



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Catarina Ribeiro Neves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: Terapias Convencionais e Alternativas Fitoterápicas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Joana Martins e do Professor Doutor João Manuel Martins Leitão apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Catarina Ribeiro Neves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: Terapias Convencionais e Alternativas Fitoterápicas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Joana Martins e do Professor Doutor João Manuel Martins Leitão apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Ana Catarina Ribeiro Neves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2013169389, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica: Terapias Convencionais e Alternativas Fitoterápicas” 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, 28 de outubro de 2020.

Ana Catarina Ribeiro Neves

(Ana Catarina Ribeiro Neves)

“Não te esqueças nunca de onde vens.

Não te esqueças nunca para onde vais.

Não te esqueças nunca de quem esteve sempre contigo.

Não te esqueças nunca de quem és.

Não te esqueças nunca do que queres e principalmente do que não queres.

Não te esqueças nunca de ti e dos teus.”

Sofia Almeida

AGRADECIMENTOS

Findados estes anos de academia é tempo de agradecer.

Ao Professor Doutor João Manuel Martins Leitão, pela sua orientação na realização da monografia.

A toda a equipa da Farmácia Birra, que me acolheu ao longo destes meses, pelos conhecimentos transmitidos, conselhos e pela orientação nos diversos atendimentos. À minha orientadora de estágio, Dra. Joana Martins, pelo rigor e profissionalismo exigidos.

Aos meus pais, Fernando e Adelaide, pelo apoio incansável em todos os momentos e pela educação que me inculcaram.

Aos meus avós António, Augusta e Deolinda, pelos conhecimentos e valores que me transmitiram ao longo das suas vidas.

Ao meu padrinho, Paulo, por todas as palavras sábias e momentos de reflexão.

Ao meu afilhado, Renato, pela sua pureza, espontaneidade e carinho.

Às minhas amigas, Cristiana, Diliana, Mara, Délcio, Rita e Filipa, pela presença, vivências e momentos de partilha.

Muito Obrigada!

ÍNDICE

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	8
INTRODUÇÃO.....	9
1. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA	10
1.1. Localização e dinâmica da farmácia	10
1.2. Espaço físico da farmácia	10
1.3. Recursos humanos da Farmácia Birra	10
1.4. Serviços farmacêuticos.....	11
1.5. Sistema informático.....	11
1.6. <i>Marketing</i> farmacêutico.....	11
1.7. Venda cruzada.....	11
2. ANÁLISE SWOT.....	12
2.1. PONTOS FORTES (<i>Strengths</i>).....	13
2.1.1. Capacidade de evoluir	13
2.1.2. Saber ouvir	13
2.1.3. Simpatia.....	13
2.1.4. Aconselhamento na Pré-Hipertensão e Hipertensão Arterial	13
2.2. FRAQUEZAS (<i>Weaknesses</i>).....	15
2.2.1. Línguas estrangeiras	15
2.2.2. Desconhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos.....	15
2.2.3. Dificuldade no aviamento das receitas	16
2.2.4. Aconselhamento de MNSRM e de produtos de cosmética	16
2.3. OPORTUNIDADES (<i>Opportunities</i>).....	16
2.3.1. Diversidade do atendimento ao público.....	16
2.3.2. Formações.....	16
2.3.3. Aconselhamento em Dermocosmética.....	17
2.3.4. Aconselhamento farmacêutico.....	17
2.4. AMEAÇAS (<i>Threats</i>).....	18
2.4.1. Falta de bases em Homeopatia	18
2.4.2. Formação inadequada ao contexto real em Farmácia Comunitária	18
2.4.3. Receitas médicas com prescrição manual	18
3. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA.....	19
3.1. Caso prático 1 - Contraceção de emergência	19
3.2. Caso prático 2 - Tosse produtiva	19
3.3. Caso prático 3 - Obstipação	21
3.4. Caso prático 4 - Diarreia	22
3.5. Caso prático 5 - Proteção solar	23
3.6. Caso prático 6 - Infecção urinária.....	23
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXO.....	30
Anexo I - Fachada da Farmácia Birra.....	30
CAPÍTULO II – MONOGRAFIA	
DEDICATÓRIA	33
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	34
RESUMO	36
ABSTRACT	37

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA	38
I. BREVE ABORDAGEM	38
i. Definição da doença	38
ii. Epidemiologia.....	38
iii. Fatores de risco	39
Fatores genéticos	39
Idade.....	39
Sexo.....	40
Exposição a partículas	40
Doenças respiratórias crónicas	40
Infeções respiratórias.....	41
iv. Exacerbações.....	41
v. Patogénese da DPOC.....	41
vi. Comorbilidades.....	43
vii. Diagnóstico.....	43
viii. Avaliação da doença.....	43
II. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL	45
i. Tratamento inicial.....	45
ii. Tratamento de <i>follow-up</i>	45
iii. Tratamento da DPOC agudizada	47
iv. Limitações da terapêutica convencional	49
v. Tratamento não farmacológico.....	50
III. ALTERNATIVAS FITOTERÁPICAS	51
i. Enquadramento legal	51
ii. Importância da fitoterapia	51
iii. Fitoterapia na DPOC.....	52
Berberina.....	52
Crocina.....	53
Curcumina	54
Ginsenosídeos.....	55
Resveratrol	56
iv. Estatuto do medicamento fitoterápico	57
CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	64
Anexo 1 - Questionário modificado do mMRC.....	64
Anexo 2 - Teste de Avaliação da DPOC (CAT).....	65
Anexo 3 - Fármacos utilizados no tratamento farmacológico da DPOC.....	66
Anexo 4 - Estatuto do Medicamento – Medicamento Tradicional à Base de Plantas – Artigo 141.º	67

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO

FARMÁCIA COMUNITÁRIA



Relatório de Estágio orientado pela Dra. Joana Martins na Farmácia Birra, no Porto, Grupo SOFARMA.

LISTA DE ACRÓNIMOS

BPF – Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária

COVID-19 – Doença por Coronavírus, 2019 (*Coronavirus Disease 2019*)

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia

ESH – Sociedade Europeia de Hipertensão

FB – Farmácia Birra

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MH – Medicamentos Homeopáticos

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PNV – Plano Nacional de Vacinação

SWOT – Pontos Fortes, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

INTRODUÇÃO

O farmacêutico comunitário, enquanto especialista do medicamento, desempenha um papel de extrema importância junto da população através do esclarecimento de dúvidas ao utente, da recomendação da adoção de estilos de vida saudáveis, do aconselhamento de medicamentos e outros produtos de saúde, da sensibilização para a adesão à terapêutica e do acompanhamento farmacoterapêutico. Assim, o farmacêutico deve promover a saúde pública e o uso racional do medicamento.

O presente relatório é realizado no âmbito do *Estágio Curricular*, incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

A realização do estágio em farmácia comunitária é fulcral no percurso académico pois permite a aplicação dos conhecimentos adquiridos num contexto real, assim como a percepção de pontos fortes, fraquezas, oportunidades e ameaças (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats - SWOT*) pessoais. Estes últimos serão comentados ao longo do relatório, conforme solicitado nas “Normas Orientadoras do Estágio em Ciências Farmacêuticas”. Para além da análise SWOT, também são explorados seis casos clínicos representativos das temáticas abordadas ao longo dos atendimentos ao público.

O referido estágio decorreu durante 5 meses (810 horas), com início a 3 de fevereiro e término a 20 de agosto. Este sofreu uma interrupção entre 12 de março e 10 de maio devido à pandemia da Doença por Coronavírus, 2019 (COVID-19).

I. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA

I.1. Localização e dinâmica da farmácia

A Farmácia Birra (FB) localiza-se no centro histórico da cidade do Porto, mais concretamente na Praça da Liberdade, nº124 - Santo Ildefonso. Esta funciona em horário alargado (segunda a domingo, das 8h às 22h, incluindo feriados) e aplica alguns descontos, conforme publicitado na fachada da mesma (Anexo I). A população que frequenta a farmácia é heterogénea, desde os clientes habituais, de várias faixas etárias, aos turistas de diversas nacionalidades.

A FB insere-se no grupo farmacêutico SOFARMA, constituído por sete farmácias e uma parafarmácia, distribuídas pelos distritos do Porto e de Braga.

I.2. Espaço físico da farmácia

A fachada da FB, como previsto no Decreto-Lei n.º307/2007 e nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), apresenta o vocábulo “Farmácia” e o símbolo “cruz verde”; o horário de funcionamento é bem visível; tem uma placa com o nome da farmácia e da diretora técnica; a informação acerca do serviço permanente das farmácias do município encontra-se em zona visível.^{1,2}

I.3. Recursos humanos da Farmácia Birra

Tabela I - Recursos humanos.

Nome	Categoria Profissional
Dra. Graça Lopes	Diretora-Técnica e Proprietária
Dra. Márcia Ventura	Farmacêutica substituta
Dra. Joana Martins	Farmacêutica substituta
Dra. Susana Ribeiro	Farmacêutica substituta
Dr. Pedro Coutinho	Técnico de Farmácia
Dra. Aurinia Rosca	Técnica de Farmácia
Dra. Mariana Coelho	Técnica de Farmácia
Cristina Rocha	Conselheira de Dermocosmética
Elvira Melo	Auxiliar de Limpeza

1.4. Serviços farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos prestados na farmácia comunitária são descritos na Portaria n.º1429/2007, de 2 de Novembro. A FB realiza vários, tais como a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, com respetivo aconselhamento, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), como a vacina da gripe, e de medicamentos injetáveis, como Relmus[®], Voltaren[®] e Profenid[®].^{1.3.4.5.}

A determinação da pressão arterial (PA) e posterior aconselhamento requerem o conhecimento prévio dos valores ideais para a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), da história clínica e medicamentosa, e da idade do utente.

A administração de vacinas não incluídas no PNV e de medicamentos injetáveis na farmácia pelo farmacêutico carece de formação específica, reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.^{6.}

1.5. Sistema informático

O sistema informático utilizado na FB é o Spharm[®] v5.03.6s da SoftReis. É um sistema muito intuitivo e abarca várias funcionalidades como a preparação e receção de encomendas, a criação de reservas de produtos, a verificação de *stock* existente, a consulta da ficha do utente e o acesso à informação científica.

1.6. Marketing farmacêutico

O marketing assume cada vez mais importância na farmácia comunitária, numa altura em que a competitividade no mercado é maior. Assim, autores como Singleton e Nissen “sugerem a adoção de uma estratégia diferenciadora pelas farmácias”.^{7.} A FB, por exemplo, aposta no marketing através da exposição de campanhas na montra (Anexo I) e nas redes sociais.

1.7. Venda cruzada

A venda cruzada, ou *cross-selling*, é uma técnica de vendas que visa adicionar um produto ou serviço à compra. Deste modo, o farmacêutico atende às necessidades do utente, quando este se dirige à farmácia, pela recomendação do produto e/ou serviço mais indicado e, de seguida, sugere-lhe outro complementar o tratamento. Assim, o utente pode conhecer

novos produtos e/ou serviços, recebe o que precisa e quer, e a relação de maior proximidade com o farmacêutico é estabelecida.⁸

Ao longo do estágio realizei algumas vendas cruzadas nos atendimentos. Por exemplo, quando me foi solicitada uma coleira de desparasitação para uma cadela, questioneei a utente acerca da desparasitação interna ao que me respondeu negativamente. Adverti-a para a importância de ambas as desparasitações, pois a exposição aos parasitas pode ocorrer a nível interno (através da ingestão de água e alimentos contaminados, e da higienização do pelo) ou externo (contacto com parasitas, como as pulgas, no ambiente). A utente agradeceu a informação e pretendeu levar ambos os produtos.

2. ANÁLISE SWOT

No estágio curricular realizei várias atividades, nomeadamente a receção de encomendas e acondicionamento dos produtos, os serviços farmacêuticos (essencialmente a determinação da PA), a gestão de validades, devoluções, observação de atendimento numa fase inicial e, posteriormente, o atendimento ao público.

Na Tabela 2 encontram-se sucintamente os aspetos considerados na análise SWOT.

Tabela 2 - Resumo da análise SWOT.

	Fatores Positivos	Fatores Negativos
	Pontos fortes (<i>Strengths</i>)	Fraquezas (<i>Weaknesses</i>)
Fatores Internos	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Capacidade de evoluir; ♣ Saber ouvir; ♣ Simpatia; ♣ Aconselhamento na pré-hipertensão e na hipertensão arterial. 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Línguas estrangeiras; ♣ Desconhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos; ♣ Dificuldade no aviamento das receitas; ♣ Aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de produtos cosméticos.
	Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	Ameaças (<i>Threats</i>)
Fatores Externos	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Diversidade do atendimento ao público; ♣ Formações; ♣ Aconselhamento em Dermocosmética; ♣ Aconselhamento farmacêutico. 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Falta de bases Homeopatia; ♣ Formação inadequada ao contexto real em farmácia comunitária; ♣ Receitas médicas de prescrição manual;

2.1. PONTOS FORTES (*Strengths*)

2.1.1. Capacidade de evoluir

Apesar de já ter uma breve noção do funcionamento de uma farmácia, o estágio na cidade do Porto permitiu-me contactar com utentes informados acerca do que pretendiam, de diferentes faixas etárias e nacionalidades. Estas realidades foram desafiantes em todos os sentidos e contribuíram para a minha evolução pessoal e académica.

2.1.2. Saber ouvir

O saber ouvir é uma competência pessoal, implicitamente aliada ao interesse em aprender mais, de extrema importância na futura vida profissional. No decorrer do estágio, a capacidade de saber ouvir permitiu-me assimilar todas as opiniões e informações relevantes na resolução de problemas e no esclarecimento de questões pertinentes.

2.1.3. Simpatia

A simpatia, característica que me identifica, foi basilar no meu percurso de estágio pois permitiu-me criar uma relação de empatia e, por conseguinte, de maior proximidade com o utente e a equipa da FB. Considero-a um ponto forte porque esta contribuiu para a melhor receptividade dos utentes perante as diferentes circunstâncias.

2.1.4. Aconselhamento na Pré-Hipertensão e Hipertensão Arterial

A determinação da PA e subsequente aconselhamento foram amplamente realizados na FB durante o estágio. No entanto, os aconselhamentos na pré-hipertensão (valores de PA *borderline*) e na hipertensão arterial foram os mais frequentes.

Previamente à medição, o utente foi questionado quanto à sua PA (se hipotenso, normotenso ou hipertenso), idade, propensão para problemas de ansiedade, patologias cardíacas ou outras, bem como à sua história medicamentosa. Ainda assim, o utente descansou 5 minutos a fim de evitar a influência do esforço físico no resultado, não ingeriu cafeína (por exemplo, café, chá verde, chocolate ou bebida energética) nem fumou 30 minutos antes, e foi advertido para não falar durante a medição.^{9-11.}

A PA pode ser classificada em várias categorias, descritas na Tabela 3.^{12,13.}

Tabela 3 - Categorias da pressão arterial. Adaptado de SHARMA (2020) e de Diretrizes para o Controlo da Hipertensão Arterial da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) (2018).^{12,13.}

Categoria	Pressão arterial sistólica (mmHg)		Pressão arterial diastólica (mmHg)
Hipotensão	< 90	e	< 60
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão de grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão de grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão de grau 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

A “PA ótima”^{13.} é a ideal porque para valores de PAS e PAD superiores a 120mmHg e 80mmHg, respetivamente, “acresce o risco de doença coronária ou acidente vascular cerebral”.^{14.} Assim, a adoção de medidas não farmacológicas são relevantes na prevenção e controlo da hipertensão arterial. Estas medidas passam pela alteração dos hábitos alimentares (nomeadamente a redução de sal – pela evicção de produtos enlatados, enchidos e aperitivos salgados – e o aumento do consumo de vegetais – alface, ervilhas e favas – e fruta – meloa, banana, frutos vermelhos e pêsego), prática de exercício físico (como caminhadas diárias de 30 minutos) e cessação tabágica.^{13-18.}

O balanço de sódio e potássio “é essencial na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e do volume sanguíneo”, por isso o consumo adequado de alimentos ricos em potássio (como os vegetais e fruta referidos acima) contribui para a regulação da pressão arterial.^{17.}

A ingestão de cafeína reflete-se no aumento da PA (efeito agudo) por isso deve ser evitada em hipertensos não controlados. Assim, nestes indivíduos é recomendado o consumo de café descafeinado, cevada e outros produtos alimentares sem cafeína (chá verde descafeinado, por exemplo).^{10,13,19.}

Para valores de PA *borderline*, designadamente a categoria “normal alta”, o aconselhamento farmacêutico passou pela indicação de medidas não farmacológicas e de um suplemento alimentar, como o Arkocápsulas®Oliveira. Este suplemento, à base de folhas de *Olea europaea* L., contém oleuropeósidos. O composto polifenólico oleuropeína contribui para a redução da pressão arterial apresentando atividade vasodilatadora.^{20-23.}

O utente não tratado, que apresentasse valores de PAS e PAD indicativos de hipertensão arterial, foi aconselhado a medir a PA em vários dias e em diferentes momentos do dia, e a adotar as medidas não farmacológicas. Ainda assim, se a PA mantivesse estes valores, recomendou-se a consulta de um médico.

