



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Susana Cristina Antunes Torgal

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades do óleo essencial de alfavaca (*Lavandula angustifolia*) em patologias do sistema nervoso central” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Rosa Fonseca e Dra. Maria Teresa Murta e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Susana Cristina Antunes Torgal

*Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Potencialidades do óleo essencial de alfazema (Lavandula angustifolia) em patologias do sistema nervoso central" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Dra. Rosa Fonseca e Dra. Maria Teresa Murta, e da Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro Silva Couto apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.*

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Eu, Susana Cristina Antunes Torgal, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013139531, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Potencialidades do óleo essencial de alfazema (*Lavandula angustifolia*) em patologias do sistema nervoso central” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2018,

  
\_\_\_\_\_

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Lúcia Salgueiro, pela magnífica orientação na monografia, pela máxima disponibilidade, respostas céleres e por todos os preciosos esclarecimentos. À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e respetivo corpo docente e não docente, por todo o trabalho, por todo o conhecimento e pela exigência.

À Dra. Maria Teresa Murta, Dra. Diva Silva e toda a equipa do Departamento da Qualidade do Produto & *Compliance* da Bluepharma Indústria S.A., pela sempre “alegria no trabalho”, pela amizade, pela disponibilidade e conhecimentos adquiridos, obrigada.

À Dra. Rosa Fonseca, Dr. Eduardo Rodrigues e toda a fantástica equipa da Farmácia Quaresma, pelo imenso carinho, companheirismo e aprendizagem, obrigada.

Aos amigos de sempre, pelas conversas e pelos cafés.

Às “meninas de Coimbra”, pelas memórias, pela paciência, pelo apoio e motivação. À Mariana, minha madrinha de curso, pela presença, pela partilha, pela cumplicidade, por tudo. À minha caloiira, pelas conversas. Ao NEF/AAC pelas pessoas e momentos proporcionados.

Ao Cláudio, que me acompanhou não só em Coimbra, mas na vida, pelo exemplo, pelos conselhos, pela determinação, pela imensa paciência e por me incentivar a dar o meu melhor a cada momento, muito obrigada.

À minha família, em especial aos meus pais, por todos os sacrifícios, pelo porto de abrigo, pelo modelo e pelos valores, por tudo, sem vocês isto não seria de todo possível.

## Resumo

A procura por terapêuticas alternativas conhecidas desde há muitos anos, onde se incluem os produtos de origem vegetal, como é o caso da aromaterapia, tem vindo a aumentar nos últimos anos. Alguns dos fatores responsáveis por esse aumento prendem-se com o aumento do conhecimento na área e a existência de menos efeitos secundários.

Assim, cabe ao Farmacêutico, enquanto profissional de saúde, obter conhecimentos que o capacitem de aconselhar a população neste sentido.

Existem vários estudos conduzidos no sentido de averiguar quais os efeitos e os mecanismos de ação dos óleos essenciais.

Este trabalho foca as potencialidades do óleo essencial da *Lavandula angustifolia* Mill. em patologias do Sistema Nervoso Central, tais como a ansiedade, a depressão, a demência a epilepsia e a dor, tendo também em consideração os consequentes benefícios adicionais para a saúde pública.

Concluiu-se, com este trabalho, que o óleo essencial de *Lavandula angustifolia* auxilia no tratamento das patologias mencionadas, suportando o seu uso nos cuidados de saúde.

A aromaterapia revela-se, assim, uma área com enorme potencialidade, sendo vantajosa a sua implementação com o objetivo de proporcionar o melhor bem-estar dos doentes. Para isso, é necessário que se façam mais estudos, nomeadamente, mais ensaios clínicos de modo a garantir de forma inequívoca a sua eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** Analgesia, Ansiedade, Aromaterapia, Convulsões, Demência, Depressão, *Lavandula angustifolia* Mill., Óleos essenciais.

## **Abstract**

Searching for alternative therapies known for a long time, natural products included, such as aromatherapy, has increased in the last few years. The increasing knowledge verified in this field and the fact that it has less adverse effects are some of the reasons for this augment.

Given this, pharmacists as health professionals need to study in order to be capable of properly advise population in this way.

There are many scientific studies conducted to assess not only the effects but also the essential oils' mechanisms of action.

This paper work focuses the potential therapeutic uses of an essential oil, *Lavandula angustifolia* Mill., in the Central Nervous System such as anxiety, depression, dementia, epilepsy and pain, giving also attention to its consequent additional benefits for public health.

Through this paper work, it can be concluded that *Lavandula angustifolia's* essential oil aids in the treatment of previous mentioned health issues, what supports its use in health care providing.

Aromatherapy reveals to be an area of great potential, whose implementation with the objective of reaching the people's general well-being is an advantage. To do so, more studies are required, namely clinical trials, to unequivocally ensure its efficacy and safety.

**Key words:** Analgesia, Anxiety, Aromatherapy, Convulsions, Dementia, Depression, Essential oils, *Lavandula angustifolia* Mill.

## Índice

<b>Abreviaturas</b> .....	8
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Introdução</b> .....	10
<b>2. Farmácia Quaresma</b> .....	11
2.1 Contextualização Breve.....	11
<b>3. Análise SWOT</b> .....	12
3.1 Forças.....	12
3.1.1 Localização e Espaço da Farmácia .....	12
3.1.2 Equipa Técnica .....	13
3.1.3 Público Heterogéneo.....	13
3.1.4 Homeopatia .....	14
3.1.5 Autonomia e Confiança Depositada .....	14
3.1.6 Encomendas.....	15
3.1.7 Conferência do Receituário e respetiva Faturação.....	15
3.1.8 Parceria com Lares e Centros de Dia.....	16
3.1.9 Sifarma 2000® .....	16
3.1.10 Produtos, Serviços e Iniciativas .....	17
3.2 Fraquezas.....	18
3.2.1 Preparação de Medicamentos Manipulados .....	18
3.3 Oportunidades.....	18
3.3.1 Receitas Eletrónicas.....	18
3.3.2 Formações .....	18
3.3.3 Plano Curricular do MICF .....	19
3.4 Ameaças.....	19
3.4.1 Número de Medicamentos Esgotados ou Rateados .....	19
3.4.2 Alteração do Preço e Comparticipação dos Medicamentos .....	20
3.4.3 Receitas Manuais.....	20
4. Casos Práticos.....	21
5. Considerações Finais .....	22
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA</b> .....	<b>23</b>
<b>1. Introdução</b> .....	23
<b>2. Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.</b> .....	24
<b>2.1 Contextualização Breve</b> .....	24
<b>3. Análise SWOT</b> .....	25

3.1 Forças.....	25
3.1.1 Equipa Técnica.....	25
3.1.2 Receção/ Integração/ Atribuição de um tutor .....	26
3.1.3 Elaboração de <i>Product Quality Reviews</i> (PQRs).....	26
3.1.4 Ações de Formação Interna.....	27
3.1.5 Contacto com outros departamentos .....	28
3.2 Fraquezas.....	28
3.2.1 Ações de formação a meio do estágio.....	28
3.3 Oportunidades.....	29
3.3.1 Experiência adquirida em ambiente industrial e certificado de BPF .....	29
3.3.2 Auditorias/ Inspeções externas .....	29
3.3.3 Atividade internacional da empresa .....	29
3.4 Ameaças.....	30
3.4.1 Competências fora do plano curricular do MICE.....	30
<b>4. Considerações Finais .....</b>	<b>30</b>
<b>MONOGRAFIA.....</b>	<b>31</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>31</b>
<b>2. Óleo essencial de <i>Lavandula angustifolia</i>, Mill.....</b>	<b>33</b>
<b>3. Potencialidades do óleo essencial de alfazema (<i>Lavandula angustifolia</i>) em patologias do sistema nervoso central.....</b>	<b>33</b>
3.1 Ansiedade.....	33
3.2 Depressão .....	36
3.3 Demência/ Alzheimer .....	40
3.4 Convulsões/ Epilepsia .....	43
3.5 Analgesia.....	48
<b>4. Potencialidades de outros Óleos Essenciais.....</b>	<b>51</b>
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>52</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>53</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>58</b>

## **Abreviaturas**

AchE – Acetilcolinesterase

AINES – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ANF – Associação Nacional das Farmácias

BLPH – Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CAPA – *Corrective And Preventive Action*

CCF – Centro de Conferência de Faturas

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

COX – Cicloxigenase

CTR – Remoção de tubo do peito

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DZP – Diazepam

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GPX – Glutatioão peroxidase

GSH – Glutatioão

H<sub>3</sub> – Recetor da histamina

HAMA – Escala de classificação da ansiedade de Hamilton

HAMD-17 – Escala de classificação da depressão de Hamil

HDL – *High density lipoprotein*

5-HT – 5-Hidroxitriptamina / serotonina

LA – *Lavandula angustifolia* Mill.

LDL – *Low density lipoprotein*

M<sub>1</sub> – Recetor muscarínico da acetilcolina

MADRS – Escala de classificação da depressão de Montgomery Åsberg

MDA – Malondialdeído

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

3-MP – Ácido 3-mercapto-propiónico

NMDA – N-metil D-Aspartato

OAA/S – Escala de avaliação observacional do estado de alerta/ sedação

OE – Óleo essencial

OMS – Organização Mundial de Saúde

OoS – *Out of Specification*

OoT– *Out of Trend*  
PACU – Unidade de cuidado de pós-anestesia  
PAS – *Pittsburgh Agitation Scale*  
PNSM – Programa Nacional para a Saúde Mental  
PQR – *Product Quality Review*  
PTZ – Pentilenetetrazol  
PVP – Preço de Venda ao Público  
QP&C – Departamento de Qualidade do Produto & *Compliance*  
Sco – Escopolamina  
SD – Desvio padrão  
SERT – Transportador da serotonina  
SGI – Sistemas de Gestão Integrado  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SNP – Sistema Nervoso Periférico  
SNS – Serviço Nacional de Saúde  
SOP – *Standard Operating Procedure*  
SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*  
TCA – Terapêutica Complementar Alternativa  
4TRP – Terpinen-4-ol

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

### I. Introdução

De acordo com a Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia de 20 de novembro de 2013, o título de farmacêutico é adquirido após uma formação de, pelo menos, cinco anos. Destes, no mínimo, quatro são de formação teórica e prática a tempo inteiro e no decurso desta, ou no seu término, devem-se somar seis meses de estágio em farmácia comunitária ou farmácia hospitalar.

Desta forma, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) obedece a esta norma providenciando o referido estágio aos seus estudantes através da Comissão de Estágios da mesma Instituição de Ensino Superior.

O estágio curricular surge com o culminar de quatro anos e meio de estudo e a oportunidade de consolidar e colocar em prática toda a aprendizagem adquirida até então, bem como de apreender conhecimentos e competências adicionais que só num contexto real seriam possíveis de obter. Adicionalmente, permite uma aproximação efetiva ao contexto do mercado de trabalho e fundamentar a escolha de ingresso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tendo em conta a Farmácia Comunitária como apenas uma das suas saídas profissionais.

Obedecendo às Normas Orientadoras da unidade curricular “Estágio” do MICF para o ano letivo 2017/2018, o presente relatório apresentar-se-á sob a forma de análise da dimensão interna (forças e fraquezas) e externa (oportunidades e ameaças), vulgo *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT). Esta análise será fundamentada e relativa à frequência do estágio, adequação do curso às perspetivas profissionais futuras e integração da aprendizagem teórica em contexto simulado na prática profissional. Incluir-se-ão observações que no decorrer do estágio enriqueceram a aprendizagem, nomeadamente através de casos práticos considerados como integrantes dos conhecimentos teóricos e observados na prática da frequência do mesmo.

O estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Quaresma, em Tábua, sob a orientação da Diretora Técnica e Proprietária, Dra. Rosa Maria Pereira da Fonseca.

## 2. Farmácia Quaresma

### 2.1 Contextualização Breve

Tabela I – Contextualização Breve da Farmácia Quaresma.

Localização	Edifício Ibérico nº1, Rua da Indústria, Tábua
Horário de Funcionamento	8:30h – 19:30h (Segunda-feira a sexta-feira)* 8:30h – 13:00h (Sábado)* *Farmácia de turno de regime de disponibilidade de quinze em quinze dias, com a duração de uma semana.
Propriedade	Dr. Eduardo Rodrigues Dra. Rosa Fonseca
Direção Técnica	Dra. Rosa Fonseca
Farmacêuticos	Dra. Adriana Oliveira Dr. Eduardo Rodrigues Dra. Mara Melo Dra. Rosa Fonseca
Técnicos Auxiliares de Farmácia	Inês Neves André Marques
Farmácia associada da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e membro do Grupo Holon.	

### 3. Análise SWOT

Tabela 2 – Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Quaresma.

<b>Dimensão Interna</b>	<b>Forças</b>
	Localização e Espaço da Farmácia Equipa Técnica Público Heterogéneo Homeopatia Autonomia e Confiança Depositada Encomendas Conferência do Receituário e respetiva Faturação Parceria com Lares e Centros de Dia Sifarma 2000® Produtos, Serviços e Iniciativas
	<b>Fraquezas</b>
	Preparação de Medicamentos Manipulados
<b>Dimensão Externa</b>	<b>Oportunidades</b>
	Receitas Eletrónicas Formações Plano Curricular do MICF
	<b>Ameaças</b>
	Número de Medicamentos Esgotados ou Rateados Alteração do Preço e Comparticipação dos Medicamentos Receitas Manuais

#### 3.1 Forças

##### 3.1.1 Localização e Espaço da Farmácia

A Farmácia Quaresma é uma das três farmácias do concelho de Tábua. Encontra-se inserida num contexto de zonas habitacionais e comerciais, sendo a que está mais próxima do Centro de Saúde da mesma região. Até 2009, a Farmácia Quaresma detinha as suas instalações em Mouronho, freguesia do mesmo concelho, e só nesse ano sofreu então transferência para a sua atual localização, atraindo os utentes já fidelizados.

A Farmácia possui divisões de dimensão ampla, contando com uma sala de atendimento ao público, um armazém, um laboratório, duas instalações sanitárias (uma para

o público e outra para a equipa técnica), dois gabinetes de atendimento personalizado, um gabinete da direção técnica e uma zona de recolhimento.

A sala de atendimento ao público corresponde ao maior espaço da farmácia, permitindo a existência de um grande número de lineares, onde os armários murais/expositores laterais estavam organizados de acordo com a finalidade, isto é, Dermofarmácia e Cosmética, Capilares, Puericultura, Suplementos, Dietética, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica, Produtos de Veterinária de venda livre, Ortopedia, Higiene Íntima e Primeiros Socorros. Desta forma, existia um vasto conjunto de produtos expostos, para além das três gôndolas e a montra, que eram mudadas com frequência e de acordo com as campanhas e dinamizações da farmácia.

### 3.1.2 Equipa Técnica

A Farmácia Quaresma era a farmácia à qual habitualmente me dirigia enquanto utente, tendo tido também a oportunidade de realizar um estágio de verão com a duração de um mês na mesma. Por isto, a integração na equipa foi bastante fácil, sabendo *a priori* que esta era dotada de simpatia e boa disposição, sabedoria e experiência, hospitalidade, espírito de equipa e colaboração, e de uma enorme disponibilidade para ensinar e ajudar, fatores que contribuíram para que desde o início sentisse a liberdade para colocar qualquer questão.

Não obstante, houve sempre a demonstração de preocupação e vontade por parte da equipa técnica, em particular da Dra. Rosa Fonseca, em que o meu estágio passasse por todas as tarefas que são exigidas numa farmácia, percebendo o relevo de cada uma, incluindo as de gestão, esclarecendo sempre todas as dúvidas e transmitindo todos os conhecimentos que eram necessários para o seu correto desempenho, realçando também a importância do sigilo profissional e deontologia farmacêutica.

Por esta equipa se primar pelo melhor aconselhamento possível ao utente, só após passar e ter noção de todo o funcionamento por detrás do balcão, observar atendimentos e autonomia suficiente com o sistema informático e localização dos produtos, prestei atendimento, o que considero que foi uma boa organização e gestão de tempo do estágio, constituindo também um ponto fulcral para o seu sucesso.

A localização aliada à excelência da equipa técnica da farmácia contribuem todos os dias para a enorme afluência que se verifica.

### 3.1.3 Público Heterogéneo

O público que procura a Farmácia Quaresma inclui utentes de diferentes faixas etárias, desde crianças a idosos, sendo na sua maioria idosos. Verificaram-se vários níveis sociais, económicos e de literacia. A maior parte dos utentes era já fidelizado à farmácia,

usufruindo dos seus serviços há vários anos, incluindo-se adicionalmente um número considerável de imigrantes. Pontualmente existiam também utentes de passagem.

Por estar inserida num contexto rural, muitos dos utentes procuravam produtos de veterinária para os seus animais de estimação ou de maior porte.

Dado o exposto, sendo o público heterogéneo, também o são as suas necessidades. Mesmo na população mais idosa, contactei tanto com pessoas que tomavam apenas um medicamento, como com as que tomavam mais de cinco. Tudo isto exigiu que tomasse consciência da necessidade de adaptação a cada caso, de um atendimento personalizado, fazendo as perguntas certas e muitas vezes simples, tais como “É a primeira vez que vai tomar?”, “Sabe como tomar?”, “A medicação é para si?”.

