentes. Por exemplo, está comprovado que o mel tem capacidade para eliminar biofilmes de vários tipos de bactérias, incluindo de MRSA e a sua aplicação em sinergia com antibióticos pode diminuir a resistência das bactérias.

A fitoterapia representa um enorme potencial para o tratamento de feridas e a sua aplicação pode diminuir a necessidade de terapêuticas mais agressivas. Para isso é imprescindível o uso de produtos com qualidade, eficácia e segurança comprovados, bem como um adequado aconselhamento farmacêutico.

6. Referências Bibliográficas

Acofarderm Body Gel Aloé Vera - **Acofarderm® Body Gel Aloé Vera 100% Concentrado** [acedido a 18 jun. de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/597912/s/acofarderm-body-gel-aloe-vera-100-concentrado/>

AHMED, S., OTHMAN, N.H. - **Review of the Medicinal Effects of Tualang Honey and Comparison with Manuka Honey**. Malaysian Journal of Medical Sciences, 20:3 (2013) 6–13.

AKBIK, D, GHADIRI, M, CHRZANOWSKI, W, ROHANIZADEH, R. - **Curcumin as a wound healing agent**. Life Sciences. 116:1 (2014) 1–7.

ALAM, F, ISLAM, M, GAN, S, KHALIL, M - **Honey: A potential therapeutic agent for managing diabetic wounds**. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 169130 (2014) 1–16.

ALOE VERA BIOGEL - **Aloe Vera Biogel®** [acedido a 18 jun. de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/445591/s/aloe-vera-biogel/>

ALVAREZ-SUAREZ, J., GASPARRINI, M., FORBES-HERNÁNDEZ, T., MAZZONI, L., GIAMPIERI, F. - **The Composition and Biological Activity of Honey: A Focus on Manuka Honey**. Foods. 3:3 (2014) 420–432.

AZIS, H. A., TAHER, M, AHMED, A. S, SULAIMAN, W. M.A.W, SUSANTI, D, CHOWDHURY, S. R, ZAKARIA, Z. A. - **In vitro and In vivo wound healing studies of methanolic fraction of Centella asiatica extract**. South African Journal of Botany. 108 (2017) 163–174.

BALTZIS, D., ELEFTHERIADOU, I., VEVES, A. - **Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights**. Advances in Therapy. 31:8 (2014) 817–836.

BESSA L., FAZII P., DI GIULIO M., CELLINI L. – **Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection**. Internacional Wound Journal 12:1 (2015) 47–52.

- BOWLER PG. – **Antibiotic resistance and biofilm tolerance: a combined threat in the treatment of chronic infections.** *Journal of wound care* 27:5 (2018) 273–277.
- BYLKA, W, ZNADJDEK-AWIZEN, P, STUDZINSKA-SROKA, E, BRZEZINSKA, M. - **Centella asiatica in cosmetology.** *Postepy Dermatologii i Alergologii.* 30:1 (2013) 46–49.
- BYLKA, W, ZNAJDEK-AWIZEN, P, STUDZIŃSKA-SROKA, E, DAŃCZAK-PAZDROWSKA, A., BRZEZIŃSKA, M - **Centella asiatica in dermatology: An overview.** *Phytotherapy Research.* 28:8 (2014) 1117–1124.
- CABRAL, C., PITA, J., SALGUEIRO, L. - **“Plantas medicinais: entre o passado e o presente: a coleção de fármacos vegetais da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (séculos xix-xx)”** 2º Edição, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. ISBN 978-989-26-0874-7.
- CAÑELLAS, M., ESPADA, N., OGALLA, J. - **Estudio del aceite de rosa mosqueta en cicatrices postquirúrgicas.** *El Peu.* 28:1 (2008) 9–13.
- CASANOVAS, R., ORFILA, A. - **Evidencias para el empleo del aceite de rosa mosqueta en heridas y cicatrices cutáneas.** *Revista de Fitoterapia* 17:2 (2017) 133–143.
- CAVALCANTE, L., PESSOA, T., JÚNIOR, R., YASOJIMA, E., SOARES, R., BRITO, M., GOUVEIA, E. GALVÃO, L., RAMOS, S., CARNEIRO, A., SERRUYA, Y., MORAES, M. - **Healing Incisional Surgical Wounds Using Rose Hip Oil in Rats.** *Internacional Medical.* *Internacional Archives of Medicine* 10:39 (2017) 1–6.
- CHEPPUDIRA, B., FOWLER, M., MCGHEE, L., GREER, A., MARES, A., PETZ, L., DEVORE, D., LOYD, D., CLIFFORD, J. - **Curcumin: a novel therapeutic for burn pain and wound healing.** *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 22:10 (2013) 1295–1303.
- CUNHA, A.P, PARANHOS A., CAVALEIRO C., GOMES, E., SALGUEIRO, L., CAMPOS, M.G, GONÇALVES, M.J, BATISTA, M.T, ROQUE, O.R, VALENTÃO, P., BRANQUINHO, P, SEABRA, R. – **“Farmacognosia e Fitoquímica”** 3º edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **2010.** ISBN 978-972-31-1142-2.
- DURGAPRASAD, S., REETESH, R., HAREESH, K., RAJPUT, R. - **Effect of a topical curcumin preparation (BIOCURCUMAX) on burn wound healing in rats.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* 8:8 (2011) 1–3.