Os indivíduos hipertensos tratados que apresentassem valores de PAS e PAD acima de 140mmHg e 90mmHg, respetivamente, foram aconselhados a consultar um médico e a adotar medidas não farmacológicas.^{11,13-15.}

2.2. FRAQUEZAS (*Weaknesses*)

2.2.1. Línguas estrangeiras

A língua inglesa é uma limitação pessoal porque, apesar de já ter tido formação nesse sentido, nunca surgiram contextos práticos e desafiantes de forma a consolidar o vocabulário. Dada a localização da FB, a comunicação com turistas de diferentes nacionalidades é uma das realidades presentes e, por isso, o desenvolvimento das línguas estrangeiras (nomeadamente a inglesa) foi essencial no atendimento. Assim, ao longo do estágio, houve a oportunidade de desenvolver a comunicação em inglês e, consciente da sua importância na profissão farmacêutica, comprometo-me a melhorar.

2.2.2. Desconhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos

O conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos é importante nas tarefas a desenvolver na farmácia comunitária, particularmente no atendimento ao público. Por isso, uma das dificuldades encontradas ao longo do estágio foi a associação dos nomes comerciais dos medicamentos à respetiva substância ativa. No decorrer dos atendimentos, vários utentes dirigiam-se ao medicamento pelo nome comercial (tanto questionando acerca da sua função como solicitando através da receita) e, desconhecendo qual o princípio ativo a que se referiam, procurava esclarecer através dos profissionais mais experientes ou até mesmo pelo sistema informático Spharm[®]. Desta forma, o tempo despendido no atendimento era superior ao esperado e a relação de proximidade estagiário-utente ficava comprometida.

2.2.3. Dificuldade no aviamento das receitas

Ao longo dos atendimentos, surgiu alguma dificuldade em memorizar as entidades e os códigos a inserir no sistema informático quando se tratava de um regime complementar de comparticipação. Quanto às receitas manuais, houve dificuldade em decifrar alguns medicamentos (tanto por ilegibilidade como por desconhecimento dos nomes comerciais) e, por vezes, em verificar todos os parâmetros obrigatórios na receita antes do seu aviamento. Para ultrapassar estas dificuldades recorri aos profissionais de saúde mais experientes, ao sistema informático Spharm® e ao médico prescritor.

2.2.4. Aconselhamento de MNSRM e de produtos de cosmética

Apesar de já ter uma noção da diversidade dos MNSRM e dos produtos de cosmética, quando iniciei o estágio curricular em farmácia comunitária tive um contacto ainda mais próximo e deparei-me com a variedade de opções para um mesmo tratamento (diferentes formas farmacêuticas, princípios ativos e marcas). Ainda que a quantidade dos mesmos fosse elevada, e inicialmente um ponto fraco, hoje estou consciente que pode vir a ser uma oportunidade para alargar o conhecimento e melhorar o aconselhamento farmacêutico.

2.3. OPORTUNIDADES (*Opportunities*)

O vasto leque de oportunidades associadas à escolha da Farmácia Birra, no Porto, tornou o estágio curricular mais enriquecedor a nível profissional, como futura farmacêutica.

2.3.1. Diversidade do atendimento ao público

A FB recebe uma população heterogénea (faixas etárias e nacionalidades) pelo que foi desafiante ajustar o meu discurso perante as diferentes situações e estou consciente que é e será uma oportunidade a desenvolver na minha prática profissional futura.

2.3.2. Formações

Consciente da importância da atualização do conhecimento, a participação em formações é uma excelente forma de rever conceitos e adquirir novas ferramentas, com vista a um aconselhamento mais completo e direcionado. No decorrer do estágio curricular participei em várias formações, nomeadamente:

- ♣ “UL-250” – BIOCOCODEX Microbiota Institute (3 de fevereiro de 2020);
- ♣ “*Symbiosys alfflores*” – BIOCOCODEX Microbiota Institute (3 de fevereiro de 2020);
- ♣ “Reparação cutânea” – Avène (20 de fevereiro de 2020);
- ♣ “Gama Photoderm” – BIODERMA (9 de julho de 2020) – formação *online*;
- ♣ “Formação inicial nos cuidados dermatológicos” – Uriage (14 de julho de 2020) – formação *online*;
- ♣ “Viterra” – Perrigo (27 de julho de 2020);
- ♣ “MentalAction” – Perrigo (27 de julho de 2020).

2.3.3. Aconselhamento em Dermocosmética

A FB possui produtos cosméticos de várias gamas e marcas que, perante a avaliação das características da pele e das suas necessidades, são aconselhados pela conselheira de dermocosmética ou pelo profissional de saúde. Ao longo do estágio, adquiri vários conhecimentos nesta área (por exemplo, quais os produtos cosméticos a sugerir em diferentes situações que pudessem surgir na farmácia) e esclareci algumas dúvidas decorrentes dos atendimentos. Considero esta aprendizagem fundamental para o meu futuro profissional e nitidamente a área da dermocosmética é uma oportunidade de melhoria.

2.3.4. Aconselhamento farmacêutico

O atendimento ao público é uma das atividades indispensáveis na farmácia comunitária e foi amplamente desenvolvido durante o meu estágio na FB. O papel dos profissionais que me acompanharam foi determinante na minha aprendizagem, uma vez que desde cedo me orientaram para o atendimento. O aconselhamento farmacêutico, embora praticamente inexistente no início, foi uma competência vastamente desenvolvida ao longo do estágio, seguindo o rigor e profissionalismo que a equipa transmite. Contudo, consciente da procura pela melhoria contínua neste serviço farmacêutico e da sua importância na farmácia comunitária, considero-o uma oportunidade de desenvolvimento.

2.4. AMEAÇAS (*Threats*)

No meu ponto de vista, as ameaças refletiram os aspetos negativos que encontrei ao longo do estágio e, de alguma forma, puderam comprometer o mesmo. Por isso, devem ser ultrapassados.

2.4.1. Falta de bases em Homeopatia

Ainda que a Homeopatia tenha sido abordada em algumas unidades curriculares do MICF, penso não ter sido suficiente nem ajustada à realidade da farmácia comunitária. O conhecimento mais abrangente da função fisiológica de determinados medicamentos homeopáticos (MH) existentes no mercado, com base na sua composição, é determinante no seu aconselhamento ao utente. Ao longo dos atendimentos, senti alguma dificuldade em associar o nome do MH à sua finalidade pelo que houve sempre a necessidade de questionar um profissional mais experiente antes da dispensa do medicamento.

2.4.2. Formação inadequada ao contexto real em Farmácia Comunitária

Durante o estágio curricular em farmácia comunitária senti alguma insegurança, principalmente nos primeiros meses, quanto ao aconselhamento dos produtos aos utentes. Este facto deve-se, em parte, à falta de prática no contexto real ao longo do MICF. Neste sentido, apesar do plano de estudos do MICF ser vasto e abordar um conjunto de temáticas importantes para a carreira profissional, penso que a inclusão de mais casos práticos reais ao longo das matérias teóricas seria relevante para a nossa formação. Outra medida que poderia contribuir para minimizar esta ameaça seria a realização de mais estágios curriculares obrigatórios ao longo do curso, não só no contexto de farmácia comunitária como também abrangendo outras áreas farmacêuticas (Indústria Farmacêutica, Assuntos Regulamentares e Análises Clínicas). Assim, os conhecimentos adquiridos ao longo do curso seriam postos em prática permitindo aos alunos uma visão mais real da profissão.

2.4.3. Receitas médicas com prescrição manual

Nesta fase de aprendizagem, o contacto com as receitas de prescrição manual acarretou algumas dificuldades na perceção do(s) medicamento(s) que poderia implicar riscos tanto para o utente como para mim. Assim, houve sempre a confirmação dos mesmos com um profissional de saúde experiente ou com o médico prescritor.

3. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA

3.1. Caso prático 1 - Contraceção de emergência

Um casal dirige-se à farmácia e pede a pílula do dia seguinte. Quando questionado acerca do tempo decorrido após a relação sexual, refere ter sido há 3 dias, com rutura do preservativo. Anabela Cunha (nome fictício), de 24 anos, quando inquirida, diz não fazer nenhum método contraceptivo hormonal por opção, não ter atraso do período menstrual nem ter sintomas de gravidez. Ao ser questionada, Anabela refere não ter problemas de saúde nem alergias medicamentosas conhecidas. Para além disso, referiu ter tomado Postinor® há 2 anos.

Uma vez que a relação sexual desprotegida ocorreu há 3 dias, foi aconselhado o contraceptivo de emergência ellaOne® (acetato de ulipristal). Este medicamento pode ser utilizado até 120 horas após a relação sexual não protegida e apresenta maior eficácia comparativamente ao levonorgestrel, motivo da escolha do mesmo. O acetato de ulipristal inibe ou adia a ovulação, por isso, se a mesma já tiver ocorrido, a fecundação não é evitada.^{24,25.}

A utilização concomitante de acetato de ulipristal e outra contraceção de emergência que contenha levonorgestrel não é recomendada. Quando interrogada, Anabela referiu não ter tomado nenhum contraceptivo de emergência no ciclo menstrual atual.^{25.}

Os efeitos secundários à toma de ellaOne® (como vómitos, aumento da sensibilidade mamária, cefaleia e dores pélvicas) “são raros, ligeiros e sem necessidade de terapêutica adicional”.^{25.} A toma de ellaOne® pode influenciar o atraso da menstruação (até 2 dias). Caso Anabela vomite até 3 horas após a toma do medicamento, esta deve ser repetida porque pode não ter ocorrido completa absorção.^{24,26.}

Se o próximo período menstrual estiver com um atraso superior a 7 dias e/ou haja sintomas sugestivos de gravidez, deve ser feito um teste de gravidez. Caso esta se confirme, a utente deve contactar o médico para o informar acerca da toma de acetato de ulipristal.^{24-26.}

3.2. Caso prático 2 - Tosse produtiva

Vicente (nome fictício), de 29 anos, dirige-se à farmácia com queixas de tosse e solicita um medicamento que o alivie, uma vez que tem as atividades diárias e sono comprometidos. O doente, quando questionado, refere tossir há 3 dias, ter tosse com expetoração, não ter alergias medicamentosas conhecidas, não tomar qualquer tipo de medicação, não ter outra

sintomatologia associada à tosse (dificuldade respiratória, dor torácica ou febre), nem ser fumador.

A tosse *per se* é um “mecanismo protetor”,²⁷ uma vez que facilita a remoção tanto de partículas estranhas inaladas, como de secreções das vias respiratórias superiores. A supressão da tosse produtiva (com expetoração) com antitússicos pode refletir-se na retenção das secreções respiratórias e, por conseguinte, diminuir a ventilação. Assim, esta deve ser resolvida com mucolíticos.^{28,29}

Atendendo à situação clínica de Vicente, o aconselhamento farmacêutico incidiu na indicação de Fluimucil® 600 mg (acetilcisteína), um mucolítico. Este grupo de medicamentos é responsável pela diminuição da viscosidade das secreções mucosas e pela sua remoção. Ademais, a eliminação das secreções ocorre “tanto através da atividade ciliar do epitélio como pelo reflexo da tosse”.³⁰ Por isso, no início do tratamento é de esperar que haja aumento da expetoração e da tosse. Desta forma, aconselha-se a toma de um comprimido efervescente de Fluimucil® 600mg por dia.^{30,31}

Os mucolíticos “têm a capacidade de destruir a barreira mucosa gástrica” pelo que não são recomendados em indivíduos com úlcera gastroduodenal ou com suscetibilidade para a mesma. O doente referiu não ter problemas de saúde e não tomar qualquer tipo de medicação, por isso não é contraindicada a toma de Fluimucil® 600 mg. Quanto à segurança da acetilcisteína, os estudos existentes indicam baixa toxicidade e boa tolerabilidade da mesma.³⁰

A duração da tosse produtiva deve ser avaliada porque quando esta persiste mais de 8 semanas é considerada crónica. Sendo sentida há 3 dias pelo doente, é importante a sua reavaliação após o tratamento (decorrente do aconselhamento farmacêutico). Caso persista deve consultar um médico para a avaliação da causa e orientação específica do tratamento a efetuar.^{27,28,32}

Para além do mucolítico, foi aconselhada a adoção de medidas não farmacológicas: ingerir 6 a 9 copos de água por dia (para que, através da hidratação adequada, se formem secreções mucosas “menos viscosas e fáceis de expulsar”)²⁷ e bebidas quentes (como a infusão de limão com mel, pois tem efeito calmante nas vias respiratórias); humidificar o ambiente (“favorece o amolecimento das secreções”²⁹ e facilita a expulsão das mesmas); “elevar a cabeceira da cama para alívio da tosse durante a noite”²⁹ e evitar “possíveis causas da tosse”²⁷ como a inalação de pó e fumo.^{27,29}

3.3. Caso prático 3 - Obstipação

Clara Ribeiro (nome fictício), de 33 anos, empregada de restauração, dirige-se à farmácia referindo estar com prisão de ventre e não defecar há 5 dias. A doente, quando questionada, indica não ter nenhum problema de saúde, não tomar nenhuma medicação crónica nem ter nenhuma alergia medicamentosa conhecida. Ao ser inquirida sobre a frequência da obstipação, menciona já ser costume pelo que toma Dulcolax[®] quando sente necessidade disso. Quanto ao seu estilo de vida, admite não ser saudável porque não tem tido tempo para se alimentar adequadamente. Clara confessa já não aguentar mais e solicita um medicamento que lhe resolva a situação.

Considerando que Clara não defeca há 5 dias, o tratamento da obstipação passa pela administração de um laxante de contacto, como o Microlax[®]Adulto (citrato de sódio/laurilsulfoacetato de sódio). O mecanismo de ação deste laxante assenta essencialmente na libertação de água e de eletrólitos responsáveis pelo aumento do volume do conteúdo intestinal e, conseqüentemente, pelo aumento do peristaltismo. A doente foi esclarecida acerca do modo de administração do Microlax[®]Adulto (retirar a tampa da cânula, introduzindo-a no reto e pressionando o seu conteúdo) e advertida para o intervalo de tempo desde a aplicação do enema até ao efeito laxante (5 a 20 minutos). Se a obstipação for relativamente marcada, a utilização de uma bisnaga pode não ser suficiente e ter de ser administrada uma segunda bisnaga. Ainda assim, se a administração de duas bisnagas não for suficiente, Clara deve ir ao médico.^{33,34.}

Para além do laxante de contacto, e dado que Clara referiu não ter tempo para se alimentar adequadamente, o aconselhamento farmacêutico também incidiu no esclarecimento acerca da importância da adoção das medidas não farmacológicas na prevenção da obstipação. Estas medidas refletem-se em reeducar o intestino sempre à mesma hora de forma descontraída, não ignorando o reflexo de defecação; optar por uma dieta rica em fibras (fruta – kiwi e ameixa, por exemplo – vegetais – ervilhas, cenoura, brócolos – leguminosas – lentilhas, feijão-preto, grão-de-bico – e cereais integrais); evitar alimentos que contribuam para a obstipação (ricos em cálcio, banana, batata, arroz, chocolate); ingerir 1 a 2 litros de água por dia; massagem abdominal para auxiliar no trânsito intestinal.^{35-38.}

3.4. Caso prático 4 - Diarreia

Francisco (nome fictício), de 45 anos, dirige-se à farmácia e solicita *Imodium® rapid* (loperamida). Quando questionado refere ter diarreia aquosa há 2 dias e, como tem uma vida ativa, pretende algo que tenha efeito rápido. Também desabafa, em conversa, que já fez *Imodium® rapid* uma vez e foi “remédio santo”. Durante o atendimento, foi questionado se tinha febre, muco e/ou sangue nas fezes ou teria viajado a um país estrangeiro, tendo respondido negativamente às questões. Adiantou, quando inquirido, não ter qualquer problema de saúde, não ter alergias medicamentosas conhecidas e não tomar nenhuma medicação.