Este foi mais um fator que contribuiu para um crescimento tanto a nível pessoal como profissional, melhorando a cada dia competências de comunicação, adaptação e gestão de *stress*, recorrendo à ajuda da equipa técnica no *back office* sempre que não soubesse responder a alguma questão, ou alguma dúvida da minha parte se levantasse, tentando ao máximo prestar o melhor atendimento e de forma responsável, adquirindo assim as ferramentas essenciais.

#### 3.1.4 Homeopatia

A Farmácia Quaresma possui um vasto leque de produtos de homeopatia e muitos dos utentes procuravam-na por isso mesmo, principalmente os estrangeiros. Verifiquei efetivamente a existência de um aumento na procura por alternativas “mais naturais” por parte da população. Este facto contribuiu para conhecer uma realidade que não é de todo abordada durante o plano de estudos do MICF e a qual pode ser já encontrada em muitas farmácias. Em Tábua existe inclusivamente um local para consultas com Naturopata e Mestre de Florais.

#### 3.1.5 Autonomia e Confiança Depositada

A estratégia adotada pela equipa da farmácia era a de me transmitirem toda a informação necessária para o desempenho de funções, nomeadamente através de uma primeira demonstração e de seguida a de me confiarem a autonomia necessária para a sua inteira realização, confiando também que, sempre que uma dúvida surgisse, procuraria um membro da equipa para confirmar a maneira certa de atuar. Este ponto contribuiu em muito para que adquirisse um *learning by doing*, cometendo/evitando possíveis erros e aumentasse em muito a responsabilidade que sentia na execução de cada tarefa.

### 3.1.6 Encomendas

Devido ao movimento considerável da farmácia, existia uma grande rotatividade de *stock*, o que permitiu que contactasse várias vezes com o processo de reposição de *stock*, com os vários tipos de encomenda (no caso dos esgotados e rateados telefonema aos armazenistas ou diretamente ao laboratório por telefonema, *fax* ou *email* de acordo com a política interna de cada um; diária; manual; instantânea; via verde; através de delegado de informação médica), respetiva receção, com os processos de devolução de produtos por vários motivos e ainda com os vários módulos de regularização destes (produtos ou nota de crédito). Tudo isto permitiu memorizar as diferentes localizações dos produtos e respetivo *design* do acondicionamento secundário mais rapidamente, bem como a associação entre o nome comercial e o(s) princípio(s) ativo(s).

Apesar de não serem atividades da exclusiva responsabilidade do farmacêutico, estas sempre me foram apresentadas como fulcrais para o bem-estar e organização de uma farmácia.

### 3.1.7 Conferência do Receituário e respetiva Faturação

Atualmente existem receitas manuais, eletrónicas materializadas e eletrónicas desmaterializadas. Nas duas primeiras é impresso no verso da receita um documento de faturação que identifica a receita com, entre outros, o plano de participação, lote e ordem dentro do lote (de um a trinta). As eletrónicas desmaterializadas são processadas automaticamente pelo sistema e agrupadas no lote 97, um lote de receitas identificadas sem erro, ou no lote 96 caso a receita tenha sido registada com erro. As receitas do Serviço Nacional de Saúde (SNS) são enviadas até ao dia 10 de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas (CCF), na Maia.<sup>1</sup>

Para além destas, existem as receitas dos vários sub-sistemas complementares do SNS, que são adicionados manualmente através do sistema informático, inserindo-se o número do cartão de beneficiário. Estas receitas são depois impressas pelo sistema informático possuindo também os devidos dados para faturação e sendo assinadas pelo utente. No verso desta deve ser aposta cópia do cartão de beneficiário. Estas são fechadas no último dia de cada mês e enviadas conjuntamente com um exemplar da faturação do SNS até ao dia 10 do mês seguinte para a ANF, em Lisboa.

A conferência do receituário passa assim pela organização das receitas por ordem numérica de lote e ordem dentro do lote dentro dos vários organismos. Na frente das receitas eletrónicas materializadas deve-se confirmar a presença da rubrica do médico, enquanto que nas manuais é necessário confirmarem-se a assinatura do médico, vinheta do

médico e do local da prescrição (exceção se for particular), número de beneficiário, organismo de participação e data da prescrição. No verso de ambas devem constar a assinatura do utente, assinatura do Farmacêutico ou Técnico, carimbo da farmácia e data da dispensa, para além da referida impressão do documento de faturação. Devem também ser confirmados que os medicamentos prescritos correspondem aos medicamentos dispensados, que o total de unidades prescritas está dentro do limite definido por lei e que a dispensa foi feita dentro do limite de validade da receita e cumprindo possíveis exceções/portarias.

Desta forma, considero que esta tarefa se mostrou extremamente relevante para a consolidação dos conhecimentos transmitidos na unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica no que toca a esta matéria, memorizando os pontos a ter em atenção principalmente aquando da dispensa de medicamentos através de receita materializada, bem como os erros mais frequentes durante a mesma, para além de permitir conhecer os vários organismos de participação. Tive ainda oportunidade de efetuar regularizações de receituário devolvido.

### 3.1.8 Parceria com Lares e Centros de Dia

A existência de parceria com o Lar e Centro de Dia São José de Tábua da Santa Casa da Misericórdia e com o Centro Social Caeiro da Matta da Paróquia de Midões, nas extensões de Mouronho e Carapinha, permitiram com que, antes de fazer atendimento ao balcão, pudesse proceder à dispensa de medicamentos para estas organizações familiarizando-me não só com os próprios medicamentos, mas principalmente com o Sifarma 2000<sup>®</sup>, explorando-o na vertente do atendimento, sem a pressão de ter o utente à frente.

### 3.1.9 Sifarma 2000<sup>®</sup>

O Sifarma 2000<sup>®</sup> é a ferramenta de gestão e atendimento de 90% das farmácias em Portugal<sup>2</sup>. Com este, para além da realização e receção de encomendas, concretização e regularização de devoluções, experienciei a organização e gestão do receituário, em particular o fecho dos vários lotes para faturação após conferência do receituário, atualização de stocks, criação de listas de validade para recolha de produtos perto de expirar, atualização do Portfólio Holon, rebate e consulta de pontos com o Cartão Saúde, vendas com ou sem receita médica e suspensas. As funcionalidades que se mostraram mais importantes durante o estágio foram de facto as que aumentaram a segurança no atendimento, tais como: o fácil acesso a informação variada acerca do medicamento na Ficha do Produto, em particular as indicações terapêuticas, precauções, contra-indicações,

interações, posologia e doses; obrigar no fim de cada atendimento a validar que os produtos que estávamos a ceder correspondiam com os prescritos através da leitura do respetivo código de barras (pressupondo que no caso das receitas manuais foram inseridos no sistema informático os medicamentos corretos prescritos), impedindo assim a troca de dosagens, formas farmacêuticas, dimensão da embalagem ou laboratórios; a informação do que o utente levou nas várias visitas à farmácia, desde que registadas no nome do utente e mostrar as várias opções dentro do mesmo grupo homogéneo, não permitindo a seleção de um diferente. De facto, revelou-se um *software* intuitivo e extremamente completo, auxiliando na boa gestão, funcionamento e organização de uma farmácia.

### 3.1.10 Produtos, Serviços e Iniciativas

Tal como foi referido, a farmácia dispunha de uma larga área de exposição de produtos, possuindo toda uma panóplia dentro das várias áreas mencionadas, o que permitiu com que contactasse com várias marcas, apreendendo as suas características e diferenças para que soubesse o que melhor aconselhar em cada situação.

No que aos serviços diz respeito, a farmácia providenciava serviço de Dermofarmácia, Nutrição, Podologia, Administração de Injetáveis, Vacinação, Medição de Parâmetros Bioquímicos (ácido úrico, colesterol total e *High density lipoprotein* (HDL), glicémia e triglicéridos), Pressão Arterial e Teste da Cotinina, tendo tido oportunidade de realizar as duas últimas e a medição de glicémia e colesterol total, levando-me a conclusões acerca de estilos de vida, hábitos alimentares e terapêuticos, tentando consciencializar para a importância de um estilo de vida saudável e uma boa adesão à terapêutica.

A farmácia promovia diversas dinâmicas, sendo imensas as realizadas durante o estágio. Por ser o ano em que a farmácia celebrava 25 anos de direção técnica, todos os meses era sorteada uma oferta a um dos utentes que tivesse visitado a farmácia nesse mesmo mês. Em contacto com os delegados de informação médica, negociaram-se promoções para o dia dos namorados, do pai e da mulher, sendo destacadas quer na exposição na farmácia, quer na página de *Facebook*. O dia da árvore não passou em branco, usando-se sacos reciclados. Fruto da campanha das Farmácias Portuguesas onde com 20€ em compras para bebé ou “mamã” era oferecido um vale de 5€ para ser descontado numa próxima compra, concretizou-se uma gôndola de destaque à mesma. A montra espelhou também o carnaval, a páscoa, o dia mundial da água e a primavera.

## **3.2 Fraquezas**

### **3.2.1 Preparação de Medicamentos Manipulados**

Durante o estágio realizei apenas três medicamentos manipulados: 100 g de pomada de Dermovate<sup>®</sup> (2 g) e ácido salicílico (5 g); uma solução alcoólica a 60° de ácido bórico à saturação; 100 ml de xarope de propranolol 5 mg/ml. Este ponto é considerado fraco em concordância com o facto de a procura por este tipo de medicamentos ser cada vez mais escassa, sendo prescrita maioritariamente quando há a necessidade expressa de personalizar e adequar a forma farmacêutica e/ou respetiva dosagem, como acontece de forma recorrente em pediatria.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Receitas Eletrónicas**

Tanto a receita eletrónica materializada como a desmaterializada trouxeram enormes vantagens, principalmente na viragem do foco da receita para o utente, na obrigatoriedade de obedecer às três exceções de prescrição e na redução do número de receitas devolvidas pelo CCF.

A receita eletrónica materializada constituiu o primeiro passo para diminuir o erro na validação da receita e na dispensa de medicamentos, através do Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou código de barras quando aplicável, deixando de ser necessário decifrar a letra do médico. Permitted também a prescrição até um máximo de três vias (receita renovável), importante nos tratamentos crónicos. No entanto, possuem ainda o risco de erro na escolha do plano de comparticipação, caso não se façam acompanhar pelo respetivo guia de tratamento.

A receita eletrónica desmaterializada veio permitir ao utente o levantamento dos vários medicamentos em momentos e farmácias diferentes, adicionando o facto de diminuir em muito o tempo gasto pelo farmacêutico na conferência do receituário, sendo o plano de comparticipação inserido automaticamente, diminuindo em muito a insegurança no atendimento. Constatei realmente que esta é a forma de prescrição maioritária.

### **3.3.2 Formações**

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações na farmácia por parte de delegados de informação médica, nomeadamente da Frezyderm<sup>®</sup>, Jowae<sup>®</sup>, Nestlé Health Science<sup>®</sup>, Pharma Nord (BioActivo<sup>®</sup> Crómio, Q10 Forte e Selénio+Zinco), Zambon (Fluimucil<sup>®</sup>, Monuril<sup>®</sup>, Monurelle Cranberry<sup>®</sup>, Movendo<sup>®</sup>, Spidifen<sup>®</sup>, Spidiplast<sup>®</sup>), Baldacci

(Nitolic<sup>®</sup>), Ben-u-ron<sup>®</sup> (Caff e Direct) e da nova embalagem do Voltaren<sup>®</sup> com aplicador, esta última no sentido de alertar que, principalmente idosos, tinham apresentado dificuldade em perceber como é que se procedia à abertura do recipiente e subsequente aplicação. Através da Dra. Mara Melo, pude também receber formação na área da Homeopatia.

Para além destas, presenciei à formação da Leo Pharma sobre o Enstilar<sup>®</sup> no Hotel Grão Vasco em Viseu, cujo objetivo é que substitua o Daivobet<sup>®</sup> pomada.

Considero que todas as formações foram muito pertinentes, nomeadamente por terem permitido conhecer melhor certos produtos não sujeitos a receita médica e cuja escolha de um em particular para aconselhar cria alguma indecisão por existirem várias marcas no mercado. Desta forma pude conhecer melhor as características destes e fazer um aconselhamento mais fundamentado e confiante.

### 3.3.3 Plano Curricular do MIFC

O plano curricular do MIFC mostra-se muito completo e adequado às várias saídas profissionais que sugere.

Por o estágio ser a oportunidade de colocar a teoria na prática, destaco os conteúdos programáticos da unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica que se apresentaram como relevantes, percebendo-se melhor nesta situação.

Por haver grande procura por produtos de veterinária na farmácia, considerei que teria sido importante a introdução de casos práticos na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário bem como uma partilha maior dos produtos que encontramos depois no mercado, quer sujeitos a receita por parte do médico veterinário, quer de venda livre.

Concordo também com a separação da unidade curricular de Intervenção Farmacêutica nos Auto-Cuidados de Saúde e Fitoterapia, por considerar que limita os conteúdos abordados da segunda, que merecem ser mais explorados no plano curricular, dado o aumento na procura por alternativas “mais naturais”.

## 3.4 Ameaças

### 3.4.1 Número de Medicamentos Esgotados ou Rateados

A existência de um número considerável de medicamentos esgotados ou rateados leva a que, em determinado momento, o profissional que está a prestar atendimento tenha de partilhar com o utente que não tem o medicamento que este precisa em *stock*. Para além de isto implicar que o utente, por não ter adivinhado a situação, terá de percorrer várias farmácias até encontrar o medicamento que poderá precisar para o próprio dia, e caso não o encontre, implicar a interrupção no tratamento, pode também passar muitas vezes a

imagem de má gestão do *stock* por parte da farmácia, isto se o utente não compreender em primeira instância como é que uma farmácia pode ter um produto, enquanto outra não.

Para impedir que isto aconteça, existia todos os dias um enorme esforço por tentar arranjar estes medicamentos junto dos armazenistas ou laboratórios, nem sempre tendo sucesso. Importa referir que esta tarefa roubava tempo aos profissionais que poderia ser despendido noutra tipo de tarefas igualmente urgentes.

#### 3.4.2 Alteração do Preço e Comparticipação dos Medicamentos

Durante o estágio pude verificar a existência de medicamentos que sofreram alterações no Preço de Venda ao Público (PVP) e nas comparticipações por parte do Estado. Como consequência, quando o utente se apercebia que estava a pagar mais do que o habitual, nomeadamente através da verificação que o preço não correspondia ao indicado no guia de tratamento (impresso anteriormente a esta alteração), suscitava quase sempre desconfiança por parte do utente, suspeitando que era a farmácia que estava a cobrar mais dinheiro pelo medicamento (no caso do PVP ter aumentado ou a comparticipação diminuído).

Isto implicou mais uma vez que o profissional que presta o atendimento explique que o preço dos medicamentos sujeitos a receita médica são tabelados pelo Estado e que o aparecimento dos genéricos induz estas alterações, enquanto que apenas todos os restantes estão sujeitos a margens que, dentro de um intervalo, podem mudar de farmácia para farmácia, explicando-se assim uma das dinâmicas no mercado da indústria farmacêutica. Estas questões, caso não gerem compreensão por parte do utente, podem quebrar a fidelidade deste.

#### 3.4.3 Receitas Manuais

De acordo com a Portaria de 27 de julho de 2015 (Portaria nº 224/2015), as receitas manuais existem, atualmente, apenas em caso de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de quarenta receitas médicas por mês.

Apesar do número de receitas manuais que dispensei ser reduzido, por ter consciência que o risco de erro é maior e da minha inexperiência, verifiquei que quando confrontada com estas, a minha atenção focava-se primeiramente na receita em si, procurando validar todos os aspetos formais e posteriormente confirmar o organismo que deveria introduzir no plano de comparticipação, bem como a embalagem do próprio medicamento e só depois no próprio utente.

## 4. Casos Práticos

### I Caso Prático

Um utente, com cerca de oitenta anos, dirigiu-se à farmácia solicitando um “medicamento para a gripe”. Por forma a apurar mais informações, questionei se sentia dores musculares, febre ou tosse, ao qual o utente responde que tem apenas tosse. Face a esta declaração, perguntei se a tosse era com ou sem expetoração, se era pior à noite ou se tinha outra patologia associada, por exemplo, diabetes, onde o senhor adiantou que era com expetoração, que era igual todo o dia e que tinha diabetes. Aconselhei então Flumucil<sup>®</sup> 600 mg (Acetilcisteína), comprimidos efervescentes, para tomar uma vez por dia após refeição e recomendei a ingestão de líquidos. Ainda assim, caso a tosse persistisse por mais de uma semana, ou se tornasse purulenta, referi que deveria procurar um médico.