EURIDES, D, DA SILVA, L., DALECK, C., FREITAS, P., ALVES, L - **Efecto del extracto de óleo de rosa mosqueda (*Rosa aff. Rubiginosa*) en la cicatrización de heridas cutánea.** Revista Eletronica de Veterinaria. 12:1 (2011) 1–10.

European Pharmacopoeia - 7th. ed. Council of Europe: Strasburg

GANTWERKER, E., HOM, D. - **Skin : Histology and Pysiology of Wound Healing.** Facial Plastic Surgery Clinics of NA. 19:3 (2011) 441–453.

GUO, S., DIPIETRO, L. - **Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing.** Journal of Dental Research. 89:3 (2010) 219–229.

HASHEMI, S., MADANI, S., ABEDIANKENARI, S. - **The review on properties of aloe vera in healing of cutaneous wounds.** BioMed Research International. 714216 (2015) 1–6.

HASHIM, P, SIDEK, H., HELAN, M., SABERY, A., PALANISAMY, U., ILHAM, M.- **Triterpene composition and bioactivities of centella asiatica.** Molecules. 16:2 (2011) 1310–1322.

HEKMATPOU, D. - **The Effect of Aloe Vera Clinical Trials on Prevention and Healing of Skin Wound : A Systematic Review.** (2017).

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Madécassol 10 mg/g Pomada.** [acedido a 18 junho de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5276&tipo_doc=rcm>

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Madécassol 30 mg cápsulas** [acedido a 18 junho de 2018]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5273&tipo_doc=rcm>

ISDIN - **Cicapost ISDIN.** [acedido a 18 junho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/cicapost-isdin/cuidado-dermatologico-pos-cicatricial-creme>

JAMES, J., DUBERY, I. - **Pentacyclic triterpenoids from the medicinal herb, Centella asiatica (L.) Urban.** Molecules. 14:10 (2009) 3922–3941.

JARJIS, R., CREWE, B., MATZEN, S. - **Post-bariatric abdominoplasty resulting in wound infection and dehiscence—Conservative treatment with medical grade honey: A case report and review of literature.** International Journal of Surgery Case Reports. 20 (2016) 1–3.

KAMARATOS, A., TZIROGIANNIS, K., IRAKLIANOU, S., PANOUTSOPOULOS, G., KANELLOS, I., MELIDONIS, A.- **Manuka honey-impregnated dressings in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers.** International Wound Journal. 11:3 (2012) 259–263.

KATO, Y., Umeda, N., Maeda, A., Matsumoto, D., Kitamoto, N., Kikuzaki, H - **Identification of a novel glycoside, leptosin, as a chemical marker of manuka honey.** Journal of Agricultural and Food Chemistry. 60:13 (2012) 3418–3423.

LU, J., TURNBULL, L., BURKE, C., LIU, M., CARTER, D., SCHLOTHAUER, R., WHICHURCH, C., Harry, E - **Manuka-type honeys can eradicate biofilms produced by Staphylococcus aureus strains with different biofilm-forming abilities.** PeerJ. 2:e326 (2014).

MAAN, A., NAZIR, A., KHAN, M., AHMAD, T., ZIA, R., MURID, M., ABRAR, M - **The therapeutic properties and applications of Aloe vera: A review.** Journal of Herbal Medicine. February (2018) 1–10.