A maioria dos casos de diarreia aguda é auto-limitada, por isso, o tratamento com recurso a medidas não farmacológicas é suficiente. Estas medidas incluem a reposição de fluidos e eletrólitos (pela ingestão de água), o consumo de alimentos ricos em amido (como arroz branco, batata cozida, pão branco), peixe, carne branca e banana (para compensar as perdas de potássio).^{39-41.}

Francisco, quando inquirido, indica ter cólicas e distensão abdominal. Por isso, foi recomendado *Imodium®Plus* ao invés do medicamento referido pelo doente. *Imodium®Plus* está indicado no alívio sintomático de episódios agudos diarreicos (loperamida) e de cólicas (simeticone). Já *Imodium® rapid* tem somente loperamida na sua constituição e, por isso, apenas tem efeito antidiarreico. Francisco ficou esclarecido e decidiu tomar o medicamento aconselhado. Foi indicada a seguinte posologia ao doente: 2 comprimidos (4mg de loperamida+ 250mg de simeticone) inicialmente e 1 comprimido (2mg de loperamida + 125mg de simeticone) após cada dejeção líquida.^{41-43.}

A toma de 4 comprimidos de *Imodium®Plus* por dia não deve ser excedida e caso as dejeções diarreicas persistam após 48 horas deve ser consultado um médico.^{42.}

Para além do antidiarreico foi recomendada a utilização do suplemento alimentar *ATYFLOR®* um simbiótico, constituído por prebióticos (fructooligossacarídeos) e probióticos (7 estirpes de bactérias). Este produto, ao restabelecer a flora intestinal, está indicado em situações de desequilíbrio como a diarreia.^{44,45.}

Os probióticos podem ser utilizados até duas semanas após a resolução de sintomas diarreicos, por isso, foi indicada a toma de uma caixa de *ATYFLOR®* (10 saquetas).^{46.}

3.5. Caso prático 5 - Proteção solar

Henrique Castro (nome fictício), de 67 anos, dirige-se à farmácia em julho, diz ir de férias com a família e necessitar de um protetor solar de corpo com proteção solar 50+ que dê para todos. O senhor Castro, quando questionado acerca dos tipos de pele, refere não ter nenhuma patologia dermatológica, bem como os seus familiares. Também indica que o seu agregado é constituído por dois adolescentes e cinco adultos.

O aconselhamento passou pela escolha do protetor solar em *spray* da BIODERMA, de formato económico (400mL), da gama Photoderm MAX com fator de proteção solar SPF50+. Este produto cosmético tem filtros químicos e não tem perfume, por isso, adequa-se ao tipo de pele e às características mencionadas pelo senhor Castro. O produto desta gama reforça os mecanismos naturais de defesa da pele devido à patente de bioproteção celularTM.⁴⁷

A proteção solar mineral é mais segura em bebés, em crianças até aos 2 anos e em pessoas com problemas dermatológicos (por exemplo, pele sensível, atópica) porque ao refletir os raios solares, sem os absorver, forma uma “barreira física”⁴⁸ protetora na pele. Uma vez que o agregado familiar do senhor Castro não inclui esta faixa etária nem existem patologias dermatológicas não se justifica a utilização deste tipo de proteção solar.⁴⁹

3.6. Caso prático 6 - Infeção urinária

Maria Couto (nome fictício), de 32 anos, desloca-se à farmácia com uma prescrição médica de Monuril[®] 3000mg (fosfomicina – 1 saqueta), antibiótico. Ao ser questionada refere ter infeções urinárias com alguma frequência e acrescenta não saber o que fazer mais para as evitar.

O Monuril[®], utilizado no tratamento de primeira linha nas infeções do trato urinário, foi aconselhado à noite antes de deitar (2 a 3 horas após a refeição) após o esvaziamento da bexiga. A presença de alimentos no estômago afeta a absorção da fosfomicina pelo que deve ser sempre aconselhado fora das refeições. Sendo a formulação um granulado, foi indicada a dissolução da saqueta num copo de água.⁵⁰

Atendendo à queixa da doente, recomendei-lhe o suplemento alimentar *Lactoflora*[®] *Uro* para a prevenção das infeções urinárias. Este produto tem na sua constituição: extrato de arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon* L.), vitamina C e probióticos (estirpes de

Lactobacillus plantarum). O extrato de arandos vermelhos contém proantocianidinas, polifenóis que impedem a adesão das bactérias ao uroepitélio. A vitamina C, ácido ascórbico, acidifica a urina, e os probióticos, através dos seus mecanismos (produção de ácido láctico e, conseqüentemente, a acidificação do meio; inibição da ligação das bactérias às células epiteliais; e entre outros), têm uma ação preventiva nas infecções urinárias.^{51-55.}

A utilização concomitante de Monuril® e de *Lactoflora*® Uro não é aconselhada porque o suplemento alimentar contém estirpes de *Lactobacillus plantarum* (probióticos). Assim, considerando que a semi-vida de eliminação da fosfomicina é de 4 horas, foi indicado o início da toma de *Lactoflora*® Uro no dia seguinte após a toma do antibiótico.^{50.}

Para além do suplemento alimentar, existem outras medidas que contribuem para a prevenção das infecções urinárias: ingestão de pelo menos 1,5 litros de água por dia (promove o aumento do número de micções diárias) e de bebidas ricas em vitamina C (sumo de laranja e limonada); a higiene íntima (vulva e região perianal) deve ser efetuada da frente para trás para prevenir a passagem de bactérias do ânus para a vagina.^{54.55.}

CONCLUSÃO

A realização do estágio curricular na cidade do Porto foi o concretizar de um sonho mas também a saída da minha zona de conforto. Desta experiência retiro a aprendizagem proporcionada, que foi muito enriquecedora em todos os sentidos. O contacto com pessoas de diferentes nacionalidades, idades e crenças permitiu-me aprender a ajustar o meu discurso consoante as situações apresentadas e evoluir a nível pessoal. O conhecimento transmitido pela minha orientadora de estágio e pelos restantes profissionais da FB nas diversas áreas foi exímio e, além disso, os ensinamentos/conselhos para a vida profissional futura foram importantes e de apreço nesta fase em que o contacto com profissão farmacêutica é bastante próximo.

A FB, localizada na zona histórica do Porto, é procurada pelos utentes em diversas circunstâncias, por isso, perante os casos práticos que surgem, o conhecimento nas várias áreas de aconselhamento é imperativo. Nesse sentido, foi um desafio ao longo do estágio estar à altura nas diferentes situações que exigiam aconselhamento e, de certa forma, falar em inglês em alguns atendimentos foi o ultrapassar de um obstáculo, que me permitiu ganhar alguma confiança nos atendimentos seguintes.

A análise SWOT do estágio curricular foi importante porque através dela tive uma perceção mais real dos aspetos a melhorar e a incidir na minha carreira farmacêutica. Além disso, a aquisição e renovação do conhecimento são requisitos fundamentais no presente e futuro, com vista à melhoria contínua pessoal e profissional. Ainda assim, acredito que as minhas valências pessoais são uma mais-valia para a evolução constante e o sucesso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SANTOS, H.; CUNHA, I.; COELHO, P.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. – **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF)**. Ordem dos Farmacêuticos (2009).
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº307/2007 de 31 de Agosto**. Diário da República 1ª série. (2007) 6083-6091.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Portaria n.º 1429/2007**. Diário da República 1ª serie. (2007) 7993.
4. INFARMED – **Deliberação n.º 139/CD/2010**. Lisboa: INFARMED (2010). [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a
5. INFARMED – **Deliberação nº145/CD/2010**. Lisboa: INFARMED (2010). [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Delibera%C3%A7%C3%A3o_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56
6. DIREÇÃO NACIONAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **RECONHECIMENTO DA FORMAÇÃO DE FARMACÊUTICOS: Administração de vacinas e medicamentos injetáveis em farmácia comunitária**. Regulamento publicado pela Ordem dos Farmacêuticos (2018). [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/adminstracao_de_vacinas_e_medicamentos_injetaveis_e_m_farmacia_comunitaria_1320614745c59b0bf7c757.pdf
7. MIRZAEI, A.; CARTER, S.; SCHNEIDER, C. – **Marketing activity in the community pharmacy sector – A scoping review**. Research in Social and Administrative Pharmacy (2018) 14: 127-137.
8. REKHA, K. – **Cross Selling of Financial Products – A Study Based on Customers in Kerala**. International Journal of Science and Research (2015) 4: 2428-2430.
9. VISCHER, A.; BURKARD, T. – **Principles of Blood Pressure Measurement – Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement**. Advances in Experimental Medicine and Biology (2017) 956: 85-96.
10. TURNBULL, D.; RODRICKS, J.; MARIANO, G.; CHOWDHURY, F. – **Caffeine and cardiovascular health**. Regulatory Toxicology and Pharmacology (2017) 89: 165-185.
11. ANTUNES, S.; VALENTIM, B.; PEREIRA, A. – **HIPERTENSÃO ARTERIAL VS NORMOTENSÃO ARTERIAL: INFLUÊNCIA DE UMA SESSÃO DE CAMINHADA NA FREQUÊNCIA CARDÍACA E PRESSÃO ARTERIAL**. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, N°46 (3-4/2015), ISSN: 1646-8287.
12. SHARMA, S.; HASHMI, M.; BHATTACHARYA, P. – **Hypotension**. [Acedido a 9 de setembro.] Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499961/>
13. WILLIAMS, B.; MANCIA, G.; SPIERING, W.; ROSEI, E.; AZIZI, M.; BURNIER, M.; CLEMENT, D.; COCA, A.; SIMONE, G.; DOMINICZAK, A.; KAHAN, T.; MAHFOUD, F.; REDON, J.; RUILOPE, L.; ZANCHETTI, A.; KERINS, M.; KJELDSSEN, S.; KREUTZ, R.; LAURENT, S.; LIP, G.; MCMANUS, R.; NARKIEWICZ, K.; RUSCHITZKA, F.; SCHMIEDER, R.; SHLYAKHTO, E.; TSIOUFIS, C.; ABOYANS, V.; DESORMAIS, I. – **2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension**. European Heart Journal (2018) 39: 3021-3104.

14. FUNDAÇÃO PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA – **Hipertensão**. [Acedido a 14 de setembro de 2020] Disponível na Internet: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>
15. MAHMOOD, S.; SHAH, K.; KHAN, T.; NAWAZ, S.; RASHID, H.; BAQAR, S.; KAMRAN, S. – **Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research**. Irish Journal of Medical Science (1971-) (2019) **188**: 437-452.
16. PNPAS – **Sal**. [Acedido a 14 de setembro de 2020] Disponível na Internet: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/nutriente/sal/>
17. NASCIMENTO, A.; SANTIAGO, S.; SANTOS, M. – **A importância do potássio na dieta da população portuguesa**. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2019). [Acedido a 9 de setembro de 2020] Disponível na Internet: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/6450/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_N25_2019_artigo5.pdf
18. KANEGAE, H.; OIKAWA, T.; KARIO, K. – **Should Pre-hypertension Be Treated?** Current Hypertension Reports (2017) **19**: 1-9.
19. MESAS, A.; LEON-MUNOZ, L.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; LOPEZ-GARCIA, E. – **The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis**. The American Journal of Clinical Nutrition (2011) **94**: 1113-1126.
20. GOODFRIEND, T.; LYERLY, T. 15 – **Essential Hypertension**. In MOORTHY, A.; BECKER, B.; BOEHM, F.; DJAMALI, A. – *Pathophysiology of Kidney Disease and Hypertension*. 1ª Edição. Philadelphia: Saunders (2008). ISBN 978-1-4160-4391-1. p.180
21. ARKOPHARMA LABORATORIOS – **ARKOCÁPSULAS@OLIVEIRA**. [Acedido a 15 de setembro de 2020] Disponível na Internet: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkocapsulasr-oliveira>
22. AHAMAD, J.; TOUFEEQ, I.; KHAN, M.; AMEEN, M.; ANWER, E.; UTHIRAPATHY, S.; MIR, S.; AHMAD, J. – **Oleuropein: A natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome**. Phytotherapy Research (2019) **33**: 3112-3128.
23. NEKOOEIAN, A.; KHALILI, A.; KHOSRAVI, M. – **Effects of oleuropein in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms**. Journal of Asian Natural Products Research (2014) **16**: 953-962.
24. PACHECO, A.; COSTA, A.; MARTINS, I.; PALMA, F.; SOUSA, F.; ALMEIDA, M.; BOMBAS, T. – **Recomendações sobre Contraceção de Emergência**. SOCIEDADE PORTUGUESA DA CONTRACEPÇÃO (2015). [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet em: https://www.ec-ec.org/wp-content/uploads/2015/07/14-Recomendacoes_CE.pdf
25. INFARMED – **RCM ellaOne®**. [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
26. PAULINO, E.; MASCARENHAS, A.; RAMA, A.; CARAMONA, M.; CASTEL-BRANCO, M.; FERREIRA, S.; BOMBAS, T. – **Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência**. Ordem dos Farmacêuticos (2015). [Acedido a 10 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_d_e_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf

27. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Tosse**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, Nº106 (1/3-2013), 133-134. [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/fichas-tecnicas/ft106-a-tosse/>
28. KARDOS, P. – **Management of cough in adults**. Breathe (2010) 7: 122-133.
29. APIFARMA – **Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica para uma Saúde Responsável: Tosse em Adultos**. [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.apifarma.pt/tratardemim/matinf/Documents/Folheto_TosseAdultos_v20042017.pdf
30. INFARMED – **RCM Fluimucil® 600mg**. [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
31. INFARMED – **RCM Bisolvon®**. [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
32. MCGARVEY, L.; GIBSON, P. – **What Is Chronic Cough? Terminology**. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (2019) 7: 1711-1714.
33. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Aconselhamento Farmacêutico na Obstipação em Adultos**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos, Nº107 (4/6-2013), 121-122. [Acedido a 12 de julho de 2020] Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft107_aconselhamento_farmaceutico_na_obstipacao_12561500135b042e73679a5.pdf
34. INFARMED – **RCM Microlax®**. [Acedido a 12 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
35. APIFARMA – **Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica para uma Saúde Responsável: Obstipação**. [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.apifarma.pt/tratardemim/matinf/Documents/Folheto_Obstipacao_Final.pdf
36. SERRA, J.; MASCORT-ROCA, J.; MARZO-CASTILLEJO, M.; AROS, S.; SANTOS, J.; RUBIO, E.; MANRIQUE, F. – **Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 2: Diagnosis and treatment**. Gastroenterología y Hepatología (2017) 40: 303-316.
37. NIDDK – **Constipation**. [Acedido a 26 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/constipation/all-content>
38. OKUYAN, C.; BILGILI, N. – **Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in older adults: A randomized controlled trial**. Complementary Therapies in Medicine (2019) 47: 1-6.
39. SOCIEDADE PORTUGUESA DE GASTROENTEROLOGIA – **DIARREIA: AVALIAÇÃO E TRATAMENTO - NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA**. [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: https://www.spg.pt/wp-content/uploads/2015/11/NOC_diarreia.pdf
40. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION – **Diarreia Aguda em Adultos e Crianças: uma Perspetiva Mundial**. World Gastroenterology Organization (2012). [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-portuguese>
41. BARR, W.; SMITH, A. – **Acute Diarrhea in Adults**. American Family Physician (2014) 89: 180-189.

