



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Elisa Henriques Freitas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto do consumo de *Piper methysticum* a nível toxicológico”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Susana Sousa, da Dra. Marta Vieira e da Professora Doutora Isabel Rita Barbosa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Elisa Henriques Freitas

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O impacto do consumo de *Piper methysticum* a nível toxicológico”, referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Susana Sousa, da Dra. Marta Vieira e da Professora Doutora Isabel Rita Barbosa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Maria Elisa Henriques Freitas, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016245133, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia “O impacto do consumo de *Piper methysticum* a nível toxicológico” 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, 23 de setembro de 2021.

Maria Elisa Henriques Freitas

(Maria Elisa Henriques Freitas)

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Isabel Rita Barbosa, pela orientação, suporte científico e conselhos transmitidos ao longo da elaboração desta monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e ao seu corpo docente, pelas ferramentas que me proporcionaram ao longo da minha formação enquanto futura farmacêutica.

Aos elementos da Farmácia Sitália, Dr. João Reis, Dra. Susana Sousa, Dra. Carla Branco e D. Célia por todo o apoio, conhecimento e amizade que me transmitiram durante o estágio.

À Dra. Marta Vieira e demais elementos do Núcleo Farmacêutico do Hospital Dr. Nélcio Mendonça, pela simpatia, disponibilidade e partilha de conhecimentos.

Aos meus pais e à minha irmã, por serem o meu pilar e me apoiarem incondicionalmente. E que, apesar de longe, estiveram sempre presentes em todos os momentos.

Às minhas companheiras da faculdade e dos jantares na casa do povo, por serem a minha “segunda família” nestes 5 anos. Que esta estrela continue a brilhar.

Às amigas que Coimbra me deu e àquelas que cá fortaleci, por estarem sempre do meu lado em todos os momentos, por toda a alegria que me dão.

Às minhas “Ritas”, madrinha e afilhada, por tudo aquilo que me acrescentaram com a vossa presença, amizade e com a nossa loucura tão própria.

A todos, de coração cheio, obrigada!

## ÍNDICE

### Capítulo I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

|  |    |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas                                      | 7  |
| 1. Introdução  | 8  |
| 2. Farmácia Sitália  | 8  |
| 3. Análise SWOT  | 9  |
| 3.1 Pontos Fortes  | 9  |
| 3.1.1 Equipa técnica                                       | 9  |
| 3.1.2 Aconselhamento farmacêutico                          | 10 |
| 3.1.3 Organização da farmácia e arrumação                  | 10 |
| 3.1.4 Suplementos alimentares e fitoterapia                | 12 |
| 3.1.5 Serviços Prestados                                   | 12 |
| 3.2 Pontos Fracos  | 13 |
| 3.2.1 Formação   | 13 |
| 3.2.2 Dermocosmética                                       | 13 |
| 3.3 Oportunidades  | 13 |
| 3.3.1 Programa 4DigitalCare®                               | 13 |
| 3.3.2 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)        | 14 |
| 3.3.3 Homeopatia   | 14 |
| 3.3.4 Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar | 14 |
| 3.4 Ameaças  | 15 |
| 3.4.1 Acessibilidade                                       | 15 |
| 3.4.2 Locais de venda de MNSRM                             | 15 |
| 3.4.3 Medicamentos esgotados                               | 15 |
| 4. Considerações Finais                                    | 16 |
| 5. Referências Bibliográficas                              | 17 |
| ANEXOS   | 19 |

### Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

|   |    |
|---|----|
| Lista de Abreviaturas   | 22 |
| 1. Introdução   | 24 |
| 2. Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélio Mendonça        | 24 |
| 3. Análise SWOT   | 29 |
| 3.1 Pontos Fortes   | 29 |
| 3.1.1 Planificação do estágio                                   | 29 |
| 3.1.2 Programa informático ATRIUM                               | 29 |
| 3.1.3 Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar      | 30 |
| 3.1.4 Distribuição da medicação                                 | 30 |
| 3.1.5 Localização do serviço de ambulatório de Hemato-Oncologia | 30 |
| 3.2 Pontos Fracos   | 31 |
| 3.2.1 Conhecimentos adquiridos em MICF                          | 31 |
| 3.2.2 Duração do estágio  | 31 |
| 3.3 Oportunidades   | 31 |
| 3.3.1 Realização de um trabalho                                 | 31 |
| 3.3.2 Auxílio na construção de uma base de dados no CIM         | 32 |
| 3.3.3 Diferentes ambientes hospitalares                         | 32 |
| 3.4 Ameaças   | 33 |
| 3.4.1 Acessibilidade  | 33 |
| 3.4.2 Preparação de citotóxicos                                 | 33 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 4. Considerações Finais       | 34 |
| 5. Referências Bibliográficas | 35 |
| Anexos                        | 36 |

### **Capítulo III – “O impacto do consumo de *Piper methysticum* a nível toxicológico”**

|  |    |
|--|----|
| Lista de Abreviaturas  | 64 |
| Resumo   | 66 |
| Abstract   | 67 |
| 1. Introdução  | 68 |
| 2. Contextualização histórica                                      | 69 |
| 3. Origem e distribuição   | 70 |
| 4. Aspetos gerais da planta  | 70 |
| 4.1 Composição química   | 71 |
| 4.2 Biossíntese  | 72 |
| 4.3 Diversidade do uso de kava                                     | 73 |
| 4.4 Preparação e cultivo de kava                                   | 75 |
| 4.4.1 Variedades de kava   | 75 |
| 4.4.2 Partes da planta   | 76 |
| 4.4.3 Tipos de preparação: solvente de extração                    | 76 |
| 4.4.4 Padronização do extrato                                      | 77 |
| 4.4.5 Controlo de qualidade  | 77 |
| 5. Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e excreção | 77 |
| 6. Efeitos na saúde humana   | 79 |
| 7. Toxicidade  | 81 |
| 7.1 Indução de interações planta-medicamento                       | 82 |
| 7.1.1 Polimorfismo genético da CYP450                              | 83 |
| 7.1.2 Modulação de outras enzimas                                  | 84 |
| 7.1.3 Idiosincrasia  | 84 |
| 7.2 Formação de metabolitos reativos                               | 85 |
| 7.3 Depleção de glutathione  | 85 |
| 7.4 Adulterantes   | 86 |
| 7.5 Mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade           | 86 |
| 7.6 Componentes  | 87 |
| 7.6.1 Kavalactonas   | 87 |
| 7.6.2 Alcalóides   | 87 |
| 7.6.3 Flavokavainas  | 87 |
| 7.7 Efeitos toxicológicos no organismo humano                      | 88 |
| 7.7.1 Efeitos a nível hepático                                     | 88 |
| 7.7.2 Efeitos dermatológicos                                       | 88 |
| 8. Aplicação terapêutica   | 89 |
| 9. Conclusão   | 90 |
| 10. Referências Bibliográficas                                     | 92 |

# **CAPÍTULO I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia Sitália)**

Estágio sob a orientação da Dra. Susana Sousa

## **Lista de Abreviaturas**

AFP – Associação de Farmácias de Portugal

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

COE – Contraceção Oral de Emergência

IMC – Índice de Massa Corporal

IMG – Índice de Massa Gorda

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengts, Weaknesses, Opportunities, Threats*



## **1. Introdução**

O farmacêutico comunitário surge cada vez mais na linha da frente dos cuidados de saúde. Além das suas funções enquanto especialista do medicamento, este assume um lugar incontornável no que toca ao aconselhamento dos utentes e no acompanhamento farmacoterapêutico. Desde o alerta para interações medicamentosas, contraindicações e reações adversas até à seleção do fármaco mais adequado para cada pessoa. A capacidade de sensibilizar a população para a adoção de estilos de vida saudáveis, mediante a utilização racional do medicamento, e identificação de sinais de alerta para despiste precoce de patologias são também algumas das competências sociais do farmacêutico. Assim, é possível perceber que o conjunto de serviços prestados pelos farmacêuticos comunitários não se resume à dispensa do medicamento. Pelo contrário, afirmam-se cada vez mais como unidades imprescindíveis para o completo e sustentável funcionamento do Serviço Nacional de Saúde (SNS).

No âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o último semestre é dedicado à realização do estágio curricular. O meu estágio decorreu entre fevereiro e maio, na Farmácia Sitália, sob a orientação da Dra. Susana Sousa. Durante o tempo em que decorreu o estágio, foi-me possível contactar com as situações do dia-a-dia numa farmácia comunitária e perceber o valor que o farmacêutico tem a acrescentar na nossa sociedade.<sup>1,5</sup>

## **2. Farmácia Sitália**

A Farmácia Sitália encontra-se localizada na Rua General Humberto Delgado, em Coimbra, sendo que inicialmente estava situada na zona da Sé Velha. A farmácia encontra-se sob direção técnica do Dr. João Edgar dos Reis e a equipa é constituída pelas farmacêuticas Dra. Susana Sousa e Dra. Carla Branco, bem como pela auxiliar D. Célia Simões. Encontra-se em funcionamento durante a semana, das 9h às 19h30, e ao sábado, das 9h às 13h. Nos dias de serviço, que são definidos anualmente pela ARS do Centro, a farmácia mantém-se em funcionamento desde a hora de abertura até à hora habitual de encerramento do dia seguinte, permitindo a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde.<sup>6</sup>

### 3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta muito utilizada que permite realizar uma avaliação crítica do meio envolvente, cujo acrónimo significa *Strengths* (Forças), *Weakness* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Os pontos fortes e os pontos fracos são identificados por avaliação interna, em relação a estratégias a longo prazo, enquanto as oportunidades e as ameaças são identificadas por avaliação externa, dando ênfase a fatores que não podem ser ignorados. Desta análise vai ser possível destacar as eventuais vantagens competitivas a proteger bem como as desvantagens a eliminar. Na Tabela I encontram-se expostas as principais forças, fraquezas, oportunidades e ameaças identificadas ao longo do estágio.

**Tabela I.** Análise SWOT – Identificação de Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

| Pontos Fortes   | Pontos Fracos   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa técnica.</li><li>• Organização da farmácia e arrumação.</li><li>• Aconselhamento farmacêutico.</li><li>• Suplementos alimentares e Fitoterapia</li><li>• Serviços Prestados.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Formação.</li><li>• Dermocosmética.</li></ul>   |
| Oportunidades   | Ameaças   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Programa 4DigitalCare®.</li><li>• Preparação Individualizada da Medicação.</li><li>• Homeopatia.</li><li>• Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar.</li></ul>                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Acessibilidade.</li><li>• Locais de venda de MNSRM.</li><li>• Medicamentos esgotados.</li></ul> |

#### 3.1 Pontos Fortes

##### 3.1.1 Equipa técnica

A integração por parte da equipa técnica foi bastante positiva, na medida em que me colocaram a par da organização da farmácia bem como do seu modo de funcionamento e, deixaram-me à vontade para colocar questões sempre que surgissem dúvidas.

Durante o decorrer do estágio, denotei neles profissionalismo, dedicação, disponibilidade e simpatia, o que ajudou muito na minha integração e na aprendizagem ao nível do atendimento ao utente. De enaltecer que, estas características aumentam o nível de proximidade com a

população, principalmente daqueles que recorrem à farmácia de forma mais frequente. O incentivo à autonomia e confiança que depositaram em mim ao longo do estágio foi fundamental para desempenhar as diversas tarefas propostas e aplicar os conhecimentos adquiridos.

### 3.1.2 Aconselhamento farmacêutico

O aconselhamento farmacêutico prestado, aquando do atendimento, é a atividade central e de maior relevância que é desenvolvida pelo farmacêutico, ao nível da farmácia comunitária. Sendo, por isso, a atividade à qual foi dedicado a maior parte do meu tempo durante o estágio. Numa primeira fase, mais observacional, foi possível conhecer os utentes habituais bem como familiarizar-me com o sistema informático da farmácia. Foi através da observação dos diversos atendimentos que fui aprendendo como abordar corretamente os utentes e, a adquirir mais conhecimentos nesta área. Após iniciar o atendimento com e sem prescrição médica, foi-me sempre garantido o apoio por parte da equipa caso surgisse alguma questão.

No atendimento dos MSRM, o papel do farmacêutico é importante ao nível da análise e interpretação cuidadosa da prescrição médica de modo a identificar possíveis interações, erros de posologia ou duplicação terapêutica. Isto porque os utentes acabam por ser seguidos por médicos de especialidades diferentes e, por vezes, esquecem-se de referir a totalidade da medicação que lhes é prescrita. Acentuando, assim, o risco de duplicação terapêutica ou de possíveis interações, aquando da prescrição. Cabe também ao farmacêutico garantir a explicação correta da toma dos diferentes medicamentos, no que toca à posologia, altura do dia e possíveis interações com alimentos.

No caso dos MNSRM, o aconselhamento farmacêutico é fundamental quer na resolução das situações, com alerta para a posologia adequada e duração máxima do tratamento, quer no encaminhamento para o médico quando se se justifique, em casos mais graves ou em casos em que não há melhoria da sintomatologia.

Ao nível do atendimento surgiram distintos casos de aconselhamento, dos quais se encontram destacados dois nos Anexos I e II.

### 3.1.3 Organização da farmácia e arrumação

A organização e arrumação dos medicamentos numa farmácia tem influência direta no atendimento ao utente, na medida em que pode condicionar o tempo disponível que o

farmacêutico tem para prestar um correto atendimento. A otimização deste processo permite uma melhor gestão dos stocks e validades.

Os medicamentos estão sujeitos a condições de armazenamento e controlo com exigências específicas, nas quais se incluem a verificação e registo da temperatura e humidade relativa de forma periódica. A arrumação dos medicamentos é realizada tendo por base a gestão dos prazos de validade, segundo o modelo FEFO (“first expired, first out”) no qual os medicamentos com prazo de validade mais curto são arrumados à frente dos que têm validade mais longa, permitindo que sejam os primeiros a ser dispensados.

Relativamente aos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão armazenados fora da zona de atendimento, no interior da farmácia. São organizados por forma farmacêutica e, dentro desta, por ordem alfabética e dosagem. Deste modo, estão divididos nos seguintes grupos: comprimidos e cápsulas, suspensões e soluções orais, injetáveis, produtos de aplicação vaginal, sistemas transdérmicos, soluções de aplicação cutânea, cremes e pomadas, supositórios e ainda, produtos para uso ocular, auricular e nasal. Os produtos veterinários, anticoncepcionais e produtos específicos para diabéticos (por exemplo, tiras de teste de glicémia) encontram-se em locais específicos separados dos restantes. No frigorífico encontram-se produtos farmacêuticos que precisem de ser conservados a uma temperatura mais baixa, entre 2°C e 8°C, como é o caso das vacinas, insulinas, entre outros. Por fim, encontram-se segregados, numa gaveta, os estupefacientes e psicotrópicos. Estes últimos têm um controlo mais apertado ao nível dos stocks bem como ao nível da sua cedência, que se rege por regras próprias.

Os MNSRM e outros produtos farmacêuticos de venda livre, encontram-se nos expositores da zona de atendimento, atrás do balcão. Esta localização permite que os produtos estejam bem visíveis para os utentes e separados fisicamente pela patologia a que se destinam e por ordem alfabética. Já os produtos cosméticos estão separados por marca comercial na prateleira destinada.

Este tipo de organização é um ponto forte na farmácia, pois permitiu-me ter um maior conhecimento dos diversos produtos que existiam e sistematizar melhor a informação. O facto de conseguir associar facilmente uma determinada área à respetiva patologia permitiu que dedicasse mais tempo ao aconselhamento do doente do que na procura do produto e, conseqüentemente, pudesse apresentar as diversas alternativas para cada situação. Foi também ao nível da arrumação, no armazém, que tive um maior contacto com os diversos princípios ativos, marcas comerciais e dosagens que existem para cada princípio ativo.

### 3.1.4 Suplementos alimentares e fitoterapia

Numa altura em que a procura por produtos de origem natural e suplementos é cada vez maior, o facto da Farmácia Sitália apresentar uma grande diversidade a este nível constitui um ponto forte importante.

Do contacto que tive com os utentes, estes produtos fitoterápicos são vistos pela população como sendo saudáveis, sem efeitos adversos e, muitas vezes, como alternativa aos medicamentos convencionais. O mesmo se aplica aos suplementos alimentares que também têm vindo a sofrer um crescimento fruto das publicidades, influência de amigos ou familiares e, mesmo por pesquisas feitas na *internet*.

Nestas situações, o papel do farmacêutico no aconselhamento acaba por ser ainda mais crucial. Sendo produtos de venda livre, podem ser adquiridos sem o consentimento ou aconselhamento do médico e constituir algum risco. Como tal, cabe ao farmacêutico informar sobre a forma da toma e modo de administração, bem como de interações medicamentosas e contraindicações em populações especiais (por exemplo, grávidas e crianças).

### 3.1.5 Serviços Prestados

No que respeita a serviços disponibilizados à população, destacam-se a medição de parâmetros analíticos, preparação individualizada da medicação, administração de vacinas e injetáveis, consultas de acompanhamento farmacoterapêutico.<sup>7</sup> Durante o período de estágio, foi-me possível acompanhar a maioria destes serviços e colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Ao nível da medição de parâmetros analíticos incluem-se a avaliação da pressão arterial, controlo dos níveis de glicémia, medição do peso, altura e, conseqüentemente, o IMC e IMG. Destes parâmetros, o controlo dos níveis de glicémia acaba por ser dos serviços menos solicitados tendo em conta que cada diabético tem em casa o seu próprio aparelho de medição.

Estes serviços constituem uma mais-valia para os próprios utentes, que monitorizam os seus valores, bem como por parte do farmacêutico que pode detetar alterações na situação clínica do utente.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Formação**

A informação em saúde está em constante atualização e, como tal, os profissionais de saúde devem apostar na formação contínua no sentido de prestar aconselhamento e cuidados de saúde mais corretos e adequados a cada situação. A realização do meu estágio coincidiu com os meses em que a pandemia de COVID-19 piorou e, como tal, as formações presenciais deixaram de ser realizadas passando a existir algumas em formato de Webinar ou E-learning. Apesar desta condicionante, realizei duas formações E-learning da Pharmacy Academy, “Hipertensão Arterial e Risco Cardiovascular” e “Doença Venosa Crónica e Doença Hemorroidária”.