### II Caso Prático

Uma utente com cerca de quarenta anos dirige-se à farmácia solicitando um produto para a cavidade oral da avó, cujo aspeto descreve como gretado e com o que parecem aftas. À pergunta – se tinha comido alimentos ácidos e há quanto tempo apresentava esses sintomas – respondeu que não e que duravam há mais de uma semana, mas que fez um antibiótico (Amoxicilina + Ácido Clavulânico 875 + 125 mg) e uma bomba (Brisomax Diskus<sup>®</sup> 100/50 – Fluticasona/ Salmeterol) que desconfiava ter sido a causa. Questionei então se após a bomba costumava bochechar água, cuja resposta foi negativa. Desta forma, aconselhei Daktarin<sup>®</sup> 20 mg/ml gel oral (Miconazol), alertando para a necessidade de sempre que usasse a bomba, bochechasse e gargarejasse água após a inalação e deitasse fora. Por ser para uma pessoa idosa, realcei também que deveria escovar a prótese dentária à noite com o gel, voltando apenas a usá-la no dia seguinte. Referi também que o gel podia ser engolido, mas que deveria permanecer o máximo de tempo possível na boca, devendo fazê-lo quatro vezes por dia, após as refeições, utilizando metade da colher de medida. Após o desaparecimento dos sintomas, continuaria a fazer o tratamento durante uma semana.

### III Caso Prático

Uma senhora com cerca de vinte e cinco anos dirige-se à farmácia solicitando um produto para o que suspeitava ser uma infeção urinária. Respondeu que os sintomas tinham iniciado naquela manhã, sendo a primeira vez que sentia uma enorme e frequente vontade em urinar, mesmo após a micção, ardor e pressão no baixo-ventre. Não sofria de qualquer outra patologia. Perante esta informação, indiquei o HolonProtect Uriflash<sup>®</sup>, rico em Arando Americano e Uva-Ursina, indicado para o tratamento das afeções das vias urinárias não complicadas, com a posologia de duas cápsulas por dia, com um intervalo de doze horas e

após refeição. Como prevenção futura, recomendei a ingestão de muita água, de sumo de laranja ou um suplemento de Arando Americano.

## 5. Considerações Finais

O estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia Quaresma revelou-se como um enriquecimento enorme, permitindo a aquisição de *soft skills* essenciais enquanto futura profissional de saúde e a entrada mais confiante no mercado de trabalho.

De facto, os conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF foram a base para um bom desempenho, mas apenas suficientes quando aliados à experiência adquirida através da prática.

O estágio permitiu compreender a importância de cada tarefa, as diferentes posturas a adotar, as diferentes formas de transmitir informação por forma a sermos bem entendidos, bem como a de compreender a informação e os sinais que nos são dados pelo utente, a de recolher/ perceber o *feedback* por parte dos utentes, para além das suas preferências relativamente a produtos, ligar nomes de princípios ativos a nomes comerciais e perceber que esta é uma área de constante atualização do conhecimento, havendo a necessidade de conhecer bem os produtos existentes no mercado, principalmente os que são mais publicitados nos *media*.

No fim, considero ter alcançado todos os objetivos que eram propostos, em grande parte graças à equipa técnica da Farmácia Quaresma, que tão bem me acolheu, permitindo tirar o máximo de partido desta experiência, obtendo um conhecimento pleno da realidade da atividade farmacêutica no contexto da Farmácia Comunitária.

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

### I. Introdução

Ao percorrer o MICE na FFUC fica para todos claro a panóplia de saídas profissionais que este proporciona e capacita.

A Ordem dos Farmacêuticos é a associação pública profissional que representa os farmacêuticos portugueses e que regula a profissão farmacêutica em Portugal, para além de ser a entidade responsável pela atribuição de seis especialidades farmacêuticas: Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares, Farmácia Hospitalar, Genética Humana, Indústria Farmacêutica e Farmácia Comunitária.<sup>3</sup>

Reconhecendo o suprarreferido e valorizando a experiência profissional e o conhecimento que só através dela pode ser adquirido, é iniciativa da FFUC o estabelecimento de protocolos com várias entidades, das diversas especialidades farmacêuticas. Exemplo destas parcerias é o protocolo estabelecido com a empresa Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (BLPH) o qual culminou no estágio com duração de 3 meses, abaixo descrito.

A preferência pela execução do meu estágio na BLPH assentou no facto de ser de conhecimento geral a grande expansão em que a BLPH se encontra, de ter sede em Coimbra, de ser completa ao nível do ciclo de vida do medicamento, nos seus valores e por apostar veementemente na formação dos seus colaboradores. É missão da BLPH fornecer ao mercado produtos farmacêuticos da máxima qualidade, a preços competitivos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das populações. A sua atividade desenvolve-se em três áreas distintas: i) produção de medicamentos próprios e para terceiros; ii) investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos; iii) comercialização de medicamentos genéricos.

No seguimento da entrevista presencial, fui integrada no departamento de “Qualidade do Produto & Compliance” (QP&C), inserido na área de gestão e garantia da qualidade, sob orientação da Diretora Técnica / *Qualified Person* Dra. Maria Teresa Murta e tutela da Dra. Diva Silva.

Obedecendo novamente às Normas Orientadoras da unidade curricular “Estágio” do MICE para o ano letivo 2017/2018, o presente relatório apresentar-se-á sob a forma de análise da dimensão interna (forças e fraquezas) e externa (oportunidades e ameaças), vulgo SWOT. Esta análise será fundamentada e relativa à frequência do estágio, adequação do curso às perspetivas profissionais futuras e integração da aprendizagem teórica em contexto simulado na prática profissional. Incluir-se-ão observações que no decorrer do estágio

enriqueceram a aprendizagem, integrantes dos conhecimentos teóricos e observadas na prática da frequência do mesmo.

## 2. Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

### 2.1 Contextualização Breve

Tabela 3 – Contextualização Breve da Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.

Localização	São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra
Horário de Trabalho realizado	8:30h – 17:30h
Direção Técnica e Diretora do Departamento Qualidade do Produto & Compliance	Dra. Maria Teresa Murta
Colaboradores	Ana Filipa Lemos Ana Filipa Lourenço Beatriz Reis Bruno Pires Carolina Almeida Diva Silva Filipa Machado Florabela Santos Henrique Bentes Joana Pinto Pedro Bento Pedro Neves Rita Gaspar Rui Assunção Rui Pires Sandra Vieira Sara Vicente Sofia Abreu Sónia Campos

### 3. Análise SWOT

Tabela 4 – Análise SWOT do estágio em Indústria Farmacêutica na BLPH.

<b>Dimensão Interna</b>	<b>Forças</b>
	Equipa Técnica Receção/ Integração /Atribuição de um tutor Elaboração de <i>Product Quality Reviews</i> (PQRs) Ações de Formação Interna Contacto com outros departamentos
	<b>Fraquezas</b>
	Ações de formação a meio do estágio
<b>Dimensão Externa</b>	<b>Oportunidades</b>
	Experiência adquirida em ambiente industrial e certificado de Boas Práticas de Fabrico (BPF) Auditorias externas Atividade internacional da empresa
	<b>Ameaças</b>
	Competências fora do plano curricular do MICF

#### 3.1 Forças

##### 3.1.1 Equipa Técnica

A equipa do QP&C é multidisciplinar, qualificada e altamente experiente. Apesar de a maioria dos colaboradores do QP&C ser mestre em Ciências Farmacêuticas, outras áreas disciplinares também estão presentes. Muito para além da área de formação de cada um, todos contribuíram para a excelente integração que me foi proporcionada na BLPH.

Durante o estágio, muitas foram as dúvidas levantadas e questões colocadas dado o à vontade entre a equipa. Para todas obtive sempre uma resposta esclarecedora e que à medida que o estágio avançava, me fez perceber a engrenagem do mundo da Indústria Farmacêutica, na área da qualidade do produto, em particular. De facto, não existisse no QP&C espírito de equipa e entejuda, elevada disponibilidade, hospitalidade e boa disposição, o estágio curricular não teria tido o mesmo proveito.

Este departamento encontra-se organizado por áreas de trabalho:

- Área dos Equipamentos / Sistemas;
- Área de apoio à Produção;

- Área de apoio ao Analítico;
- Área de apoio ao Desenvolvimento Galénico;
- Área de Certificação de Lotes (Direção Técnica).

### 3.1.2 Receção/ Integração/ Atribuição de um tutor

À chegada da BLPH, todos os novos colaboradores foram rececionados por um elemento do Departamento de Recursos Humanos que para além de ter explanado algumas questões imediatas úteis à inclusão no funcionamento da empresa, nos apresentou aos vários departamentos e forneceu um “Kit de Estagiário”, contribuindo desde logo para uma boa impressão e integração na empresa como um todo, não tendo havido distinção entre estagiários curriculares e outras admissões.

De seguida, é política da BLPH a atribuição de um tutor a qualquer novo colaborador que integre a estrutura empresarial. O tutor tem como missão acompanhar o novo colaborador, partilhando a cultura e os valores da BLPH, atitudes e comportamentos adequados ao posto de trabalho.

Para além disso, o tutor é também alguém que, neste caso, apoiou a Diretora do Departamento na organização do estágio curricular e apresentação do departamento no sentido de se perceber todas as tarefas, todos os objetivos e metas deste.

Foi preocupação constante da minha tutora que eu tivesse formação breve em cada um dos nichos de trabalho e tivesse sempre todas as dúvidas esclarecidas, prestando todo o apoio que me foi necessário em todos os sentidos.

Considero que a atribuição de um tutor foi de extrema importância. Apesar de a Dra. Maria Teresa Murta ter sido sempre disponível e preocupada, dada a elevada exigência de um cargo de Diretoria, foi em muito útil ter alguém mais próximo dentro do Departamento a quem pude recorrer em qualquer altura para o correto desempenho das funções que me foram atribuídas.

### 3.1.3 Elaboração de *Product Quality Reviews* (PQRs)

O meu estágio assentou maioritariamente na elaboração completa de três PQRs. Os PQRs são um requisito das BPF, capítulo 1.4. e consistem em revisões periódicas preparadas para destacar quaisquer tendências (não necessariamente visíveis com outros sistemas de qualidade) e para identificar melhorias na qualidade de produto / processo. Na BLPH, os PQRs são elaborados por produto fabricado / embalado / analisado. No caso do presente estágio, a execução da tarefa consistia na elaboração do PQR de produto fabricado (produto semiacabado), permitindo reunir e contactar com toda a informação de fabrico relevante de um determinado produto (*Out of Specification* (OoS)/ *Out of Trend* (OoT), reclamações,

desvios, especificações, registos de fabrico, relatórios de estabilidades, CAPAs (*Corrective And Preventive Actions*), acordos de qualidade, validações, protocolos analíticos e certificados de análise), analisá-la estatística e analiticamente, com o objetivo de fornecer uma visão geral e crítica da qualidade do produto dentro do período em análise, passível de suportar a sugestão de alterações que visem a melhoria da qualidade do produto / processo.

Para além da documentação, foi possível aceder e contactar com vários sistemas informáticos, nomeadamente o SAP® (Sistema de Gestão), o JMP® I4 (*Software* de análise estatística), *Softwares* de acesso aos equipamentos de medição de dureza, peso e dimensões dos comprimidos e cápsulas, e *Excel*.

De realçar que antes de dar início ao desempenho desta tarefa, recebi formação exaustiva e completa neste sentido tendo tido sempre o apoio dos elementos do QP&C no esclarecimento de qualquer dúvida. Os PQRs elaborados eram sempre revistos pela minha tutora, que me ajudou a identificar todos os erros ou incongruências. Desta forma, foi possível melhorar o meu trabalho e conhecimento a cada dia.

#### 3.1.4 Ações de Formação Interna

À entrada na BLPH, foi realizada uma visita às instalações e proporcionadas várias formações de âmbito geral aos colaboradores.

As formações sujeitas a avaliação obrigam a um mínimo de 70% de aprovação, denotando-se a exigência e qualificação da empresa.

No total foram doze as formações de âmbito geral em que participei: Plataforma de Formação *Success Factors*; Sistema de Gestão Documental e de Gestão de Processos *Ennov Doc* e *Ennov Process* | Perfil *User Geral*; Evolução na *Bluepharma*; Sistemas de Informação; Sistemas de Gestão Integrado (SGI): Investigação, Desenvolvimento e Inovação; Assuntos Regulamentares; SGI: Ambiente, Saúde e Segurança no Trabalho; Melhoria Contínua; SGI: BPF; Farmacovigilância; CEPs e APIs; *BlueLean* | 5S.

Para além destas, foi-me possível obter formação em cada uma das áreas de atuação do QP&C: Gestão de OoS's e OoT's; Revisão de Registos de Fabrico; Protocolos de Validação de processos; Especificações de matérias-primas e produto semiacabado; Libertações; Equipamentos; Gestão de Reclamações Técnicas; Supervisão da Produção; Processo e Registos de Embalagem; Compilação e Recolha de dados necessários à elaboração de PQRs e elaboração do referido documento; Análise da documentação específica necessária à elaboração do PQR;

Para além das formações referidas, foi-me dada a oportunidade de ler os procedimentos e normas (SOPs – *Standard Operating Procedure*) do QP&C, o que me

permitiu perceber o contexto em que se insere, a sua dinâmica, os princípios, os objetivos e as bases da sua atividade, assim como outras SOPs e *guidelines* necessárias à minha contextualização na empresa e nas tarefas a realizar.

Com isto, observa-se a preocupação premente da empresa na (in)formação constante dos seus colaboradores, sendo este um dos pontos fortes principais e uma das razões que motivou a minha candidatura e que em muito contribuiu para a minha evolução enquanto aluna finalista do MICE e futura profissional.

### 3.1.5 Contacto com outros departamentos

É responsabilidade do QP&C assegurar a qualidade e *compliance* do produto produzido e certificado pela BLPH. Ao integrar o QP&C, pude-me aperceber da sua colaboração interdepartamental, uma vez que o foco principal de trabalho deste departamento está, assim, intimamente relacionado com os demais, dependendo em muitos casos, uns dos outros para a correta execução das tarefas e fluidez do trabalho e da comunicação (Assuntos Regulamentares, Gestão da Qualidade, Planeamento e Gestão da Produção, Controlo de Qualidade, Desenvolvimento Analítico e Galénico, Investigação, e outros departamentos de suporte).

Este grau de envolvimento com outros profissionais inseridos nos seus respetivos contextos e como tal, cada um com a sua visão sobre um determinado conceito, considero que é uma hercúlea mais-valia do QP&C, permitindo o estabelecimento de discussões profícuas e uma maior aprendizagem sobre o que envolve a indústria farmacêutica, para além das diferentes perspetivas que são então adquiridas e úteis à resolução de dificuldades, bem como o desempenho de funções quotidianas.

## 3.2 Fraquezas

### 3.2.1 Ações de formação a meio do estágio

Apesar de todas as sessões de formação terem sido proveitosas, a sua realização a meio do estágio tornou algumas menos essenciais à altura e necessárias aquando do início do exercício das funções. Este facto foi motivado pela saída do elemento do Departamento dos Recursos Humanos responsável pela vertente da formação e posterior ingresso de um novo colaborador para o mesmo lugar.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Experiência adquirida em ambiente industrial e certificado de BPF**

A experiência adquirida em ambiente industrial é em muito valorizada no ramo da indústria farmacêutica, constituindo este estágio uma oportunidade. O facto de a BLPH ser alvo de várias auditorias/ inspeções externas e cumprir os vários requisitos de exigência, gera a emissão de certificado pelas devidas entidades, confirmando o trabalho segundo pressupostos das BPF, de acordo com as diretrizes emanadas não só pela União Europeia, como também pela FDA, ANVISA, SFDA, entre outras, elevando a confiança nos produtos produzidos pela BLPH, bem como na própria organização.

A BLPH possui certificação do seu Sistema de Gestão da Qualidade, Ambiente, Segurança e Saúde Ocupacional e Investigação, Desenvolvimento e Inovação, segundo as normas NP EN ISO 9001, 14001, OHSAS 18001, Regulamento EMAS e NP 4457.

Todas estas conformidades verificadas traduzem-se numa mais-valia para os colaboradores, que devem ter elevado conhecimento destas normas, algo que é posteriormente valorizado.

#### **3.3.2 Auditorias/ Inspeções externas**

Durante o período de estágio, a BLPH foi auditada por duas entidades externas. Este ponto é considerado como uma oportunidade, uma vez que me permitiu observar as tarefas necessárias à preparação de uma auditoria, bem como perceber a sua dinâmica.

O facto de a BLPH receber auditorias externas com frequência (média de 2 auditorias/ inspeções por mês em 2017), revela várias oportunidades para a identificação de pontos de melhoria e a obrigação da BLPH em estar sempre atualizada e em concordância com os mais diversos requisitos por parte de entidades reguladoras e de clientes, inclusivamente.

#### **3.3.3 Atividade internacional da empresa**

Tendo em conta a significativa fatia de exportação da BLPH (85,1% em 2017), vários são os clientes internacionais (mais de 120 em 2017), o que se traduz numa variedade enorme de requisitos e especificações. Este facto permitiu perceber até que nível e em que pontos esta diversidade afeta o QP&C, bem como toda a empresa, e conhecer as diferenças mais notórias entre o mercado europeu e o mercado internacional e como se procede a esta gestão.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Competências fora do plano curricular do MICF**

Apesar do rico e completo plano curricular do MICF, no QP&C existe uma forte necessidade de conhecimentos em Microsoft Excel e estatística no sentido de analisar a capacidade dos processos de fabrico que determinam os parâmetros considerados críticos do produto.