42. INFARMED – RCM Imodium®Plus. [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
43. INFARMED – RCM Imodium®rapid. [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
44. GRUPO ITALFARMACO – ATYFLOR®. [Acedido a 26 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.italfarmaco.pt/produtos-obstipacao>
45. BIOCODEx Microbiota Institute – Simbióticos. [Acedido a 26 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt-pt/simbioticos>
46. WILKINS, T.; SEQUOIA, J. – **Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence**. *American Family Physician* (2017) **96**: 170-178.
47. BIODERMA – Photoderm MAX Spray SPF50+ [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na internet: <https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/photoderm/max-spray-spf-50>
48. FARMÁCIAS PORTUGUESAS – **Protetor mineral vs. Protetor químico: quais as diferenças?** [Acedido a 1 de setembro de 2020] Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/protetor-mineral-vs-protetor-quimico-quais-as-diferencas.html>
49. BIODERMA – Photoderm MINERAL. [Acedido a 22 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.bioderma.pt/os-nossos-produtos/photoderm/mineral>
50. INFARMED – RCM Monuril® 3000mg. [Acedido a 28 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
51. STADA – Lactoflora®Uro. [Acedido a 23 de agosto de 2020] Disponível na Internet: <https://www.lactoflora.pt/sobre/item/24-lactoflora%C2%AE-uro.html>
52. RAUF, A.; IMRAN, M.; ABU-IZNEID, T.; IAHTISHAM-UL-HAQ; PATEL, S.; PAN, X.; NAZ, S.; SILVA, A.; SAEED, F.; SULERIA, H. – **Proanthocyanidins: A comprehensive review**. *Biomedicine & Pharmacotherapy* (2019) **116**: 1-6.
53. SOSLAND, R.; STEWART, J. – **Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: How Providers Can Improve the Patient Experience**. *Urology* (2020). [Acedido a 23 de agosto de 2020] Disponível na Internet: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(20\)30824-4/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(20)30824-4/fulltext)
54. AYDIN, A.; AHMED, K.; ZAMAN, I.; KHAN, M.; DASGUPTA, P. – **Recurrent urinary tract infections in women**. *International Urogynecology Journal* (2015) **26**: 795-804.
55. SIHRA, N.; GOODMAN, A.; ZAKRI, R.; SAHAI, A.; MALDE, S. – **Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection**. *Nature Reviews Urology* (2018) **15**: 750-776.

ANEXO

Anexo I - Fachada da Farmácia Birra. [Fotografia tirada a 10 de julho de 2020]



CAPÍTULO II - MONOGRAFIA

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA: TERAPIAS CONVENCIONAIS E ALTERNATIVAS FITOTERÁPICAS



Orientada pelo Professor Doutor João Manuel Martins Leitão

Imagem retirada de <https://pontosdevista.pt/2019/11/19/viver-dpoc-alerta-impacto-social-da-doenca-reforca-importancia-da-prevencao-diagnostico-precoce/> a 21 de março de 2020.

DEDICATÓRIA

Esta monografia é dedicada ao meu avô António, a pessoa mais resiliente que conheci. Sensível mas extremamente reservado, muito peculiar e cativante aos meus olhos, foi a pessoa que mais me marcou.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica fez parte do seu percurso de vida e o interesse por este tema foi inevitável. Mesmo que não esteja presente fisicamente na finalização desta etapa, será sempre lembrado.

Gosto muito de ti avô, um beijinho e até à eternidade!

LISTA DE ACRÓNIMOS

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EOS – Contagem de Eosinófilos no Sangue (Blood Eosinophil Count)

FEV₁ – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (Forced Expiratory Volume In 1 Second)

FVC – Capacidade Vital Forçada (Forced Vital Capacity)

GOLD – Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

GR – Recetor Glucocorticóide

GSH – Glutathiona

GST – Glutathiona S-Transferase

ICS – Corticosteroides Inalados

IL-17 – Interleucina 17

IL-1 β – Interleucina 1 β

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

iNOS – Sintase de Óxido Nítrico Induzível (Inducible Nitric Oxide Synthase)

LABA – Agonista do Recetor β_2 -adrenérgico de Longa Duração de Ação (Long Acting β -adrenoceptor Agonists)

LAMA – Antagonista Muscarínico de Longa Duração de Ação (Long Acting Muscarinic Antagonists)

MMP-12 – Metaloproteinase de Matriz 12 (Matrix metalloproteinase-12)

MMP-9 – Metaloproteinase de Matriz 9 (Matrix metalloproteinase-9)

mMRC – Questionário Modificado do Conselho de Pesquisa Médica Britânico (modified British Medical Research Council questionnaire)

mRNA – RNA Mensageiro

NF- κ B – Fator de Transcrição Nuclear kappa B (Nuclear Factor kappa B)

NO – Óxido Nítrico

Nrf2 – Factor Nuclear Eritróide 2 (Nuclear factor erythroid-2- related factor 2)

OMS – Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, WHO)

p38-MAPK – Proteína Cinase Mitogénica Ativada p38 (p38 Mitogen-activated Protein Kinase)

PCV13 – Vacina polissacarídea conjugada de 13 valências

PDE-4 – Fosfodiesterase 4

PGC-1 α – Peroxissoma ativado pelo proliferador do recetor gama co-ativador I-alfa (Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma Coactivator I-alpha)

PPAR- γ – Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissoma Gama (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma)

PPSV23 – Vacina polissacarídea de 23 valências

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

SABA – Agonista do Recetor β_2 -adrenérgico de Curta Duração de Ação (Short Acting β -adrenoceptor Agonists)

SAMA – Antagonista Muscarínico de Curta Duração de Ação (Short Acting Muscarinic Antagonists)

SIRT1 – Sirtuína I

SOD – Superóxido dismutase

TLR-4 – Recetor do tipo Toll-4 (Toll-like Receptor-4)

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral-alfa

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença respiratória que surge essencialmente da exposição a partículas, gases e fumos, embora existam outros fatores de risco que também contribuem para o desenvolvimento da doença. A exposição ao fumo (tabaco), poeiras, partículas e gases é cada vez mais frequente nos dias de hoje e, por isso, espera-se que a prevalência da DPOC seja muito maior no futuro constituindo, dessa forma, uma das principais causas de morte a nível mundial em 2030.

Atualmente o tratamento farmacológico para a DPOC varia consoante a presença de sintomas (dispneia) e a ocorrência de exacerbações (ocasionais ou persistentes). O controlo dos sintomas e das exacerbações é crucial e quando não se verificam podem conduzir à hospitalização do doente. Contudo, a terapêutica convencional existente no mercado tem algumas limitações. Em resposta a esta adversidade a fitoterapia tem sido alvo de inúmeros estudos que têm demonstrado bons resultados na doença. Apesar de, até ao momento, ainda não existirem fórmulas fitoterápicas com indicações terapêuticas para a DPOC, decorrem estudos com compostos derivados de plantas para averiguar os seus efeitos na doença. Os estudos aparentam ser promissores e pode prever-se num futuro próximo a introdução de novos medicamentos à base de plantas com a finalidade terapêutica pretendida.

A prevenção da doença é a melhor ferramenta de que dispomos, por isso, educar e manter a população informada para os riscos e precauções a tomar é imperativo.

Palavras-chave: DPOC, fatores de risco, prevalência, tratamento farmacológico, fitoterapia, prevenção.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD, is a respiratory disease that arises essentially from exposure to particles, gases and smoke, although there are other risk factors that also contribute to the development of the disease. Exposure to smoke (tobacco), dust, particles and gases is becoming more and more frequent today and therefore the prevalence of COPD is expected to be much higher in the future and thus constitute one of the leading causes of death worldwide by 2030.

Currently, pharmacological treatment for COPD varies depending on the presence of symptoms (dyspnea) and the occurrence of exacerbations (occasional or persistent). Control of symptoms and exacerbations is crucial and when they do not occur they can lead to hospitalisation of the patient. However, conventional therapy on the market has some limitations. In response to this adversity, phytotherapy has been the subject of numerous studies that have shown good results in the disease. Although there are no herbal formulations with therapeutic indications for COPD so far, studies with plant-derived compounds are underway to investigate their effects on the disease. The studies appear promising and may be expected in the near future to introduce new herbal medicines for the intended therapeutic purpose.

Disease prevention is the best tool available, so educating and keeping the population informed about the risks and precautions to take is imperative.

Keywords: COPD, risk factors, prevalence, pharmacological treatment, phytotherapy, prevention.

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

I. BREVE ABORDAGEM

i. Definição da doença

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença respiratória crónica, comum, que se pode prevenir e tratar. É caracterizada pelos sintomas respiratórios persistentes, pela limitação do débito aéreo e está associada a uma resposta inflamatória crónica das vias aéreas a partículas ou gases nocivos.^{1-4.}

Os sintomas mais comuns são a dispneia, a tosse e/ou a expetoração embora a dispneia crónica e progressiva seja o mais característico. Estes sintomas podem variar no dia-a-dia e preceder a limitação do débito aéreo, que caracteriza a DPOC, por vários anos.^{1.3.4.}

A doença diz-se estável quando os sintomas são bem controlados e o declínio pulmonar é mínimo. Por outro lado, a DPOC é instável quando as exacerbações são frequentes ou severas e o declínio da função pulmonar é acelerado.^{2.}

ii. Epidemiologia

A DPOC é considerada numa das maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que seja a terceira causa de morte em 2030 a nível mundial, traduzindo-se num aumento de 30% da mortalidade face a 2002.^{5.6.}

De referir que a prevalência mundial da DPOC apresenta valores muito heterogéneos entre os diferentes países e entre os géneros masculino e feminino. A limitação do débito aéreo (avaliada pela redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo, *Forced Expiratory Volume In 1 Second*, FEV₁) progride muito lentamente ao longo de várias décadas condicionando o aparecimento dos sintomas em adultos com mais de 40 anos de idade pelo que, a prevalência da DPOC depende da idade. Os hábitos tabágicos também influenciam a prevalência da doença. Assim, a prevalência é significativamente maior em fumadores e ex-fumadores, indivíduos com idade superior a 40 anos, homens e residentes em locais urbanos.^{7-9.}

Ainda assim, apesar de algumas referências da literatura indicarem maior prevalência da doença no sexo masculino, estudos recentes referem a quase igualdade entre ambos os

sexos justificada pela mudança dos padrões de consumo de tabaco. Em Portugal, o consumo diário de tabaco está a diminuir no sexo masculino ao invés do sexo feminino.^{1,10,11.}

iii. Fatores de risco

Segundo a Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), a DPOC é uma patologia que resulta da interação complexa entre os genes e os fatores ambientais, a que o indivíduo está exposto. Desta forma, os fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento da doença ainda não são totalmente conhecidos, por isso, perceber a relação e a interação entre eles requer uma investigação mais aprofundada.^{1,12.}

O fumo passivo durante a gravidez ou a infância, e os fatores alimentares, apesar de ainda estarem sob investigação, também podem ser considerados fatores de risco.^{12.}

De seguida destacam-se alguns fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC:

Fatores genéticos

A deficiência hereditária severa de α_1 -antitripsina (AATD) está associada ao aparecimento de enfisema pulmonar porque a inibição da elastase dos neutrófilos (conferida pela enzima α_1 -antitripsina) é reduzida, logo há declínio da função pulmonar, com risco de desenvolvimento da doença.^{1,13.}

Também os genes que codificam as proteínas metaloproteinase de matriz 12 (MMP-12) e glutational S-transferase (GST) estão relacionados com o declínio da função pulmonar ou com o risco de desenvolvimento de DPOC.^{1,14.}

Idade

A idade é considerado um fator de risco apesar de ainda não ser claro se o envelhecimento saudável é responsável pelo desenvolvimento da DPOC ou se a doença resulta de uma exposição constante a outros fatores ao longo da vida. Apesar disso, têm surgido estudos que mencionam os fatores de risco associados ao desenvolvimento da DPOC que resultam da exposição do indivíduo ao longo da vida (Tabela I). Ainda assim, sabe-se que a doença surge habitualmente a partir dos 40 anos.^{1,8,12,15.}

Tabela I – Fatores de risco para a DPOC durante os diferentes estágios da vida. Adaptado de POSTMA (2015).

Fatores Individuais	Fatores Perinatais	Fatores na Infância	Fatores na Idade Adulta
<ul style="list-style-type: none"> - História familiar de DPOC ou de asma/atopia; - Atopia; - Função pulmonar reduzida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagismo materno; - Exposição materna à poluição do ar; - Uso de antibiótico; - Nascimento prematuro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções no trato respiratório; - Tabagismo materno; - Poluição do ar (<i>indoor</i> e <i>outdoor</i>); - Asma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposição ocupacional; - Exposição a biomassa <i>indoor</i>; - Tabagismo; - Poluição do ar (<i>indoor</i> e <i>outdoor</i>).

Sexo

Apesar de controverso, alguns estudos referem que as mulheres são mais suscetíveis aos efeitos do fumo do tabaco e tal reflete-se na severidade da doença, para uma quantidade equivalente de cigarros consumidos em ambos os sexos.^{1,10.}

Exposição a partículas

A poluição do ar (tanto em ambientes internos, *indoor*, como em externos, *outdoor*), através da exposição a poluentes ambientais (como fumos, gases voláteis e poeiras), é um dos fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC. A exposição ao fumo do tabaco, mistura de mais de 5000 compostos químicos diferentes que geram oxidantes (espécies reativas de oxigênio, ROS), é o fator de risco mais comum da doença. Assim, os fumadores ativos e os indivíduos com história de práticas tabágicas têm maior prevalência no aparecimento de sintomas respiratórios e no declínio da função pulmonar. Contudo, os não fumadores também são suscetíveis à doença e a poluição *indoor* é o fator mais reportado nestes indivíduos para o desenvolvimento da DPOC.^{1,4,12,16,17.}

Também a exposição ocupacional a poeiras, agentes químicos e fumos, é um fator de risco da doença.^{1,16.}

Doenças respiratórias crônicas

A asma severa é um fator de risco importante para o desenvolvimento da DPOC. Também a bronquite crônica contribui para a dispnéia piorando o estado de saúde do doente, na medida em que, há aumento do número de exacerbações e, por consequência, progressão da DPOC.^{1,12.}

Infeções respiratórias

Quando as infecções respiratórias são severas na infância podem estar associadas à redução da função pulmonar e, assim, a um aumento dos sintomas respiratórios na idade adulta. São a causa mais comum de exacerbações agudas de DPOC.^{1.18.}

iv. Exacerbações

A exacerbação da doença é definida atualmente pela GOLD como um agravamento agudo dos sintomas respiratórios que reflete uma terapêutica adicional, embora ainda não exista uma definição exata e consistente até ao momento. É desencadeada por infecções respiratórias (virais, bacterianas ou ambas), poluentes ambientais ou outros fatores ainda desconhecidos. Estes potenciam a inflamação crónica das vias aéreas refletindo-se no aumento da broncoconstrição, edema e produção de muco. As exacerbações estão associadas à acumulação de gás, com aumento da hiperinsuflação e diminuição do fluxo expiratório, alterações que contribuem para o aumento da dispneia (sintoma característico). Apesar disso, o aumento da expectoração (purulência e volume) e da tosse também podem estar presentes.^{1.15.19.20.}

O aumento da frequência das exacerbações, a severidade e a duração do período de recuperação têm demonstrado reduzir significativamente a qualidade de vida do doente, com risco de hospitalização aumentado. Assim, as exacerbações contribuem para a progressão da doença, com declínio acelerado da função pulmonar, e a sua recuperação pode não ser total.^{1.2.20.}