### **3.2.2 Dermocosmética**

A Farmácia Sitália apresenta uma variedade reduzida de marcas no que toca à área de dermocosmética, isto porque optam por trabalhar mais com uma marca específica, ficando as restantes marcas menos representadas. Tal acaba por acontecer, em parte, pela preferência que é dada pelos utentes em adquirir este tipo de produtos em parafarmácias ou outros estabelecimentos devido ao preço mais apelativo. Como a procura é pequena, os produtos das restantes marcas, existentes no *stock* da farmácia, são habitualmente adquiridos por utentes em particular. Apesar dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso, este revelou-se um ponto negativo no meu estágio, pois não tive muito contacto com a área de dermocosmética e o seu aconselhamento.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Programa 4DigitalCare®**

O programa informático que auxilia na gestão da Farmácia Sitália é o 4DigitalCare®, caracterizado por ser semelhante ao SIFARMA 2000® mas mais intuitivo. Este programa é constituído por 8 secções que vão auxiliar o farmacêutico desde a gestão de *stocks* ao atendimento, de forma completa e eficiente. É também possível criar fichas de utente com o seu histórico na farmácia, realizar reservas de medicamentos ou consultar o *stock* dos fornecedores diretamente. À semelhança do SIFARMA 2000® também é possível consultar a posologia ou modo de utilização dos medicamentos bem como abrir a página do INFOMED. Esta última opção revelou-se uma importante ajuda ao longo dos atendimentos.

Considerarei a utilização deste programa informático uma mais-valia no meu estágio uma vez que, já tendo utilizado anteriormente o SIFARMA 2000<sup>®</sup>, pude contactar com um sistema informático diferente e bastante completo. Com base na experiência que tive, considero o 4DigitalCare<sup>®</sup> uma ferramenta bastante útil no dia-a-dia da farmácia.

### 3.3.2 Preparação individualizada da Medicação (PIM)

Atualmente, a farmácia mostra-se disponível para a preparação individualizada de medicação a utentes que, por força das circunstâncias, já não estão capazes de responsabilizar-se pela sua própria medicação. Quer seja pelo número elevado de fármacos, tomados diariamente, quer pela existência de situações clínicas que incapacitem o utente. Esta medida permite aos farmacêuticos garantir que a terapêutica instituída é cumprida, bem como fazer um seguimento do utente, identificando se há má adesão à terapêutica, efeitos adversos decorrentes da medicação ou agravamento da doença.<sup>8</sup>

No decorrer dos últimos anos, o número de utentes que recorre à farmácia para a preparação individualizada da medicação (PIM) tem aumentado. Tal permite aferir que a farmácia tem tido um efeito positivo na gestão da medicação da população em que está inserida e, que esta reconhece o seu valor. Como tal, este constitui uma oportunidade que rapidamente poderá ser convertida em ponto forte da farmácia.

### 3.3.3 Homeopatia

Os medicamentos homeopáticos encontram-se legislados em Portugal segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 podendo, assim, ser cedidos em farmácias.<sup>9,10</sup> Na Farmácia Sitália há uma grande procura destes medicamentos por parte os utentes, pelo que esta vertente acabou por ser uma oportunidade de ter contacto com uma área que não é abordada ao longo da nossa formação.

### 3.3.4 Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar

No âmbito da pandemia de COVID-19, foi criado um projeto em que os doentes mais vulneráveis com medicação crónica de uso exclusivo hospitalar, doentes oncológicos e/ou sistema imunitário comprometido, e que pretendessem receber a medicação de ambulatório hospitalar nas farmácias comunitárias pudessem fazê-lo. Este projeto permitiu assegurar a continuidade do fornecimento dos medicamentos dispensados em ambulatório hospitalar,

evitando deslocações desnecessárias aos hospitais diminuindo o risco de contágio e, permitiu libertar recursos hospitalares para o combate à COVID-19. Esta dispensa descentralizada veio realçar o papel de proximidade que as farmácias têm com a população.<sup>11</sup>

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Acessibilidade**

Apesar da farmácia se encontrar numa zona movimentada da cidade, não tem um acesso fácil por parte das viaturas, tanto de utentes como das distribuidoras. Por parte dos utentes, este problema reflete-se no atendimento, uma vez que não conseguindo estacionar o carro acabam por ter mais pressa e não estar tão disponíveis para o nosso aconselhamento.

#### **3.4.2 Locais de venda de MNSRM**

A farmácia encontra-se próxima de um grande centro comercial, no qual existe em atividade uma parafarmácia e um estabelecimento de venda de suplementos e produtos à base de plantas. A aquisição em grandes quantidades de produto possibilita a existência de preços mais atrativos, sendo que este fator leva a que os utentes sejam direcionados para estes estabelecimentos em detrimento da farmácia. Além dos suplementos, também os cosméticos acabam por apresentar preços mais apelativos para o utente representando uma desvantagem para as farmácias comunitárias. O aconselhamento farmacêutico é um fator determinante no que toca à diferenciação entre estes estabelecimentos de venda de MNSRM e as farmácias. Enquanto especialistas do medicamento, cabe-nos a nós proporcionar aos utentes um aconselhamento diferenciado e demonstrar o valor inerente a este ato.<sup>12</sup>

#### **3.4.3 Medicamentos esgotados**

Durante o período em que decorreu o estágio, foram várias as vezes em que nos deparámos com situações em que os utentes solicitavam medicamentos que estavam esgotados em todos os armazenistas. Esta situação representa um problema grave para os medicamentos que fazem parte da medicação diária de utentes com patologias crónicas, não só para os utentes que se recusam a mudar de laboratório, mas sobretudo para medicamentos para os quais não existe uma alternativa. Na origem deste problema encontra-se a distribuição paralela que resulta das diferenças de preços entres os diferentes mercados nacionais do Espaço-Económico-Europeu (EEE) e que afeta significativamente a aquisição de medicamentos por parte da farmácia.



Perante esta situação recorreu-se a diferentes estratégias, desde a troca de laboratório, alteração para um medicamento genérico ou de marca, consoante o que se encontrava esgotado, até à substituição por moléculas equivalentes. Muitas vezes não era possível encontrar um substituto para determinado medicamento, pelo que se tornou necessário recorrer a dosagens ligeiramente inferiores/superiores ou a medicamentos importados. Um exemplo que pude experienciar durante o meu estágio foi o caso da molécula de diazepam, em que se notou uma rutura no stock de Valium® e Unisedil® bem como os respetivos medicamentos genéricos. Por vezes a reação dos utentes não é melhor e gerir esta situação acaba por ser um desafio para os farmacêuticos.

#### **4. Considerações Finais**

A realização do estágio curricular, como etapa final da minha formação, constituiu um elemento de extrema importância na minha formação. Permitiu-me aplicar e consolidar, em contexto real, os conhecimentos teóricos que me foram transmitidos ao longo destes 5 anos. Contribuindo, assim, para o meu desenvolvimento enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento. Ao longo do MICEF são-nos fornecidas as bases científicas para exercer a atividade farmacêutica de forma mais completa e correta. No entanto, esta experiência permitiu-me aprofundar conhecimentos e capacidades que apenas são possíveis a partir do contacto próximo com o lado prático da profissão, nomeadamente ao nível da comunicação e interação com o utente.

No contexto de pandemia durante o qual decorreu o estágio, apercebi-me de que o papel que o farmacêutico desempenha enquanto conselheiro ou ouvinte se intensificou. Em resultado do confinamento estabelecido, o farmacêutico era procurado pela população mais idosa, e não só, como uma companhia. Os utentes partilhavam os seus problemas de saúde com confiança no aconselhamento prestado pelo farmacêutico e, por vezes sentiam a necessidade de desabafar sobre situações mais pessoais. É neste sentido que percebemos que o farmacêutico, além de se inteirar da área do medicamento, tem um papel importante nos problemas do dia-a-dia dos utentes que vão para além das suas situações de saúde. Este estágio foi bastante importante como primeiro contacto com o mundo do trabalho, mas, também como peça fundamental no meu crescimento pessoal. Tive o privilégio de acompanhar e integrar uma equipa de excelência, na qual me senti incluída desde o primeiro dia. Aos quais fico muito grata por terem contribuído para a minha aprendizagem e formação enquanto futura farmacêutica.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Direção-Geral de Saúde. Norma n.º 0003/2020. *Normas e Circ Norm*. Published online 2020:1-14.
2. Boas Práticas de Farmácia - boas\_praticas\_farmaceuticas\_para\_a\_farmacia\_comunitaria\_2009\_20853220715ab14785a01e8.pdf.
3. INFARMED. - Farmácias Comunitárias e Hospitalares. Published 2020:5. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/perguntas-frequentes-para-as-farmacias-comunitarias-e-hospitalares/>
4. Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de saúde - INFARMED I.P. Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). *Circ Inf*. 2013;(N.º 001/CD/8.1.6.):3-5.
5. Ordem dos Farmacêuticos. - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Published online 1998:1-9.
6. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 53/2007. *Diário da República - 1ª Série*. 2007;Nº 48:7-8.
7. Ministério da Saúde. Portaria n.º 97/2018, de 09 de abril. *Diário da República*. 2018;(1ª série-nº 69):1556-1557. <https://dre.pt/application/file/a/114380395>
8. Ordem dos Farmacêuticos. - Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação. 2018;(30-NGE-00-010-02):1-21.
9. Ministério da Saúde. - Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. *Diário da República, 1ª série*. 2007;(168):6083-6091.
10. Ministério da Saúde. - DL n.º 176/2006 de 30 de agosto. *Diário da República 1ª série*. Published 2006:6297-6303. <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D2D959FC-A937-4850-B0DC-B60E04F2108B/0/62976383.pdf>
11. Serviço Nacional de Saúde (SNS). - Projeto de Proximidade. Published online 2020. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade\\_Rel\\_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7)
12. Ministério da Saúde. - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. *Diário da República*. 2005;1ª Série(156):4763-4765.
13. Em A. RCM - UL-250. Published (2018).
14. Em A. RCM - Redrate. Published (2006).

15. Em A. RCM - Cerazette. Published (2020).
16. Em A. RCM - Postinor. Published (2021).
17. Objetivo A, Responsabilidades C. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. Published (2015).

## **ANEXO**

### Caso Prático I

---

Um utente dirigiu-se à farmácia com queixas de diarreia persistente há 2 dias. Questionei se tinha viajado recentemente, se tomava mais algum medicamento ou tinha doenças associadas e, se tinha outros sintomas como febre, dor abdominal ou presença de sangue. Com base nas suas respostas excluí a hipótese de se tratar de diarreia do viajante, bem como a referência ao médico uma vez que não tinha febre nem sangue nas fezes e não apresentava doenças crónicas associadas.

Dada a sintomatologia do utente recomendei que fizesse o UL-250<sup>®</sup> em cápsulas, probiótico contendo *Saccharomyces boulardii*, que ajuda a repor a normal flora intestinal e melhorando, assim, a diarreia. Aconselhei que fizesse o UL-250<sup>®</sup>, 1 cápsula 3x ao dia. <sup>13</sup>

Aquando de uma situação de diarreia aguda, há uma perda significativa de fluidos e eletrólitos importantes para o nosso organismo. Como tal, além de indicar que bebesse muita água, aconselhei também à utilização de uma solução de rehidratação oral. Estes sais de rehidratação oral são uma ferramenta terapêutica importante na profilaxia da desidratação causada por diarreias agudas, isto porque possuem na sua composição três componentes fundamentais: eletrólitos (cloreto de sódio, cloreto de potássio), glucose e hidrogenocarbonato. Nestas soluções, a glucose vai favorecer a absorção dos eletrólitos a nível intestinal e o hidrogenocarbonato vai prevenir a acidose metabólica.

Neste caso, recomendei o Redrate<sup>®</sup> que, para a sua reconstituição, se deve dissolver 1 saqueta em 200 mL de água. Após a solução estar preparada, aconselhei a que o utente fosse bebendo em pequenos goles de forma a manter a hidratação e, que esta solução podia ser conservada no frigorífico até 24h. <sup>14</sup>

Por fim, aconselhei o utente a ter alguns cuidados alimentares tais como evitar alimentos com elevado teor em gordura ou à base de leite e evitar refrigerantes. Caso a sintomatologia não melhorasse após 3 dias, alertei que o melhor seria consultar um médico.

Um casal de jovens deslocou-se ao balcão e solicitou a pílula do dia seguinte, afirmando ter tido relações desprotegidas na noite anterior. Questionei a jovem se usava algum método contraceptivo e em que altura do ciclo menstrual se encontraria. Ao que me respondeu estar na 1ª semana do ciclo e, que se encontrava a tomar a pílula anticoncepcional Cerazette®, constituída apenas por desogestrel.<sup>15</sup> Porém, afirmou ter-se esquecido de tomar a pílula no dia anterior. Avaliando o risco de gravidez, tendo em conta as circunstâncias, reconheci que este era significativo. Isto porque encontrava-se na 1ª semana do *blister* e esqueceu a toma da pílula, visto que é uma pílula que possui um período de esquecimento mais curto na comparativamente com as pílulas combinadas e, como tal, deve ser tomada sempre à mesma hora.

Com base na situação, concluí que a melhor opção seria ceder uma pílula como 1500 µgramas de levonorgestrel (Postinor®), tendo em conta que esta pode ser tomada até 72h após a relação sexual e é de toma única.<sup>16</sup> No momento da cedência da pílula, aconselhei a jovem a efetuar a toma o mais rápido possível uma vez que a sua eficácia varia consoante o intervalo de tempo decorrido desde a relação sexual. Alertei ainda que poderia ter cefaleias, dores pélvicas, náuseas, vômitos ou diarreia e que, no caso de ocorrerem vômitos até 3h após a toma da COE, esta deveria ser repetida em contexto de centro de saúde ou hospital. Referi também que menstruação poderia vir atrasada ou antecipada e caso não surgisse, deveria ser realizado um teste de gravidez.

Por fim, tendo em conta que se encontrava a fazer a pílula anticoncepcional, como método contraceptivo, referi que poderia tomar a respetiva pílula no dia seguinte à toma da COE. Mas adverti que o ciclo menstrual poderia ficar desregulado e, como tal, deveriam ter cuidados redobrados até ao final do ciclo, nomeadamente, o uso de preservativo.<sup>17</sup>

# **CAPÍTULO II**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

**(Hospital Dr. Nélio Mendonça)**

Estágio sob a orientação da Dra. Marta Vieira

## **Lista de Abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANAM – Aeroportos de navegação aérea da Madeira

AUE – Autorização de Utilização Especial

CAUL – Certificado de Autorização de Libertação de Lote

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CIM – Centro de Informação do Medicamento

CP – Cuidados Primários

CPA – Centro de Promoção de Autonomia

CS – Centros de Saúde

DCI – Denominação Comum Internacional

DDU – Distribuição Diária em Dose Unitária

DNS – Distribuição por Níveis de Stock

EMIR – Equipa Médica de Intervenção Rápida

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

H.O. – Hemato-Oncologia

HJA – Hospital João de Almada

HM – Hospital dos Marmeleiros

HNM – Hospital Dr. Nélio Mendonça

IA-Saúde – Instituto de Administração de Saúde e Assuntos Sociais, IP-RAM

INFARMED – Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

INR – Razão normalizada Internacional

MIV – Misturas intravenosas

NF – Núcleo Farmacêutico

NP – Nutrição Parentérica

R.A.M. – Região Autónoma da Madeira

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

RNS – Reposição por Níveis de *Stock*

RRCCI – Rede Regional de Cuidados Continuados Integrados

SESARAM, E.P.E. – Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, E.P.E.

SF – Serviços Farmacêuticos

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UAID – Unidade de Apoio Integrado Domiciliário

UAII – Unidade de Apoio Integrado de Internamento

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UCINP – Unidade de Cuidados Intensivos de Neonatologia e Pediatria

UCIP – Unidade de Cuidados Intermédios Pós-Cirúrgicos

UCP – Unidade de Cuidados Paliativos

UILD – Unidade de Internamento de Longa Duração



## **I. Introdução**

O farmacêutico hospitalar, a par das suas competências e qualificações, assume um papel de elevada responsabilidade em todo o circuito do medicamento a nível hospitalar. Desde o aprovisionamento ao acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes internados e em ambulatório e, intervindo na seleção, aquisição, armazenamento, manipulação, preparação e distribuição dos medicamentos e outros produtos de uso hospitalar. Destacando-se também em atividades mais diferenciadas, no âmbito da Farmácia Clínica, no acompanhamento das visitas médicas e no apoio ao doente. Para tal, o farmacêutico encontra-se integrado em equipas multidisciplinares que prestam cuidados de saúde nos hospitais e nas Comissões de Farmácia e Terapêutica, onde têm uma posição de particular relevo. A principal premissa é garantir que o medicamento certo é entregue ao doente certo, na dose e via de administração prescritas e com a informação adequada.<sup>18-20</sup>

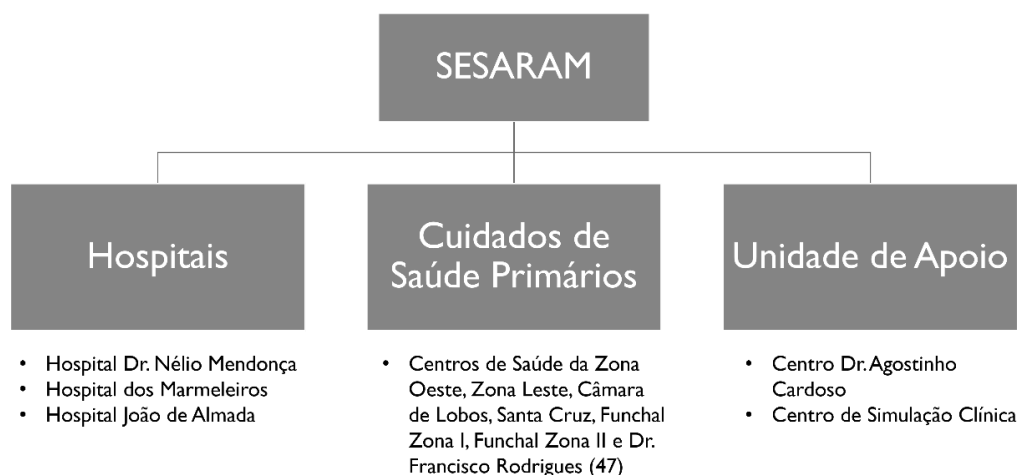
No âmbito da unidade curricular Estágio Curricular, contemplada no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei o estágio curricular em Farmácia Hospitalar. O meu estágio decorreu no Hospital Dr. Nélio Mendonça (HNM), no Funchal, sob a orientação da Dra. Marta Vieira, durante os meses de junho e julho. Durante o qual tive oportunidade de visitar as várias unidades nas quais os Serviços Farmacêuticos estão presentes, nomeadamente o Hospital João de Almada, Hospital dos Marmeleiros e Hospital Dr. Nélio Mendonça.