Neste sentido, considero que seria uma mais-valia a aplicação concreta de casos práticos que exercitem a capacidade crítica dos estudantes neste sentido e os capacitem à chegada do mercado de trabalho.

De realçar que esta “ameaça” foi antagonizada pela excelência da equipa do QP&C e por todos os ensinamentos que tão bem me transmitiram neste sentido.

### **4. Considerações Finais**

O estágio curricular em Indústria Farmacêutica, em particular no QP&C da BLPH revelou-se um enriquecimento enorme, incrementando o gosto pessoal por esta área e a aquisição de competências chave enquanto futura profissional, permitindo a entrada mais confiante no mercado de trabalho.

Várias foram as situações onde os conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF, nomeadamente nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares, Gestão e Garantia da Qualidade e Tecnologia Farmacêutica viram aplicação, contudo, só agora quando aliados à experiência foi permitido perceber de maneira mais clara a forma como se interligam e como a Indústria Farmacêutica trabalha num todo.

O estágio permitiu compreender a importância e finalidade de cada tarefa; a finalidade e elaboração de PQRs, um requisito abrangente a qualquer indústria; a enorme abrangência, objetivos e metas do QP&C.

No fim, considero ter tirado o melhor partido deste primeiro contacto com a Indústria Farmacêutica e alcançado todos os objetivos que eram propostos, algo que sem a equipa exímia do QP&C, que tão bem me acolheu e transmitiu tantos conhecimentos, não tinha sido de todo possível.

A BLPH revelou-se assim uma excelente opção para a realização desta etapa do MICF, também pelos valores que se pauta, todos os dias.

## MONOGRAFIA

### I. Introdução

Atualmente observa-se um aumento crescente do consumo de produtos naturais, em particular produtos de saúde à base de plantas. Este elevado consumo deve-se a diversos fatores, nomeadamente, a graves efeitos secundários observados em fármacos de síntese; ao aumento da auto-medicação, onde os produtos à base de plantas são, em geral, menos perigosos e por isso mais aptos; ao maior conhecimento químico, farmacológico e clínico de fármacos vegetais e derivados; à existência de métodos analíticos que garantem um melhor controlo da qualidade; ao desenvolvimento de novas formas de preparação e administração de produtos à base de plantas e ao seu fabrico em laboratórios especializados com qualidade, eficácia e segurança, e principalmente, ao aparecimento de legislação adequada a este tipo de medicamentos.<sup>4</sup>

Neste contexto, também os óleos essenciais e/ou produtos de saúde que integram óleos essenciais ou os seus principais compostos têm um papel importante na área da saúde. Óleos essenciais são misturas complexas de compostos orgânicos voláteis, maioritariamente terpenóides de baixo peso molecular e fenilpropanóides, extraídos de plantas aromáticas por destilação, ou por expressão, no caso dos frutos do género *Citrus*<sup>5</sup>. Podem ser administrados por via inalatória (com a ação mais rápida por ser uma via direta até ao Sistema Nervoso Central - SNC), transdérmica ou oral. Aromaterapia é o termo usado para a utilização dos óleos essenciais com finalidade terapêutica.<sup>6</sup>

As propriedades dos óleos essenciais são desde há muito reconhecidas. Na Bíblia são mencionados para curar a mente, o espírito e o físico, no antigo Egito foram usados como perfumes, mas também no processo de mumificação. No século XVI, nasce a aromaterapia moderna na Alemanha. Em 1910, Otto Wallach ganha o Prémio Nobel da Química graças ao seu trabalho com terpenos<sup>7</sup>. Também no século XX, os óleos essenciais começaram a ganhar importância na indústria e René-Maurice Gattefossé, francês, foi considerado um dos fundadores da aromaterapia contemporânea.<sup>6</sup>

Atualmente, inúmeras são as aplicações dos óleos essenciais, nomeadamente nas indústrias alimentar, farmacêutica, cosmética e perfumaria, particularmente devido às suas propriedades odoríferas e medicinais.<sup>8</sup>

A aromaterapia é uma modalidade terapêutica que pode ser incluída nas denominadas Terapêuticas Complementares Alternativas (TCAs). Por exemplo, um inquérito revelou que 57% de doentes cirúrgicos usam algum tipo de Terapêutica Complementar Alternativa,

sendo que mais de 75% estavam dispostos a usar TCA e 35% gostariam de adicionar relaxamento na anestesia.<sup>9</sup>

No mesmo inquérito, as principais razões apontadas para a adesão a TCAs, foram: efeitos secundários reduzidos ou nulos (35%); efetividade igual ou superior à terapêutica convencional (11%); segurança (13%); outros motivos (14%).<sup>9</sup>

Um elevado número de plantas aromáticas e respetivos óleos essenciais são muito usados na área da saúde, como por exemplo, a *Lavandula angustifolia* Mill. (LA) e o seu óleo essencial (OE).

O uso da LA é já reconhecido pela Agência Europeia do Medicamento, onde o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas concluiu, com base no seu uso tradicional, que o respetivo OE pode ser usado no alívio de sintomas ligeiros de stress e fadiga, bem como no alívio temporário da dificuldade em adormecer, para adultos e crianças com mais de 12 anos.<sup>10</sup>

O principal objetivo deste trabalho visa avaliar as potencialidades do OE de LA na ansiedade, onde as benzodiazepinas representam um problema de saúde pública pelo seu consumo descontrolado; na depressão, que afeta um elevado número de pessoas e onde os antidepressivos representam também uma ameaça; na demência, cuja prevenção deve estar na ordem do dia, por não haver nenhum tratamento eficaz na sua resolução; na epilepsia, que preocupa tantas famílias, para além dos próprios doentes, por muitos não responderem à terapêutica instituída; e na dor, comum a tantas situações clínicas e cuja resolução é a primeira prioridade para o bem-estar. Genericamente, pretende-se demonstrar o potencial deste óleo essencial em patologias do SNC.

Neste sentido, são apresentados diversos estudos que demonstraram a efetividade do OE de LA nestas patologias e os seus mecanismos de ação.

São, ainda referidas, resumidamente, outras plantas medicinais cujos óleos essenciais possuem potencialidades nesta área.

## 2. Óleo essencial de *Lavandula angustifolia*, Mill.

A LA, comumente denominada de alfazema, é uma planta medicinal do género *Lavandula*, da família Lamiaceae, que cresce no Mediterrâneo.<sup>11</sup> O seu OE é obtido por destilação a partir das partes aéreas floridas<sup>10</sup> e usado tradicionalmente em vários países desde a antiguidade, tendo sido mencionado como tendo capacidades anti-inflamatórias, antidepressivas e ansiolíticas.<sup>8</sup>

De acordo com a monografia da Farmacopeia Europeia 9.5, a composição do OE de LA obtido por destilação das partes floridas é apresentada na Tabela 5.

Tabela 5 – Composição do OE de LA.

Componentes	Teor (%)
Acetato de linalilo	25,0 – 47,0%
(S)-Acetato de linalilo	<1,0%
Linalol	20,0 – 45,0%
(S)-Linalol	<12,0%
Terpinen-4-ol	0,1 – 8,0%
3-Octanona	0,1 – 5,0%
Lavandulol	>0,1%
Acetato de lavandulilo	>0,2%
1,8-Cineol	<2,5%
$\alpha$ -Terpineol	<2,0%
Cânfora	<1,2%
Limoneno	<1,0%

## 3. Potencialidades do óleo essencial de alfazema (*Lavandula angustifolia*) em patologias do sistema nervoso central

### 3.1 Ansiedade

De acordo com dados de 2015 da Organização Mundial de Saúde (OMS), 3,6% da população mundial sofre de ansiedade. Esta percentagem apesar de pequena, reflete 264 milhões de pessoas e um aumento de 14,9% em relação a 2005, consequência do aumento e envelhecimento da população.<sup>12</sup>

Portugal é um dos países com maior consumo de ansiolíticos, maioritariamente benzodiazepinas (Anexo I). Segundo o Programa Nacional para a Saúde Mental (PNMSM), o aumento da prescrição de ansiolíticos representa um risco para a saúde pública.<sup>12</sup>

Em Portugal, o alprazolam, lorazepam e diazepam (DZP), são as benzodiazepinas mais utilizadas.<sup>12</sup>

Este aumento de prescrição levanta preocupações uma vez que estes fármacos têm como efeito secundário a sedação e levantam o risco de dependência e habituação, o que dificulta a interrupção posterior do tratamento. Por isto, as benzodiazepinas devem apenas ser utilizadas no tratamento da ansiedade e das alterações do sono patológicas, evitando-se o seu uso em formas ligeiras e moderadas, devendo ser limitadas no tempo.<sup>12</sup>

O “silexan” é uma substância ativa patenteada constituída pelo óleo essencial resultante da destilação a vapor das flores de LA e que obedece aos critérios da Farmacopeia Europeia. É o princípio ativo da Lasea<sup>®</sup>, um medicamento constituído por cápsulas de libertação imediata de 80 mg de silexan. Na Alemanha, desde 2009 este medicamento está registado como produto medicinal à base de plantas para o tratamento de estados de alerta durante episódios de ansiedade numa dose recomendada de 1x80 mg.<sup>13</sup>

O OE de LA mostrou inibir a ligação ao transportador da serotonina (SERT) (Anexo 2) e ser antagonista dose-dependente do recetor N-metil D-Aspartato (NMDA) do glutamato (Anexo 3).<sup>14</sup> Mostrou ainda diminuir o potencial de ligação aos recetores 5HT<sub>2A</sub><sup>13,15</sup> e inibir os canais de cálcio dependentes de voltagem em sinaptossomas, reduzindo o influxo de Ca<sup>2+</sup> através dos tipos N e P/Q no hipocampo, responsáveis pelo aumento da libertação de neurotransmissores como o glutamato e a noradrenalina.<sup>13,16</sup>

O estado de demência, que pode ser induzido em ratos de laboratório com a administração de escopolamina (Sco), caracteriza-se também por um elevado grau de ansiedade. Através do teste do labirinto elevado, que consiste num labirinto em X onde dois braços estão tapados (às escuras) e outros dois estão expostos (à luz), pode-se medir o grau de ansiedade dos animais. Quanto mais ansiosos, mais tendência inata têm para permanecer nos braços tapados. Um estudo<sup>17</sup> avaliou o efeito do óleo essencial de LA, *Lavandula hybrida* Rev. e silexan em ratos submetidos ao teste do labirinto elevado. Os resultados, que são apresentados na Figura 1, mostram que tanto o OE de LA como o silexan diminuíram significativamente o nível de ansiedade nos animais utilizados no estudo. No entanto, o OE de *L. hybrida* foi mais ativo do que o OE de LA na redução da ansiedade.

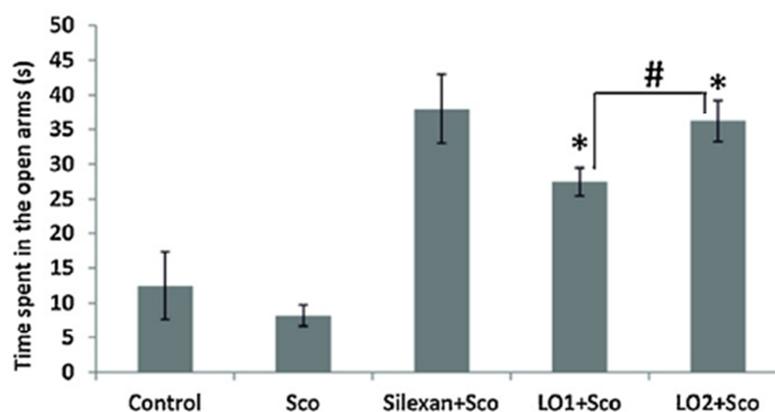


Figura 1 – Efeito ansiolítico dos óleos essenciais de LA (LO1), *Lavandula hybrida* (LO2) e do silexan expresso pelo tempo despendido no braço destapado no teste do labirinto elevado. \* $p < 0,0001$  vs. grupo controle. Reproduzido da referência [17].

Um ensaio com aleatorização e controlado com placebo estudou o efeito do silexan em cerca de 300 pessoas com depressão e ansiedade (80 mg/dia durante 70 dias). O nível de ansiedade foi medido através da escala de Hamilton (HAMA) e os resultados são apresentados graficamente na Figura 2.<sup>13</sup>

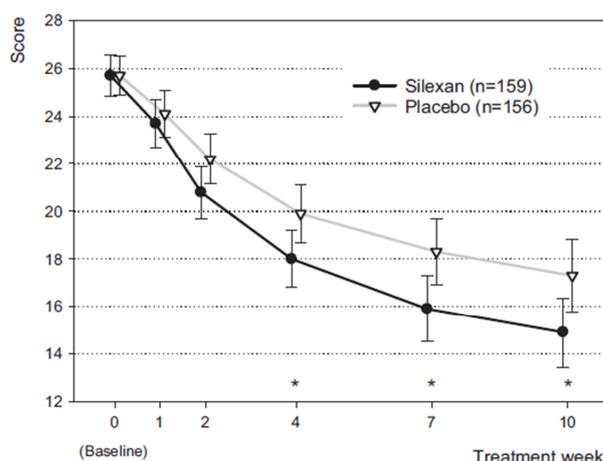


Figura 2 – Resultados na HAMA ao longo do tempo. \* $p \leq 0,05$ . Reproduzido da referência [13].

O gráfico mostra que o silexan tem um efeito benéfico comparando ao placebo, tornando-se significativo às 4 semanas. Observou-se uma redução de  $10,8 \pm 9,6$  para o silexan e  $8,4 \pm 8,9$  para o placebo ( $p=0,02$ ). O efeito benéfico foi observado quer em termos psíquicos quer em termos somáticos.<sup>13</sup>

Outro estudo comparou o efeito de 80 mg de silexan com uma benzodiazepina, o lorazepam (0,5 mg), em cerca de 70 doentes com distúrbio ansioso generalizado. O nível de ansiedade foi também medido através da HAMA e os resultados são os apresentados no gráfico da Figura 3.<sup>18</sup>

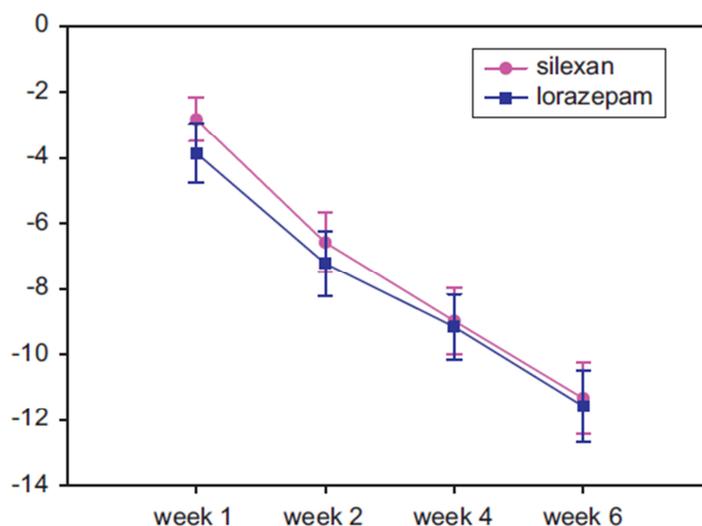


Figura 3 – Resultados da HAMA ao longo do tempo. Reproduzido da referência [18].

O gráfico mostra que o silexan apresenta a mesma efetividade que o lorazepam com a vantagem de o primeiro não possuir efeitos sedativos, nem o risco de dependência e abuso.<sup>18</sup>

Desta forma, o silexan e por conseguinte o OE de LA demonstram ser uma boa alternativa para a diminuição do uso de benzodiazepinas e satisfazer os que procuram uma opção mais natural e segura.

### 3.2 Depressão

A depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades. Cerca de 800 mil pessoas cometem suicídio por ano, a segunda principal causa de morte em jovens entre os 15 e os 29 anos<sup>19</sup>.

Face a estes números, é importante ressaltar o desempenho de um correto diagnóstico, combatendo o uso abusivo de antidepressivos, sem no entanto privar quem deles realmente necessita.

A depressão pode ser reacional/ neurótica, quando tem uma motivação definida e diagnosticada, ou endógena/ psicótica quando o seu diagnóstico a relaciona com alterações na concentração de vários neurotransmissores e mediadores do SNC. Pode também estar associada a ansiedade, distúrbio do sono, entre outros.

Neste sentido, a OMS reconhece a importância do diálogo para com estes doentes, tendo desenvolvido uma campanha que foi o tema do Dia Mundial da Saúde em 2017 “*Depression: Let’s Talk*”<sup>19</sup>.

Alguns dos efeitos secundários dos antidepressivos são: náusea, insónia, disfunção sexual, síndrome de suspensão dos inibidores da recaptação da serotonina que inclui, por exemplo, cefaleias.<sup>20</sup>

O SERT é um dos alvos terapêuticos dos inibidores da recaptação da serotonina e dos antidepressivos tricíclicos. O citalopram é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, e a sua ligação foi antagonizada pelo OE de LA sendo este um dos mecanismos que justificam o seu efeito antidepressivo (Anexo 2)<sup>14</sup>, para além do efeito referido nos recetores 5-HT<sub>2A</sub>.