Reconhece-se que muitas exacerbações não são referenciadas aos profissionais de saúde que, apesar de muitas vezes de curta duração, também têm impacto no estado de saúde. Desta forma, os doentes com DPOC necessitam de receber informação acerca da importância da compreensão dos sintomas das exacerbações e quando procurar atendimento de um profissional de saúde.^{1.}

v. Patogénese da DPOC

A etiologia exata da doença não é clara. A inflamação nos pulmões e vias aéreas aparenta ser uma modificação à resposta inflamatória normal a irritantes crónicos (fumo do tabaco, poeiras industriais e poluição do ar *indoor*, por exemplo) embora esses mecanismos ainda não sejam totalmente conhecidos. Assim, esta resposta está associada ao aumento do

número das células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos, linfócitos e, em alguns indivíduos, eosinófilos) e seus mediadores, ao desequilíbrio entre proteases e anti proteases e ao *stress* oxidativo.^{1.3.14.21.}

A exposição a oxidantes (ROS), desencadeia a resposta inata no trato respiratório, com consequente inflamação, propicia o *stress* oxidativo (desequilíbrio ente as espécies oxidantes e antioxidantes), e pode danificar diretamente as células e tecidos pulmonares. Estes oxidantes também podem ser libertados pelas células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos).^{1.3.22.}

As proteases (como a elastase e as metaloproteinase de matriz) são produzidas em grandes quantidades pelas células inflamatórias mas também derivam das células epiteliais pulmonares. A destruição da elastina, maior constituinte do tecido conjuntivo pulmonar, pela elastase promove o enfisema pulmonar. Contudo, as metaloproteinases de matriz também degradam as proteínas presentes nesse tecido, elastina e colagénio.^{1.14.23.}

Os mediadores inflamatórios atraem as células inflamatórias da circulação (fatores quimiotáticos), amplificam o processo inflamatório (citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral, TNF- α , a interleucina 6, IL-6, e a interleucina 1 β , IL-1 β) e induzem mudanças estruturais (fatores de crescimento). O aumento da fibrose das pequenas vias aéreas é um mecanismo indicativo da progressão da DPOC pois, a produção excessiva de tecido fibroso e muscular nestas vias contribui para a sua limitação, e eventual obstrução. A extensão da inflamação e da fibrose relacionam-se com a redução do FEV₁ e provavelmente com o seu declínio acelerado (característico da DPOC).^{1.24.}

A limitação progressiva do débito aéreo advém da inflamação pulmonar crónica e resulta da combinação de doença das pequenas vias aéreas (como a bronquite crónica, a remodelação e o estreitamento destas vias aéreas) e enfisema pulmonar (destruição do parênquima originando a perda das unidades alveolares), variantes de indivíduo para indivíduo.^{1.4.10.25.}

Apesar da incidência da doença ser maior nos fumadores, devido à exposição crónica ao fumo do tabaco, após a cessação tabágica a inflamação pulmonar e a severidade da doença persistem.^{1.}

vi. Comorbilidades

A DPOC coexiste muitas vezes com outras doenças (comorbilidades), como a osteoporose, o cancro do pulmão, as doenças cardiovasculares e a depressão. Algumas destas surgem independentemente da DPOC ao passo que outras podem estar relacionadas casualmente com a DPOC. No entanto, apesar de ser potenciada por múltiplas comorbilidades, a DPOC *per si* é uma condição que afeta o decorrer de outras doenças e está presente na maioria dos doentes com várias comorbilidades. Contudo, os sintomas das comorbilidades podem ser associados à DPOC e desta forma negligenciados, por exemplo, a insuficiência cardíaca e o cancro do pulmão provocam dispneia.^{1,10.}

vii. Diagnóstico

O diagnóstico confirma-se quando na presença de sintomas respiratórios crónicos e persistentes (tosse, expetoração, dispneia) e/ou exposição a fatores de risco, há obstrução do débito aéreo por alteração espirométrica (relação FEV_1 /Capacidade Vital Forçada (*Forced Vital Capacity*, FVC) inferior a 0,70 após broncodilatação).^{1,4,26.}

viii. Avaliação da doença

A avaliação da DPOC visa determinar o nível de limitação do débito aéreo e o seu impacto no estado de saúde do doente (aparecimento de sintomas) bem como o risco de desenvolvimento de futuras exacerbações.^{1,26.}

A avaliação da gravidade da obstrução do débito aéreo deve basear-se nos parâmetros espirométricos após broncodilatação, desde que FEV_1 / FVC seja inferior a 0,70. A gravidade da limitação do débito aéreo, na DPOC, é classificada pela GOLD da seguinte forma:

GOLD 1 – LIGEIRA ($FEV_1 \geq 80\%$ do valor previsto);

GOLD 2 – MODERADA ($FEV_1 < 80\%$ e $\geq 50\%$ do valor previsto);

GOLD 3 – GRAVE ($FEV_1 < 50\%$ e $\geq 30\%$ do valor previsto);

GOLD 4 – MUITO GRAVE ($FEV_1 < 30\%$ do valor previsto).^{1.}

O questionário modificado do Conselho de Pesquisa Médica Britânico (*modified British Medical Research Council*, mMRC, Anexo 1) destina-se à avaliação de sintomas (dispneia) da doença. Todavia, também existem outros questionários disponíveis, como o Teste de Avaliação da DPOC (*COPD Assessment Test*, CAT - Anexo 2) que visa averiguar o comprometimento do estado de saúde na DPOC.^{1.}

O historial de exacerbações moderadas e severas deve ser considerado (inclusive hospitalizações anteriores), por isso indicam risco elevado de exacerbações futuras se no último ano se verificar:

- duas ou mais exacerbações ou
- um internamento hospitalar devido a exacerbação.^{1,26.}

Consoante a avaliação da dispneia (Anexo I) e o número de exacerbações no último ano (Figura I), a DPOC é classificada em:

Grupo A (BAIXO RISCO, POUCOS SINTOMAS): mMRC \leq 1 e exacerbações \leq 1;

Grupo B (BAIXO RISCO, MAIS SINTOMAS): mMRC \geq 2 e exacerbações \leq 1;

Grupo C (ALTO RISCO, POUCOS SINTOMAS): mMRC \leq 1 e exacerbações \geq 2 ou 1 internamento;

Grupo D (ALTO RISCO, MAIS SINTOMAS): mMRC \geq 2 e exacerbações \geq 2 ou 1 internamento.^{1,26.}

Então, para melhor perceber o impacto da DPOC num indivíduo, o Instrumento de Avaliação ABCD (*ABCD Assessment Tool*) combina a avaliação dos sintomas com a classificação espirométrica e o risco de exacerbações (Figura I).^{1.}

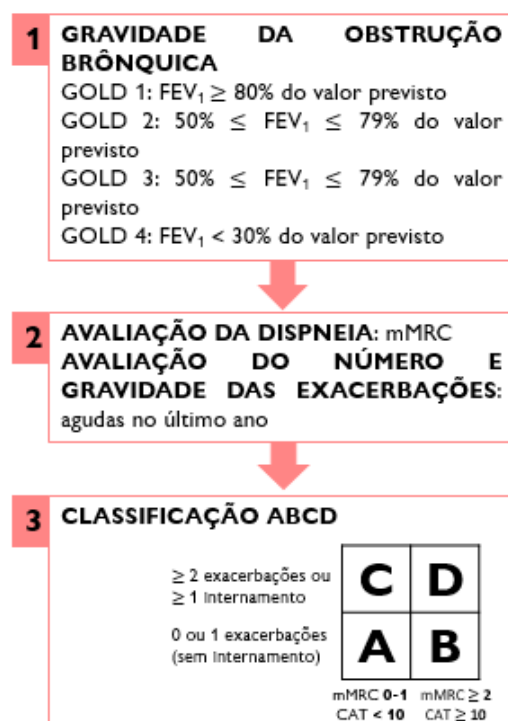


Figura I - Instrumento de avaliação ABCD (*ABCD Assessment Tool*). Adaptado de DGS (2019) e GOLD (2020).

II. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

O tratamento farmacológico pode reduzir os sintomas, o risco e a severidade das exacerbações assim como também pode melhorar o estado de saúde e a tolerância ao exercício físico em doentes com DPOC (Anexo 3). A maioria dos fármacos disponíveis são inalados por isso a técnica inalatória adequada e a adesão ao tratamento são cruciais pelo que podem estar na causa da resposta inadequada ao tratamento.^{1,2}

i. Tratamento inicial

As opções de tratamento para uma terapêutica inicial seguem-se com base na classificação ABCD, esquematizada na Tabela 2.^{1,2}

Tabela 2 - Tratamento farmacológico inicial no seguimento do diagnóstico da DPOC. Adaptado de GOLD, 2020.

Exacerbações moderadas ≥ 2 ou Internamento ≥ 1	Grupo C I Broncodilatador de longa duração de ação (antagonista muscarínico de longa duração de ação, LAMA, ao invés do agonista do recetor β_2 -adrenérgico de longa duração de ação, LABA, porque são mais eficazes na redução das exacerbações).	Grupo D I Broncodilatador de longa duração de ação (LAMA ao invés de LABA) ou LAMA+LABA (se altamente sintomático – por exemplo CAT > 20) ou Corticosteroides Inalados (ICS) + LABA (se a Contagem de Eosinófilos no Sangue, <i>Blood Eosinophil Count</i> – EOS, ≥ 300).
	0 a I Exacerbações moderadas (sem internamento)	Grupo A I Broncodilatador de curta ou de longa duração de ação.
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

ii. Tratamento de follow-up

O tratamento farmacológico de *follow-up* baseia-se no seguimento do doente em tratamento de manutenção, independentemente do grupo GOLD atribuído no início do tratamento. Este tratamento assenta na revisão dos sintomas (dispneia) e do risco de exacerbações; na avaliação da técnica inalatória, da adesão ao inalador e do papel da abordagem não farmacológica; e no ajuste do tratamento farmacológico.¹

Quando a resposta ao tratamento inicial é adequada este deve ser mantido e as medidas não farmacológicas devem ser consideradas.^{1,2}

A necessidade de tratamento de dispneia/limitação pulmonar ao exercício ou de prevenção de exacerbações deve ser avaliada. Por isso, se se considerar necessária a alteração ao tratamento deve seguir-se um determinado tratamento se se verificar dispneia persistente ou exacerbações (Tabela 3).^{1,2}

Tabela 3: Tratamento farmacológico de *follow-up* aquando dispneia a) e aquando da existência de exacerbações b). Adaptado de GOLD (2020) e BOLLMEIER (2020).

a) Dispneia	
I. Na presença de sintomas persistentes, em doentes:	
♣ Em monoterapia com broncodilatador de longa duração de ação (LABA ou LAMA)	É <u>recomendada</u> a utilização de 2 broncodilatadores de longa duração de ação. LABA + LAMA Se não houver melhoria dos sintomas, este tratamento deve ser suspenso e a monoterapia deve ser retomada.
♣ Com a associação medicamentosa LABA/ICS	O broncodilatador de longa duração de ação, LAMA, pode ser <u>introduzido</u> na terapêutica. LABA + ICS + LAMA A associação LABA/ICS pode ser substituída pela LABA/LAMA caso a indicação inicial do ICS seja inadequada, a resposta ao tratamento seja fraca ou os efeitos adversos do ICS justificam a sua descontinuação.
II. Pode ter outras causas, excluindo a DPOC, por isso deve ser investigada e tratada convenientemente.	

b) Exacerbações	
I. Na presença de sintomas persistentes, em doentes:	
♣ Em monoterapia com broncodilatador de longa duração de ação (LABA ou LAMA)	É <u>recomendada</u> a associação: LABA + LAMA ou LABA + ICS A associação LABA/ICS é aconselhada em doentes com histórico ou resultados sugestivos de asma.
II. Para doentes que desenvolvam mais exacerbações:	
♣ Em associação medicamentosa LABA/LAMA	<u>Opção 1:</u> Associação LABA + LAMA + ICS . Esta associação é indicada quando a EOS \geq 100 células/ μ L.
	<u>Opção 2:</u> Roflumilaste ou Azitromicina . Esta opção é indicada quando a EOS $<$ 100 células/ μ L.
♣ Em associação medicamentosa LABA/ICS	É <u>recomendada</u> a associação: LABA + ICS + LAMA Caso a resposta ao tratamento com ICS seja fraca ou existam efeitos secundários à sua utilização, a associação tripla deve ser substituída pela LABA/LAMA.

III. para doentes em tratamento com a associação LABA/LAMA/ICS:	
<ul style="list-style-type: none"> ♣ FEV₁ < 50 do valor previsto; ♣ Bronquite crónica; ♣ Um internamento devido a uma exacerbação no último ano. 	<u>Adicionar Roflumilaste</u> à terapêutica.
<u>Adicionar Macrólido</u> à terapêutica. Apesar do risco de resistências bacterianas, a utilização de azitromicina tem melhor evidência (especialmente em pessoas sem práticas tabágicas recentes).	
<ul style="list-style-type: none"> ♣ Existem efeitos adversos (pneumonia) ou falta de eficácia no tratamento com ICS. 	<u>Parar ICS.</u> A EOS deve ser monitorizada após a suspensão do tratamento com ICS porque a probabilidade de aparecimento de exacerbações quando EOS ≥ 300 células/μL é maior.

A contagem de eosinófilos no sangue (EOS) pode ser um biomarcador no tratamento com ICS na medida em que, consoante os seu valor, pode determinar-se se é benéfica ou não a sua utilização na terapêutica (Tabela 5). Portanto, doentes com contagem de eosinófilos sanguíneos elevada (>300 células/μL) têm maior probabilidade de responder ao tratamento com ICS enquanto que doentes com baixa contagem de eosinófilos sanguíneos (<100 células/μL) têm menor probabilidade de resposta.^{1,2,16.}

Tabela 4 - Fatores a considerar aquando o tratamento com ICS, combinado com broncodilatadores de longa duração de ação. Adaptado de GOLD, 2020.

FORTE FUNDAMENTO PARA O USO DE ICS	CONSIDERAR O USO DE ICS	CONTRA O USO DE ICS
<ul style="list-style-type: none"> ♣ ≥ 2 exacerbações moderadas de DPOC por ano;* ♣ EOS > 300 células/μL; ♣ História ou co-existência de asma. 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ 1 exacerbação moderada de DPOC por ano;* ♣ EOS entre 100 e 300 células/μL. 	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Episódios repetidos de pneumonia; ♣ EOS < 100 células/μL; ♣ História de infeção micobacteriana.

*Apesar de terapêutica apropriada com broncodilatadores de longa duração de ação.

iii. Tratamento da DPOC agudizada

Como referido na secção *Exacerbações* do subcapítulo Breve Abordagem, as exacerbações implicam uma terapêutica adicional. Consoante o tipo de exacerbação (leve, moderada ou severa) o tratamento farmacológico é distinto. Na Tabela 6 é indicado o tratamento farmacológico aquando da agudização da doença:^{1,2.}

Tabela 5 - Tratamento farmacológico na DPOC agudizada. Adaptado de GOLD (2020) e BOLLMEIER (2020).