## **2. Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélio Mendonça**

Em Portugal, o circuito do medicamento encontra-se sob a tutela do INFARMED. Porém, na Região Autónoma da Madeira esta vigilância está sob a tutela do Instituto de Administração de Saúde (IA-Saúde) que, trabalha em proximidade com o INFARMED. O Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira (SESARAM, E.P.E.) é uma unidade de prestação de cuidados de saúde que se integra numa rede articulada entre duas vertentes, os hospitais e os cuidados de saúde primários. Na rede de hospitais estão incluídos o Hospital Dr. Nélio Mendonça, Hospital dos Marmeleiros e o Hospital João de Almada. E na rede de cuidados de saúde primários são abrangidos todos os Centros de Saúde da Região Autónoma da Madeira, incluído o Porto Santo, Serviços Prisionais, Bombeiros, Aeroportos de navegação aérea da Madeira (ANAM) e alguns lares da Segurança Social.

O Hospital dos Marmeleiros é uma unidade que engloba as especialidades de Medicina Interna, Dermatologia, Pneumologia, Infeto-Contagiosas e, ainda Consultas Externas. Já o Hospital Dr.

Nélio Mendonça engloba as restantes especialidades bem como a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Bloco Operatório e Serviço de Urgências. O Hospital João de Almada integra a Rede Regional de Cuidados Continuados Integrados (RRCCI) que engloba uma Unidade de Apoio Integrado Domiciliário (UAID), um Centro de Promoção de Autonomia (CPA) e uma Unidade de Apoio Integrado de Internamento (UAI). Esta última unidade subdivide-se em UAI de curta duração (30 dias), média duração (90 dias) e longa duração (180 dias), incluindo também Cuidados Paliativos.



**Figura 1.** Organização do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) estão encarregues de garantir o fornecimento contínuo de medicamentos e outros produtos farmacêuticos aos vários serviços existentes no hospital e, deste modo, garantir o acesso da terapêutica ao utente. Os SF encontram-se divididos na Gestão e Aprovisionamento, Distribuição, Farmacotecnia, Farmacovigilância, Ensaios Clínicos, CIM e Ambulatório.

### **Gestão e Aprovisionamento de produtos farmacêuticos**

O setor da Gestão está centrado na aquisição e gestão de *stocks* dos medicamentos e produtos farmacêuticos, com exceção dos dispositivos médicos que, atualmente, ainda não se encontram sob alçada dos Serviços Farmacêuticos. Assim, este serviço tem a responsabilidade de garantir a existência do medicamento certo para o doente certo, à hora certa e ao menor custo possível. Diariamente, realizam-se negociações com intuito de encontrar o melhor tratamento pelo menor custo e garantir a existência atempada destes mesmos tratamentos em função das necessidades dos doentes.

Primeiramente, é necessário fazer uma previsão das necessidades tendo em conta o circuito técnico-administrativo do medicamento. Esta previsão é feita tendo por base alguns

parâmetros relacionados com o medicamento, nomeadamente, as doses diárias definidas e o histórico de evolução de consumos. No sistema informático do SESARAM, E.P.E., é-nos possível consultar as médias mensais atuais, a do ano precedente bem como dos últimos 12 meses. Com base, nestes dados é elaborada uma estimativa anual das previsões de consumo para o ano seguinte. Os medicamentos e produtos farmacêuticos são selecionados de acordo com as adendas presentes no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) que, por sua vez, são elaboradas pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), com base nas necessidades dos doentes e nos critérios fármaco-económicos do SESARAM, E.P.E. Também é competência da CFT a avaliação dos pedidos de introdução dos medicamentos, por meio da emissão de pareceres positivos ou negativos baseados na segurança, eficácia, qualidade e rácio custo/efetividade. O processo de aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos requer um procedimento contratual entre o hospital e o fornecedor que é criteriosamente escolhido com base na análise das diferentes propostas recebidas, em resposta ao convite ou caderno de encargos e tendo por base os critérios de adjudicação. Deste modo, cabe aos farmacêuticos deste sector avaliar as diferentes propostas e proceder à adjudicação dos casos favoráveis e exclusão dos casos em que a proposta não se enquadre com as especificidades requeridas.

Os procedimentos especiais de aquisição incluem, principalmente, os psicotrópicos e estupefacientes, produtos para diálise peritoneal, produtos para hemodiálise, gases medicinais e ainda as AUE's (Autorização de Utilização Especial de Medicamentos). A aquisição de psicotrópicos e estupefacientes requer uma requisição escrita no modelo "Anexo VII" <sup>21</sup>, sendo que cada requisição, em duplicado, é feita para um único princípio ativo e enviada ao fornecedor. (Anexo III) É necessário ainda ficar arquivada uma cópia para controlo interno até a satisfação do pedido. Relativamente aos produtos para hemodiálise, a aquisição baseia-se apenas nos consumos do ano transato. Nestes produtos, o processo de compra dá origem a uma única nota de encomenda na qual vão sendo debitadas as quantidades fornecidas, mediante solicitação por parte do serviço de hemodiálise.<sup>22</sup> Para os produtos para diálise peritoneal o pedido de compra anual e a respetiva nota de encomenda só são efetivados quando o produto é alvo de prescrição por parte do médico. (Anexo II) Outro procedimento especial de aquisição é o caso das AUE's. (Anexo IV) Neste caso, os medicamentos que não possuam uma AIM em Portugal ou os medicamentos que, possuindo AIM, não estão comercializados em Portugal carecem de uma AUE concedida pelo Infarmed. O procedimento de aquisição destes medicamentos obedece às várias etapas legais constantes no Decreto Regulamentar n.º 176/2006, 30 de Agosto.<sup>23</sup> A direção clínica deve enviar o impresso de requisição ao Infarmed, durante o mês de setembro de cada ano, no qual devem constar os

dados da entidade requerente bem como a identificação e o circuito do medicamento. No caso de medicamentos que não façam parte do FHNM, o pedido deve fazer-se acompanhar da justificação clínica formulada pelo diretor do serviço em questão, que será avaliada posteriormente pelo Infarmed. Após ser concedida a AUE, esta só é válida até ao último dia do ano para o qual foi concedida.<sup>23</sup> Por último, no caso dos gases medicinais, quer em garrafa quer em tanque, são adquiridos por meio de um Concurso Público Internacional, no qual a empresa a quem são adjudicados tem que ter, obrigatoriamente, um representante na Região Autónoma da Madeira.<sup>24</sup>

## **Distribuição**

O setor da distribuição é responsável por fazer chegar o medicamento ao doente, garantindo o cumprimento da prescrição e prevenindo possíveis erros relacionados com a via de administração ou posologia. O tipo de distribuição utilizado em cada serviço é escolhido mediante as características da enfermaria e dos Serviços Farmacêuticos, sendo que cada serviço pode dispor de mais do que um sistema de distribuição. Os medicamentos encontram-se organizados nas gavetas da distribuição por forma farmacêutica e patologia. A distribuição divide-se, principalmente, nos seguintes sistemas: distribuição individual diária em dose unitária (DU); distribuição automática (Pyxis®); distribuição por níveis de *stock*; distribuição tradicional; sistema especial de distribuição.

## **Farmacotecnia**

Este setor tem como objetivo, a preparação de medicamentos manipulados, fórmulas magistrais e preparados officinais, nomeadamente estéreis: nutrição parentérica, colírios e misturas endovenosas, e não estéreis: suspensões, soluções, xaropes, enemas, papéis medicamentosos, pomadas e soluções para uso externo. Estas formas farmacêuticas são preparadas na sala de Farmacotecnia, no caso das formulações não estéreis e do reembalamento, ou na Câmara de Fluxo Laminar horizontal no caso das preparações estéreis, tais como a nutrição parentérica, misturas endovenosas e alguns fármacos imunomoduladores.

18,25

## **Farmacovigilância**

A farmacovigilância que é feita no HNM engloba duas vertentes, a identificação de RAM's aquando da administração dos fármacos e as RAM's no contexto da vacinação contra a COVID-19. Relativamente à primeira, cada vez que é identificada uma RAM procede-se ao preenchimento de uma folha de notificação, na qual deverá constar o nome do medicamento

que se suspeita ser responsável, a reação adversa observada, o nome do doente e do médico que está a acompanhar. Esta notificação deve ser enviada ao INFARMED num prazo máximo de 15 dias após a manifestação da RAM. Posteriormente, a notificação chega à entidade competente do INFARMED e procede-se à análise, lançando um alerta de segurança à Diretora Técnica. No caso da vacinação da COVID-19, as notificações são feitas diretamente no site do INFARMED, por um profissional de saúde ou pelo próprio utente, que preenche as várias informações pedidas. Posteriormente, esta notificação chega ao portal de saúde do IA-Saúde que, após análise breve, envia as notificações para os diversos farmacêuticos que se encontram encarregues de avaliar as RAM's.

### **Centro de Informação do Medicamento (CIM)**

O CIM visa a recolha e difusão da informação, com recursos bibliográficos, humanos e tecnológicos. Este espaço funciona como um órgão de pesquisa, avaliação e triagem da informação disponível. As atividades desenvolvidas nesta área englobam, essencialmente, a resposta a consultas elaboradas por profissionais de saúde do SESARAM, E.P.E. As questões realizadas vão desde a estabilidade das formulações, reconstituição de fármacos, modo de administração e compatibilidade entre fármacos e excipientes. Desde modo, desenvolvem folhetos informativos de caráter educativo e formativo sobre medicamentos, para doentes ou profissionais de saúde.

### **Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório**

Os serviços de ambulatório no hospital dão a possibilidade de o doente realizar a terapêutica no domicílio, fora de um regime de internamento. Assim, garante-se uma diminuição no tempo de internamento e, conseqüentemente, menos gastos hospitalares. Os farmacêuticos que estão encarregues deste setor têm responsabilidade de avaliar a adesão à terapêutica, bem como prestar toda a informação necessária, oral ou escrita, para o correto uso dos medicamentos e garantir que o doente compreendeu tudo.

No hospital existem dois serviços de ambulatório distintos, um no edifício dos SF e outro junto ao hospital de dia de H.O. Estes dois ambulatórios diferenciam-se pela população a quem vão ceder a medicação, nomeadamente, o ambulatório de H.O. restringe-se à cedência de medicamentos utilizados para tratar patologias das especialidades de hematologia e oncologia, enquanto o outro ambulatório cede medicação para as restantes patologias que se encontram legisladas, de acordo com o Anexo V.

### 3. Análise SWOT

**Tabela I.** Análise SWOT – Identificação de Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

| Pontos Fortes  | Pontos Fracos   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Planificação do estágio.</li><li>• Programa informático ATRIUM.</li><li>• Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar.</li><li>• Equipamentos semiautomáticos de distribuição.</li><li>• Distribuição Diária por Dose Unitária.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Duração do estágio.</li><li>• Conhecimentos adquiridos em MICF.</li></ul> |
| Oportunidades  | Ameaças   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Realização de um trabalho - “Consulta Farmacêutica na Esclerose Múltipla”.</li><li>• Diferentes ambientes hospitalares.</li><li>• Auxílio na construção de uma base de dados sobre alergénios (CIM).</li></ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Acessibilidade.</li><li>• Preparação de citotóxicos.</li></ul>            |

#### 3.1 Pontos Fortes

##### 3.1.1 Planificação do estágio

Os serviços farmacêuticos do HNM estão divididos em vários setores, igualmente importantes no circuito do medicamento. Assim, considero que a elaboração do plano de estágio possibilitou-me uma otimização do meu tempo nos vários setores sem que ficasse algum por visitar. Esta planificação garantiu que estivesse nos diversos setores durante o tempo estipulado, para ter conhecimento de quais são funções dos farmacêuticos e como são realizadas. (Anexo I)

##### 3.1.2 Programa informático ATRIUM

O programa informático utilizado pelo SESARAM, E.P.E. é o “ATRIUM – Serviço de Saúde RAM” foi concebido pela equipa de informática do SESARAM, E.P.E. e constitui uma ferramenta importante para a realização das mais diversas tarefas. Este programa é uma mais-valia uma vez que possui uma independência externa face a atualizações, está adaptado às necessidades internas do SESARAM, E.P.E. pelo que, quando surge necessidade de realizar

alterações no programa, este acaba por ser um processo mais simples e menos moroso. O ATRUIM permite, ao farmacêutico, aceder ao registo da terapêutica dos doentes nos cuidados primários e comparar essa informação com a prescrição em internamento, garantindo uma dupla verificação da terapêutica.

### 3.1.3 Dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar

Numa altura em que os hospitais se encontravam sobrecarregados, surgiu a oportunidade de implementar o projeto de dispensa em proximidade para os doentes.<sup>11</sup> Este projeto garantiu que os doentes não interrompessem a medicação de ambulatório hospitalar e, ao mesmo tempo, evitou deslocações desnecessárias aos hospitais diminuindo o risco de contágio, bem como libertou os recursos hospitalares para a COVID-19. No caso particular da R.A.M., a rede de Centros de Saúde existente permitiu cobrir a maioria da população, não havendo necessidade de sobrecarregar as farmácias.

### 3.1.4 Distribuição da medicação

A distribuição individual diária em dose unitária, com recurso ao Kardex<sup>®</sup>, além de permitir uma melhor gestão do espaço e dos recursos humanos, garante uma maior rapidez e segurança na distribuição bem como controlo dos consumos individuais. Além destas vantagens, o facto deste sistema de distribuição exigir a validação da prescrição por parte do farmacêutico, tendo em linha de conta o perfil farmacoterapêutico do doente, permite que este acompanhe a evolução do doente trazendo inúmeras vantagens. Esta validação permite a monitorização e racionalização da terapêutica e da distribuição, a deteção e minimização de erros inerentes à prescrição e evidencia o papel assistencial do farmacêutico.

### 3.1.5 Localização do serviço de ambulatório de Hemato-Oncologia

O serviço de ambulatório de Hemato-Oncologia (H.O.) encontra-se localizado próximo do hospital de dia de Hemato-Oncologia, o que representa uma grande vantagem para o processo de dispensa da medicação. Esta proximidade permite que haja uma rápida deslocação do pessoal médico, enfermagem e farmacêuticos em situações que impliquem a interação física entre estes, criando uma ligação estreita entre a equipa multidisciplinar.

A existência de um serviço de ambulatório exclusivo para a H.O., além de contribuir para a melhoria da qualidade de vida do doente, favorece o conhecimento mais aprofundado e

detalhado, pelo farmacêutico, acerca da segurança e eficácia dos citotóxicos, antineoplásicos, imunomoduladores e anti-inflamatórios esteróides potentes que requerem uma atenção especial.<sup>26</sup> Estes fármacos exigem uma monitorização mais atenta quer pelo regime farmacoterapêutico a que obrigam quer pelo perfil de efeitos adversos, sendo que estes acabam por ser fatores que podem conduzir a uma não adesão à terapêutica pelo doente.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Conhecimentos adquiridos em MICF**

Os medicamentos de uso exclusivo hospitalar são inúmeros e em constante renovação, dada a diversidade de patologias existentes e inovação científica. Ao longo do curso, são abordados essencialmente os medicamentos utilizados em farmácia comunitária em detrimento dos medicamentos de uso hospitalar, pelo que o conhecimento adquirido relativamente a estes acaba por ser bastante genérico. Por este motivo, considero que o estágio teria sido mais bem aproveitado se tivesse tido um maior contacto com esta área durante o curso. Contudo, pude observar ao longo do estágio que o farmacêutico hospitalar destaca-se por ser um profissional em constante aprendizagem, não sendo detentor de todos os conhecimentos após o término do curso.

### **3.2.2 Duração do estágio**

A duração de 2 meses que é atribuída ao estágio em Farmácia Hospitalar, revelou-se escassa para observar todo o ambiente hospitalar em que o farmacêutico interage direta ou indiretamente. O facto de ter recebido uma planificação para o estágio garantiu que tivesse contacto com os diversos setores, porém, considero que seria proveitoso estarmos mais tempo em alguns destes locais.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Realização de um trabalho**

Durante o estágio foi-nos sugerido que realizássemos um trabalho para apresentação final do estágio. O tema escolhido para o trabalho foi “ A Consulta Farmacêutica na Esclerose Múltipla”, no qual o objetivo foi abordar o papel do farmacêutico na consulta farmacêutica com particular ênfase para os doentes com esclerose múltipla. Este trabalho revelou-se uma mais-valia, na medida em que permitiu aprofundar o tema da consulta farmacêutica, que já



tinha sido abordado durante o curso, e ter um maior conhecimento no que toca à fisiopatologia e terapêutica farmacológica da esclerose múltipla.<sup>27</sup> (Anexo VI)

### 3.3.2 Auxílio na construção de uma base de dados no CIM

Durante o período do estágio em que estive no CIM foi-me solicitado que ajudasse na elaboração de uma base de dados sobre alergénios (polissorbatos, lactose, PEGs, entre outros) presentes nos excipientes das formulações dos diversos medicamentos que existem no mercado, solicitada pela especialidade de Alergologia. Para recolha de informação recorreu-se à pesquisa nos RCM's dos produtos farmacêuticos mediante o princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem e via de administração. Esta base de dados constitui uma ferramenta importante, em Alergologia, na medida em que permite fazer um rápido rastreio dos medicamentos que um determinado doente pode ou não fazer, em função da alergia a um determinado excipiente. Permite procurar, rapidamente, uma alternativa para um determinado princípio ativo dentro dos diversos laboratórios.