A depressão é um dos estados característicos dos doentes com demência. Um estudo teve como objetivo induzir o estado de demência em ratos através da administração de Sco (0,7 mg/kg).<sup>17</sup> A Sco é um antagonista dos recetores muscarínicos da acetilcolina. De seguida realizou-se o teste da natação forçada, onde se mediu o tempo despendido a flutuar, com o mínimo de movimentos e o tempo de natação, com movimentos ativos. Foram testados os óleos de *L. angustifolia* (LA) e de *L. hybrida*, bem como o silexan. Os resultados são apresentados na Figura 4 e mostram que a inalação do OE de LA aumenta significativamente o tempo de proatividade e diminui o tempo de passividade, promovendo um maior estado não depressivo do que o silexan e a *Lavandula hybrida*.

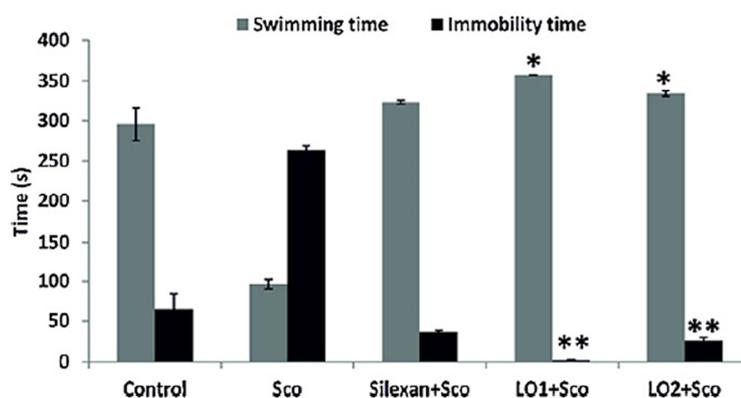


Figura 4 – Efeito dos óleos essenciais de *Lavandula angustifolia* (LO1) e *Lavandula hybrida* (LO2) no tempo de imobilidade e no tempo de natação em ratos, com a duração de 6 minutos. \*\* $p < 0,00001$ , \* $p < 0,001$  vs. Grupo controlo. Reproduzido da referência [17].

Um ensaio com aleatorização e controlado com placebo estudou o efeito do silexan em cerca de 300 pessoas com depressão e ansiedade (80 mg/dia durante 70 dias). O grau de depressão foi analisado através da utilização da escala de Montgomery Åsberg (MADRS) cujo resultado é apresentado na Figura 5.

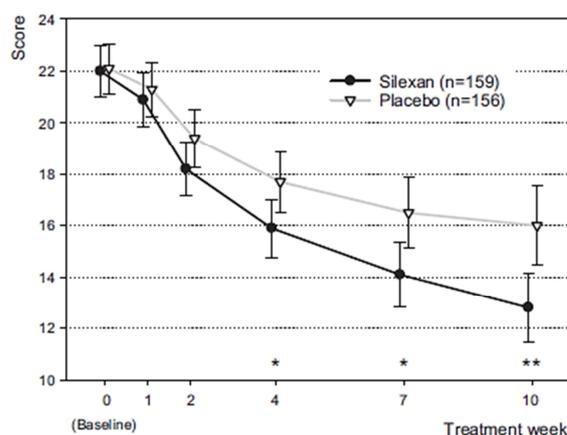


Figura 5 – Resultados na MADRS ao longo do tempo. \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ . Reproduzido da referência [13].

O gráfico apresentado indica que após praticamente 2 semanas existe um claro efeito positivo no tratamento da depressão, que se torna significativo ao fim de 4 semanas e é mantido até à décima semana. Observou-se uma redução de  $9,2 \pm 9,9$  para o silexan e de  $6,1 \pm 7,6$  para o placebo ( $p < 0,01$ ). O mesmo estudo indicou ainda uma melhoria significativa na qualidade de vida dos doentes que tomaram silexan, os quais mostraram faltar menos dias ao trabalho, escola ou universidade, bem como uma diminuição de dias menos produtivos. Houve também melhorias no bem-estar físico, para além do mental.<sup>13</sup>

Outro estudo recorreu a 8 doentes com um elevado grau de depressão que tomaram concomitantemente os antidepressivos prescritos habituais e Lasea® (80 mg). O efeito sobre a depressão foi avaliado utilizando a escala de Hamil para a depressão (HAMD-17) e os resultados apresentam-se na Tabela 6.<sup>21</sup>

Tabela 6 – Resultados na escala HAMD-17. Reproduzido da referência [21].

Case	1	2	3	4	5	6	7	8
HAMD-17 total score								
Baseline	23	20	18	19	24	21	23	14
Week 1	18	18	18	21	21	16	19	15
Week 2	19	NA	16	19	18	19	12	8
Week 3	NA	NA	10	19	NA	20	13	7

Os pacientes 1, 3, 7 e 8 realizaram uma posologia 0-0-1, os pacientes 2 e 6 uma posologia de 1-0-1, o paciente 4 tomou 0-0-1 na primeira semana e 1-0-1 na segunda semana, enquanto o 5 fez 1-0-0.<sup>21</sup>

Observou-se que a combinação da toma prescrita de antidepressivo com Lasea® provocou uma diminuição na escala de HAMD-17 nos pacientes 1, 3, 5, 7 e 8, traduzindo um efeito benéfico para os doentes. Contudo, os pacientes que tomaram uma dose superior a uma cápsula diária, não mostraram uma melhoria tão clara.<sup>21</sup>

A depressão pós-parto é também muito frequente e preocupante. Este tipo de depressão afeta 1 em cada 6 mulheres, sendo bastante comum. Quando associada a ansiedade, leva à diminuição da produção de oxitocina e por conseguinte da produção de leite, trazendo também consequências para o recém-nascido.<sup>22</sup>

Um estudo foi realizado com o objetivo de investigar o efeito do OE de LA na prevenção da ocorrência de stress, ansiedade e depressão em mulheres após o parto. 140 mulheres inalaram 3 gotas do OE de LA a cada 8h durante 4 semanas e os resultados foram os apresentados na Tabela 7 e Tabela 8.<sup>23</sup>

Tabela 7 – Comparação da média e SD do nível de stress, ansiedade e depressão entre o grupo controlo e o grupo sob tratamento. Reproduzido da referência [23].

Time	Group	Stress		Anxiety		Depression	
		Mean (SD)	P value*	Mean (SD)	P value, t	Mean (SD)	P value, t
Two weeks after intervention	Study	5.31 (4.42)	0.012	2.19 (2.42)	P=0.001 t=-4.466	3.39 (2.78)	P=0.003 t=-3.587
	Control	7.34 (5.16)		3.63 (3.88)		5.6 (4.37)	
One month after intervention	Study	4.10 (3.92)	0.001	1.27 (2.15)	P=0.001 t=26.274	2.21 (2.4)	P=0.001 t=-6.149
	Control	7.59 (5.14)		4.46 (3.66)		5.73 (4.13)	
Three months after intervention	Study	3.81 (3.48)	0.001	1.23 (1.94)	P=0.001 t=-5.877	2.13 (2.44)	P=0.001 t=-5.287
	Control	7.27 (5.11)		4.13 (3.43)		5.07 (3.97)	
ANOVA significance level to investigate the effect of time		0.001		0.001		0.001	
ANOVA significance level to investigate the effect of group		0.001		0.001		0.004	

\*Mann-Whitney test. SD: Standard deviation

Tabela 8 – Comparação em frequência da depressão entre os dois grupos. Reproduzido da referência [23].

Time	Group	No. (%)		P value*
		Study	Control	
Two weeks after intervention	Depressed	13 (18.6)	25 (35.7)	0.023
One month after intervention	Depressed	2 (2.9)	21 (30.0)	0.001
Three months after intervention	Depressed	3 (4.3)	17 (24.3)	0.001

\*Chi-square

A depressão pós-parto por norma diminui ao longo do tempo. Contudo, a diminuição refletida pelos resultados foi maior para o grupo de tratamento em relação ao grupo controlo (sem tratamento). Esta diferença foi maior no primeiro e terceiro mês. Assim, conclui-se que a inalação do OE de LA pode prevenir a ocorrência de stress, ansiedade e depressão pós-parto em mulheres.<sup>23</sup>

Outro estudo reuniu 539 adultos com distúrbio ansioso generalizado e comparou o efeito do placebo, 20 mg de paroxetina (um antidepressivo), 80 e 160 mg de silexan tomadas diariamente durante 10 semanas. Foi medido o efeito na depressão através da escala de Hamilton. No fim do estudo, o efeito total foi de uma diferença de  $-5,2 \pm 4,8$  (n=119) para o

silexan 160 mg/dia,  $-4,1 \pm 5,0$  (n=133) para o silexan 80 mg/dia,  $-3,9 \pm 4,1$  (n=130) para a paroxetina e  $-2,8 \pm 4,7$  (n=134) para o placebo. Os valores negativos significam melhoria e as significâncias foram de 0,024 (silexan 80 mg/dia vs. placebo),  $<0,001$  (silexan 160 mg/dia vs. placebo) e 0,036 (paroxetina vs. placebo). Desta forma, o OE de LA mostrou superar o efeito de um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina.<sup>24</sup>

O OE de LA mostrou assim ter um efeito benéfico sobre a depressão. Isto poderá auxiliar doentes que não respondam às terapêuticas ou até mesmo fazer um uso de doses mais baixas de antidepressivos, diminuindo os seus efeitos secundários. Por último, poder-se-á considerar o OE de LA nos estados *minor* de depressão.

### 3.3 Demência/ Alzheimer

O estado de demência afeta cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, somando-se perto de 10 milhões de novos casos a cada ano. Estima-se que em 2030 o número total de casos aumente para 82 milhões e em 2050 para 152 milhões de pessoas.<sup>25</sup>

Estes números traduzem-se naturalmente em implicações sociais e económicas. Em 2015 estimou-se que o custo global para a sociedade relacionado com a demência ficou em cerca de 700 biliões de euros (1,1% do Produto Interno Bruto) e a previsão é de que o valor suba para 1,7 triliões em 2030.<sup>25</sup>

Estes valores preocupam a OMS, considerando a demência como uma prioridade de saúde pública, desenvolvendo um Plano de Ação Global de resposta a implementar entre 2017 e 2025.<sup>25</sup>

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, constituindo entre 60 e 70% dos casos.<sup>25</sup>

Atualmente, as terapêuticas convencionais para a demência e o Alzheimer incluem o uso de antipsicóticos, como o haloperidol, risperidona ou quetiapina e inibidores da enzima Acetilcolinesterase (AChE), tais como o donezepilo, rivastigmina ou galantamina, respetivamente.<sup>20</sup>

Os antipsicóticos são conhecidos por aumentarem a mortalidade<sup>26</sup> e também pelos seus vários efeitos secundários: aumento de peso, efeitos extrapiramidais, sedação; enquanto os inibidores da AChE têm como reações adversas náuseas, vômitos e diarreia.<sup>20</sup>

Neste sentido, medicinas complementares e alternativas como a aromaterapia surgem como potencialmente úteis na gestão destas patologias.

Foi já demonstrado que o OE de LA inibiu a ligação de radioligandos aos recetores muscarínicos  $M_1$ ,  $5-HT_{2A}$ ,  $H_3$  da histamina e do  $GABA_A$ , neste último (Anexo 4) através do seu canal iónico<sup>27</sup>, não impedindo a ligação de agonistas e benzodiazepinas.<sup>8</sup>

Adicionalmente, a LA provou ter um efeito neuroprotetor através das suas capacidades: antioxidantes (Anexo 5, Anexo 6), tendo aumentado a atividade específica de enzimas antioxidantes do organismo e a diminuição do Malondialdeído (MDA) - um indicador da peroxidação lipídica<sup>28</sup>; antiapoptótica (Anexo 7), tendo mostrado ausência de padrões de fragmentação de Ácido desoxirribonucleico (DNA)<sup>28</sup>; inibidoras da ligação do glutamato aos recetores NMDA (Anexo 8)<sup>29</sup>, protegendo da neurotoxicidade do glutamato; e de inibição da enzima AchE (Anexo 9)<sup>30</sup>.

Várias investigações foram levadas a cabo para averiguar a ação do OE de LA na demência.

Um estudo piloto realizado nos Estados Unidos da América<sup>26</sup> contou com 23 participantes dos 70 aos 100 anos de idade cuja maioria incidiu nos 70-85 anos. O OE de LA foi difundido no ar e depois inalado durante 20 minutos, duas vezes por dia, durante 2 meses. Os resultados obtidos a partir do inquérito “*Behaviour/ Intervention Monthly Flow Record*” são apresentados na Tabela 9 e Tabela 10 mostrando uma clara redução de frequência de incidentes comportamentais, sendo a significância maior na agitação, em particular nos indivíduos entre 70 e 85 anos. Foi desta forma sugerido que o tratamento com LA fosse utilizado como complementar à terapêutica convencional em pessoas com demência entre os 70 e os 85 anos.

Tabela 9 – Frequência de sinais comportamentais. Reproduzido da referência [26].

	Pre-intervention	Post-intervention	<i>p</i> value
Total number of behavioral incidences	487	310	.06
Restlessness/wandering	343	282	.8
Agitation	129	25	.001
Anger	10	5	.5
Anxiety	5	0	1.0

Tabela 10 – Comparação de sub-grupos na frequência de incidentes comportamentais. Reproduzido da referência [26].

	Pre-intervention	Post-intervention	<i>p</i> value
Total number of incidences			
Age			<i>p</i> = .5
70–85	331	228	
86–100	156	82	
Gender		<i>p</i> = .3	
Male	391	299	
Female	96	11	
Agitation	129	25	<i>p</i> = .001
70–85	58	17	
86–100	71	8	
Restlessness/wandering	343	282	<i>p</i> = .8
Anxiousness	5	0	<i>p</i> = 1.0
Anger	10	5	<i>p</i> = .5

Outro estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do OE de LA no tratamento da agitação na demência severa. Para isso o OE de LA foi administrado por via inalatória numa concentração de 2% a 15 indivíduos que foram posteriormente inquiridos através da “Pittsburgh Agitation Scale” (PAS). Esta escala mostrou uma tendência para a agitação se manter ou diminuir. Os resultados da utilização do OE de LA encontram-se na Tabela 11 e Tabela 12 e mostraram haver melhor eficácia no Alzheimer e demência vascular, onde o número de casos de melhoria foi maior.<sup>31</sup>

Tabela 11 – Resultados PAS. Reproduzido da referência [31].

Patient Number	Median PAS score	
	Placebo	Lavender oil
1	4	4
2	4	3
3	4	2
4	4	1
5	3	1
6	4	4
7	6	5
8	3	5
9	7	5
10	3	3
11	4	3
12	7	7
13	4	2
14	3	2
15	4	4

Tabela 12 – Resultado PAS por tipo de estado de demência. Reproduzido da referência [31].

Diagnosis (No.)	Numbers of patients showing change on PAS		
	Improvement	No change	Worsening
Alzheimer’s Disease (4)	3	1	—
Vascular dementia (7)	5	2	—
Dementia with Lewy Bodies (3)	—	2	1
Fronto-temporal lobe dementia (1)	1	—	—

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que afeta principalmente o hipocampo, caracterizando-se por perda de memória e capacidade de aprendizagem, tendo sido vários os estudos que provaram a mais-valia do OE de LA nesta patologia.<sup>32</sup>

Um deles, publicado em 2012<sup>17</sup>, utilizou um labirinto com oito aberturas, onde cada um tinha um copo com comida. Os ratos foram treinados durante 4 dias para encontrarem a comida e a ingerirem. De seguida, apenas 5 das 8 aberturas (sempre as mesmas) apresentavam o copo com comida. Foram assim avaliados os erros da “memória de trabalho” (entrar numa abertura que tinha comida, mas onde já tinha estado anteriormente) e os erros da “memória de referência” (entrar numa abertura que não tinha comida). A memória de referência refere-se à memória de longo prazo (memorizar as posições que

tinham comida durante o treino) e a memória de trabalho diz respeito à memória de curto prazo (memória das aberturas onde já tinha entrado).