Maver, T., Maver, U., Kleinschek, K., Smrke, D., Kreft, S. - **A review of herbal medicines in wound healing.** International Journal of Dermatology. 54:7 (2015) 740–751.

MINJARES-FUENTES, R., RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, V.,GONZÁLEZ-LAREDO, R., EIM, V., GONZÁLEZ-CENTENO, M., FEMENIA, A- **Effect of different drying procedures on the bioactive polysaccharide acemannan from Aloe vera (Aloe barbadensis Miller).** Carbohydrate Polymers. 168 (2017) 327–336.

MOHANTY, C., SAHOO, S. - **Curcumin and its topical formulations for wound healing applications.** Drug Discovery Today. 22:10 (2017) 1582–1592.

MOLAZEM, Z., MOHSENI, F.,YOUNESI, M.,KESHAVARZI, S. - **Aloe Vera Gel and Cesarean Wound Healing, A Randomized Controlled Clinical Trial.** Global Journal of Health Science. 7:1 (2014) 203–209.

MUNOZ, OM; LEAL, X; QUITRAL, V; CARDEMIL, L. - **Extraction, Characterization and Properties of the Gel of Aloe Vera (Aloe barbadensis Miller) Cultivated in Chile.** Medicinal & Aromatic Plants. 4:3 (2015).

ORYAN, A., ALEMZADEH, E., MOSHIRI, A. - **Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 98 (2018) 469–483.

PANAHI, Y., IZADI, M., SAYYADI, N., REZAEI, R., BEIRAGHDAR, F., ZAMANI, A., SAHEBKAR, APANAHI, Y. - **Comparative trial of trial of Aloe vera/ olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds.** Journal of Wound Care. 24:1 (2015) 459–465.

PAOCHAROEN, V. - **The efficacy and side effects of oral Centella asiatica extract for wound healing promotion in diabetic wound patients.** Journal of the Medical Association of Thailand. 93:SUPPL 7 (2010) 166–170.

PAZYAR, N., YAGHOUBI, R., RAFIEE, E., MEHRABIAN, A., FEILY, A. - **Skin wound healing and phytomedicine: A review.** Skin Pharmacology and Physiology. 27:6 (2014) 303–310.

QUEENLABS - **Pensos Queenlabs** (2013) [accedido a 18 jun. de 2018]. Disponível na Internet: https://www.queenlabs.pt/docs/pdf/materialpenso/pensos_q12013.pdf

RADHA, M., LAXMIPRIYA, N. - **Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review.** Journal of Traditional and Complementary Medicine. 5:1 (2015) 21–26.

REPAVAR - **Repavar® Regeneradora Aceite Puro de Rosa Mosqueta** [accedido a 18 jun. 2018]. Disponível na Internet: <http://repavar.com/es/repavar-regeneradora/aceite-puro-de-rosa-mosqueta>

SAEED, M. - **Therapeutic Efficacy of Conventional Treatment Combined with Manuka Honey in the Treatment of Patients with Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Study.** The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 53 (2013) 1064–1071.

SAIKALY, S., KHACHEMOUNE, A. - **Honey and Wound Healing: An Update.** American Journal of Clinical Dermatology. 18:2 (2017) 237–251.

SALVELOX - **SALVELOX® Aqua Resist Aloé Vera** [accedido a 18 jun. 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/444408/s/salvelox-aqua-resist-aloe-vera/>

TAN, H.,RAHMAN, R., GAN, S., HALIM, A., HASSAN, S., SULAIMAN, S., BS, K. - **The antibacterial properties of Malaysian tualang honey against wound and enteric microorganisms in comparison to manuka honey.** BMC Complementary and Alternative Medicine. 9: 34 (2009) 1–34.

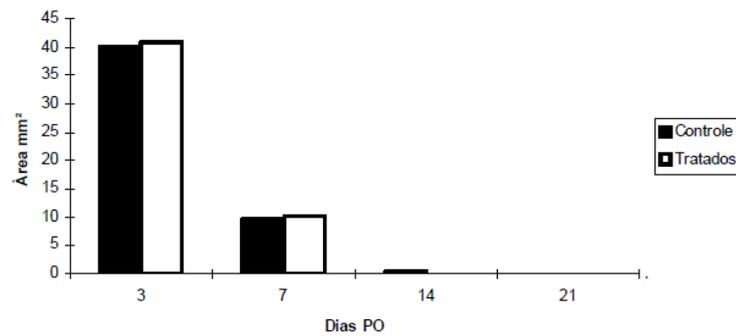
THANGAPAZHAM, R., SHARAD, S., MAHESHWARI, R. - **Skin regenerative potentials of curcumin.** BioFactors. 39:1 (2013) 141–149.