### 3.3.3 Diferentes ambientes hospitalares

A Farmácia Hospitalar engloba diversas áreas do medicamento e, como tal, durante o estágio foi-me possível ter contacto com ambientes hospitalares diferentes que se diferenciam quer pelo tipo de patologias quer pela função do farmacêutico. A Radiofarmácia, parte integrante da Medicina Nuclear, é responsável pela preparação de radiofármacos, fármacos estes que são constituídos por um ou vários radionuclídeos associados a um composto químico que terá influência na distribuição o organismo. Estes medicamentos podem já vir preparados pela indústria, quando se verifica um tempo de semivida longo, contudo os restantes são preparados por farmacêuticos nas instalações do hospital, designando-se por *kit* quente. Esta área requer proteção radioativa, com utilização de recipientes de chumbo/tungsténio e câmaras de fluxo laminar vertical reforçadas com chumbo. Além destes cuidados, o farmacêutico utiliza luvas de proteção e dosímetros, de modo a ser possível monitorizar os níveis de radiação a que estão expostos, e utilizam pinças longas aquando do manuseamento.<sup>28,29</sup> Por ser uma área com a qual temos pouco contacto durante o curso, considero que foi uma experiência enriquecedora perceber a aplicabilidade desta vertente no ambiente hospitalar.

### **3.4 Ameaças**

#### **3.4.1 Acessibilidade**

O Hospital Dr. Nélio Mendonça é o único hospital central público na R.A.M. e, como tal, os Serviços Farmacêuticos não conseguem socorrer-se a outro hospital dentro da região para realizar pedidos de empréstimo. Em situações de rutura de algum produto farmacêutico, previamente informada, os SF recorrem a hospitais centrais de Portugal Continental para colmatar essas faltas. Contudo, a distância física entre outros hospitais representa uma limitação ainda maior quando se trata de situações com carácter de urgência, o que implica uma atenção redobrada por parte da gestão para evitar este tipo de situações. Do mesmo modo, o fornecimento habitual de produtos farmacêuticos, feito por via aérea ou marítima, também sofre constrangimentos ao nível do tempo de entrega sendo, por vezes, muito demorado. Esta condicionante acaba por ter impacto nos tratamentos a ser realizados pelo hospital.

#### **3.4.2 Preparação de citotóxicos**

No Núcleo Farmacêutico do SESARAM, E.P.E., a preparação de medicamentos citotóxicos não são da responsabilidade dos farmacêuticos. Esta situação deve-se ao facto de no NF existir uma Câmara de Fluxo Laminar horizontal, que condiciona a preparação de citotóxicos, sendo que estes devem ser preparados numa Câmara de Fluxo Laminar vertical. Como a Câmara de Fluxo Laminar vertical está localizada no serviço de Hemato-Oncologia do Hospital de Dia, a preparação de citotóxicos acaba por ser feita neste serviço pelos enfermeiros, sem supervisão de um farmacêutico.

A responsabilidade da preparação desta medicação deveria ser da responsabilidade do farmacêutico ou, pelo menos, ter a sua supervisão. A falta de um farmacêutico nesta área põe em causa as nossas funções, sendo esta uma área exclusiva do medicamento.<sup>26</sup>

#### **4. Considerações Finais**

O estágio curricular em farmácia hospitalar permitiu-me descobrir uma área que vai além da mera gestão do circuito do medicamento. Apesar do estágio ter sido essencialmente observacional e a aplicação de conhecimentos ter sido relativamente pouca, o balanço final do estágio é bastante positivo tendo em conta a oportunidade que tive de fazer novas aprendizagens e aumentar o conhecimento nas diferentes áreas em que estive presente.

São diversas as valências que se atribui ao farmacêutico hospitalar, uma vez que este representa uma peça fulcral para a recuperação e bem-estar do doente. Todos os passos integrantes do circuito do medicamento são da supervisão dos farmacêuticos e, como tal, requer a máxima atenção para que não ocorram erros que possam comprometer a saúde do doente. Assim, considero que cabe a nós, futuros farmacêuticos, acrescentar novas valências aos Serviços Farmacêuticos Hospitalares que valorizem e destaquem a presença ímpar do farmacêutico como uma mais-valia nos serviços de saúde.

## 5. Referências Bibliográficas

1. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. - Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo A: Processos de Suporte. Published 2020:93. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar-capitulo-a-processos-de-suporte/>
2. Ordem dos Farmacêuticos. - Boas\_Praticas\_Farmacia\_Hospitalar\_1999\_20386447515B3249F13a886.Pdf. Published (1999).
3. Especialista T De, Época H. *Conselho Do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.*; (2016).
4. Regulamentar D, Europeu P. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. *Infarmed*. Published 2005:1-45.
5. Braga F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. *Rev da Ordem dos Farm.* 2013;107:1-2.
6. INFARMED. Decreto-Lei n.º 176 de 30 de Agosto de 2006. *Diário da República*. Published 2006:1-250. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_12ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f)
7. APEQ. *Manual Hospitalar Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais.*; 2017.
8. Sousa Auzenda, Martins Carminda, Freitas Olga LR. *Manual\_Nutricao\_Artificial\_10899468435B8F97899D4E.Pdf*.
9. Serviço Nacional de Saúde (SNS). - Projeto de Proximidade. Published online 2020. [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade\\_Rel\\_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7)
10. Ordem dos Farmacêuticos. - *Manual de Preparação Citóxicos.*; (2013).
11. Esclerose DE. Manual de apoio à Vida com EM.
12. European Association of Nuclear Medicine. The Radiopharmacy A Technologist ' s Guide. Published 2016:22-23. [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_radiopharmacy.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf)
13. Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Rev Bras Ciências Farm.* 2006;42(2):151-165.

## **ANEXOS**

### **Anexo I. Plano de estágio**

| <b>PERÍODO</b>          |  | <b>30 de Julho</b>       | <b>30 de Julho</b> | <b>16 a 29 de Julho</b>  | <b>15 de Julho</b>       | <b>14 de Julho</b>           | <b>13 de Julho</b>        | <b>12 de Julho</b>      | <b>23 de Junho a 09 de Julho</b>                          | <b>16 a 22 de Junho</b>         | <b>08 a 15 de Junho</b> | <b>01 a 07 de Junho</b> |
|-------------------------|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|---|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>ÁREAS DE ESTÁGIO</b> |  | Apresentação do trabalho | Medicina Nuclear   | Unidade de Produção; CIM | Hospital dos Marmeleiros | Psicotrópicos; Hemoderivados | Centros de Saúde; Armazém | Hospital João de Almada | Distribuição; Dose Unitária; Rede Frio; Farmacovigilância | Ambulatório de Hemato-Oncologia | Ambulatório             | Gestão                  |

## Anexo II. Documento de requisição de Hemoderivados

Número de série 1590450 VIA FARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO  
(Requer pelo Serviço Farmacêutico)

**MINISTÉRIO DA SAÚDE** HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

---

Médico \_\_\_\_\_  
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Identificação do doente**  
(Nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de unidade de saúde)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Após etiqueta adesiva, coligada ao auto. Evitar termos abreviados, sem identificação do doente, quanto às unidades requeridas.

**QUADRO A**

---

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado \_\_\_\_\_  
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_

Diagnóstico/Justificação Clínica \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**QUADRO B**

---

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** (a preencher pelo Serviço Farmacêutico)

| Hemoderivado | Quantidade | Lote | Lab. origin./fabricado | N.º Del. VIGANDE |
|--------------|------------|------|------------------------|------------------|
|              |            |      |                        |                  |
|              |            |      |                        |                  |
|              |            |      |                        |                  |

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
(O Equipamento, o plasma fresco congelado, factos de plasma, se distribuído e se arquivado nos Serviços de Plasma-Hemoterapia)

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

---

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por 2 vias (**VIA FARMÁCIA** e **VIA SERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requerente. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** - A preencher pelo serviço requerente e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Especificamente, a distribuição e registro do plasma fresco congelado pasteurizado, bem como o arquivar de via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Plasma-Hemoterapia.

---

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requerente.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, data e assinada (N.º mecanográfico).

Ministério da Saúde - 2008 - UNICEN

### Anexo III. Documento de requisição de Estupefacientes e Psicotrópicos

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

| Medicamento (D.C.I.) | Forma Farmacêutica | Dosagem | Código |
|----------------------|--------------------|---------|--------|
|----------------------|--------------------|---------|--------|

| Nome do Doente | Cama/<br>Processo | Quantidade Pedida<br>Ou Prescrita | Enfermeiro que administra o<br>Medicamento |      | Quantidade<br>Fornecida | Observações |
|----------------|-------------------|-----------------------------------|--|------|-------------------------|-------------|
|                |                   |                                   | Rubrica                                    | Data |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   |                                   |  |      |                         |             |
|                |                   | Total                             |  |      | Total                   |             |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Assinatura legível do director de serviço ou<br>legal substituto<br>Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | Assinatura legível do director do serviço<br>farmacêutico ou legal substituto.<br>Data ___/___/___ N.º Mec. _____ | Entregue por (ass. Legível) _____<br>N.º Mec. _____ Data ___/___/___ |
|   |   | Recebido por (ass. Legível) _____<br>N.º Mec. _____ Data ___/___/___ |

## Anexo IV. Autorização de Utilização Excepcional – Medicamentos de Uso Humano

| AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL<br>MEDICAMENTOS DE USO HUMANO<br>IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES   |                        |                                    |   |
|--|------------------------|------------------------------------|---|
| <p><b>Exm. Senhor</b><br/> <b>Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.</b><br/>                     Pretende esta entidade licenciada para a aquisição direta de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, na sua atual redação, solicitar <b>AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCEPCIONAL</b> para o medicamento de benefício clínico bem reconhecido abaixo indicado, ao abrigo do despacho<br/> <b>Deliberação n.º 1546/2015</b></p> |                        |                                    |   |
| <p>Por se tratar de um medicamento que não possui <b>AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM)</b> em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo ano de 2021, solicito a V. Ex.ª se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:</p>  |                        |                                    |   |
| <b>Requerente:</b>   | SESARAM EPE            |                                    |   |
| <b>Morada:</b>   | AVENIDA LUÍS DE CAMÕES |                                    |   |
| <b>Código postal:</b>  | 9004-514               | <b>Tel S.F.:</b>                   | 291 705622  |
|  |                        | <b>Fax S.F.:</b>                   | 291 753347  |
| <b>V/ N.º de Pedido:</b>   | /2021                  | <b>V/data:</b>                     |   |
| <b>Nome do medicamento:</b>  |                        |                                    |   |
| <b>Substância(s) Activa(s):</b>  |                        |                                    |   |
| <b>Forma farmacêutica:</b>   |                        |                                    |   |
| <b>Dosagem:</b>  |                        | <b>Pertence ao F.H.N.M.:</b>       | SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> |
| <b>Quantidade unitária:</b>  |                        | <b>Apresentação:</b>               |   |
| <b>Preço por unidade (c/IVA):</b>  | euros + 6 % IVA        | <b>Estimativa/Despesa (c/IVA):</b> |   |
| <b>Titular da A.I.M.:</b>  |                        | <b>País da A.I.M.:</b>             |   |
| <b>Fabricante:</b>   |                        | <b>País/fabrico:</b>               |   |
| <b>Libertador de lote*:</b>  |                        | <b>País/lib. de lote*:</b>         |   |
| <b>Distribuidor do país de procedência:</b>  |                        | <b>País/Procedência:</b>           |   |
| <b>Distribuidor em Portugal*:</b>  |                        | <b>Alfândega*:</b>                 |   |
| <input type="checkbox"/> Albumina humana como excipiente<br><input type="checkbox"/> Alergeno<br><input type="checkbox"/> Derivado do sangue ou plasma<br><input type="checkbox"/> Vacina  |                        |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 12.º DA DELIBERAÇÃO N.º 1546/2015.  |                        |                                    |   |
| Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____<br>juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.*   |                        |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ____/____/____<br>Justificação: _____  |                        |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> Aceito, para efeitos do previsto no artigo 9.º Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, que as comunicações com o INFARMED no âmbito do presente pedido sejam feitas através das seguintes caixas electrónicas: <a href="mailto:ae@infarmed.pt">ae@infarmed.pt</a> do INFARMED e _____ (e-mail) do requerente;   |                        |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> Igualmente aceito que as comunicações por correio electrónico feitas nos termos do parágrafo anterior, independentemente da indicação dos nomes dos colaboradores de ambas as entidades que, em concreto, as elaboraram, revestem valor probatório e a respectiva autoria é atribuída à parte remetente;  |                        |                                    |   |
| <input type="checkbox"/> As comunicações feitas nos termos dos parágrafos anteriores, consideram-se recebidas pelo seu destinatário no segundo dia útil posterior ao seu envio, sendo suficiente para prova de envio o "print" retrado do sistema do seu remetente donde conste a data e hora de envio.  |                        |                                    |   |
| Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):<br><br><br>  |                        |                                    |   |

\* Se aplicável

Este impresso pode ser fotocopiado  
 Data da última atualização: 04-05-2017



**AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO EXCECIONAL**  
 Alínea a) artigo 92.º (medicamentos de benefício clínico bem reconhecido)  
**JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA**

|   |                       |     |                              |
|---|-----------------------|-----|------------------------------|
| Estabelecimento de saúde:   |                       |     |                              |
| Serviço proponente:   |                       |     |                              |
| Deliberação n.º 1546/2015   |                       |     |                              |
| Nome do medicamento:  |                       |     |                              |
| Substância(s) Activa(s):  | Pertence ao F.H.N.M.: | SIM | NÃO <input type="checkbox"/> |
| Dosagem:  | Apresentação:         |     |                              |
| Quantidade unitária:  |                       |     |                              |
| Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:                                    |                       |     |                              |
| Estratégia terapêutica para a situação em causa:  |                       |     |                              |
| Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise: |                       |     |                              |
| Fundamentação científica da utilização do medicamento:  |                       |     |                              |
| Assinatura do Diretor de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):                 |                       |     |                              |

**Anexo V.** Patologias legisladas para o fornecimento gratuito de medicamentos no ambulatório hospitalar

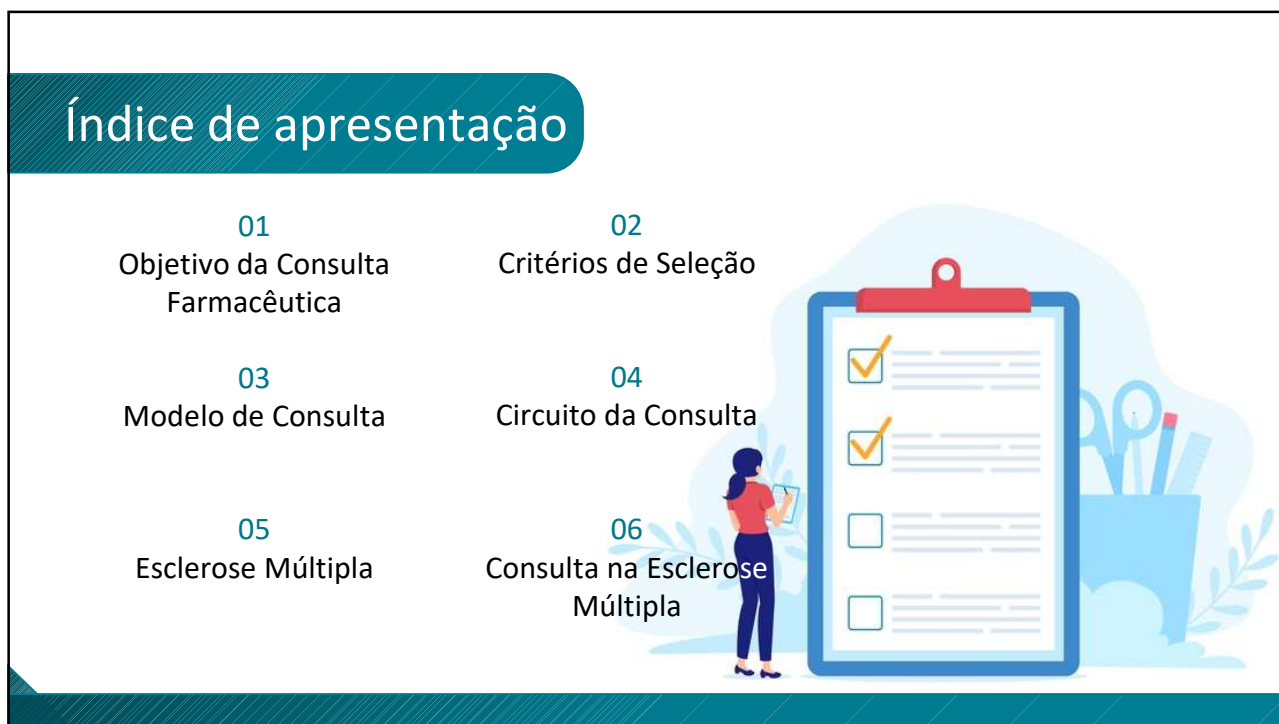
**Patologias legisladas para o fornecimento gratuito de medicamentos no ambulatório hospitalar**

Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas; fibrose quística; doentes insuficientes renais crônicos e transplantados renais; indivíduos afetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana; deficiência da hormona de crescimento na criança, síndrome de Turner, perturbações no crescimento, síndrome de Prader-Willi, terapêutica de substituição em adultos; esclerose lateral amiotrófica; síndrome de Lennox-Gastaut; paraplegias espásticas familiares, ataxias cerebelosas hereditárias (doença de Machado-Joseph); profilaxia de rejeição aguda de transplantes renais, hepáticos e cardíacos alogénicos; doentes com hepatite C; esclerose múltipla; doentes acromegálicos; doença de Crohn ativa grave ou com formação de fístulas; hiperfenilalaninemia.