	Opções terapêuticas	Observações
<u>Exacerbação leve</u>	<u>Broncodilatadores de curta duração de ação</u> : Agonista do recetor β_2 -adrenérgico de curta duração de ação (<i>Short Acting β-adrenoceptor Agonists</i> – SABA) ou a associação SABA + Antagonista Muscarínico de curta duração de ação (<i>Short Acting Muscarinic Antagonists</i> – SAMA).	- São recomendados os SABA, com ou sem SAMA. Estes são os primeiros broncodilatadores utilizados no <u>tratamento agudo</u> .
<u>Exacerbação moderada</u>	<u>Broncodilatadores de curta duração de ação</u> + <u>Antibiótico</u> e/ou <u>Corticosteroides orais</u>	- A terapêutica antibiótica, 5 a 7 dias, justifica-se em doentes com exacerbações da DPOC que apresentem: aumento da dispneia, aumento do volume e purulência da expectoração (sinais clínicos de infeção bacteriana) ou necessidade de ventilação mecânica. ⁴ - Recomenda-se a toma do corticosteroide oral (prednisolona 40 mg) durante 5 dias.
<u>Exacerbação severa</u> (requer hospitalização do doente ou a ida à urgência)	- <u>Oxigenoterapia</u> * - <u>Broncodilatadores de curta duração de ação (SABA e SAMA)</u> - <u>Broncodilatadores de longa duração de ação</u> - <u>Corticosteroides orais</u> - <u>Antibiótico</u> - <u>Ventilação mecânica não invasiva</u>	- Aumento da dose dos broncodilatadores de curta duração e/ou da sua frequência. - Quando o doente estabilizar considerar o uso de broncodilatadores de longa duração. - Quando estão presentes sinais clínicos de infeção bacteriana considera-se o uso de antibiótico.

* É o componente-chave no tratamento hospitalar de uma exacerbação.¹

A monitorização da terapêutica individual deve ser priorizada uma vez que cada doente responde de forma diferente ao tratamento.²

De seguida apresenta-se o fluxograma da DPOC, que esquematicamente aborda o diagnóstico, a avaliação e o tratamento da doença (Figura 2).

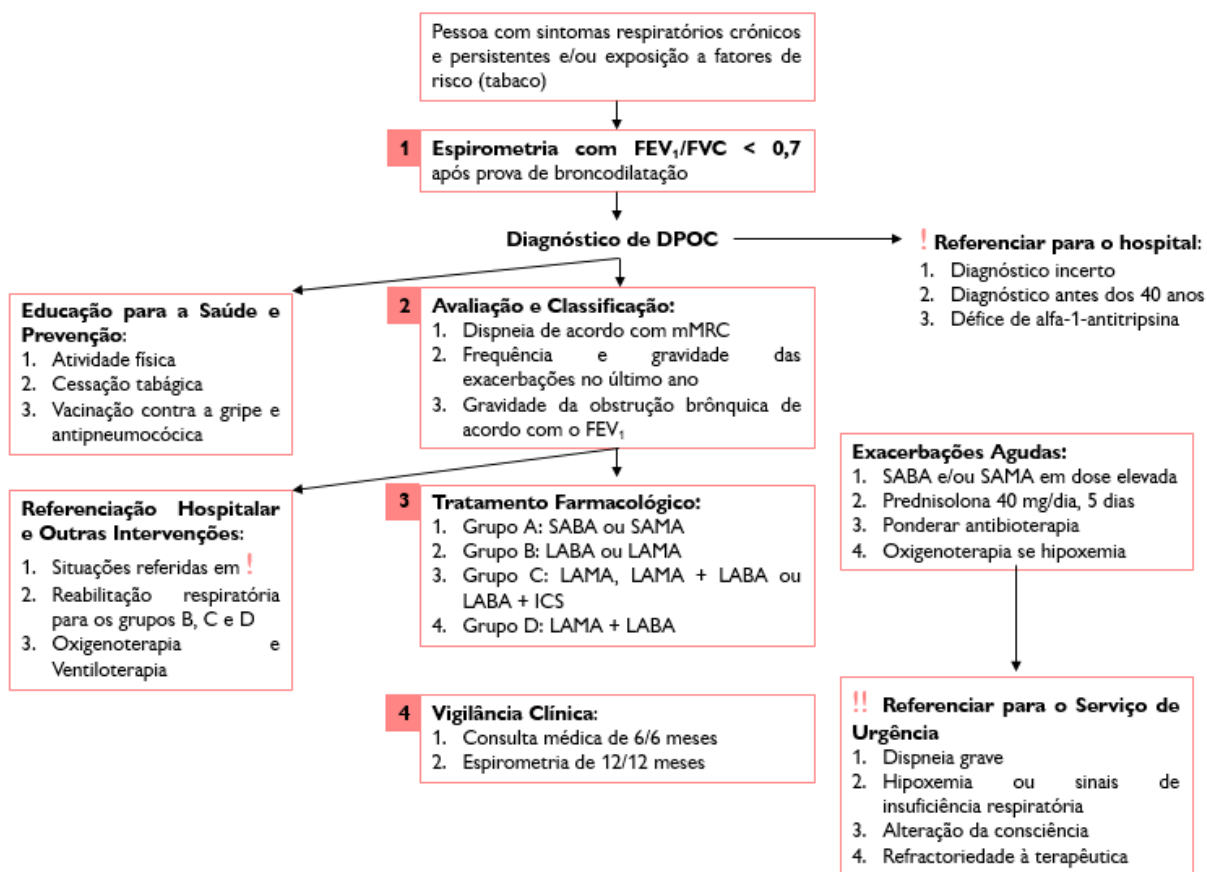


Figura 2 - Fluxograma da DPOC. Fonte: DGS, 2019.

iv. Limitações da terapêutica convencional

Os inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE-4), como o roflumilaste, apesar dos seus efeitos na redução da inflamação e da broncoconstrição, têm mais efeitos adversos após a administração oral comparativamente aos medicamentos inalados. Os efeitos adversos mais frequentes são diarreia, náuseas, perda de apetite, perda de peso e distúrbios psiquiátricos (ansiedade e depressão). Por isso, a eficácia do tratamento com roflumilaste é limitada e carece de outras terapêuticas mais eficazes.^{1,3.}

Os corticosteroides orais têm vários efeitos adversos associados à sua toma nomeadamente miopatia, fraqueza muscular, hiperglicemia, entre outros. Baixas doses de corticosteroides orais estão associadas a menos efeitos secundários e a uma relação benefício/risco mais favorável. Por outro lado, a sensibilidade aos corticosteroides é variável de doente para doente.^{3,27,28.}

v. Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico é um complemento às terapêuticas convencionais no controlo e prevenção da DPOC. Fazem parte deste tratamento a:

♣ Cessaçãotabágica:

- ◆ Indispensável em qualquer grupo ABCD, pode incluir tratamento farmacológico (terapêutica de substituição de nicotina, tratamento com vareniclina ou bupropiom);^{1,10.}
- ◆ Visa a diminuição do declínio progressivo da função pulmonar, das exacerbações e das comorbilidades associadas ao tabagismo (cancro do pulmão e doenças cardiovasculares). Por isso, está associada à diminuição da mortalidade;^{10.}
- ◆ Incluída nos programas de reabilitação pulmonar.^{1.}

♣ Atividade física:

- ◆ Pode ser efetiva na prevenção da morbidade e mortalidade em doentes com DPOC. Por exemplo, as caminhadas diárias de 15 minutos estão associadas a uma redução de 14% do risco de mortalidade;^{10.}
- ◆ Ainda que a atividade física seja reduzida em doentes com DPOC, esta deve ser incitada.^{1.}

♣ Vacinação:

- ◆ Tem sido demonstrada a redução das exacerbações e das infeções respiratórias em doentes com DPOC vacinados;^{1.}
- ◆ A vacina para a gripe (Influenza A) é recomendada em todos os doentes com DPOC;^{1,10,19,29.}
- ◆ As vacinas pneumocócicas (Vacina polissacarídea conjugada de 13 valências, PCV13, e a Vacina polissacarídea de 23 valências, PPSV23) são recomendadas em doentes com idade superior a 65 anos e em doentes com risco acrescido de contrair doença invasiva pneumocócica em idade adulta (inclusive doentes com DPOC).^{1,10,19,30.}

♣ Reabilitação pulmonar:

- ◆ Destina-se aos doentes dos grupos B, C e D;^{1.}
- ◆ Visa melhorar a dispneia, a tolerância ao exercício e a qualidade de vida;^{1,10.}
- ◆ É uma intervenção abrangente, baseada na avaliação completa do doente, que abarca: o treino individualizado de exercícios (melhora a função músculo-esquelética e diminui a hiperinsuflação, por exemplo), a educação (quanto à

informação básica acerca da DPOC, à terapêutica, aos aspetos relacionados com os dispositivos inalatórios e à decisão a tomar durante as exacerbações) e a autogestão (adaptação dos comportamentos de saúde e desenvolvimento de *skills* para melhor controlar a doença no dia-a-dia) do doente;^{1,10,31.}

- ◆ O programa de reabilitação pulmonar inclui as metas a atingir pelo doente, considerando as suas características da DPOC e comorbilidades. Os parâmetros incluídos neste programa variam, no entanto, a cessação tabágica, o treino de exercícios, o conselho nutricional e a educação para a auto-gestão podem ser incluídos.^{1.}
- ♣ Oxigenoterapia: é indicada a longo prazo em doentes estáveis que tenham: $\text{PaO}_2 \leq 7,3$ kPa (55 mmHg) ou $\text{SaO}_2 \leq 88\%$, com ou sem hipercapnia confirmada duas vezes durante um período de 3 semanas; PaO_2 entre 7,3 kPa (55 mmHg) e 8,0 kPa (60 mmHg) ou SaO_2 de 88% se evidência de hipertensão pulmonar, edema periférico (sugestivo de falência cardíaca congestiva) ou policitemia (hematócrito $> 55\%$).^{1.}

III. ALTERNATIVAS FITOTERÁPICAS

i. Enquadramento legal

A Lei n°45/2003, de 22 de agosto de 2003, enquadra as terapêuticas não convencionais em Portugal. Os seus princípios orientadores incluem: o direito de opção individual pela terapêutica, baseado na escolha informada quanto à inocuidade, qualidade, eficácia e eventuais riscos; a promoção da investigação científica nas diferentes áreas das terapêuticas em causa, com vista ao alcance de elevados padrões de qualidade, eficácia e efetividade; a complementaridade com outras profissões de saúde; entre outros.^{32.}

A Lei n°71/2013, de 2 de setembro de 2013, assume a fitoterapia como uma das terapêuticas não convencionais possíveis.^{33.}

ii. Importância da fitoterapia

A utilização de plantas medicinais representa mais de 30% do mercado farmacêutico e 11% dos medicamentos básicos, considerados pela OMS, derivam exclusivamente de plantas. Da mesma forma, 25 a 50% dos novos medicamentos atualmente comercializados têm origem em produtos naturais. A mesma organização estima que mais de 80% da população mundial

faz tratamento com plantas medicinais, sendo que, em países em vias de desenvolvimento, a fitoterapia é a base dos cuidados primários de saúde.³⁴

iii. Fitoterapia na DPOC

As plantas são vastamente utilizadas para fins medicinais há milhares de anos e a sua utilização assenta essencialmente no tratamento e prevenção de doenças assim como na melhoria da saúde. Os compostos naturais, presentes nas plantas, interagem com alvos biológicos específicos e, dessa forma, são responsáveis pelos efeitos farmacológicos no organismo. Estes compostos podem ligar-se a múltiplos alvos específica e simultaneamente, por isso, a sua ação nestes continua ainda em investigação.^{3,35}

Neste sentido, os compostos naturais têm sido amplamente estudados quanto aos seus efeitos benéficos na DPOC. Além disso, existem várias evidências acerca da potencialidade destes compostos na inflamação pulmonar crónica associada à DPOC. Muitos destes compostos têm propriedades anti-inflamatórias e elevado poder antioxidante, nomeadamente os polifenóis. Assim, uma dieta rica em antioxidantes (frutos e vegetais, por exemplo) pode proteger o pulmão do *stress* oxidativo e ser fulcral na prevenção da doença.³

Apresento de seguida alguns compostos presentes nas plantas que têm demonstrado resultados promissores quanto à prevenção e melhoria da doença. Alguns destes compostos já são conhecidos pela comunidade científica quanto aos seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, no entanto, os estudos existentes acerca dos seus efeitos na DPOC são insuficientes. Novos compostos derivados de plantas têm também demonstrado propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, no entanto os estudos existentes são ainda recentes e carecem de mais investigação.

Berberina

É um composto alcaloide presente em cascas, caules, rizomas ou raízes de várias plantas, por exemplo: *Berberis vulgaris*, *Berberis aquifolium* e *Berberis aristata*.³⁵

O fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF-kB), regulador da expressão de vários genes pró-inflamatórios, encontra-se no citoplasma no estado inativo. Quando há exposição a um estímulo (fumo do tabaco, por exemplo) este fator é ativado e segue-se a expressão de genes pró-inflamatórios e consequente inflamação das vias aéreas, com agravamento da DPOC.^{3,36}

A berberina tem demonstrado vários efeitos na DPOC, nomeadamente:

- ★ Na via de sinalização do fator de transcrição NF-kB: pela inibição da ativação do NF-kB, indispensável na expressão de genes pró-inflamatórios; pela diminuição da atividade do mesmo fator e pela diminuição das citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral, TNF- α , interleucina 6, IL-6 e interleucina 1 β , IL-1 β).^{35,37-38}
- ★ Na diminuição do número de neutrófilos.^{35,37,39}
- ★ Na diminuição da atividade das mieloperoxidases (indicador da acumulação de neutrófilos).^{35,37}
- ★ Na diminuição da enzima sintase de óxido nítrico induzível (iNOS): pela diminuição da expressão do RNA mensageiro (mRNA) que codifica a enzima.^{35,38}
- ★ Na diminuição da atividade da proteína cinase mitogénica ativada p38 (*p38 Mitogen-activated Protein Kinase*, p38-MAPK) (aumentada em processos inflamatórios) e consequente diminuição de citocinas pró-inflamatórias.^{35,39,40}

Como podemos verificar todos os efeitos da berberina referidos anteriormente culminam tanto na supressão como na diminuição da inflamação pulmonar por isso, a berberina apresenta propriedades anti-inflamatórias, constituindo uma potencial alternativa fitoterápica. Ainda assim, existem poucos estudos que evidenciam os seus efeitos clínicos na DPOC e o perfil de segurança e toxicidade não é conhecido. Desta forma devem ser efetuados mais estudos, em animais, células humanas (específicas do pulmão) e posteriormente em humanos, devendo ser bem avaliada a margem terapêutica da berberina.

Crocina

A crocina é um composto carotenóide, solúvel em água, e é o constituinte ativo mais importante do açafrão (*Crocus sativus* L.). Os estudos farmacológicos demonstraram as atividades anti-inflamatória, anticonvulsivante e antitumoral da crocina.^{17,41}

Este composto tem sido estudado quanto aos seus efeitos na DPOC e vários autores concluíram, através de modelos animais, que a co-associação da crocina com o fumo do tabaco: diminui a produção de ROS; diminui a expressão génica e os níveis de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-6 e o TNF- α); diminui o número de células inflamatórias (macrófagos e linfócitos); e aumenta a atividade da Glutathione (GSH).¹⁷

O fator nuclear eritróide 2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor 2*, Nrf2) é um fator de transcrição que, em resposta ao *stress* oxidativo, regula a expressão de enzimas de fase II (como a heme oxigenase-I e a glutathione peroxidase) e de genes antioxidantes,

protegendo a célula de vários danos celulares. Neste sentido, verificou-se que a crocina induz fortemente a expressão da heme oxigenase-I, enzima antioxidante e anti-inflamatória devido aos metabolitos resultantes do catabolismo da heme (como o monóxido de carbono). Este fator está diminuído em doentes com DPOC, por isso, os antioxidantes endógenos estão reduzidos.^{1.17.42.}

Ainda que a crocina tenha apresentado potencial antioxidante e anti-inflamatório, são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia e o mecanismo de ação pelo qual atua na doença (DPOC).