Os resultados são apresentados na Figura 6, provando que a inalação do OE de LA tem um efeito positivo quer na memória de curto quer de longo prazo em relação ao controlo.<sup>17</sup>

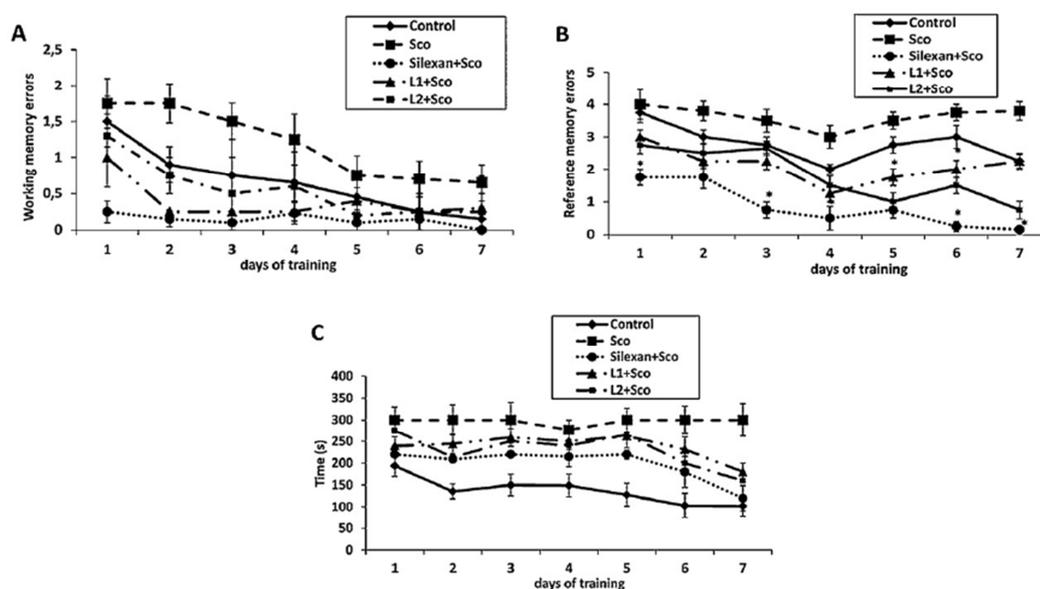


Figura 6 – Efeitos do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* (L1) e *Lavandula hybrida* (L2) nos erros da memória de curto prazo (A) e de longo prazo (B) e o tempo despendido para ingerir o alimento dos 5 copos do labirinto (C). \* $p < 0,0001$  vs. grupo controlo. Sco 0,7 mg/kg. Reproduzido da referência [17].

Fármacos redutores do colesterol indicaram diminuir a prevalência de Alzheimer por diminuírem a formação da placa  $\beta$ -amilóide. O linalol mostrou também ter uma atividade redutora dos níveis plasmáticos de colesterol total, *Low density lipoprotein* (LDL) e triglicerídeos. Sendo o linalol um dos componentes da LA, este poderá ser mais um argumento que suporta o seu uso na prevenção/ gestão da doença de Alzheimer.<sup>33,34</sup>

Desta forma, considera-se que a LA tem um efeito positivo em indivíduos com demência que deverá ser considerado como complementar à medicina convencional, com foco no bem-estar do doente. Tome-se como exemplo a Austrália, onde na demência, a LA é prescrita tipicamente numa loção a 2,5% para aplicação tópica.<sup>35</sup>

### 3.4 Convulsões/ Epilepsia

A epilepsia é a doença crónica cerebral mais comum no mundo e afeta pessoas de todas as idades caracterizando-se por episódios convulsivos. Dados da OMS revelam que cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de epilepsia e que apenas 70% responde ao

tratamento. A cada ano, 2,4 milhões de pessoas são diagnosticadas com epilepsia. Estas e respectivas famílias sofrem muitas vezes de estigma e discriminação, sendo importante consciencializar a população em geral para os sintomas e sinais destes doentes para além de melhorias nas terapêuticas existentes.<sup>36</sup>

A OMS reconhece esta patologia como um problema de saúde pública, promovendo uma campanha global de consciencialização e sensibilização chamada “*Out of the Shadows*”.<sup>36</sup>

Os antiepilépticos mais utilizados, como por exemplo, a pregabalina, ácido valpróico ou levetiracetam, possuem inúmeros efeitos adversos, entre os quais sonolência, hirsutismo ou aumento de peso.<sup>20</sup>

Assim, outros tratamentos complementares, onde se inclui extratos de plantas, como por exemplo, óleos essenciais, podem ser potencialmente úteis nesta patologia. Neste contexto, foi já demonstrado o efeito anticonvulsivo do OE de alfazema através de um estudo que não especificou a espécie utilizada. A Tabela 13 e a Tabela 14 ilustram a influência da inalação do OE mencionado em convulsões induzidas por fármacos e por choque elétrico, respetivamente.<sup>37</sup>

Tabela 13 – Influência da inalação do OE de alfazema em convulsões induzidas por fármacos. Reproduzido da referência [37].

Drug (mg/kg)	Lavender oil (ml)	Convulsion No. of positive results No. of animals tested	Death No. of positive results No. of animals tested
Pentetrazol 50	0.0	7/7	7/7
	0.3	1/7	1/7
	0.5	1/7	0/7
	1.0	0/7	0/7
	100	0.0	7/7
	1.0	5/7	6/7
Nicotine 7.5	0.0	7/7	7/7
	0.3	3/7	5/7
	0.5	3/7	2/7
	1.0	2/7	1/7
Strychnine 2.5	0.0	3/3	3/3
	0.3	3/3	3/3
	0.5	3/3	3/3
	1.0	2/3	3/3

Inhalation time: 15 min

Tabela 14 – Influência da inalação do OE de alfazema em convulsões induzidas por choque elétrico. Reproduzido da referência [37].

Lavender oil (ml)	Tonic flexion	Tonic extension	Clonic convulsion	Death
0.0	7/7	7/7	4/7	1/7
0.3	7/7	6/7	3/7	2/7
0.5	7/7	4/7	4/7	0/7
1.0	7/7	3/7	1/7	1/7

No. of positive results  
 No. of animals tested

Os resultados mostraram desta forma reduzir as convulsões induzidas pela nicotina, pentetrazol na concentração de 50 mg/kg mas não de 100 mg/kg, nem da estricnina. O número de mortes reduziu também para o pentetrazol 50 mg/kg e nicotina. Houve também redução de convulsões tônicas extensivas e clônicas.<sup>37</sup>

Também o linalol, um dos seus compostos maioritários do OE de LA e o terpinen-4-ol, demonstraram atividade anticonvulsiva.

O linalol mostrou inibir a adenilciclase, uma atividade antagonista dose-dependente e não competitiva do recetor NMDA e um antagonismo competitivo da ligação do glutamato, importante na geração e propagação das convulsões. O isómero (R)-(-)-linalol e o racemato mostraram maior atividade que o (S)-(-)-linalol.<sup>33</sup> Mostrou-se ainda que o linalol tinha capacidade para espaçar e proteger da frequência elevada das convulsões, comparando-se respetivamente ao DZP e fenobarbital, medicamentos anticonvulsivantes (Figura 7 e Figura 8).<sup>38,39</sup>

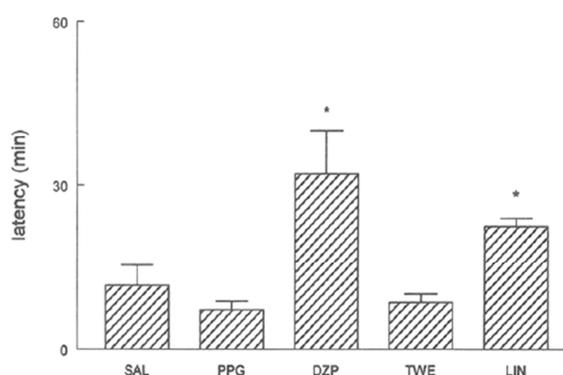


Figura 7 – Efeito do linalol (LIN) 350 mg/kg no intervalo entre convulsões induzidas por NMDA. DPZ 30 mg/kg, saline (SAL), propilenoglicol (PPG), tween (TWE).

\* $p < 0,05$ . Reproduzido da referência [38].

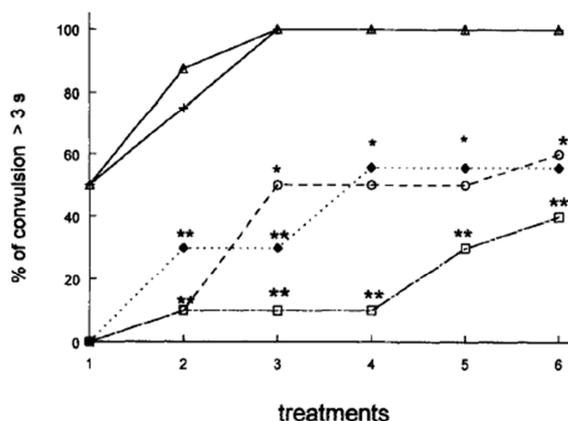


Figura 8 – Efeito do linalol (2,2 g/kg, ○; 2,5 g/kg, ◆) nas convulsões induzidas pelo fenobarbital (15 mg/kg, □). Solução salina (Δ), tween (+). \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ . Reproduzido da referência [38].

O terpinen-4-ol (4TRP) mostrou contrariar o efeito do pentilenetetrazol (PTZ), um forte convulsivante que inibe os canais de  $\text{Na}^+$  ativados pelo GABA (receptores  $\text{GABA}_A$ ) (Figura 9), e do ácido 3-mercaptopropiônico (3-MP), um inibidor da ácido glutâmico descarboxilase, equiparando-se inclusivamente ao DZP (Figura 10). Não inibiu, contudo, o efeito do flumazenil, um antagonista do local de ligação das benzodiazepinas no recetor  $\text{GABA}_A$ , não tendo ligação a este. Desta forma, provou assim ter ação sobre o sistema do GABA.<sup>40</sup>

Para além do referido anteriormente, mostrou também diminuir a corrente do  $\text{Na}^+$  através dos respetivos canais dependentes de voltagem, influenciando desta forma a excitabilidade neuronal (Figura 11).

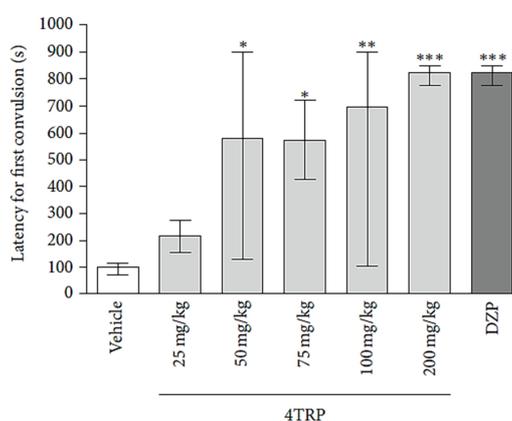


Figura 9 – Efeito do 4TRP sobre o tempo entre convulsões induzidas pelo PTZ em ratos. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Reproduzido da referência [40].

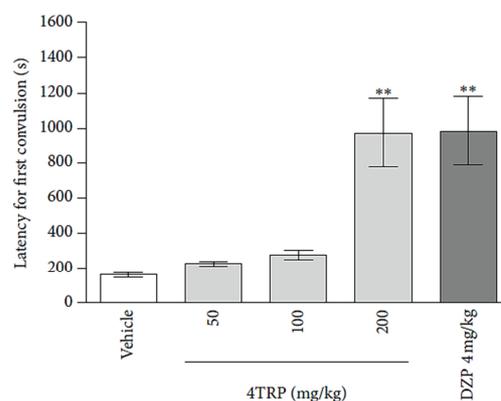


Figura 10 – Efeito do 4TRP no intervalo entre convulsões induzidas pelo 3-MRP. \*\* $p < 0,01$ . Reproduzido da referência [40].

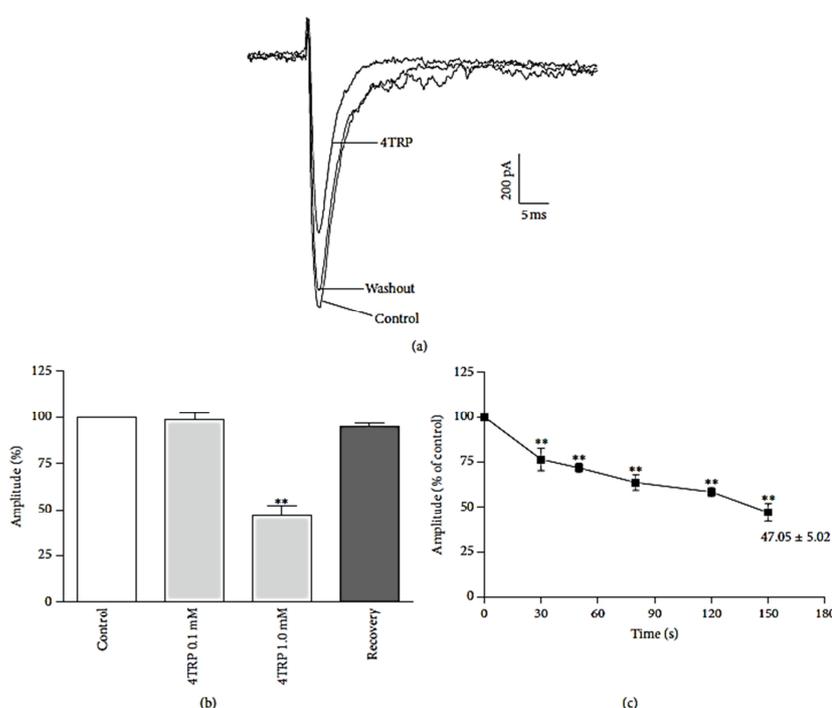


Figura 11 – (a) Efeito do 4TRP (1,0 mM) sobre as correntes de Na<sup>+</sup>. (b) Amplitude da corrente de Na<sup>+</sup> na presença e ausência de 4TRP em 2,5 min. (c) Amplitude da corrente de Na<sup>+</sup> em resposta ao 4TRP (1,0 mM) em relação ao tempo. Reproduzido da referência [40].

Os dados apresentados comprovam o efeito protetor de convulsões do 4TRP e mais importante, um efeito para doses menores que as dos fármacos convencionais, tendo menor probabilidade de induzir efeitos secundários.

Por último, sendo o linalol e o 4TRP constituintes do OE de LA, será plausível afirmar que a LA poderá ter um efeito semelhante, ou superior, ao provado para os compostos isolados, justificando-se a realização de estudos concretos neste sentido com o OE de LA. Caso estes resultados sejam igualmente positivos, justifica-se a sua posterior

utilização no controlo de doentes com epilepsia, principalmente nos que não respondem à terapêutica convencional.

### 3.5 Analgesia

A dor é um sintoma bastante frequente entre as patologias clínicas, sendo a sua eliminação/redução uma prioridade.

Os fármacos analgésicos servem o propósito de aliviar a dor podendo atuar quer no SNC quer no SNP (Sistema Nervoso Periférico), sendo classificados em dois grupos principais: opióides (exemplo: morfina, codeína) e não opióides (anti-inflamatórios não esteróides - AINES).<sup>41</sup>

Os opióides apesar de bastante efetivos, têm bastantes efeitos secundários, entre eles náuseas, vômitos, obstipação, depressão respiratória e dependência. Os AINES têm como efeitos adversos a irritação digestiva, inibição da agregação plaquetar, disfunção renal, entre outros.<sup>20</sup>

É sabido que a administração de AINES reduz a utilização de opióides em 30%. No entanto, visto estes não serem inócuos, uma possível alternativa poderá contemplar a utilização de tratamentos complementares não convencionais que diminuam a necessidade de utilização de analgésicos convencionais e desta forma, os seus efeitos secundários.<sup>42</sup>

Um estudo<sup>42</sup> procurou verificar o efeito da inalação do OE de alfazema (*lavender oil*) 2% após uma intervenção cirúrgica. Os autores não especificaram a espécie de *Lavandula*, pressupondo-se que utilizaram a terminologia usada na EMA “*lavender oil*” para o óleo de *L. angustifolia*.

O nível de dor foi medido através de uma escala numérica de 0 a 10 e os dados recolhidos encontram-se resumidos na Tabela 15 e Tabela 16.<sup>42</sup>

Tabela 15 – Características demográficas e pós-operação dos grupos de tratamento. Dados reportados enquanto média  $\pm$  desvio padrão (SD). PACU = Unidade de cuidado de pós-anestesia. OAA/S = Escala de avaliação observacional do estado de alerta/ sedação. \* $p < 0,05$ . Reproduzido da referência [42].

	Placebo Group N = 27	Lavender Group N = 26
Age (yr)	43.3 $\pm$ 12.5	45.9 $\pm$ 12.0
Gender (M/F)	11/16	9/17
Weight (kg)	126.7 $\pm$ 16.9	112.9 $\pm$ 19.8 *
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	44.0 $\pm$ 6.1	40.2 $\pm$ 5.8 *
Pain Score on arrival to PACU (0-10)	2.7 $\pm$ 2.8	4.1 $\pm$ 2.4
Pain score at Discharge from PACU (NRS: 0-10)	2.2 $\pm$ 1.8	2.3 $\pm$ 1.3
Sedation score on arrival to PACU (OAA/S: 0-5)	3.4 $\pm$ 0.9	3.1 $\pm$ 0.5
Sedation Score at Discharge from PACU (OAA/S: 0-5)	4.6 $\pm$ 0.5	5.0 $\pm$ 0.2 *
Anesthesia time, min	69.5 $\pm$ 35.7	72.8 $\pm$ 27.9
Time in PACU, min	62.0 $\pm$ 43.1	58.9 $\pm$ 35.0

Tabela 16 – Medicação tomada após a operação. N = número total de doentes no grupo; n = número de doentes que foram tratados com um fármaco específico. PACU = Unidade de cuidado de pós-anestesia. Reproduzido da referência [42].