**Anexo VI.** Trabalho realizado no âmbito do estágio, intitulado “A Consulta Farmacêutica na Esclerose Múltipla”



1



2

## Objetivo

- Contribuir para o uso responsável dos medicamentos
- Promover a **adesão à terapêutica**
- Acompanhamento farmacoterapêutico
- Relações *eficácia/segurança* e *custo/eficácia*
- Relação de proximidade entre o farmacêutico e o utente

3

## Critérios de Seleção

Relativamente ao **Utente** e à **Situação Clínica**

- ✓ Idade
- ✓ Reinternamentos hospitalares frequentes
- ✓ Utente seguido em várias especialidades médicas
- ✓ Três ou mais patologias concomitantes
- ✓ Insuficiência de órgãos
- ✓ Patologia oncológica
- ✓ Procedimentos de depuração extra-renal
- ✓ Presença de fatores de má adesão



4

## Critérios de Seleção



### Relativamente à Terapêutica

- ✓ Prescrição de 7 ou mais medicamentos
- ✓ Fármacos de estreita margem terapêutica
- ✓ Fármacos com necessidade de individualização posológica
- ✓ Fármacos com risco de reações adversas graves
- ✓ Fármacos com interações clinicamente significativas
- ✓ Fármacos com critérios pré-definidos de utilização no hospital
- ✓ Utilização de suplementos alimentares, homeopáticos e/ou fitoterápicos

5

## Modelos de Consulta Farmacêutica

Com Dispensa



Sem Dispensa

- |                           |   |                      |
|---------------------------|---|----------------------|
| Critérios de referência   | • | Farmacovigilância    |
| Esquema posológico        | • | Follow-up            |
| Interações medicamentosas | • | Advertências de toma |

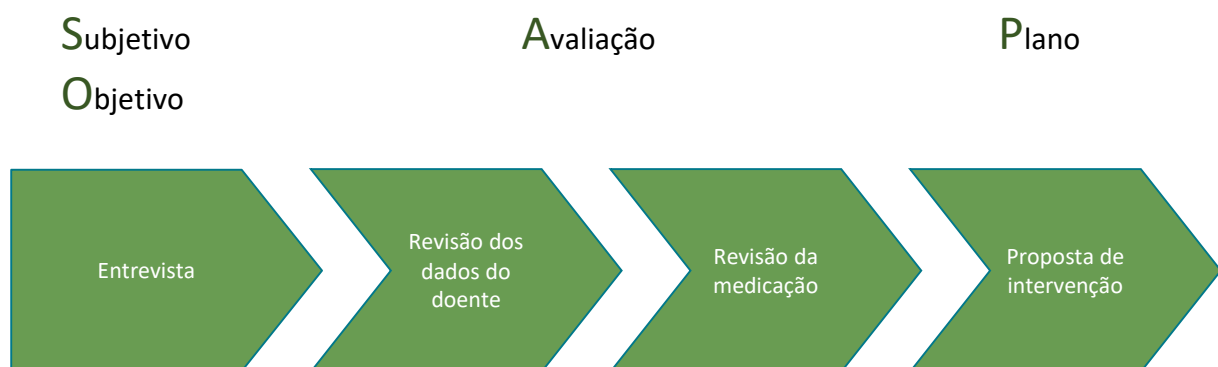
6

## Circuito da Consulta Farmacêutica



7

## Consulta Farmacêutica - método SOAP



8

Entrevista clínica

Revisão dos dados do doente

Revisão da medicação

Proposta de intervenção

- Dados específicos do doente
- História clínica (MHCP)
- História medicamentosa



9

Entrevista (SOAP)

Revisão dos dados do doente

Revisão da medicação

Proposta de intervenção



- Motivo da consulta
- Parâmetros antropométricos
- Hábitos: etanólicos, tabágicos, dietas, etc
- Comorbilidades
- Alergias e reações adversas documentadas
- Identificação dos presentes e potenciais problemas

10



- Revisão atualizada da medicação e posologia instituída
- Suplementos alimentares / Homeopatia / Fitoterapia
- Análise de possíveis interações medicamentosas
- Avaliação de Problemas Relacionados com Medicamentos
- Avaliação de fatores de não adesão à terapêutica

11

## Exemplo na Revisão da Medicação

[Identificação do doente]

Nome: Cristiano Ronaldo dos Santos Aveiro Sexo: M  F  Idade: 36 Data: 29/07/2021

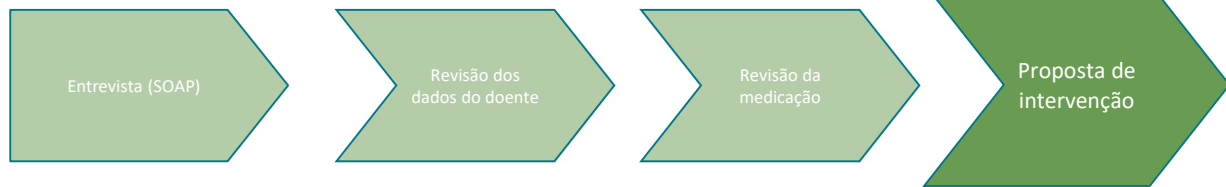
| Medicação              |                      | Problema de saúde  |               | Avaliação          |                  |                    |                             | Intervenção Farmacêutica            |
|------------------------|----------------------|--------------------|---------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Medicamento            | Posologia            | Patologia          | Data [início] | E<br>(efetividade) | S<br>(segurança) | N<br>(necessidade) | Suspeita de PRM             |                                     |
| Acetato de Glatirâmero | 1 admin<br>3x/semana | Esclerose Múltipla | 28/06/2021    | S                  | N                | S                  | Efeito secundário constante | Substituir por outro imunomodulador |
|                        |                      |                    |               |                    |                  |                    |                             |                                     |

S - sim; N - não

Adaptado do método de Dáder

12





- Gestão de *Interações Medicamentosas*
- Gestão de *Reações Adversas Medicamentosas*
- Proposta de *otimização da terapêutica* (se aplicável)
- Proposta de medidas para *melhoria de adesão à terapêutica*
- Definir metas terapêuticas

13

## Exemplo no Proposta de Intervenção

| [Identificação do doente]                        |                      |  |   |                  |  |   |
|--|----------------------|--|---|------------------|--|---|
| Nome: <u>Cristiano Ronaldo dos Santos Aveiro</u> |                      | Sexo: M <input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> |   | Idade: <u>36</u> |  | Data: <u>29/07/2021</u>                     |
| Tratamento                                       | Objetivo terapêutico | Medicamento  | Resultados medidos possíveis de relatar | Monitorização    | Periodicidade                                  | Parâmetros de aceitação                     |
| Esclerose Múltipla                               | Melhoria da marcha   | Fampridina   | Avaliação da capacidade de marcha       | MSWS-12 *        | Entre 2 a 4 semanas após início da terapêutica | Melhoria – Continua<br>Não melhoria – Pausa |
|  |                      |  |   |                  |  |   |

\* Escala de Marcha da Esclerose Múltipla de Doze Itens

14

Entrevista (SOAP)

Revisão dos  
dados do  
doenteRevisão da  
medicaçãoProposta de  
intervenção

## No final da consulta

- Entregar ao utente **Guia Terapêutico**
  - Doentes podem não ser responsáveis pela própria medicação
  - Polimedicação

NOME: \_\_\_\_\_  
DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

SESARAM  
Serviço de Saúde da RAMEPERAM

**GUIA TERAPÊUTICA**

| MEDICAMENTO | Manhã | Pequeno-almoço | Almoço | Lanche | Jantar | Deitar |
|-------------|-------|----------------|--------|--------|--------|--------|
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |
|             |       |                |        |        |        |        |

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

Farmacêutico: \_\_\_\_\_ Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Hora: \_\_\_:\_\_\_

15

## ... na Esclerose Múltipla



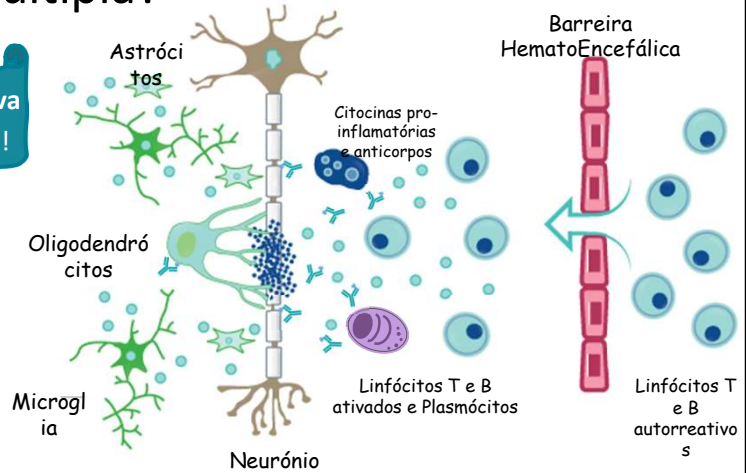
Hospital Dr. Nélio Mendonça

16

## O que é a Esclerose Múltipla?

Doença desmielinizante **crônica, progressiva** e **autoimune** do Sistema Nervoso Central !

A resposta imunológica auto reativa vai provocar inflamação e destruição da bainha de mielina e dos neurónios, resultando na interrupção do impulso nervoso.



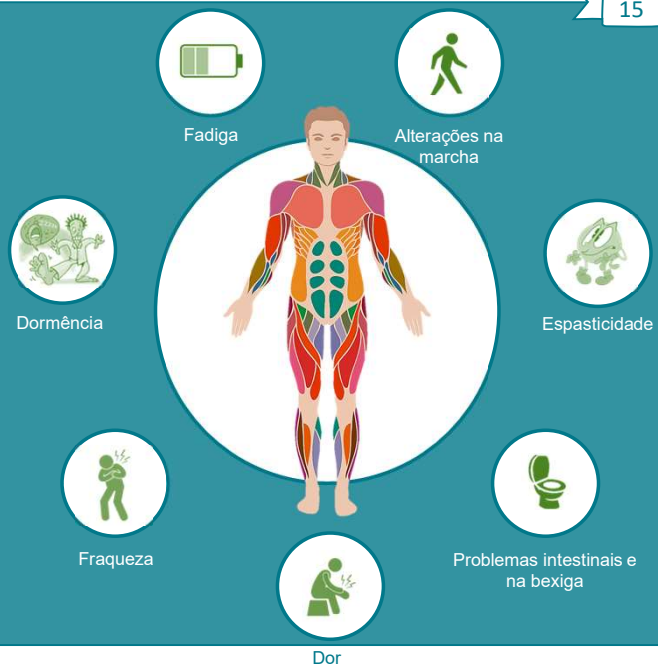
17

## Incidência

Mais comum em **jovens** entre os 20 e os 40 anos e em **mulheres**

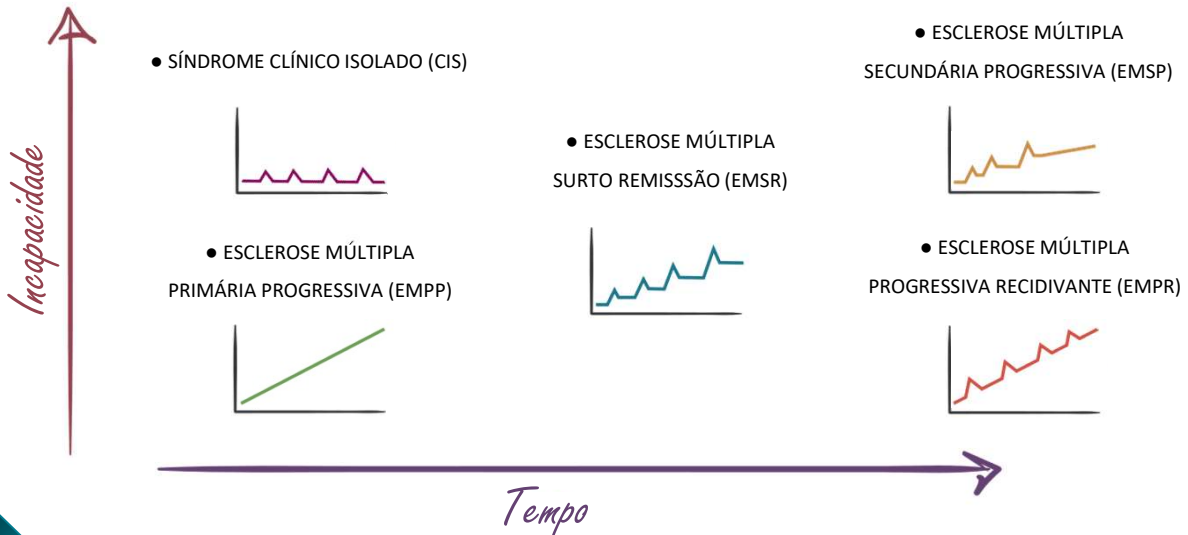
Mas pode manifestar-se em qualquer idade !

## Sintomatologia



18

## Padrões Clínicos da Esclerose Múltipla

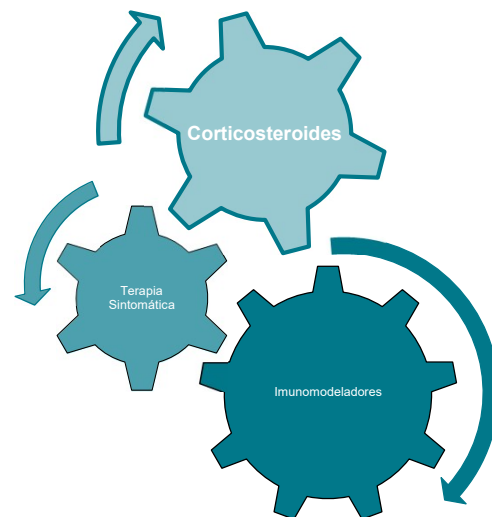


19

## Terapias específicas

Utilizados em **SURTOS** na EM, para controlar inflamação aguda

**Metilprednisolona**



20

## Terapias específicas

Utilizado nos diversos **PADRÕES CLÍNICOS** da EM, para modificar o curso da doença

### ▫ Anticorpos monoclonais

**Alemtuzumab**  
**Ocrelizumab**  
**Natalizumab**  
**Rituximab**

### ▫ Citotóxicos

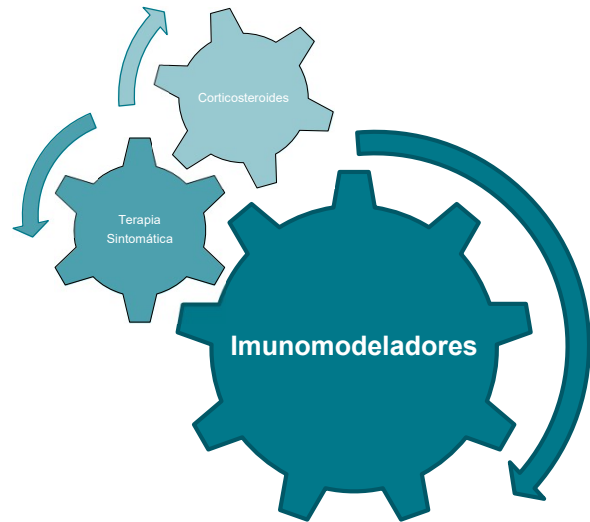
**Cladribina**

### ▫ Interferões

**Interferão beta-1a**  
**Interferão beta-1b**

### ▫ Outros imunomoduladores

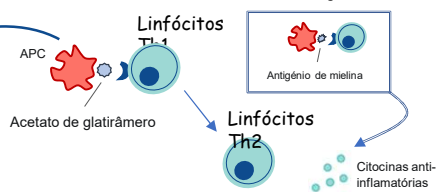
**Acetato de glatirâmero**  
**Fumarato de dimetilo**  
**Teriflunomida**  
**Fingolimod**



21

## ACETATO DE GLATIRÂMERO SC

### Mecanismo de ação



### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

- Síndrome clínico isolado
- Forma surto-remissão

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorizar função renal em doentes com compromisso renal

### EFEITOS ADVERSOS

- Palpitações
- Dispeia
- Hipersensibilidade cutânea



22

## INTERFERÃO BETA-1A SC

### INDICAÇÃO

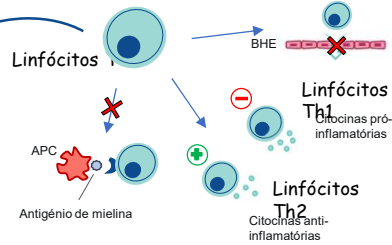
#### 1ª Linha:

- Síndrome clínico isolado
- Forma surto-remissão
- Forma secundária progressiva acompanhada de surtos

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorizar doentes que apresentem depressão durante a terapêutica
- Monitorização laboratorial recorrente

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Sintomas gripais
- Cefaleias
- Rinorreia
- Vômitos
- Diarreia
- Náuseas
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT)



23

## INTERFERÃO BETA-1B SC

### INDICAÇÃO

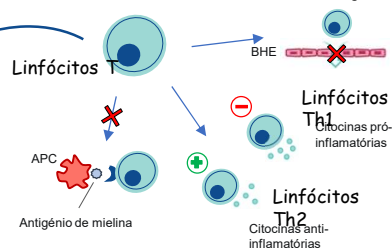
#### 1ª Linha:

- Síndrome clínico isolado
- Forma surto-remissão
- Forma secundária progressiva acompanhada de surtos

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorizar função renal em doentes com insuficiência renal grave e cardiopatias
- Não é recomendado tratamento simultâneo com imunomoduladores, exceto corticosteroides e ACTH

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Artralgia



24

## NATALIZUMAB IV

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

- Forma surto-remissão grave em rápida evolução

#### 2ª Linha:

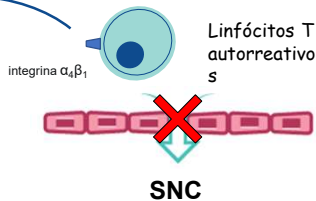
- Forma surto-remissão ativa



### MONITORIZAÇÃO

- Monitorizar Risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Infecção do trato urinário
- Naso faringite
- Náuseas
- Fadiga
- Tonturas e cefaleias
- Artralgia
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Infecção por Herpes Zoster