VALÉRON-ALMAZÁN, P; GÓMEZ-DUASO, A; SANTANA-MOLINA, N., GARCÍA- BELLO, MCARRETERO, G. - **Evolution of Post-Surgical Scars Treated with Pure Rosehip Seed Oil.** Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 5:2 (2015) 161–167.

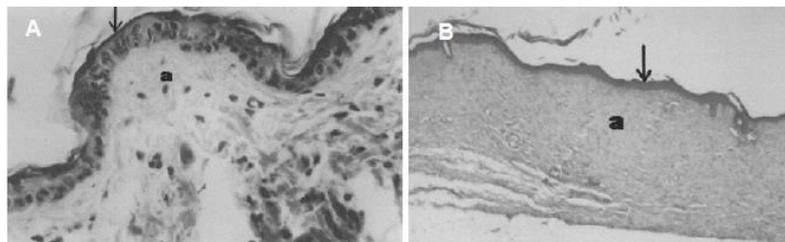
WAHEDI, H., JEONG, M., CHAE, J., DO, S., YOON, H., KIM, S. - **Aloesin from Aloe vera accelerates skin wound healing by modulating MAPK/Rho and Smad signaling pathways *in vitro* and *in vivo*.** Phytomedicine. 28 (2017) 19–26.

ZHANG, X., MA, Z., WANG, Y., SUN, B., GUO, X., PAN, C., CHEN, L- **Angelica Dahurica ethanolic extract improves impaired wound healing by activating angiogenesis in diabetes.** PLoS ONE. 12:5 (2017) 1–18.

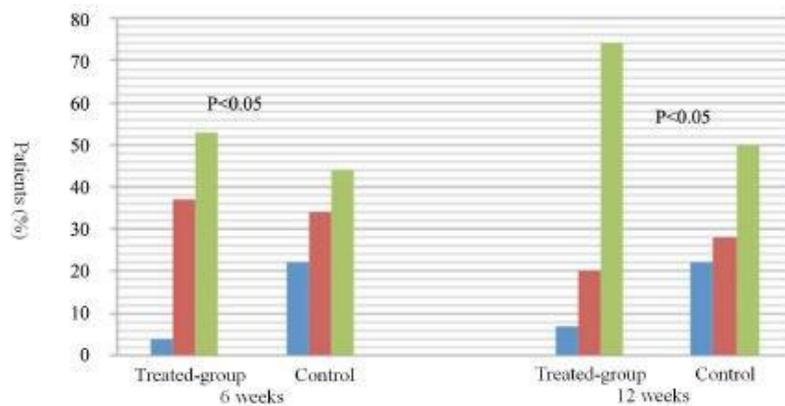
7. ANEXOS



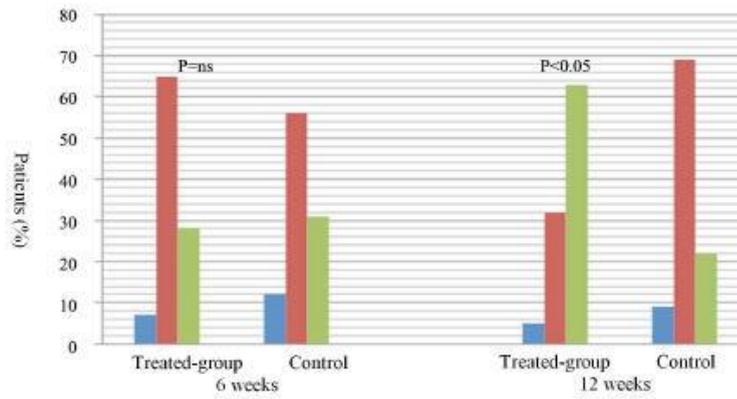
Anexo 1 - Área das feridas dos ratos tratados e não tratados com óleo de rosa mosqueta no 3°, 7°, 14° e 21° dias após a intervenção cirúrgica. Fonte: (Eurides *et al.*, 2011)