Curcumina

A curcumina é um polifenol que está presente no rizoma da espécie *Curcuma longa* L. (açafraão-da-índia ou açafraão-dos-tópicos) e é responsável pela sua cor amarela. Este composto é o maior constituinte desta espécie.^{3.36.43-45.}

Nas últimas décadas têm surgido vários estudos quanto à atividade anti-inflamatória da curcumina em doenças respiratórias, como a DPOC. Além disso, as evidências quanto à ação deste composto na redução do *stress* oxidativo também têm aumentado.^{36.44.46.}

De uma forma resumida o recetor ativado por proliferador de peroxissoma gama (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*, PPAR- γ), amplamente expresso no tecido pulmonar, está a montante do fator NF-kB e interfere com a sua regulação. Em doentes com DPOC, a expressão e atividade do recetor PPAR- γ estão diminuídas e este pode ser considerado um potencial alvo anti-inflamatório nas doenças respiratórias.^{36.}

Assim, a curcumina demonstrou: diminuir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-6, IL-1 β , interleucina 8 – IL-8 – e o TNF- α); diminuir a infiltração de células inflamatórias (os neutrófilos, macrófagos e linfócitos) nas vias aéreas; inibir o fator NF-kB, processo dependente do PPAR- γ ; inibir a expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX-2); diminuir a inflamação das vias aéreas; diminuir a expressão de metaloproteinase de matriz 9 (*Matrix metalloproteinase-9*, MMP-9); e reverter a função pulmonar, melhorando-a.^{3.36.44.46.}

Estes estudos foram conduzidos em culturas de células com linhas celulares humanas e em modelos animais, no entanto, devem ser realizados mais estudos uma vez que os mecanismos dos efeitos provocados pela curcumina ainda não são totalmente conhecidos. Por sua vez, a efetividade da curcumina na terapêutica da DPOC deve ser avaliada.^{3.36.44.46.}

Ginsenosídeos

Os ginsenosídeos, saponosídeos triterpénicos tetracíclicos poli-hidroxiados, predominam cerca de 2 a 3% nas raízes inteiras ou fragmentadas do ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer, conhecido como ginseng coreano). A elevada concentração destes compostos na planta depende de vários fatores nomeadamente a idade da planta (superior a 4 anos) e a época de colheita (entre outubro e dezembro).^{47,48}

Existem mais de 50 ginsenosídeos, identificados por cromatografia, que podem ser derivados do protopanaxadiol (ginsenosídeos Ra1, Ra2, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rb e Rh2), derivados do protopanaxatriol (ginsenosídeos Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) ou derivado do oleanano (ginsenosídeo Ro). Os ginsenosídeos mais abundantes na raiz de *Panax ginseng* são Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re e Rg1. As propriedades biológicas de cada ginsenosídeo relacionam-se diretamente com o tipo, a posição e o número de resíduos osídicos associados a C3, C6 e C20 através de ligações glicosídicas. As diferenças no perfil farmacológico de cada ginsenosídeo justificam o uso de planta e de extratos padronizados por isso, é importante haver um controlo rigoroso da espécie usada e da percentagem de saponosídeos.⁴⁷⁻⁵⁰

Existem inúmeras publicações sobre as ações farmacológicas com o ginseng, os extratos de ginseng e com os ginsenosídeos. Os estudos em modelos animais têm demonstrado ações anti-inflamatória, imunoestimulante, anabólica, estimulante do SNC, protetora quanto ao *stress* físico e psicológico, e entre outras.⁵¹

Os ginsenosídeos são ligandos dos recetores glucocorticoides (GR) e dos recetores do tipo Toll-4 (*Toll-like Receptor-4*, TLR-4). Estes compostos, sendo agonistas parciais dos GR, suprimem a inflamação sem efeitos adversos significantes. Assim, para doentes com DPOC resistentes ao tratamento com esteroides, com resposta clínica limitada, os ginsenosídeos podem ser efetivos no tratamento uma vez que não são seletivos dos recetores GR. Por outro lado, estes compostos protegem o organismo do *stress* oxidativo através da diminuição das espécies oxidantes (ROS) e do aumento das enzimas antioxidantes e dos antioxidantes.⁴⁹

Pelos estudos existentes, os ginsenosídeos são responsáveis: pela diminuição da ativação de fatores de transcrição inflamatórios, como o NF- κ B, e consequentemente a sua translocação até ao núcleo; pela diminuição da fosforilação de cinases inflamatórias, como a p38-MAPK; pela diminuição da produção de citocinas inflamatórias, como a IL-6, IL-8 e o TNF- α ; pela diminuição da produção de enzimas inflamatórias, como a COX-2, iNOS e MMP-9; pela diminuição da produção de radicais livres, como o óxido nítrico (NO) e ROS; pelo aumento da transcrição de antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e GSH; pelo

relaxamento das contrações do músculo liso das vias respiratórias; pela proteção do pulmão, em particular o ginsenosídeo Rg1, ao evitar a fibrose nas vias aéreas.^{48.49.52-55.}

Apesar de tudo, ainda é uma necessidade identificar os alvos celulares primários dos ginsenosídeos, envolvidos nos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, e seus mecanismos de ação.^{49.} Pelo que são necessários mais estudos nesse sentido.

Resveratrol

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é um polifenol natural. Este composto foi inicialmente isolado a partir de raízes da planta *Veratrum grandiflorum* O. Loes, ainda que possa ser encontrado em várias plantas (*Vitis vinifera* – uvas, vinho tinto –, *Morus rubra* – amora vermelha –, *Archis hypogaea* – amendoim –, *Polygonum japonicum*).^{3.56-59.}

Segundo alguns autores este composto polifenólico apresenta várias propriedades terapêuticas: a atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e anticancerígena. As propriedades anti-inflamatórias do resveratrol na DPOC têm sido descritas e comprovadas em ensaios *in vitro* e *in vivo*.^{3.56.57.}

Os ensaios acima referidos têm demonstrado que o resveratrol é capaz de: diminuir o número de células inflamatórias; regular a sobreprodução de muco (essencialmente a mucina 5AC, presente no muco); diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (como a IL-6, IL-8, interleucina 17 - IL-17-, e o TNF- α), explicando o efeito anti-inflamatório deste composto; inibir o NF-kB; diminuir a expressão de MMP-9; diminuir os níveis de malondialdeído (biomarcador do *stress* oxidativo) e aumentar os níveis de SOD, o que explica o efeito antioxidante do resveratrol; e aumentar a expressão de sirtuína I (SIRT1) e de peroxissoma ativado pelo proliferador do recetor gama co-ativador I-alfa (PGC-1 α), diminuídos em modelos animais de DPOC.^{3.56.58.60.61.}

A diminuição da libertação de mediadores inflamatórios (citocinas e MMP-9, por exemplo) pelo resveratrol é mais eficiente comparativamente aos corticosteroides (como a dexametasona) utilizados no tratamento da DPOC. Por isso, dadas as propriedades anti-inflamatórias do resveratrol, a necessidade de fármacos anti-inflamatórios com efeitos adversos negativos pode ser menor. Por outro lado, o resveratrol é capaz de inibir a libertação das citocinas inflamatórias resistentes aos esteroides.^{3.58.60.}

O resveratrol tem múltiplos alvos intracelulares por isso são necessários mais estudos, a fim de determinar possíveis interações ou efeitos sinérgicos com outros polifenóis, vitaminas, aminoácidos, micronutrientes ou fármacos.^{57.}

Ao longo deste subcapítulo foram referidos alguns compostos derivados de plantas que comprovaram efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, em modelos animais e em linhas celulares humanas, no entanto também existem outros compostos em estudo, como a quercetina, o carvacrol e o eucaliptol.

iv. Estatuto do medicamento fitoterápico

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 definem-se:

★ **medicamento à base de plantas** como qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

★ **medicamento tradicional à base de plantas** como qualquer medicamento à base de plantas que respeite o disposto no artigo 141.º (Anexo 4) do decreto-lei em causa.^{62.}

Garantir a qualidade, segurança e eficácia do composto para a introdução do medicamento à base de plantas no mercado é imperativo, mesmo que esse medicamento se baseie na utilização tradicional.^{63.}

Ora, para que os medicamentos tradicionais à base de plantas sejam introduzidos no mercado, a sua utilização tradicional deve corresponder a pelo menos 30 anos, sendo obrigatórios 15 anos num Estado-Membro.^{62.} Os compostos apresentados não têm fundamento de uso tradicional para a indicação terapêutica da DPOC (apesar de serem utilizados para outras finalidades pela medicina tradicional há vários anos)^{3.} por isso, não podem ser considerados medicamentos tradicionais à base de plantas até ao momento.

Como já referido anteriormente, os compostos derivados de plantas têm sido alvo de vários estudos em diversas patologias, inclusive a DPOC. No entanto, alguns deles são ainda insuficientes quanto ao modo de ação específico dos compostos e consequentes efeitos na doença (DPOC). Não obstante disso, os compostos naturais derivados de plantas investigados até ao momento têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, relevantes para o alívio e prevenção de exacerbações. Ainda assim, são necessários mais estudos relativos à dose mínima eficaz do composto, capaz de produzir efeito no indivíduo, e à toxicidade que o mesmo pode provocar a longo prazo. Segue-se um longo caminho para o desenvolvimento de novos medicamentos à base de plantas mas atingível.

CONCLUSÃO

A prevalência da DPOC em Portugal ainda não é totalmente conhecida porque, a partir dos estudos existentes, os valores obtidos estão associados ao elevado subdiagnóstico da doença. Por isso, é necessário sensibilizar os profissionais de saúde para a doença bem como aumentar a utilização da espirometria nos cuidados de saúde primários. Os estudos existentes em Portugal são restritos a cidades como Lisboa e Porto e, para melhor conhecer a influência da exposição a partículas, os estudos devem ser mais abrangentes quanto à região geográfica e, desta forma, abarcar áreas medianamente urbanas ou até mesmo áreas rurais.

Sabe-se que a inflamação pulmonar crónica é característica da doença, no entanto, os mecanismos pelo qual ocorre e os fatores associados ao seu desenvolvimento ainda não estão totalmente esclarecidos. Apesar dos fatores de maior risco para a doença (idade e hábitos tabágicos) serem conhecidos, são necessários mais estudos que avaliem outros fatores que possam contribuir para a presença desta doença em não fumadores, por exemplo.

A investigação da doença ainda é um passo relevante para o seu conhecimento mais aprofundado. O desenvolvimento de novos fármacos, com especificidade e afinidade para os alvos envolvidos no decorrer da DPOC, é um passo crucial e cada vez mais ambicionado pela comunidade científica.

A fitoterapia tem ganho cada vez mais interesse por parte da população em geral e, espera-se que no futuro a adesão a esta terapêutica não convencional seja maior, pelo que é uma prioridade satisfazer as necessidades atuais e futuras. Esta área é muito vasta e os alvos biológicos são diversos. Até ao momento os estudos que existem têm sido promissores quanto aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos compostos utilizados na DPOC. Segue-se o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas com indicação para a DPOC num futuro próximo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE – GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Estados Unidos da América: GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (2020). [Acedido a 2 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. BOLLMEIER, S.; HARTMANN, A. – **Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations**. American Journal of Health-System Pharmacy. (2020) **77**: 259–268.
3. GONÇALVES, P.; ROMEIRO, N. – **Multi-target natural products as alternatives against oxidative stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)**. European Journal of Medicinal Chemistry (2019) **163**: 911-931.
4. DUFFY, S.; CRINER, G. – **Chronic Obstructive Pulmonary Disease Evaluation and Management**. Medical Clinics of North America (2019) **103**: 453-461.
5. CARDOSO, J.; FERREIRA, J.; ALMEIDA, J.; SANTOS, J.; RODRIGUES, F.; MATOS, M.; GASPAR, M. – **Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica em Portugal: estudo Pneumobil (1995) e estudo de prevalência de 2002 revisitados**. Revista Portuguesa de Pneumologia (2013) **19**: 88-95.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WORLD HEALTH STATISTICS**. WHO (2008). [Acedido a 10 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/>
7. BÁRBARA, C.; RODRIGUES, F.; DIAS, H.; CARDOSO, J.; ALMEIDA, J.; MATOS, M.; SIMÃO, P.; SANTOS, M.; FERREIRA, J.; GASPAR, M.; GNATIUC, L.; BURNEY, P. – **Prevalência da doença pulmonar obstrutiva crónica em Lisboa, Portugal: estudo Burden of Obstructive Lung Disease**. Revista Portuguesa de Pneumologia (2013) **19**:96-105.
8. HALBERT, R.; NATOLI, J.; GANO, A.; BADAMGARAV, E.; BUIST, A.; MANNINO, D. – **Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis**. European Respiratory Journal (2006) **28**: 523-532.
9. RODRIGUES, F. – **A DPOC como uma doença de envelhecimento acelerado**. Revista Portuguesa de Pneumologia (2009) **15**: 743-746.
10. RABE, K.; WATZ, H. – **Chronic obstructive pulmonary disease**. Lancet (2017) **389**: 1931-1940.
11. LEITE, A.; MACHADO, A.; PINTO, S.; DIAS, C. – **Caraterísticas sociodemográficas dos fumadores diários em Portugal Continental: análise comparativa dos Inquéritos Nacionais de Saúde (1987, 1995/1996, 1998/1999, 2005/2006 e 2014)**. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (2017). [Acedido a 26 de março de 2020]. Disponível na Internet: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/4117>
12. POSTMA, D.; BUSH, A.; BERGE, M. – **Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease**. Lancet (2015) **385**: 899-909.
13. COSTA, C.; SANTOS, C. – **Défice de alfa-I antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição**. Revista Portuguesa de Pneumologia. (2009) **15**:473-481.

14. BAGDONAS, E.; RAUDONIUTE, J.; BRUZAUSKAITE, I.; ALDONYTE, R. – **Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD**. *International Journal of COPD* (2015) **10**: 995-1013.
15. REIS, A.; ALVES, C.; FURTADO, S.; FERREIRA, J.; DRUMMOND, M.; ROBALO-CORDEIRO, C. – **COPD exacerbations: management and hospital discharge**. *Pulmonology Journal* (2018) **24**: 345-350.
16. JINDAL, S. – **Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers - Is it a different phenotype?** *Indian Journal of Medical Research* (2018) **147**: 337-339.
17. DIANAT, M.; RADAN, M.; BADAVIDI, M.; MARD, S.; BAYATI, V.; AHMADIZADEH, M. – **Crocic attenuates cigarette smoke-induced lung injury and cardiac dysfunction by antioxidative effects: the role of Nrf2 antioxidant system in preventing oxidative stress**. *Respiratory Research* (2018) **19**: 1-20.
18. HOGEA, S.; TUDORACHE, E.; FILDAN, A.; FIRA-MLADINESCU, O.; MARC, M.; OANCEA, C. – **Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease**. *The Clinical Respiratory Journal*. (2020) **14**:183-197.
19. WEDZICHA, J.; SINGH, R.; MACKAY, A. – **Acute COPD Exacerbations**. *Clinics in Chest Medicine* (2014) **35**: 157-163.
20. WEDZICHA, J.; MACKAY, A.; SINGH, R. – **COPD exacerbations: impact and prevention**. *Breathe* (2013) **9**: 435-440.
21. KWAK, H.; LIM, H. – **Inhibitory effects of Cnidium monnieri fruit extract on pulmonary inflammation in mice induced by cigarette smoke condensate and lipopolysaccharide**. *Chinese Journal of Natural Medicines* (2014) **12**: 641-647.
22. FISCHER, B.; VOYNOW, J.; GHIO, A. – **COPD: balancing oxidants and antioxidants**. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (2015) **10**: 261-276.
23. GILOWSKA, I.; KASPER, A.; BOGACZ, K.; SZCZEGIELNIAK, J.; SZYMASEK, T.; KASPER, M.; CZERWINSKI, M.; SBADEK, K.; MAJORCZYK, E. – **Impact of Matrix Metalloproteinase 9 on COPD Development in Polish Patients: Genetic Polymorphism, Protein Level, and Their Relationship with Lung Function**. *BioMed Research International* (2018) **2018**: 1-11.
24. BARNES, P. – **Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. *Clinics in Chest Medicine* (2014) **35**: 71-86.
25. BARNES, P. – **Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease**. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2016) **138**: 16-27.
26. BÁRBARA, C.; GONÇALVES, I.; CARDOSO, J.; SIMÃO, P. – **Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica no Adulto**. Lisboa: Direção Geral de Saúde (2019). [Acedido a 20 de fevereiro de 2020] Disponível na Internet: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/diagnostico-tratamento-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-adulto-2019.pdf>
27. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Medrocortyl**. [Acedido a 25 de junho de 2020] Disponível na Internet em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
28. PAVORD, I.; JONES, P.; BURGEL, P.; RABE, K. – **Exacerbations of COPD**. *International Journal of COPD* (2016) **11**: 21-30.