25

## ▼ ALEMTUZUMAB IV

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

- Forma surto-remissão grave em rápida evolução

#### 2ª Linha:

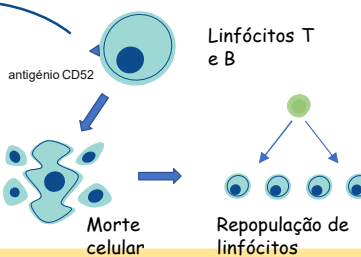
- Forma surto-remissão ativa



### MONITORIZAÇÃO

- Considerar vacinação contra VVZ em doentes sem anticorpos
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Infecções das vias respiratórias superiores, do trato urinário e por vírus herpes
- Linfopenia, leucopenia, neutropenia
- Doença de Basedow, hiper- e hipotireoidismo
- Cefaleias
- Taquicardia
- Náuseas
- Urticária, erupção cutânea, prurido
- Pirexia, fadiga, arrepios



26

## ▼ OCRELIZUMAB IV

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

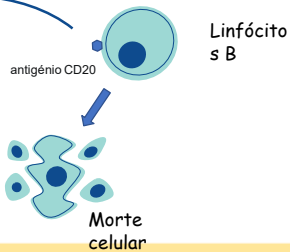
- Forma primária progressiva
- Forma secundária progressiva
- Forma progressiva recidivante



### MONITORIZAÇÃO

- *Medicamento sujeito a monitorização adicional*

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Infecção das vias respiratórias superiores
- Naso-faringite
- Gripe
- Diminuição das IgM
- Reações relacionadas com a perfusão
- Possível aumento do risco de neoplasias



27

## ▼ RITUXIMAB IV (off-label)

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

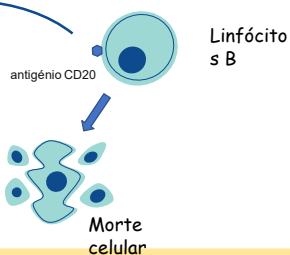
- Forma surto-remissão grave em rápida evolução



### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização de sinais e sintomas neurológicos, novos ou que se agravem, sugestivos de LMP.
- *Medicamento sujeito a monitorização adicional*

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Infecções bacterianas e virais
- Neutropenia e leucopenia
- Náuseas
- Prurido e erupção cutânea
- Febre, arrepios, astenia, cefaleias
- Diminuição dos níveis de IgG



28



## TERIFLUNOMIDA PER OS

### INDICAÇÃO

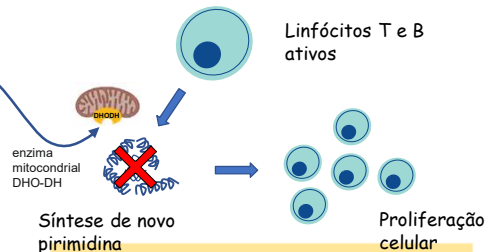
#### 1ª Linha:

- Síndrome clínico isolado
- Forma surto-remissão

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização da tensão arterial
- ALT/SGPT sérica
- Contagem de células sanguíneas (sintomas)
- Monitorização do INR

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Alopecia
- Efeitos teratogénicos
- Toxicidade hepática e renal
- Diarreia
- ALT aumentada
- Náuseas
- Cefaleias



29

## FUMARATO DE DIMETILO PER OS

### INDICAÇÃO

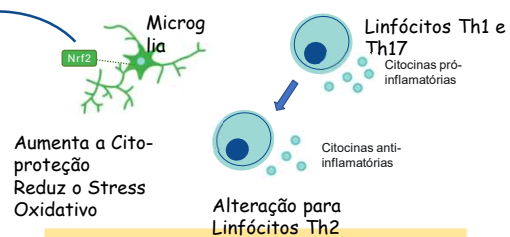
#### 1ª Linha:

- Forma surto-remissão

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização da função renal (pré-tratamento e após 3 e 6 meses)

### Mecanismo de ação



### EFEITOS ADVERSOS

- Linfopenia
- Náuseas
- Diarreia
- Dor abdominal
- Eosinofilia
- Rubor



30

## ▼ FINGOLIMOD PER OS

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

- Forma surto-remissão grave em rápida evolução

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização cardíaca durante 6h após a primeira toma (1º tratamento)
- Terapêutica concomitante com fármacos indutores de bradicardia

- *Medicamento sujeito a monitorização adicional*

### Mecanismo de ação

Linfócitos T  
receptores S1P

Gânglio linfático

Circulação Sanguínea

Alteração dos Macrófagos para o fenótipo M2

### EFEITOS ADVERSOS

- Linfopenia
- **Efeito cronotrópico negativo**
- Infecções do trato respiratório
- Alterações nas enzimas hepáticas (ALT, GGT e AST)



31

## CLADRIBINA PER OS

### INDICAÇÃO

#### 1ª Linha:

- Forma surto-remissão com rápida evolução clínica

#### 2ª Linha:

- Forma surto-remissão

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização hematológica
- Infecção por HIV, tuberculose e hepatite excluídas pré-tratamento

### Mecanismo de ação

Metabolismo ADN

Linfócitos T e B

Morte celular

### EFEITOS ADVERSOS

- Linfopenia
- Infecção por Herpes Zoster

Intervalo de **3 horas** entre toma de medicamentos



32

## Formulário Nacional Hospitalar de Medicamentos

Padrões clínicos

1º linha de tratamento

2º linha de tratamento

|   |  |  |
|---|--|--|
| Síndrome Clínica Isolada                | Acetato de glatirâmero<br>Interferão Beta Teriflunomida                      |  |
| Surto Remissão                          | Acetato de glatirâmero Interferão Beta<br>Teriflunomida Fumarato de dimetilo | Alemtuzumab Fingolimod<br>Natalizumab Cladribina |
| Surto Remissão grave em rápida evolução | Alemtuzumab Natalizumab Rituximab<br>Fingolimod Cladribina                   |  |
| Secundária progressiva                  | Interferão Beta (surto) Ocrelizumab  |  |
| Primária progressiva                    | Ocrelizumab  |  |
| Progressiva Recidivante                 | Ocrelizumab  |  |

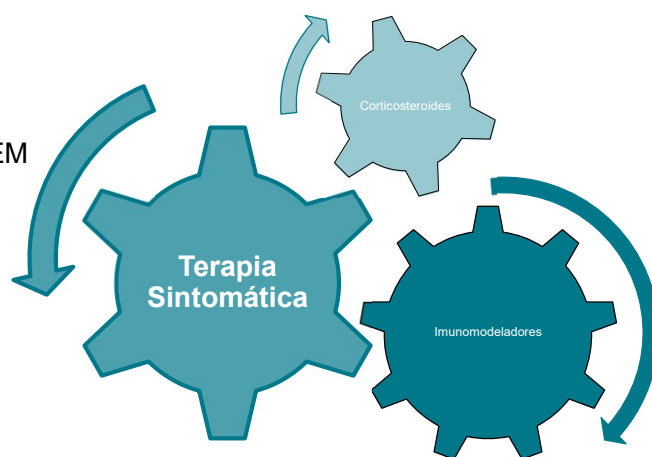
33

## Terapias específicas

Utilizada para aliviar a **SINTOMATOLOGIA** associada à EM

Fampridina

Sativex®



34

## ▼ FAMPRIDINA PER OS

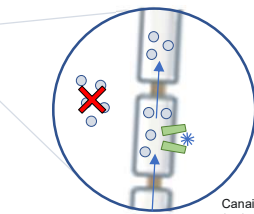
### INDICAÇÃO

- Disfunção da marcha

### MONITORIZAÇÃO

- Monitorização da função renal
- *Medicamento sujeito a monitorização adicional*

### Mecanismo de ação



Prosseguimento do sinal sináptico

Canais de potássio (K<sup>+</sup>)



### EFEITOS ADVERSOS

- Infecção trato urinário
- Ansiedade
- Náuseas
- Vômitos



35

## ▼ DELTA-9-TETRAHIDROCANABINOL + CANABIDIOL PER OS

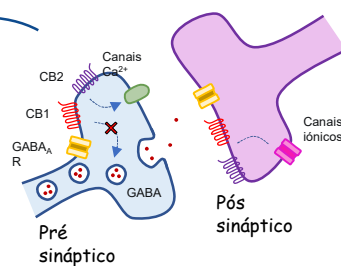
### Mecanismo de ação

### INDICAÇÃO

- Espasticidade moderada a grave

### MONITORIZAÇÃO

- Farmacovigilância (novo medicamento)
- *Medicamento sujeito a monitorização adicional*



### EFEITOS ADVERSOS

- Tonturas
- Fadiga



36

## Consulta na Esclerose Múltipla



37

## Exemplo de abordagem numa consulta em EM

### Caso 1

Doente: J.D. 28 anos ♂

Após ser diagnosticado com **EM**, vai iniciar terapêutica com **Fumarato de dimetilo** (Tecfidera)

#### Qual a periodicidade para agendar nova consulta ?

Sendo a primeira vez que faz esta terapêutica, é recomendado que a **consulta de seguimento** seja marcada entre **28 a 30 dias após início do tratamento**.

### Caso 2

Doente: C.M. 23 anos ♀

Iniciou tratamento com **Fingolimod** (Gilenya) há 3 anos mas, recentemente, foi diagnosticada com **Depressão Major**. Iniciou tratamento com **Amitriptilina**.

Na consulta farmacêutica, quando questionada, referiu sentir palpitações e dores de cabeça ligeiras.



Amitriptilina ⇌ Fingolimod

- Tonturas
- Dores de cabeça ✓
- Desmaio
- Falta de ar
- Palpitações ✓

Podemos sugerir a substituição do antidepressivo tricíclico por outra classe de antidepressivos (ex. antidepressivos de 2ªG.)

38

Obrigado pela atenção!



Hospital Dr. Nélio Mendonça



# **CAPÍTULO III**

## **Monografia**

### **“O impacto do consumo de *Piper methysticum* a nível toxicológico”**

Orientada pela Professora Doutora Isabel Rita Barbosa

## **Lista de Abreviaturas**

ACHe – Acetilcolinesterase

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

ALT – Alanina aminotransferase

ARA – Antagonista do recetor da angiotensina II

AST – Aspartato aminotransferase

C4H – Trans-cinamato 4-hidroxilase

CHS – *Chalcone Synthase*

CoA – Coenzima A

COX-1 – Ciclo-oxigenase 1

COX-2 – Ciclo-oxigenase 2

CYP450 – Citocromo P450

DHM – Dihidrometisticina

DMY – Desmetoxyangonina

EUA – Estados Unidos da América

FK – Flavokavaina

FKA – Flavokavaina A

FKB – Flavokavaina B

FKC – Flavokavaina C

GABA – Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

GGT – Gama glutamil transferase

GSH – Glutathiona

GSNO – S-nitroglutathiona

HepG2 – Linha celular hepática

HPTLC – Cromatografia em camada fina de elevado desempenho

IBP – Inibidor da bomba de protões



iNO – Isoforma do óxido nítrico

KL – Kavalactona

MAO – Monoamina oxidase

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinase*

NF-kB – Fator nuclear kB

NMDA – N-metil D-Aspartato

NNK – Nitrosamina derivada da nicotina

NO – Óxido nítrico

OMS – Organização Mundial de Saúde

OMT – O-metiltransferase

PAL – Fenilalanina amónia liase

SAH – S-adenosil-L-homocisteína

SAM – S-adenosil-L-metionina

SNC – Sistema Nervoso Central

SPS – *Styrylpyrone synthase*

TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada

TNE – Equivalentes de nicotina total

## RESUMO

A *Piper methysticum*, mais conhecida por kava-kava ou kava, é uma planta medicinal cultivada nas ilhas do Pacífico Sul, nas quais a bebida tradicional de kava está muito associada à celebração de eventos importantes. Por outro lado, na Europa, EUA e Brasil, o seu uso encontra-se mais associado a medicamentos fitoterápicos ansiolíticos. Atualmente, a kava permanece como uma alternativa aceitavelmente segura para o tratamento da ansiedade, regulação do sono e outros transtornos semelhantes, sendo mesmo comparados os seus efeitos terapêuticos com os de medicamentos tradicionais para estas afeções, tais como as benzodiazepinas. O uso de plantas para fins medicinais remonta há vários séculos, sendo que nos últimos anos tem ganho particular interesse a nível terapêutico. A premissa de que o consumo de produtos naturais é mais seguro em comparação aos produtos de origem sintética nem sempre se verifica. Isto porque a planta pode sofrer diversas alterações, nomeadamente, adulterações ao nível da matéria-prima, ter diferentes tipos de cultivo ou utilizar uma parte da planta diferente ao preparar os extratos. Assim, todas estas alterações vão ter impacto ao nível da qualidade e segurança do extrato, podendo mesmo ser responsáveis pela toxicidade. No caso particular da kava, foram reportados alguns casos de hepatotoxicidade, nos quais se incluíam cirrose, falência hepática e morte, como estando possivelmente associados ao seu consumo. Com base nos casos de hepatotoxicidade, a kava acabou por ser retirada do mercado europeu continuando a ser comercializada nos EUA e Brasil. Contudo, nos vários estudos realizados não foi possível estabelecer uma clara correlação entre o consumo de kava e o desenvolvimento de hepatotoxicidade. Como tal, é necessário que haja um controlo de todo o processo de produção, com base em marcadores de qualidade ou diferenças características, permitindo diminuir efeitos indesejáveis.

**Palavras-chave:** medicamentos fitoterápicos, ansiedade, kava, hepatotoxicidade.

## **ABSTRACT**

*Piper methysticum*, better known as kava-kava or kava, is a medicinal plant grown in the islands of the South Pacific, where the traditional kava drink is linked with the celebration of important events. Conversely, in Europe, USA and Brazil, its use is associated with anxiolytic herbal medicines. Currently, kava remains a safe alternative for the treatment of anxiety, sleep regulation and other similar disorders, and its therapeutic effects are even compared with those of traditional medicines for these conditions, such as benzodiazepines. The use of plants for medicinal purposes goes back several centuries, gaining particular interest therapeutically in recent years. The premise that the consumption of natural products is safer compared to products of synthetic origin is not always verified. This is due to the fact that the plant can undergo several changes such as adulteration in terms of raw material, have different types of cultivation or different parts of the plant being used when preparing the extracts. Thus, all these changes will have an impact on the quality and safety of the extract and may even be responsible for its toxicity. In the particular case of kava, some manifestations of hepatotoxicity, which included cirrhosis, liver failure and death, have been reported as possibly associated with its consumption. Based on cases of hepatotoxicity, kava was eventually withdrawn from the European market, continuing to be sold in the USA and Brazil. However, in the various studies carried out, it was not possible to establish a clear correlation between kava consumption and the development of hepatotoxicity. Therefore, it is necessary to establish control of the entire production process, based on quality markers or characteristic differences, allowing for the reduction of undesirable effects.

**Keywords:** herbal medicine; anxiety; kava; hepatotoxicity.

## I. Introdução

A *Piper methysticum*, mais conhecida por kava-kava ou kava, é uma planta medicinal tradicionalmente cultivada nas ilhas do Pacífico Sul há vários séculos. O seu uso tradicional prende-se com a celebração de cerimónias religiosas e eventos sociais importantes. A distribuição geográfica da população do Pacífico Sul levou a que a kava fosse apresentada a novos “consumidores” que, contrariamente à população indígena, a utilizaram unicamente para fins recreativos. Atualmente destaca-se a utilização da kava como fármaco ansiolítico, na medida em que diminui a ansiedade e melhora o sono, podendo este efeito ser superior ao efeito produzido pelas benzodiazepinas. É também utilizada como alternativa ao álcool, tendo em conta que induz uma sensação de leve embriaguez, mas sem interferir com o raciocínio ao contrário do álcool.<sup>1</sup>

Fora das ilhas do Pacífico, a kava foi introduzida principalmente como suplemento à base de plantas com extratos padronizados, tanto na Europa como nos EUA, para tratamento da ansiedade, stress emocional e como auxiliar do sono.<sup>2</sup> A introdução da kava no mercado dos EUA teve como principal objetivo a sua utilização como alternativa a fármacos ansiolíticos, tornando-se uma tendência devido à ampla disponibilidade, sob a forma de bebida, nos bares onde é promovida como relaxante natural e alternativa ao álcool.<sup>1</sup> Do seu consumo pode observar-se várias sensações que vão desde uma leve dormência dos lábios e língua, relaxamento muscular até ao aumento da desinibição, sensação de paz e felicidade. Estes efeitos variam consoante a qualidade e quantidade ingerida de kava, mas, invariavelmente, esta bebida induz um sono profundo e relaxante que não produz efeitos mentais e físicos após acordar. Contrariamente à ingestão de álcool, por exemplo, o consumidor acorda mais alerta e ativo do que o habitual e com a sensação de ter tido um sono mais restaurador.<sup>3</sup>

A kava é conhecida pela atividade farmacológica das kavalactonas, nomeadamente por possuir efeitos soporíferos e por não ser fermentada, alcoólica, opióide nem alucinogénica. Esta última, apesar de ser um pouco controversa, justifica-se pelo facto do consumo de kava não levar a comportamentos violentos nem alterar o estado de consciência e razão do consumidor. Isto é, os consumidores permanecem lúcidos durante o período de tempo em que há manifestação da sua atividade.<sup>1</sup> Apesar de ser uma preparação à base de plantas não invalida que possam existir efeitos adversos bem como levar a uma falsa sensação de segurança. Isto porque os medicamentos fitoterápicos e/ou suplementos alimentares não têm uma regulação tão apertada quanto os restantes medicamentos. Como tal, havendo menos estudos realizados nestes produtos, há uma maior probabilidade de se verificarem efeitos adversos não descritos e, potencialmente graves.