	Placebo Group N = 27	Lavender Group N = 26
Fentanyl, mcg (intraoperative)	276 ± 124	253 ± 141
Trimethobenzamide in PACU (n, %)	3, 11.1	2, 7.8
Fimotidine in PACU (n, %)	5, 18.5	3, 11.5
Labetalol in PACU (n, %)	3, 11.1	4, 15.3
Hydralazine in PACU (n, %)	2, 7.4	3, 11.5
Metoprolol in PACU (n, %)	0, 0	1, 3.8

Verificou-se que os doentes que foram tratados com o OE de alfazema permaneceram menos dias na unidade de cuidado de pós-anestesia e apesar de terem chegado a este local com um maior nível de dor, aquando da saída não havia diferença entre os dois grupos. O grupo de tratamento com o OE solicitou menos opióides para a dor (12/26, 46%) em relação ao grupo placebo (22/27, 82%), mostrando o efeito positivo desta terapêutica.<sup>42</sup>

O OE de LA mostrou também a sua eficácia na redução da dor em doentes que sofreram a remoção de tubo do peito (CTR), cuja dor é caracterizada como moderada a severa. Os resultados são apresentados graficamente na Figura 12.<sup>43</sup>

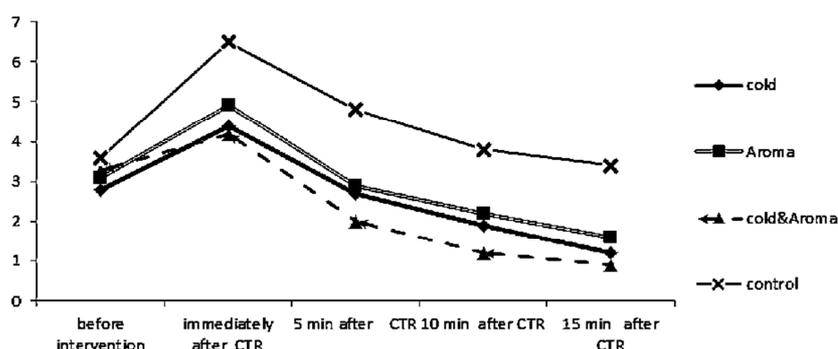


Figura 12 – Esquemática da tendência da mudança do nível de dor nos vários grupos em diferentes tempos. Reproduzido da referência [43].

O estudo comparou o efeito da aplicação de frio, do OE de LA (aroma), de ambos, e de nenhum (controlo). Apesar de a utilização *a solo* do OE de LA não ter a maior redução, a sua combinação com a aplicação de frio apresentou ser a mais efetiva.<sup>43</sup>

Outro estudo comparou o efeito antinocicetivo do OE de LA com o do tramadol e da indometacina através do teste da formalina. Foram organizados 5 grupos (controlo negativo - solução salina; controlo positivo - formalina; OE de LA; tramadol e indometacina) e o efeito nocicetivo foi provocado pela administração de uma solução de formalina a 2% na pata direita de um rato que foi colocado numa câmara para medir o número de espasmos desta. Os resultados são apresentados na Figura 13.<sup>44</sup>

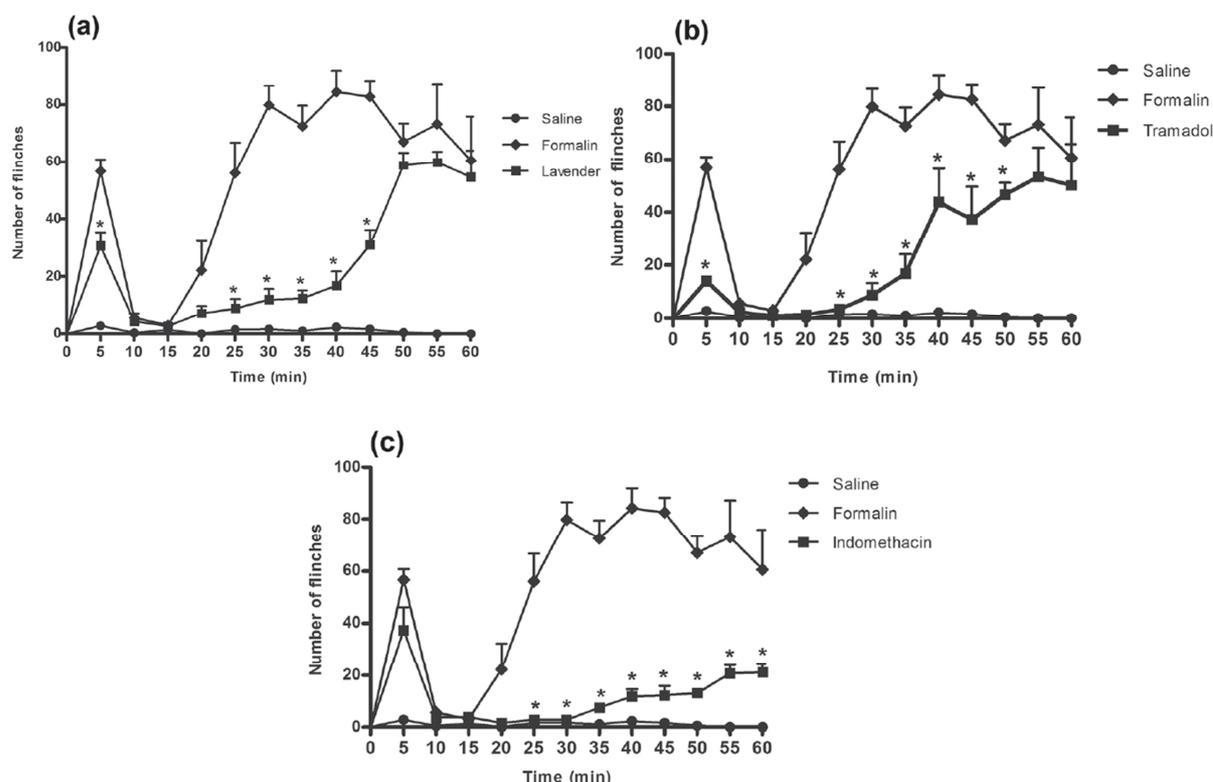


Figura 13 – Resposta ao longo do tempo do efeito no número de espasmos provocados pela injeção sub-cutânea de formalina a 2% na pata direita de um rato. Efeito dos tratamentos no comportamento nocicetivo. (a) OE de LA 0,6 g/kg; (b) Tramadol 30 mg/kg; (c) Indometacina 5 mg/kg.  $*p < 0,05$  comparando ao grupo da formalina. Reproduzido da referência [44].

Duas fases de comportamento espontâneo foram observadas depois da injeção de formalina: a primeira com início imediato após a administração de formalina e diminuição gradual até aos cerca de 10 minutos; a segunda com início aos cerca de 15 minutos e com duração de cerca de 1 hora.<sup>44</sup>

A administração de OE de LA e tramadol 1 hora antes da formalina tiveram um efeito semelhante e diminuíram significativamente o número de espasmos na primeira fase, tendo também efeito na segunda fase. A indometacina não teve efeito na primeira fase, mas na segunda fase foi a mais efetiva.<sup>44</sup>

A indometacina é um anti-inflamatório não esteróide, inibidor não seletivo da COX (ciclooxigenase). O tramadol é um analgésico opióide agonista dos recetores  $\mu$ . Os recetores

opióides são acoplados à proteína G e inibem a adenilciclase, reduzindo a quantidade intracelular de AMP cíclico.<sup>44</sup>

Uma vez que o efeito do OE de LA foi semelhante ao do tramadol, sugere-se que poderá ter um mecanismo semelhante. De facto, o linalol (um dos principais componentes do OE de LA) foi já mencionado como inibidor da adenilciclase.<sup>44,33</sup>

Em suma, o OE de LA mostrou ter capacidade analgésica, podendo ser relevante o seu uso como forma de diminuir ou até mesmo substituir a dose de analgésicos convencionais administrada a utentes (mostrou ter um efeito analgésico semelhante ao do tramadol numa dose inferior – 0,6 g/kg vs. 30 mg/kg)<sup>44</sup>. Desta forma ver-se-iam reduzidos os efeitos secundários característicos dos analgésicos comuns e melhorar-se-ia a qualidade de vida dos doentes. Acrescenta-se, ainda, que na Turquia<sup>11</sup>, o OE de LA é usado tradicionalmente como analgésico.

#### 4. Potencialidades de outros Óleos Essenciais

Apesar do OE de LA ser o que apresenta mais potencialidades em várias patologias do SNC, também outros óleos essenciais já demonstraram alguma eficácia. De seguida são apresentados alguns exemplos:

O OE de *Jasminum sambac* L. e de *Rosmarinus officinalis* L.<sup>45</sup> têm um efeito estimulante no SNC. A *Rosmarinus officinalis* mostrou também inibir a AchE, enquanto a *Salvia leriifolia* Benth. tem um efeito maior sobre a Butirilcolinesterase.<sup>41</sup>

A *Citrus aurantium* L. e a *Citrus sinensis* L. apresentam um efeito calmante à semelhança da *Melissa officinalis* L. e da *Rosa damascena* Mill..<sup>41</sup>

O OE de *Cuminum cyminum* L. e *Ligustici Chuanxiong* Hort. mostraram efeitos analgésicos.<sup>41</sup>

O OE de *Citrus bergamia* Risso é usado tradicionalmente no alívio da dor em doentes oncológicos, distúrbios ligeiros do humor e na ansiedade induzida pelo stress.<sup>41</sup>

## 5. Conclusão

De acordo com o exposto, conclui-se que o OE de LA provou eficazmente ter um efeito ansiolítico, podendo ser considerado uma alternativa ou complemento seguro às benzodiazepinas, como o lorazepam; ter um efeito antidepressivo, tendo superado o efeito da paroxetina; ter um efeito protetor da demência e capaz de melhorar a qualidade de vida de doentes com esta patologia; ter um possível efeito anticonvulsivo, onde mais estudos deverão ser feitos para que este seja confirmado para o OE em ênfase; e ter um efeito analgésico, equiparando-se ao tramadol, podendo ser usado, por exemplo, na dor pós-cirúrgica ou em tratamentos oncológicos, diminuindo a quantidade de opióides a utilizar e combatendo a tolerância face a estes.

O OE de LA, sendo uma mistura de vários compostos e apresentando vários mecanismos de ação conforme descrito, possui então vários efeitos que podem surgir em simultâneo, o que pode constituir uma vantagem acrescida para o doente. Tendo em conta que os fármacos sintéticos apresentam vários efeitos secundários que limitam a dosagem e o seu uso pelos doentes<sup>28</sup>, o OE de LA apresenta-se como uma alternativa complementar que pode colmatar este problema.

De referir que alguns dos artigos referenciados apresentavam apenas a designação de “*lavender oil*”, sem distinguir a espécie. Segundo a monografia da Agência Europeia do Medicamento<sup>10</sup>, “*lavender oil*” é a designação comum para o OE de LA, razão pela qual foi considerado nesta monografia.

A aromaterapia revela-se, assim, uma área bastante extensa e complexa, com enorme potencialidade, sendo vantajosa a sua implementação em cuidados de saúde com o objetivo de proporcionar o melhor bem-estar dos doentes. Para isso é necessário que se façam mais estudos, nomeadamente mais ensaios clínicos, com um número considerável de doentes, que garantam de forma inequívoca a sua eficácia e segurança.

## Bibliografia

1. ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO DO SISTEMA DE SAÚDE (ACSS) - **Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS**. 2017. [Acedido a 18 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual%20de%20Relacionamento%20de%20Farm%C3%A1cias%20v1.25.pdf>
2. GLINTT - **Sifarma**. [Acedido a 18 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Apresentação - A Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 30 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/apresentacao/>
4. CUNHA, A. P. DA, SILVA, A. P. DA, RODRIGUES, O. R. - **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. 4ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2012. ISBN 978-972-31-1435-5.
5. CUNHA, A. P. DA - **Farmacognosia e Fitoquímica**. 3ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. ISBN 978-972-31-1142-2.
6. PERRY, N., PERRY, E. - **Aromatherapy in the Management of Psychiatric Disorders Clinical and Neuropharmacological Perspectives**. CNS Drugs, 20 (2006) 257–280.
7. NOBEL MEDIA AB. - **Otto Wallach - Biographical**. Nobelprize.org, 2014. [Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1910/wallach-bio.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1910/wallach-bio.html)
8. AYAZ, M., SADIQ, A., JUNAID, M., ULLAH, F., SUBHAN, F. , AHMED, J. - **Neuroprotective and Anti-Aging Potentials of Essential Oils from Aromatic and Medicinal Plants**. Front. Aging Neurosci., 9 (2017) 1–16.
9. BRADEN, R., REICHOW, S., HALM, M. A. - **The Use of the Essential Oil Lavandin to Reduce Preoperative Anxiety in Surgical Patients**. J. Perianesthesia Nurs., 24 (2009) 348–355.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Lavandulae aetheroleum**. 2014.[Acedido a 10 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal\\_med\\_000121.jsp&mid=WVC0b01ac058001fa1d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/herbal/medicines/herbal_med_000121.jsp&mid=WVC0b01ac058001fa1d)
11. BÜYÜKOKUROĞLU, M. E., GEPIREMEN, A., HACİMÜFTÜOĞLU, A., OKTAY, M. - **The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups**. J.

- Ethnopharmacol., 84 (2003) 91–94.
12. INFARMED, I. P. - **Utilização de Benzodiazepinas e análogos - Infarmed.**, 2 (2017) 1–15.
  13. KASPER, S., VOLZ, H. P., DIENEL, A., SCHLÄFKE, S. - **Efficacy of Silexan in mixed anxiety-depression - A randomized, placebo-controlled trial.** Eur. Neuropsychopharmacol., 26 (2016) 331–340.
  14. LÓPEZ, V., NIELSEN, B., SOLAS, M., RAMÍREZ, M. J., JÄGER, A. K. - **Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets.** Front. Pharmacol., 8 (2017) 1–8.
  15. BALDINGER, P., HÖFLICH, A. S., MITTERHAUSER, M., HAHN, A., RAMI-MARK, C., SPIES, M., WADSAK, W., LANZENBERGER, R., KASPER, S. - **Effects of Silexan on the Serotonin-1A Receptor and Microstructure of the Human Brain: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study with Molecular and Structural Neuroimaging.** Int. J. Neuropsychopharmacol., 18 (2015) 1–9.
  16. SCHUWALD, A. M., NÖLDNER, M., WILMES, T., KLUGBAUER, N., LEUNER, K., MÜLLER, W. E. - **Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels.** PLoS One, 8 (2013) 1–9.
  17. HRITCU, L., CIOANCA, O., HANCIANU, M. - **Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats.** Phytomedicine, 19 (2012) 529–534.
  18. WOELK, H., SCHLÄFKE, S. - **A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder.** Phytomedicine, 17 (2010) 94–99.
  19. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Depression.** 2018. [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
  20. YAKSH, T. L., WALLACE, M. S. - **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 13<sup>a</sup> Ed. United Kingdom:McGraw-Hill Education, 2017. ISBN: 978-125-95-8473-2
  21. FIBLER, M., QUANTE, A. - **A case series on the use of lavender oil capsules in patients suffering from major depressive disorder and symptoms of psychomotor agitation, insomnia and anxiety.** Complement. Ther. Med., 22 (2014) 63–69.
  22. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - **DMS2017 - Depressão no pós-parto.** 2017. [Acedido a 21 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload->

2013/dms2017-depressao-no-pos-parto.aspx

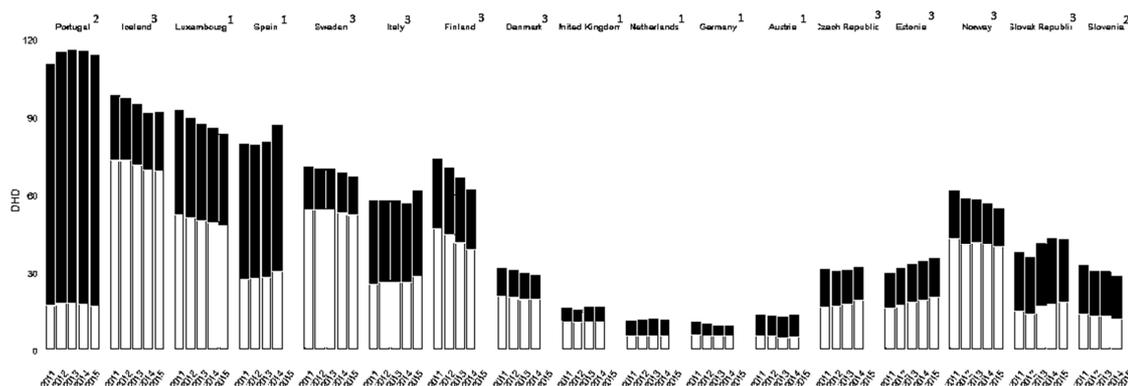
23. KIANPOUR, M., MANSOURI, A., MEHRABI, T., ASGHARI, G. - **Effect of lavender scent inhalation on prevention of stress, anxiety and depression in the postpartum period.** Iran. J. Nurs. Midwifery Res., 21 (2016) 197–201.
24. KASPER, S., GASTPAR, M., MÜLLER, W. E., VOLZ, H. P., MÖLLER, H. J., SCHLÄFKE, S., DIENEL, A. - **Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder - A randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine.** Int. J. Neuropsychopharmacol., 17 (2014) 859–869.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Dementia.** 2017. [Acedido a 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
26. MOORMAN LI, R., GILBERT, B., ORMAN, A., ALDRIDGE, P., LEGER-KRALL, S., ANDERSON, C., HINCAPIE CASTILLO, J. - **Evaluating the effects of diffused lavender in an adult day care center for patients with dementia in an effort to decrease behavioral issues: a pilot study.** J. Drug Assess., 6 (2017) 1–5.
27. HUANG, L., ABUHAMDAH, S., HOWES, M.-J. R., DIXON, C. L., ELLIOT, M. S. J., BALLARD, C., HOLMES, C., BURNS, A., PERRY, E. K., FRANCIS, P. T., LEES, G., CHAZOT, P. L. - **Pharmacological profile of essential oils derived from *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels.** J. Pharm. Pharmacol., 60 (2008) 1515–1522.
28. HANCIANU, M., CIOANCA, O., MIHASAN, M., HRITCU, L. - **Neuroprotective effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induced dementia via anti-oxidative activities in rats.** Phytomedicine, 20 (2013) 446–452.
29. ELISABETSKY, E., MARSCHNER, J., ONOFRE SOUZA, D. - **Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex.** Neurochem. Res., 20 (1995) 461–465.
30. XU, P., WANG, K., LU, C., DONG, L., GAO, L., YAN, M., AIBAI, S., LIU, X. - **Protective effect of lavender oil on scopolamine induced cognitive deficits in mice and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced cytotoxicity in PC12 cells.** J. Ethnopharmacol., 193 (2016) 408–415.
31. HOLMES, C., HOPKINS, V., HENSFORD, C., MACLAUGHLIN, V., WILKINSON, D., ROSENVINGE, H. - **Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: A placebo controlled study.** Int. J. Geriatr. Psychiatry, 17 (2002) 305–308.
32. SOHEILI, M., SALAMI, M., HAGHIR, A., ZALI, H., TAVIRANI, M. R. - **Aqueous extract of *Lavandula Angustifolia* Alter Protein Expression in Alzheimer rats.** J.