29. FREITAS, G. – **Vacinação contra a gripe - época 2019/2020**. Lisboa: Direção Geral de Saúde (2019). [Acedido a 24 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062019-de-07102019-atualizada-a-14102019.aspx>
30. GEORGE, F. – **Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP)**. Lisboa: Direção Geral de Saúde (2019). [Acedido a 24 de junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx>
31. CASABURI, R.; ZUWALLACK, R. – **Pulmonary Rehabilitation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE (2009) **360**: 1329-1335.
32. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA – **Lei nº45/2003 de 22 de agosto**. Diário da República Iª série. (2003) 5391-5392.
33. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA – **Lei nº71/2013 de 2 de setembro**. Diário da República Iª série. (2013) 5439-5442.
34. MARTINS, J. – **MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS: CONTRIBUTO PARA O APROVEITAMENTO DOS RECURSOS NATURAIS NACIONAIS**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia (2013) **5**: 22-38.
35. TEW, X.; LAU, N.; CHELLAPPAN, D.; MADHESWARANC, T.; ZEESHAN, F.; TAMBUIWALA, M.; ALJABALI, A.; BALUSAMY, S.; PERUMALSAMY, H.; GUPTA, G.; OLIVER, B.; HSU, A.; WARK, P.; REDDY, K.; WADHWA, R.; HANSBRO, P.; DUA, K. – **Immunological axis of berberine in managing inflammation underlying chronic respiratory inflammatory diseases**. Chemico-Biological Interactions (2020) **317**: 1-10.
36. LI, Q.; SUN, J.; MOHAMMADTURSUN, N.; WU, J.; DONG, J.; LI, L. – **Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR γ -NF- κ B signaling pathway**. Food and Function (2019) **10**:7983-7994.
37. LIN, K.; LIU, S.; SHEN, Y.; LI, Q. – **Berberine attenuates cigarette smoke-induced acute lung inflammation**. Inflammation (2013) **36**: 1079–1086.
38. LI, C.; TAN, L.; WANG, Y.; LUO, C.; CHEN, H.; LU, Q.; LI, Y.; YANG, X.; CHEN, J.; LIU, Y.; XIE, J.; SU, Z. – **Comparison of antiinflammatory effects of berberine, and its natural oxidative and reduced derivatives from *Rhizoma Coptidis* in vitro and in vivo**. Phytomedicine (2019) **52**: 272–283.
39. XU, D.; WAN, C.; WANG, T.; WANG, T.; TIAN, P.; LI, D.; WU, Y.; FAN, S.; CHEN, L.; SHEN, Y.; WEN, F. – **Berberine attenuates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice**. International Journal of Clinical and Experimental Medicine (2015) **8**: 8641-8647.
40. ZARUBIN, T.; HAN, J. – **Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway**. Cell Research (2005) **15**: 11-18.
41. SINGLA, R.; GILIYARU, V. – **Crocic: An Overview**. INDO GLOBAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (2011) **1**: 281-286.
42. AHMED, S.; LUO, L.; NAMANI, A.; WANG, X.; TANG, X. – **Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation**. Biochimica et Biophysica Acta (2017) **1863**: 585-597.

43. CUNHA, A.; SILVA, A.; COSTA, M.; ROQUE, O.; CUNHA, H.; PORTUGAL, M. – PLANTAS COM AÇÃO NO APARELHO DIGESTIVO. In *MANUAL DE PLANTAS – BASES FARMACOLÓGICAS E CLÍNICAS*. 1ª Edição. Lisboa: Dinalivro (2017). ISBN: 978-972-576-663-7. p.306-310.
44. YUAN, J.; LIU, R.; MA, Y.; ZHANG, Z.; XIE, Z. – Curcumin Attenuates Airway Inflammation and Airway Remodeling by Inhibiting NF-κB Signaling and COX-2 in Cigarette Smoke-Induced COPD Mice. *Inflammation* (2018) 41: 1804–1814.
45. SOLEIMANI, V.; SAHEBKAR, A.; HOSSEINZADEH, H. – Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy Research* (2018) 32: 985-995.
46. LI, N.; LIU, T.; YU, J.; LI, C.; LIU, Y.; WU, Y.; YANG, Z.; YUAN, J. – Curcumin and Curcumol Inhibit NF-κB and TGF-β₁/Smads Signaling Pathways in CSE-Treated RAW246.7 Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* (2019) 2019: 1-9.
47. CUNHA, A.; ROQUE, O. – Esteróis e triterpenos: ácidos biliares, precursores das vitaminas D e fitosteróis, cardioprotetores, hormonas esteróides, matérias-primas de núcleo esteróide usadas em sínteses parciais e saponósidos. In PARANHOS, A.; CUNHA, A.; CAVALEIRO, C.; GOMES, E.; SALGUEIRO, L.; CAMPOS, M.; GONÇALVES, M.; BATISTA, M.; ROQUE, O.; VALENTÃO, P.; BRANQUINHO, P.; SEABRA, R. – *FARMACOGNOSIA E FITOQUÍMICA*. 4ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian (2014). ISBN: 978-972-31-1142-2. p.475-477.
48. DAVIS, M.; BEHM, B. – Ginseng: A Qualitative Review of Benefits for Palliative Clinicians. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* (2019) 36: 630-659.
49. SHERGIS, J.; DI, Y.; ZHANG, A.; VLAHOS, R.; HELLIWELL, R.; YE, J.; XUE, C. – Therapeutic potencial of *Panax ginseng* and ginsenosides in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Complementary Therapies in Medicine* (2014) 22: 944-953.
50. RADAD, K.; GILLE, G.; LIU, L.; RAUSCH, W. – Use of Ginseng in Medicine with Emphasis on Neurodegenerative Disorders. *Journal of Pharmacological Sciences* (2006) 100: 175-186.
51. CUNHA, A.; SILVA, A.; COSTA, M.; ROQUE, O.; CUNHA, H.; PORTUGAL, M. – PLANTAS COM AÇÃO GERAL EM SITUAÇÕES DE FRAQUEZA E FADIGA (AÇÃO ADAPTOGÉNICA). In *MANUAL DE PLANTAS MEDICINAIS: BASES FARMACOLÓGICAS E CLÍNICAS*. Lisboa: Dinalivro, 2017. ISBN: 978-972-576-663-7. p.546-553.
52. DU, J.; CHENG, B.; ZHU, X.; LING, C. – Ginsenoside Rg1, a Novel Glucocorticoid Receptor Agonist of Plant Origin, Maintains Glucocorticoid Efficacy with Reduced Side Effects. *The Journal of Immunology* (2011) 187: 942-950.
53. KIM, T.; JOH, E.; KIM, B.; KIM, D. – Ginsenoside Rg5 ameliorates lung inflammation in mice by inhibiting the binding of LPS to toll-like receptor-4 on macrophages. *International Immunopharmacology* (2012) 12:110-116.
54. BI, W.; FU, B.; SHEN, H.; WEI, Q.; ZHANG, C.; SONG, Z.; QIN, Q.; LI, H.; LV, S.; WU, S.; YI, P.; WEI, X. – Sulfated Derivative of 20(S)-Ginsenoside Rh2 Inhibits Inflammatory Cytokines Through MAPKs and NF-kappa B Pathways in LPS-Induced RAW264.7 Macrophages. *Inflammation* (2012) 35: 1659-1668.
55. GUAN, S.; YU, P.; CAO, J.; XI, X.; ZHANG, Q.; ZHU, C.; HU, H.; GONG, X.; FAN, H. – Ginsenoside Rg1 protects against cigarette smoke-induced airway remodeling by suppressing the TGF-β1/Smad3 signaling pathway. *American Journal of Translational Research* (2020) 12: 493-506.

56. CHEN, J.; YANG, X.; ZHANG, W.; PENG, D.; XIA, Y.; LU, Y.; HAN, X.; SONG, G.; ZHU, J.; LIU, R. – **Therapeutic Effects of Resveratrol in a Mouse Model of LPS and Cigarette Smoke-Induced COPD.** *Inflammation* (2016) **39**: 1949-1959.
57. MALAGUARNERA, L. – **Influence of Resveratrol on the Immune Response.** *Nutrients* (2019) **11**: 1-24.
58. WANG, X.; LI, T.; LI, J.; MIAO, S.; XIAO, X. – **The Effects of Resveratrol on Inflammation and Oxidative Stress in a Rat Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Molecules* (2017) **22**: 1-13.
59. LI, H.; XIA, N.; HASSELWANDER, S.; DAIBER, A. – **Resveratrol and Vascular Function.** *International Journal of Molecular Sciences* (2019) **20**: 1-16.
60. BEIJERS, R.; GOSKER, H.; SCHOLS, A. – **Resveratrol for patients with chronic obstructive pulmonary disease: hype or hope?** *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (2018) **21**: 138-144.
61. TSIKAS, D. – **Assessment of Lipid Peroxidation by Measuring Malondialdehyde (MDA) and Relatives in Biological Samples: Analytical and Biological Challenges.** *Analytical Biochemistry* (2017) **524**: 13-30.
62. MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto.** *Diário da República* 1ª série. (2006) 6297-6383.
63. INFARMED – **Medicamentos à base de plantas.** Lisboa: INFARMED (2020). [Acedido a 23 de junho de 2020] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/-/medicamentos-a-base-de-plant-1?inheritRedirect=true>
64. SAKKAS, L.; MAVROPOULOS, A.; BOGDANOS, D. – **Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives.** *Current Medicinal Chemistry* (2017) **24**: 3054-3067.

ANEXOS

Anexo I - Questionário modificado do mMRC. Fonte: Adaptado de DGS, 2019.

Assinale com uma cruz (<input type="checkbox"/>) o quadrado correspondente à afirmação que melhor descreve a sua sensação de falta de ar.	
GRAU 0 Sem problemas de falta de ar exceto em caso de exercício intenso. <i>“Só sinto falta de ar em caso de exercício físico intenso.”</i>	<input type="checkbox"/>
GRAU 1 Falta de fôlego em caso de pressa ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado. <i>“Fico com falta de ar ao apressar-me ou ao percorrer um piso ligeiramente inclinado.”</i>	<input type="checkbox"/>
GRAU 2 Andar mais devagar que as restantes pessoas devido a falta de fôlego, ou necessidade de parar para respirar quando anda no seu passo normal. <i>“Eu ando mais devagar que as restantes pessoas devido à falta de ar, ou tenho de parar para respirar quando ando no meu passo normal.”</i>	<input type="checkbox"/>
GRAU 3 Paragens para respirar de 100 em 100 metros ou após andar alguns minutos seguidos. <i>“Eu paro para respirar depois de andar 100 metros ou passados alguns minutos.”</i>	<input type="checkbox"/>
GRAU 4 Demasiado cansado/a ou sem fôlego para sair de casa, vestir ou despir. <i>“Estou sem fôlego para sair de casa.”</i>	<input type="checkbox"/>

Anexo 2 - Teste de Avaliação da DPOC (CAT). Fonte: Adaptado de GOLD, 2020.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente. Certifique-se que seleciona apenas uma resposta para cada pergunta.			
<i>Exemplo: Estou feliz.</i>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	<i>Estou triste.</i>	Pontuação
Nunca tenho tosse.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Estou sempre a tossir.	
Não tenho nenhuma expectoração (catarro) no peito.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	O meu peito está cheio de expectoração (catarro).	
Não sinto nenhum aperto no peito.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Sinto um grande aperto no peito.	
Não sinto falta de ar ao subir uma ladeira ou um lance de escadas.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Quando subo uma ladeira ou um lance de escadas sinto bastante falta de ar.	
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa.	
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar.	
Durmo profundamente.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar.	
Tenho muita energia.	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Não tenho nenhuma energia.	
Pontuação Total			

- I. **BRONCODILATADORES** (efeito broncodilatador) - aumento do FEV₁.¹
 - AGONISTA β_2 -ADRENÉRGICO DE CURTA DURAÇÃO DE AÇÃO (SABA)
Exemplos: fenoterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, levalbuterol.¹
 - AGONISTA β_2 -ADRENÉRGICO DE LONGA DURAÇÃO DE AÇÃO (LABA)
Exemplos: formoterol, indacaterol, salmeterol, olodaterol, arformoterol.¹
- II. **ANTICOLINÉRGICOS** (antagonista dos recetores muscarínicos M3, efeito broncodilatador)
 - ANTICOLINÉRGICO DE CURTA DURAÇÃO DE AÇÃO (SAMA)
Exemplos: brometo de ipratrópio, brometo oxitrópio.¹
 - ANTICOLINÉRGICO DE LONGA DURAÇÃO DE AÇÃO (LAMA)
Exemplos: brometo de acilidínio, brometo de glicopirrónio, tiotrópio, umeclidínio, glicopirrolato, revefenacina.¹
- III. **ASSOCIAÇÕES**
 - SABA/SAMA¹
 - LABA/LAMA¹
 - LABA/ICS¹
 - LABA/ICS/LAMA¹
- IV. **METILXANTINAS** (inibidores não específicos da fosfodiesterase, o que explica a gama de efeitos tóxicos) - não recomendadas no controlo das exacerbações.¹
Exemplos: teofilina, aminofilina.¹
- V. **ANTI-INFLAMATÓRIOS**
 - CORTICOSTERÓIDES INALADOS (verificou-se que a inflamação associada à DPOC tem uma resposta limitada ao corticosteroide *per si*. Por isso, a associação do corticosteroide com um broncodilatador de longa duração de ação melhora a sua sensibilidade.)¹
Exemplos: beclometasona, budesonida, mometasona, fluticasona.¹
 - GLUCOCORTICOIDES ORAIS (têm vários efeitos adversos e, por isso, o tratamento deve ser mantido o mínimo tempo possível, uma vez que o tratamento crónico não apresenta benefício. Segundo a GOLD o tratamento deve compreender-se entre 5 a 7 dias^{1,2}).
 - Exemplo:* prednisolona.¹
- VI. **INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-4** (o aumento dos níveis intracelulares de AMPcíclico conduzem à inibição de NF-kB e dessa forma há diminuição da inflamação - efeito anti-inflamatório).^{19,64}
Exemplo: roflumilaste.¹
- VII. **ANTIBIÓTICOS** (estudos recentes demonstram que a utilização regular de alguns antibióticos podem diminuir a taxa de exacerbações contudo o padrão local de resistências bacterianas deve ser considerado^{1,2})
Exemplos:
 - DPOC estável - azitromicina;
 - DPOC instável - amoxicilina com ácido clavulânico, macrólido (ou doxiciclina quando reação alérgica aos betalactâmicos) ou levofloxacina (quando terapêutica antibiótica prévia ou fatores de risco epidemiológicos adicionais).^{1,26}

- VIII. **AGENTES MUCOLÍTICOS** (podem diminuir as exacerbações e melhorar o estado de saúde).¹
Exemplos: erdosteína, carbocisteína e N-acetilcisteína.¹
- IX. **OUTROS FÁRMACOS COM POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO**
Decorrem atualmente estudos de fase 3 com anticorpos monoclonais (Mepolizumab e Benralizumab) em doentes com DPOC severa.¹

Anexo 4 - Estatuto do Medicamento – Medicamento Tradicional à Base de Plantas – Artigo 141.º Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006.

Artigo 141.º

I - Estão sujeitos a um procedimento de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:

- a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;
- b) Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- c) Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- d) Já sejam objecto de longa utilização terapêutica, de acordo com os dados ou pareceres referidos na alínea m) do n.º 2 do artigo seguinte;
- e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;
- f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.

2 - A presença de vitaminas ou de minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede a aplicação do disposto no número anterior, desde que a acção das vitaminas ou dos minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações especificadas invocadas.