A exportação de kava para Europa foi um grande sucesso, como alternativa terapêutica no mercado dos suplementos, até começarem a surgir casos de hepatotoxicidade. Tal facto levou mesmo a que fosse revogada a sua permissão de comercialização na Europa, mais concretamente pela Alemanha. Segundo alguns autores, a causalidade entre o consumo de Kava e a hepatotoxicidade só foi estabelecida em poucos casos reportados e, mesmo nesses, estaria associada a co-medicação. Os mecanismos de toxicidade ainda não estão totalmente estudados como será explanado mais à frente. <sup>4</sup> Segundo Aporosa *et. al*, a kava é também utilizada em programas de reabilitação alcoólica e cessação tabágica, bem como alternativa à heroína. <sup>1,3</sup>

## 2. Contextualização histórica

Os medicamentos fitoterápicos existem desde os primórdios da nossa existência, uma vez que a busca por substâncias que pudessem tratar as mais diversas afeções motivou a que houvesse um olhar mais atento em relação às plantas. Dos fitoterápicos existentes destaca-se a kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst), pertencente à família *Piperaceae*, cultivada há mais de 3000 anos pelos nativos das ilhas do Pacífico Sul e, muito conhecida como “pimenta-intoxicante”, desempenhando um papel muito importante na cultura e na “bebida nacional” destes povos.<sup>5</sup>

As origens do uso da kava não são completamente conhecidas, pois é anterior à história escrita da Oceânia. As viagens do Capitão James Cook no Pacífico Sul contribuíram muito para a compreensão do mundo quer em termos de mapeamento quer ao nível das ciências naturais. Assim, na primeira expedição ao Pacífico Sul, em 1768-1771, Cook descreveu pela primeira vez a planta. Mais tarde, numa segunda viagem, no ano de 1772-1775, o botânico Johann Georg Foster, fez uma descrição detalhada desta planta, designando-a cientificamente de *Piper methysticum*. Assim, esta planta é uma espécie do género “Piper”, uma vez que pertence à família “*Piperaceae*” e “*methysticum*”, com origem na palavra grega *methustikos* que significa “bebida intoxicante”. <sup>6,7</sup>

A Oceânia, as comunidades das ilhas do Pacífico da Micronésia, Melanésia e Polinésia, são das poucas áreas geográficas do mundo que não tinham bebidas alcoólicas antes do contato com os europeus no século XVIII. No entanto, estas comunidades possuíam uma bebida "mágica" usada em cerimónias e celebrações religiosas e culturais por causa de seu efeito calmante e capacidade de promover a socialização. A bebida de kava, ainda hoje é usada nesta região do mundo, onde as pessoas são frequentemente chamadas de “as mais felizes e mais amigáveis do mundo”. <sup>6,8</sup> Muitos mitos e lendas estão associados ao uso inicial da kava. A planta em si

provavelmente teve origem na Nova Guiné / Indonésia e foi-se espalhando juntamente com as outras plantas de ilha em ilha. Cada cultura tem sua própria história da origem da kava. <sup>5</sup>

### 3. Origem e distribuição

A *Piper methysticum* G. Forst, caracteriza-se por ser um arbusto amplamente cultivado nas ilhas do Pacífico Sul, encontrando-se distribuído pelos dois hemisférios tanto em regiões tropicais como em regiões sub-tropicais. O uso inicial da kava está envolto em vários mitos e lendas, sendo que cada ilha tem a sua própria história. Mas, ao que tudo indica a planta em si terá tido origem na Nova Guiné/Indonésia e foi-se espalhando juntamente com as outras plantas de ilha em ilha. A sua origem na Oceânia tem um particular significado a nível cultural e histórico e tem sido cultivada desde então. Nestas regiões, a polinização da planta, através da flores e frutos é escassa pelo que o seu cultivo é feito através de propagação das estacas do caule. De entre os vários constituintes destacam-se as kavalactonas por serem exclusivas, mais abundantes e, por serem responsáveis pelos efeitos benéficos para a saúde. <sup>9</sup>

### 4. Aspetos gerais da planta

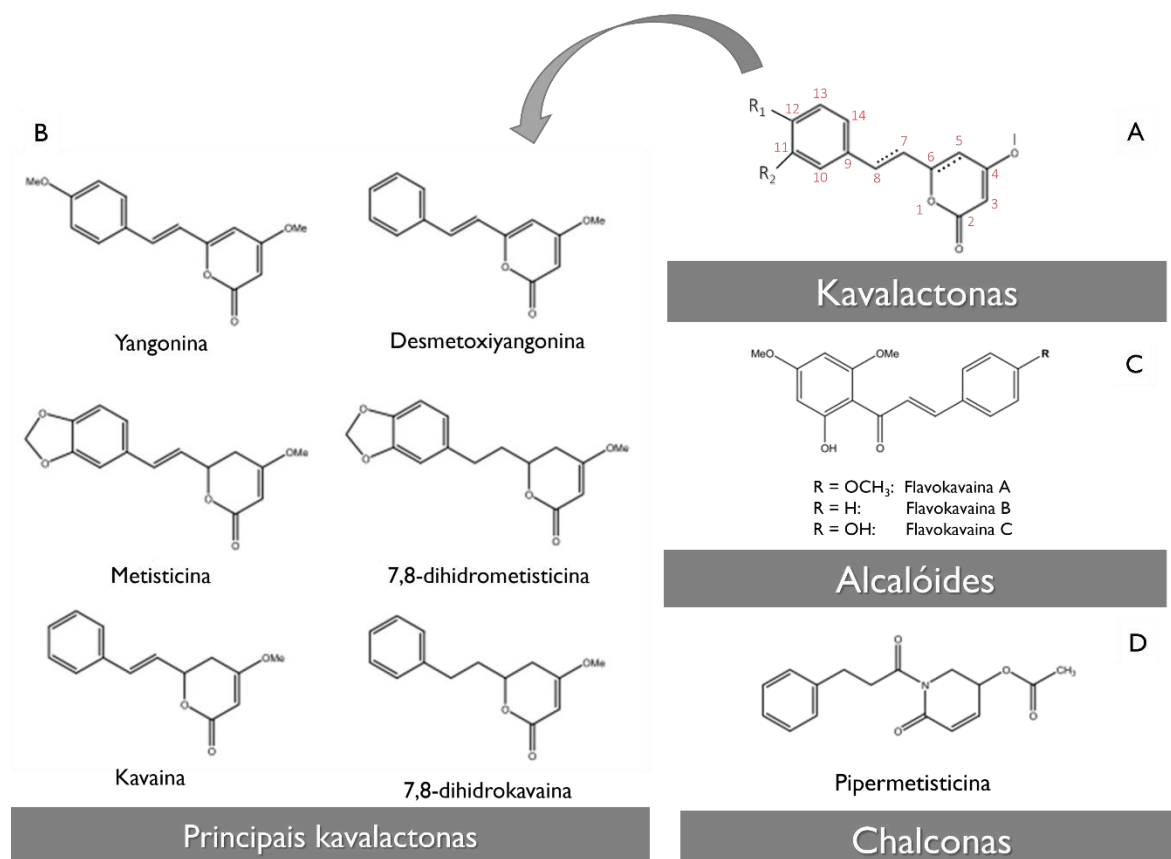
Esta planta desenvolve-se sob a forma de arbusto (Fig. 1A), que pode chegar entre dois e três metros de altura, possuindo folhas grandes e rígidas com 9 a 13 nervuras principais (Fig. 1B). O seu caule é subterrâneo do tipo rizoma (Fig. 1C), ramificado, suculento e com cor negro-acinzentado por fora e esbranquiçado no interior. A parte utilizada para as diferentes preparações é o rizoma seco, reduzido a pó (Fig. 1D), que possui um odor fracamente aromático e um sabor levemente amargo. Segundo relatos de consumidores frequentes, a mastigação do rizoma da Kava provoca dormência na língua e alguma salivação. <sup>10</sup>



**Figura 1.** *Piper methysticum*: A - Arbusto; B - Folhas; C - Rizoma; D - Rizoma em pó. (Adaptado de <sup>10</sup>)

## 4.1 Composição química

Tendo por base o rizoma seco de kava, os compostos que se encontram maioritariamente na sua composição são: amido (43%), fibras (20%), água (12%), proteínas (3-4%), açúcares (3%), minerais (3%) e kavalactonas (3-20%).<sup>2</sup> De realçar também que, na composição química da resina de kava (Fig. 2), estão presentes várias classes químicas das quais destacam-se três:  $\alpha$ -pironas (kavalactonas), flavonóides (alcalóides) e cetonas (chalconas). (Fig. 2) As kavalactonas são compostos lipofílicos derivados das  $\alpha$ -pironas com um anel aromático (*styryl*) ou com um feniletilo como substituinte no carbono 6 (Fig. 2A), sendo as principais responsáveis pela atividade farmacológica. Atualmente existem 20 kavalactonas isoladas e identificadas do rizoma com recurso a cromatografia, mas, destas, 6 encontram-se em concentrações mais elevadas no rizoma: yangonina, desmetoxyangonina (5,6-dihidro kavaina), metisticina, kavaina, dihidrometisticina (7,8-dihidrometisticina) e a dihidrokavaina.<sup>3</sup> (Fig. 2) As diferenças estruturais entre as kavalactonas estão relacionadas, principalmente, com as substituições no anel aromático no qual podem apresentar grupos hidroxilo e metoxilo, e as ligações C5-C6 e C7-C8 que podem apresentar ser saturadas ou insaturadas.<sup>7</sup> (Fig. 2A)



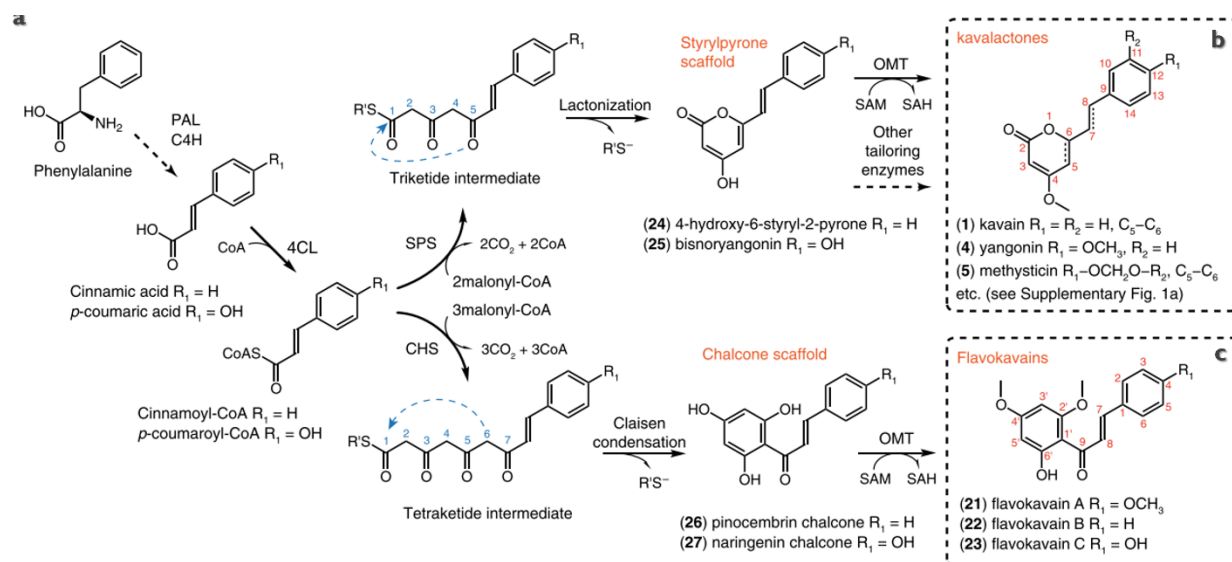
**Figura 2.** Estrutura química dos principais componentes do extrato de kava: A - Kavalactonas; B - Principais kavalactonas; C - Alcalóides; D - Chalconas. (Adaptado de 3.11)

A quantidade de kavalactonas presentes no extrato vai variar consoante o tipo de cultivo, o tempo de maturação, a variedade de kava, o solvente utilizado na sua extração bem como a parte da planta utilizada. Isto porque as partes aéreas contêm alcalóides como a pipermetisticina que não existe no rizoma, por exemplo. Relativamente ao tipo de solvente de extração verifica-se que, de entre os solventes orgânicos utilizados, o etanol apresenta maior eficiência de extração seguido da acetona e do hexano. <sup>3</sup>

## 4.2 Biossíntese

Apesar de existir grande desenvolvimento ao nível da síntese química das kavalactonas, a sua biossíntese permanece ainda pouco estudada. A estrutura semelhante entre as kavalactonas e as flavokavainas permitiu formular uma hipótese que tenta explicar a biossíntese destes compostos. O primeiro passo desta síntese começa com a conversão da fenilalanina em ácido cinâmico ao qual, posteriormente, é adicionada a coenzima A (CoA) originando o cinamoil-CoA. Este último constitui um produto intermediário que é comum a ambas as vias de síntese, mas que, por ação de enzimas diferentes origina as respetivas kavalactonas e flavokavainas. Deste modo, por ação da enzima SPS e 2 grupos malonil-CoA, forma-se um intermediário com 3 grupos cetona, que vai sofrer lactonização formando a “estrutura-base” das kavalactonas. Por outro lado, o cinamoil-CoA ao sofrer ação da CHS e 3 grupos malonil-CoA vai originar um intermediário com 4 grupos cetona. Por sua vez, este intermediário sofre uma condensação de Claisen formando a “estrutura-base” das flavokavainas. Por fim, em ambas as vias de síntese, os compostos finais vão sofrer ação de oxirredutases, como a OMT, e de outras enzimas como a SAM e SAH para dar origem às diferentes kavalactonas e flavokavainas existentes. (Fig. 3) <sup>9,12,13</sup>





**Figura 3. Biossíntese dos constituintes da kava e estrutura química correspondente. a, Vias de síntese dos principais constituintes da kava, as kavalactonas e as flavokavainas, a partir de um precursor comum, o ácido cinâmico. As setas a azul representam os mecanismos de ciclização dos respetivos intermediários. PAL, fenilalanina amónia liase; C4H, trans-cinamato 4-hidroxilase; SAM, S-adenosil-L-metionina; SAH, S-adenosil-L-homocisteína; OMT, O-metiltransferase; SPS, styrylpyrone synthase; CHS, chalcone synthase. b, Estrutura química das kavalactonas. c, Estrutura química das flavokavainas. (Adaptado de <sup>12</sup>)**

### 4.3 Diversidade do uso de kava

O consumo de kava pode ser feito de diversas formas – bebida tradicional preparada com água, suplementos alimentares ou como medicamento fitoterápico, sendo estes últimos preparados por extração com solventes orgânicos. (Fig. 4) O consumo tradicional de kava encontra-se implementado nas ilhas do Pacífico Sul como sendo um produto sagrado, há vários séculos nestas culturas. Isto porque é uma bebida que é tradicionalmente servida em eventos significativos, como o acolhimento de convidados, celebrações de nascimentos, casamentos e funerais. Mas, hoje em dia o seu consumo vai além destas ocasiões, sendo usual os residentes destas ilhas beberem um copo antes das refeições. Esta planta tornou-se uma parte essencial destas ilhas, particularmente nas principais regiões produtoras de kava: Vanuatu, Fiji, Tonga e Samoa. <sup>14</sup>

A bebida tradicional é preparada a partir da raiz da planta, fresca ou seca, embora em algumas regiões sejam utilizados os caules ou as cascas. Estes extratos são preparados por maceração da raiz em água, no qual a raiz seca é moída até obter-se um pó com posterior mistura com água à temperatura ambiente. De seguida, esta mistura é filtrada com recurso a um pano, obtendo-se uma suspensão. (Fig. 4) Consoante a região em que for preparada, as doses estimadas variam entre 750 e 8000 mg de kavalactonas/dia. Segundo um relatório recente da

OMS, a bebida tradicional preparada nestas regiões tem um aceitável baixo risco para a saúde.

14,15

Além do seu uso tradicional, a kava tem sido também utilizada como medicamento fitoterápico para o tratamento de ansiedade e distúrbios do sono, sob a forma de comprimidos e cápsulas. (Fig. 4) Nos quais se recorre à extração com solventes orgânicos, etanol ou acetona, para extrair kavalactonas específicas. Estes extratos de kava, principalmente em suplementos alimentares, são comercializados há várias décadas nos EUA com a premissa de auxiliar no sono, stress e ansiedade. A indicação dada nos EUA para o seu consumo é de 1 a 3 cápsulas com uma dose diária de 60 a 250 mg de kavalactonas, por um período de um ou dois meses.

2,16

Por fim, outra finalidade do extrato de kava prende-se com o facto de poder ser consumido como “bebida social”. Isto porque a ideia de existir um bar onde os jovens se pudessem encontrar e relaxar sem beber álcool originou os bares de kava. Estes bares tiveram origem na Nova Caledónia, mas rapidamente este conceito chegou aos EUA e, há perspectivas para continuar a expandir-se.<sup>9</sup>



**Figura 4.** Diferentes apresentações da kava – rizoma, bebida tradicional, medicamentos fitoterápicos, rizoma em pó.<sup>17</sup>

## 4.4 Preparação e cultivo de kava

### 4.4.1 Variedades de kava

É importante realçar que nem todos os extratos de kava são iguais em termos de eficácia e segurança. Como tal, é fundamental caracterizar um extrato detalhadamente quanto ao seu método de preparação e composição química. A composição final do extrato bem como a sua qualidade variam consoante os tipos de cultivo, parte da planta utilizada (raízes, rizomas ou caule), idade da planta e solventes de extração.<sup>18</sup>

As preparações de kava, como já referido, diferem consoante a variedade da planta que é utilizada, o que pode afetar a potência farmacológica e, em alguns casos, potenciar a sua toxicidade. Tal pode dever-se a variações ao nível da potência, absorção e farmacocinética dos vários componentes, nomeadamente kavalactonas, alcalóides e flavokavainas.<sup>14,15</sup>

Com o objetivo de regular melhor a indústria, surgiu em Vanuatu o “Kava Act”. Este documento estipulou que apenas os extratos de variedades “noble” poderão ser utilizados na produção, dado o reconhecimento do prazer e ausência de danos quando consumido diariamente. Deste modo, é obrigatório cultivar a kava de forma orgânica, fazer a colheita após um mínimo de 3 anos, segregar as diferentes partes da planta e, referir a cidade origem da colheita para efeitos de rastreabilidade do produto.<sup>15,19</sup> Por outro lado, o comércio das variedades selvagens (“wichmannii” e “two-day”), conhecidas pelo seu efeito prolongado, de náuseas e ressaca, é considerado ilegal.<sup>20</sup> Atualmente, existem mais de 200 variedades de kava identificadas, das quais se destacam três, a variedade “Noble”, “Two-day” e a “Wichmannii” (Tabela I).