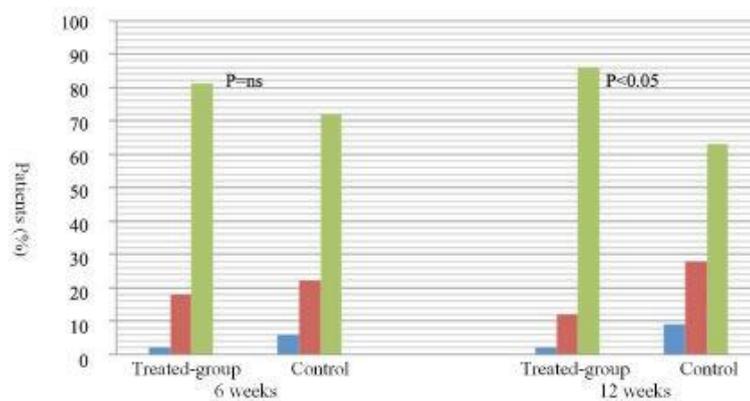
Anexo 2 - Imagens Microscopias do processo de cicatrização no 14° dia após a intervenção cirúrgica dos ratos do grupo de controle (A) falta de tecido conjuntivo (a) e re-epitelização (seta) do grupo tratado (B) com intensa formação de tecido conjuntivo. Fonte: (Eurides *et al.*, 2011)



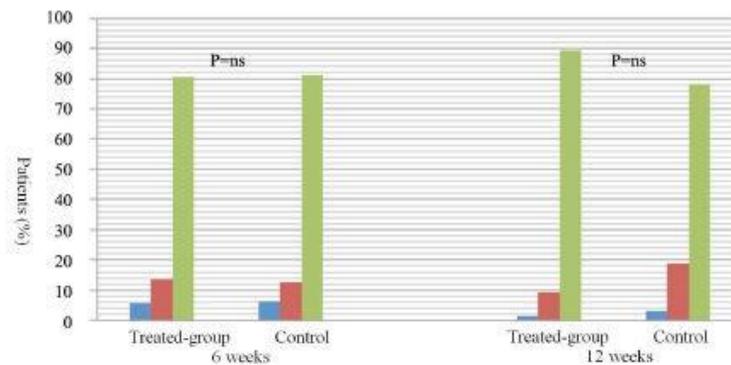
Anexo 3 - Evolução Subjetivo do Eritema na 6° e 12° semana. Barra azul - intenso, Barra vermelha - moderado, Barra verde - sem eritema. Fonte: (Valéron-Almazán *et al.*, 2015)



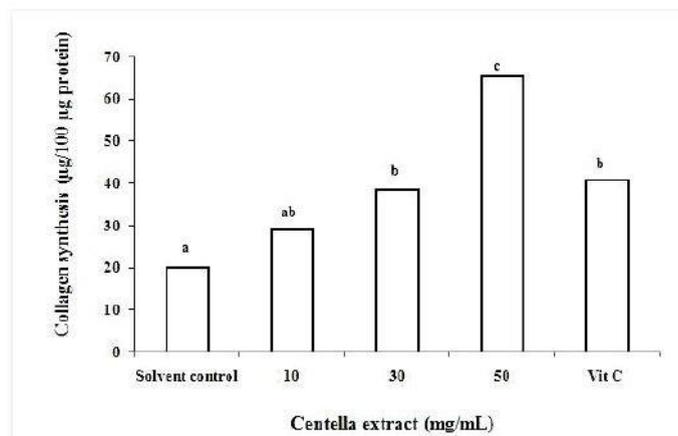
Anexo 4 - Evolução Subjetiva da descoloração na 6^o e 12^o semana - Barra azul - intenso, Barra vermelha - moderado, Barra verde- sem descoloração. Fonte: (Valéron-Almazán *et al.*, 2015)



Anexo 5 - Evolução Subjetiva da atrofia na 6^o e 12^o semana - Barra azul - intenso, Barra vermelha - moderado, Barra verde- sem atrofia. Fonte: (Valéron-Almazán *et al.*, 2015)



Anexo 6-Evolução Subjetiva da hiperatrofia da ferida na 6^o e 12^o semana - Barra azul - intenso, Barra vermelha - moderado, Barra verde- sem hiperatrofia. Fonte: (Valéron-Almazán *et al.*, 2015)



Anexo 7 – Síntese de colagénio ($\mu\text{g}/100 \mu\text{g}$ proteína) nas diferentes concentrações (mg/mL) do extrato etanólico de *Centella asiatica* e dos controlos. (Hashim *et al.*, 2011)