- Reports Pharm. Sci., 3 (2014) 1–9.
33. APROTOSOAIE, A. C., HÂNCIANU, M., COSTACHE, I. I., MIRON, A. - **Linalool: A review on a key odorant molecule with valuable biological properties.** Flavour Fragr. J., 29 (2014) 193–219.
  34. RAO, R. V., DESCAMPS, O., JOHN, V., BREDESEN, D. E. - **Ayurvedic medicinal plants for Alzheimer’s disease: a review.** Alzheimer’s Res., 4 (2012) 1–9.
  35. O’CONNOR, D. W., EPPINGSTALL, B., TAFFE, J., VAN DER PLOEG, E. S. **A randomized, controlled cross-over trial of dermally-applied lavender (*Lavandula angustifolia*) oil as a treatment of agitated behaviour in dementia.** BMC Complement. Altern. Med., 13 (2013) 1–7.
  36. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Epilepsy.** 2018. [Acedido a: 31 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
  37. YAMADA, K., MIMAKI, Y., SASHIDA, Y. - **Anticonvulsive Effects of Inhaling Lavender Oil vapour.** Biol. Pharm. Bull., 17 (1994) 359–360.
  38. ELISABETSKY, E., BRUM, L. F. S., SOUZA, D. O. - **Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models.** Phytomedicine, 6 (1999) 107–113.
  39. SOUTO-MAIOR, F. N., DA FONSÊCA, D. V., SALGADO, P. R. R., MONTE, L. DE O., DE SOUSA, D. P., DE ALMEIDA, R. N. - **Antinociceptive and anticonvulsant effects of the monoterpene linalool oxide.** Pharm. Biol., 55 (2017) 63–67.
  40. NÓBREGA, F. F. F., SALVADORI, M. G. S. S., MASSON, C. J., MELLO, C. F., NASCIMENTO, T. S., LEAL-CARDOSO, J. H., DE SOUSA, D. P., ALMEIDA, R. N. - **Monoterpenoid Terpinen-4-ol Exhibits Anticonvulsant Activity in Behavioural and Electrophysiological Studies.** Oxid. Med. Cell. Longev., 2014 (2014) 1–9.
  41. DOBETSBERGER, C., BUCHBAUER, G. - **Actions of essential oils on the central nervous system: An updated review.** Flavour Fragr. J., 26 (2011) 300–316.
  42. KIM, J. T., REN, C. J., FIELDING, G. A., PITTI, A., KASUMI, T., WAJDA, M., LEOVITS, A., BEKKER, A. - **Treatment with Lavender Aromatherapy in the Post-Anesthesia Care Unit reduces Opioid Requirements of Morbidly Obese Patients Undergoing Laparoscopic Adjustable Gastric Banding.** Obes. Surg., 17 (2007) 920–925.
  43. HASANZADEH, F., KASHOUK, N. M., AMINI, S., ASILI, J., EMAMI, S. A., VASHANI, H. B., SAHEBKAR, A., HOSPITAL, I. R., HOSPITAL, R. P. - **The effect of cold application and lavender oil inhalation in cardiac surgery patients undergoing chest tube removal.** EXCLI J., 15 (2016) 64–74.
  44. DA SILVA, G. L., LUFT, C., LUNARDELLI, A., AMARAL, R. H., DA SILVA MELO, D. A.,

- DONADIO, M. V. F., NUNES, F. B., DE AZAMBUJA, M. S., SANTANA, J. C., MORAES, C. M. B., MELLO, R. O., CASSEL, E., PEREIRA, M. A. DE A., DE OLIVEIRA, J. R. - **Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil.** An. Acad. Bras. Cienc., 87 (2015) 1397–1408.
45. SAYORWAN, W., RUANGRUNGSI, N., PIRIYAPUNYPORN, T., HONGRATANAWORAKIT, T., KOTCHABHAKDI, N., SIRIPORNPANICH, V. - **Effects of Inhaled Rosemary Oil on Subjective Feelings and Activities of the Nervous System.** Sci. Pharm., 81 (2013) 531–542.

## Anexos

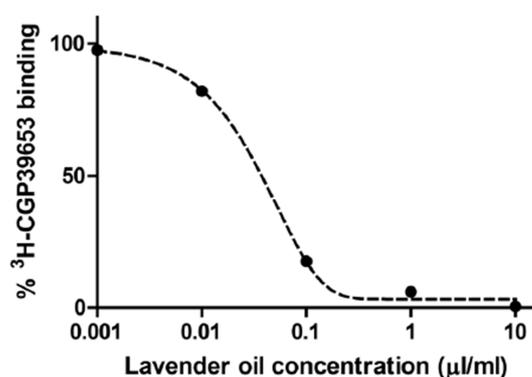
**Anexo 1** – Utilização de ansiolíticos (N05B - preto) e hipnóticos e sedativos (N05C - branco) nos países europeus da OCDE. Os consumos referem-se a mercados diferentes, consoante o país: 1 - mercado participado, não incluindo hospitalar (Luxemburgo, Espanha, Reino Unido, Holanda, Alemanha, Áustria); 2 - mercado participado e não participado, não incluindo hospitalar (Portugal, Eslovénia); 3 - mercado participado e não participado, incluindo hospitalar (Islândia, Suécia, Itália, Finlândia, Dinamarca, República Checa, Estónia, Noruega, Eslováquia). Reproduzido da referência [12].



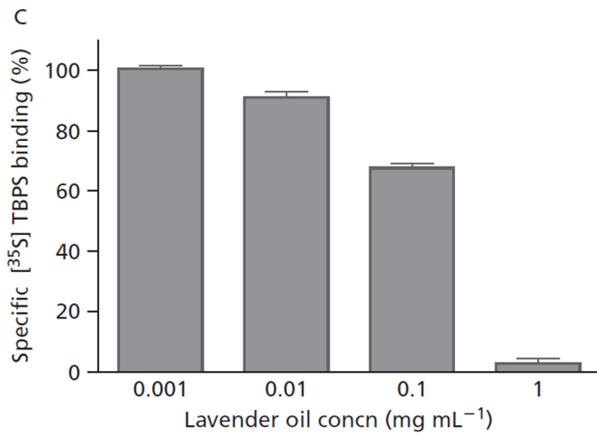
**Anexo 2** – Atividade do OE de LA (LEO) no SERT \* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.001$  vs. a menor concentração testada (0.08  $\mu\text{L/mL}$ ). Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Os testes foram feitos em triplicado. Reproduzido da referência [14].

Samples	SERT (% $^3\text{H}$ -Citalopram binding)		
	0.8 $\mu\text{L/mL}$	4 $\mu\text{L/mL}$	8 $\mu\text{L/mL}$
LEO	105.4 $\pm$ 0.9	77.6 $\pm$ 2.7*	37.8 $\pm$ 16.0***

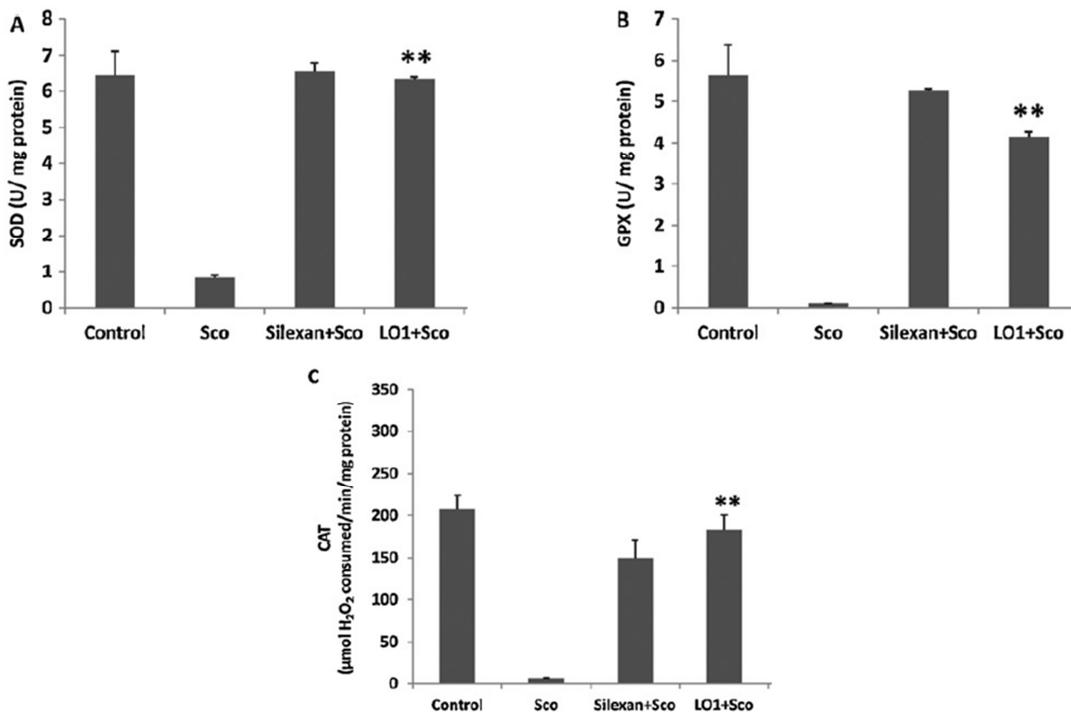
**Anexo 3** – Afinidade do OE de LA para o recetor NMDA do glutamato. O [ $^3\text{H}$ ]CGP39653 é um antagonista competitivo do recetor NMDA. Reproduzido da referência [14].



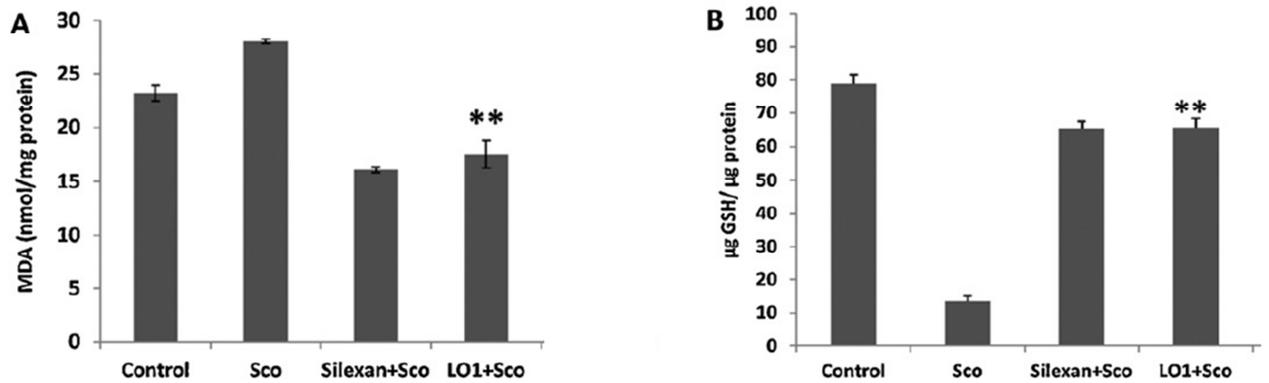
**Anexo 4** – Efeito do OE de LA na ligação do [<sup>35</sup>S] TBPS ao recetor GABA<sub>A</sub>. Reproduzido da referência [27].



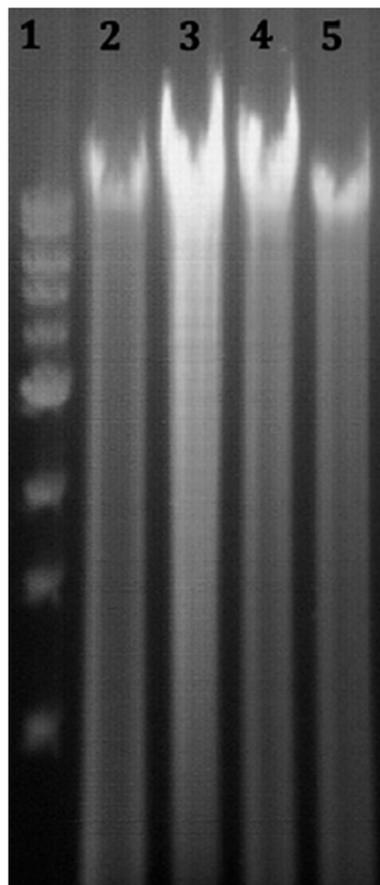
**Anexo 5** – Efeito do OE de LA (LOI) na atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase – SOD (A), glutatião peroxidase – GPX (B) e catalase – CAT (C)) no lobo temporal de ratos tratados com Sco. \*\*  $p < 0.0001$ . Reproduzido da referência [28].



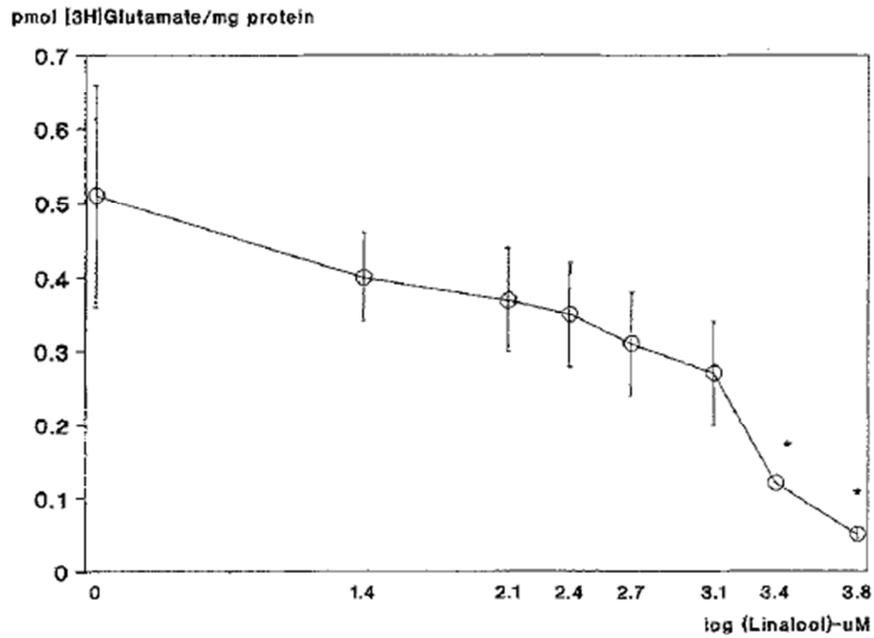
**Anexo 6** – Efeito do OE de LA (LO1) sobre a quantidade de MDA (A) e de glutatião (GSH; B). Reproduzido da referência [28].



**Anexo 7** – Efeito do OE da LA (LO1) sobre a fragmentação do DNA. A ausência de padrões de fragmentação sugerem atividade antiapoptótica. (linha 1 – DNA; linha 2 – controle; linha 3 – Sco; linha 4 – silexan; linha 5 – LO1). Reproduzido da referência [28].



**Anexo 8** – Efeito do Linalol (um dos componentes maioritários do OE de LA) na ligação do glutamato [<sup>3</sup>H] (40 nM). Reproduzido da referência [29].



**Anexo 9** – Efeito do OE de *Lavandula angustifolia* (LO) na atividade da enzima Acetilcolinesterase. (Controlo – ratos tratados com veículo; Modelo – ratos tratados com Sco; DON – Donezepilo). \**p*=0.05 Reproduzido da referência [30].