**Tabela I.** Principais variedades e composição de kava. (Adaptado de <sup>14,20-23</sup>)

|                                      | KAVALACTONAS |         |                 |                     |                  | FLAVOKAVAINAS<br>[FKA, FKB, FKC] |
|--------------------------------------|--------------|---------|-----------------|---------------------|------------------|----------------------------------|
|                                      | Yangonina    | Kavaina | Dihidro kavaina | Desmetoxy yangonina | Dihidrometistina |                                  |
| Variedade ‘noble’                    | ↑↑           | ↑↑      | -               | -                   | -                | ↓↓↓                              |
| Variedade ‘two-day’                  | ↑↑           | ↑↑      | ↑↑↑             | -                   | -                | ↑↑↑                              |
| Variedades selvagens<br>(wichmannii) | ↓↓           | ↓↓      | -               | ↑↑↑                 | ↑↑↑              | ↑↑                               |

A variedade “noble” apresenta uma maior composição em kavalactonas, nomeadamente yangonina e kavaina, e menor composição em flavokavainas. A variedade “two-day” é semelhante à variedade anterior, destacando-se por ter uma maior percentagem em dihidro kavaina. Esta última distingue-se da variedade “noble” pela composição elevada em flavokavainas. Por fim, as variedades selvagens apresentam uma composição inversa à da variedade noble, maior composição de flavokavainas em comparação com a de kavalactonas.

Nestas variedades selvagens destaca-se a composição elevada em desmetoxiangonina e dihidrometisticina.<sup>14,20-23</sup>

#### 4.4.2 Partes da planta

As preparações de kava podem utilizar diferentes partes da planta, nomeadamente as raízes, os rizomas e os caules. As folhas são caracterizadas por possuírem níveis elevados de alcalóides, não sendo normalmente utilizados na bebida tradicional devido à sua toxicidade. Os caules, por sua vez, contêm níveis elevados de kavalactonas, flavokavaínas e alcalóides. Inicialmente eram importados pela indústria farmacêutica devido ao seu baixo custo e utilizados em misturas de raízes e rizomas para a preparação da bebida. Porém, as folhas e as cascas do caule não são aconselhadas por terem um elevado teor em alcalóides, devido à sua potencial citotoxicidade. A parte mais utilizada para a preparação tradicional são as raízes e rizomas, sendo que é também a parte da planta mais exportada. Tem na sua composição níveis elevados de kavalactonas e flavokavaínas, mas baixos níveis de alcalóides, o que representa um baixo risco de toxicidade.<sup>14</sup>

#### 4.4.3 Tipos de preparação: solvente de extração

As apresentações de kava diferem nos solventes de extração utilizados na sua preparação, o que originará diferenças ao nível da composição e conseqüentemente nos efeitos no organismo. No caso das preparações tradicionais o solvente utilizado é a água e, nas preparações para medicamentos fitoterápicos e suplementos são utilizados solventes orgânicos como o etanol ou a acetona. Esta diferença na polaridade do solvente originará uma maior ou menor concentração de componentes. A introdução dos solventes orgânicos prende-se com o objetivo de aumentar a extração de kavalactonas, uma vez que estas são lipofílicas, no entanto, também vai extrair outros compostos com efeitos pouco desejáveis, como é o caso das flavokavaínas e alcalóides.<sup>9</sup> Em ensaios clínicos realizados a extratos aquosos, foi possível verificar que houve uma redução dos níveis de depressão e ansiedade, mas sem evidência de hepatotoxicidade. Por outro lado, no caso dos extratos orgânicos foram reportados efeitos adversos como sonolência, tremores, distúrbios gastrointestinais e dores de cabeça, mas, não se verificaram efeitos hepatotóxicos.<sup>15</sup>

#### 4.4.4 Padronização do extrato

A padronização dos extratos tem demonstrado ser crucial tendo em conta que as variedades de kava podem levar a diferentes perfis de segurança e farmacologia. Assim, recorre-se a métodos analíticos como os cromatográficos (i.e., HPTLC) para a sua caracterização, com base na ordem de eluição e consequente análise da percentagem do seu conteúdo.<sup>14</sup>

#### 4.4.5 Controlo de qualidade

Tendo em conta a existência de inúmeras variedades de kava, surgiu a necessidade de fazer um controlo mais rigoroso dos produtos exportados bem como daqueles que são consumidos nas próprias regiões. Com recurso a métodos desenvolvidos por Lebot foi possível verificar que as variedades de kava apresentavam quimiotipos distintos que são distinguidos pela razão entre flavokavainas/kavalactonas. Estes métodos de análise baseiam-se na utilização de HPTLC em extratos cetónicos de kava. Assim, as variedades de kava “noble”, “wichmannii” e “two-day” são geneticamente diferentes, tendo sido feita a caracterização do seu perfil.<sup>20,22</sup>

Para melhor distinguir os três grupos de variedade de kava é possível recorrer a dois parâmetros: a quantidade de kavalactonas totais e flavokavainas totais (FKs/KLs) e, o rácio entre a percentagem em kavaína e flavokavaina B (K/FKB). Deste modo, verifica-se que a variedade “noble” apresenta uma razão FKs/KLs baixa e uma razão K/FKB alta e, as variedades “wichmannii” e “two-day” apresentam o inverso.<sup>20,22</sup>

Como demonstrado em vários estudos, a acetona é o solvente que garante uma extração mais eficiente e, como tal, é utilizada na HPTLC. Porém, a composição do extrato cetónico não corresponderá à composição exata da bebida de kava que é preparada com recurso a água. Mas, o seu uso poderá ser interessante em procedimentos de controlo de qualidade rápidos.

<sup>21,22,24</sup>

### **5. Farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e excreção**

Desde a sua ingestão até à eliminação, as kavalactonas sofrem diversos processos metabólicos, resultando em diferentes metabolitos. Após sofrerem esta biotransformação, as kavalactonas e os seus metabolitos são eliminados na urina e nas fezes, maioritariamente, sob a forma de conjugados glucoronido e sulfatos. Quanto à metabolização dos restantes componentes da kava, nomeadamente alcalóides e flavokavainas, a informação é escassa, mas sabe-se que a CYP2D6 tem elevada afinidade com os alcalóides.<sup>15</sup>

### Absorção

As kavalactonas, sendo lipofílicas, apresentam uma baixa absorção ao longo do trato gastrointestinal, mas, uma absorção rápida no intestino. Quando as kavalactonas (dihidro kavaina, kavaina, desmetoxyangonina e yangonina) são administradas como resina, a absorção é maior quando comparada com a absorção isolada de cada uma das kavalactonas. Os níveis plasmáticos destas atingem o pico 2 horas após a ingestão, com um tempo de semivida de 9 horas. Se considerarmos um extrato aquoso de kava, ingerido por via oral, observamos que a maior fração de kava é excretada na urina sob a forma inalterada e as 6 kavalactonas principais estão presentes na urina.<sup>3,15</sup>

### Metabolismo

As principais vias metabólicas das kavalactonas, em humanos e ratos, são razoavelmente bem compreendidas, sendo as mais frequentes a redução da dupla ligação nos carbonos 3 e 4, a desmetilação do grupo 4-metoxi, a hidroxilação do carbono 12 no anel aromático, a redução da dupla ligação 7,8, a quebra do anel aromático e a desidratação. A hidroxilação e desmetilação, são conhecidos por serem função do citocromo P450, principalmente a CYP2D6. A Tabela 2 apresenta os metabolitos resultantes da biotransformação das kavalactonas, encontrados no plasma, na urina e nas fezes.<sup>2,3,15</sup>

**Tabela 2.** Metabolitos resultantes da biotransformação das kavalactonas. (Adaptado de <sup>2,3</sup>)

| Metabolitos resultantes da biotransformação das kavalactonas |  |
|--|--|
| Kavalactonas   | Metabolitos formados (mais abundantes)   |
| Kavaina  | p-hidroxikavaina<br>p-hidroxi-5,6-dihidro kavaina<br>p-hidroxi-7,8-dihidro kavaina (apenas na urina)<br>5,6-dihidro kavaina<br>6-fenil-5-hexen-2,4-diona<br>6-fenil-3-hexen-2-ona<br>kavaina na forma inalterada (fezes) |
| Metisticina  | 11,12-dihidroxikavaina-o-quinona   |
| 7,8-dihidrometisticina                                       | 11,12-dihidroxi-7,8-dihidro kavaina-o-quinona  |
| Yangonina e Desmetoxyangonina                                | 12-desmetil-1-yangonina<br>(sem produtos resultantes da abertura do anel)  |
| 7,8-dihidro kavaina  | 12-hidroxidihidro kavaina  |
| 7,8-dihidro yangonina  | 3 metabolitos na urina<br>(sem produtos resultantes a abertura do anel)  |

## Excreção

Em ensaios realizados em ratos, observou-se a existência de duas principais vias para a eliminação de Kava: cerca de 50-75% na urina, sob a forma de conjugados de glucoronido e sulfato; 15% excretada através da bÍlis. <sup>2,3,15</sup>

## **6. Efeitos na saúde humana**

Existem poucos trabalhos publicados que façam referência aos efeitos adversos decorrentes do consumo tradicional da bebida de kava nas ilhas do Pacífico Sul. No entanto, existem alguns relatos de sintomas gerais, como mal-estar, dores de cabeça, insónia, cansaço e letargia. <sup>25,26</sup>

As preparações da bebida de kava variam com a variedade da planta, o que pode afetar a potência farmacológica e, em alguns casos, a toxicidade. <sup>27</sup> Isto pode dever-se a diferenças na potência, taxa de absorção e farmacocinética das várias kavalactonas e outros componentes. <sup>28,29</sup>

Os efeitos biológicos do extrato de kava variam consoante a proporção dos seus componentes bem como do tipo de extração utilizada. Os componentes presentes no extrato e responsáveis pela sua atividade são, principalmente, as kavalactonas e as flavokavainas aos quais são atribuídos os seguintes efeitos: efeito ansiolítico<sup>30</sup>, anti-stress<sup>30</sup>, sedativo<sup>31</sup>, analgésico<sup>32</sup>, relaxante muscular<sup>33</sup>, antitrombótico<sup>34</sup>, neuroprotetor<sup>31</sup>, anestésico leve<sup>25</sup>, hipnótico<sup>35</sup> e anticonvulsante<sup>31</sup>, associados principalmente às kavalactonas. <sup>8,21,36</sup>

Numerosos estudos realizados *in vitro* e *in vivo* sugerem possíveis mecanismos que podem mediar as ações do extrato de Kava e kavalactonas específicas como o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, com conseqüente diminuição da libertação do neurotransmissor excitatório, ligação aumentada aos recetores GABA-A, inibição reversível da MAO-B e redução da recaptção neuronal de noradrenalina e dopamina. No esquema da Figura 5 encontram-se destacados os efeitos da kava ou kavalactonas nos principais neurotransmissores do cérebro e os seus potenciais alvos. <sup>36</sup>

De realçar que, contrariamente à ação das benzodiazepinas, a kava não se liga diretamente aos recetores do GABA, mas, parece ativar os efeitos "GABAérgicos" por modulação dos canais do GABA e ter uma maior ligação aos seus locais de ligação. Porém, não foi encontrada evidência de possíveis interações entre os locais de ligação do GABA nem das benzodiazepinas e a atividade farmacológica da kava, o que acaba por ser um ponto positivo. <sup>7,36</sup>



**Figura 5.** Imagem ilustrativa dos efeitos da kava ou kavalactonas nos principais sistemas neurotransmissores do cérebro e os seus potenciais alvos. (Adaptado de <sup>3</sup>)

Há evidência de que a kava tem propriedades anestésicas, ansiolíticas, anticonvulsivantes e como relaxante muscular. Segundo Sarris *et. al*, os estudos efetuados indicaram uma eficácia clínica equivalente entre a kava e os produtos farmacêuticos mais tradicionais para o tratamento da ansiedade, apoiando a ideia de que a kava não afeta a função cognitiva de forma negativa, uma vez que existe evidência de melhoria da atenção visual e das tarefas cognitivas.<sup>15,36</sup> Deste modo, a atuação da kavaina ao nível do recetor GABA-A é responsável pelos efeitos ansiolíticos e antidepressivo e, por meio da ativação da AChE, o sistema colinérgico também contribui para estes efeitos.<sup>3,7</sup>

As kavalactonas, principais componentes do extrato de kava vão produzir, individualmente ou em associação, efeitos diferentes no sistema nervoso central. De acordo com estudos realizados, a desmetoxiangonina e a metisticina inibem reversivelmente a MAO-B enquanto a kavaína reduz a quantidade de serotonina. Por sua vez, a kavaína e a dihidrometisticina potenciam os efeitos ansiolíticos da buspirona, agonista do recetor 5-HT1 da serotonina.<sup>3</sup> Os efeitos relaxantes leves da kava podem ser causados pela ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos, na medida em que baixas doses de kavaína vão diminuir a quantidade de dopamina, enquanto doses elevadas vão aumentá-la. (Fig. 5) Do mesmo modo, a yangonina reduz fortemente os níveis de dopamina enquanto a desmetoxiangonina vai diminuí-los. Esta sua ação pode contribuir para prevenção do abuso de doses elevadas de kava, isto porque, com a redução dos níveis de dopamina, a sua ingestão não será responsável por estados de euforia mesmo em doses elevadas. Além deste efeito, a yangonina parece ligar-se aos receptores CB<sub>1</sub> dos canabinóides.<sup>3,7</sup>



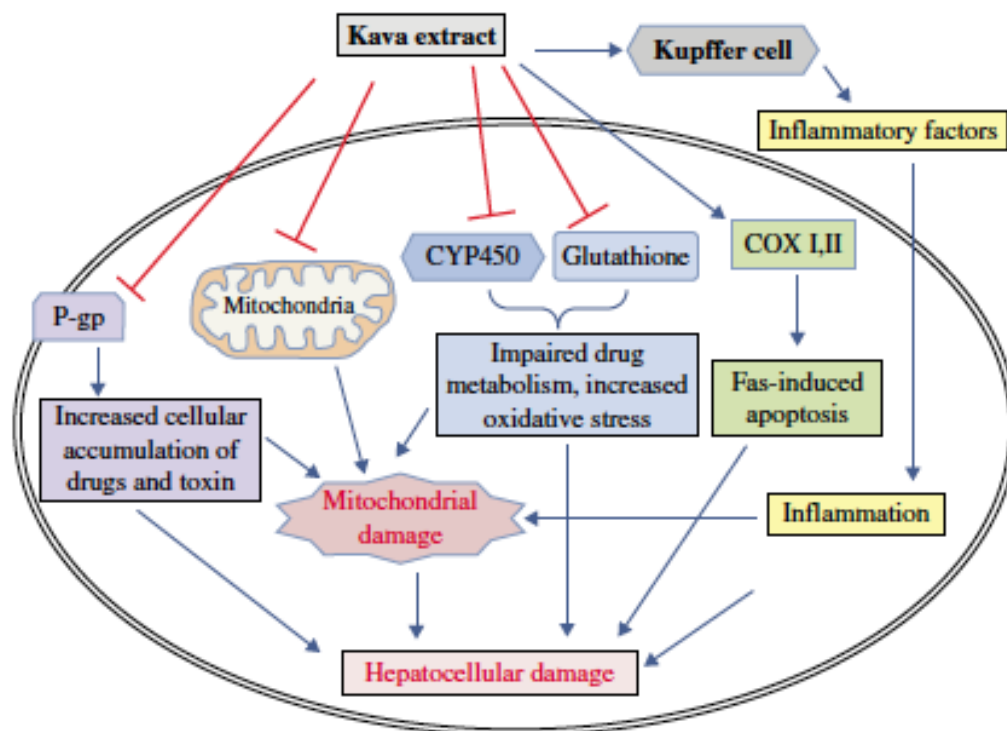
Por outro lado, há também uma ação inibitória das kavalactonas ao nível dos recetores glicinérgicos. Sendo a glicina um neurotransmissor inibitório do SNC, esta estimulação inibitória pode aumentar a libertação de glutamato e, deste modo, potenciar a neurotransmissão glutamatérgica através dos recetores NMDA. Esta ação reflete-se numa melhoria da qualidade do sono bem como na diminuição da fadiga.<sup>3</sup> A kavaína e a dihidrometisiticina ativam os recetores NMDA bem como os canais de cálcio dependentes de voltagem. A atividade antagonista destas ao nível dos canais de sódio e de cálcio é responsável pela atividade anticonvulsionante da kava.<sup>11</sup> Por fim, as kavalactonas potenciam a neuroprotecção ativando a via de sinalização do NF-Kb e a COX-2, sendo benéfico ao nível de doenças como o Parkinson, Alzheimer, Huntington bem como em patologias isquémicas.<sup>3</sup>

## 7. Toxicidade

O risco hepatotóxico da kava tornou-se um tópico central desde o início de 2000, devido ao relato de uma série de casos de hepatotoxicidade em países ocidentais, tendo sido proibida a sua utilização como medicamento ansiolítico na Alemanha, entre 2002 e 2014.<sup>4,16,37-47</sup> A retirada de kava dos mercados deu início a uma batalha judicial durante 12 anos, à qual o Tribunal Federal Alemão rejeitou qualquer associação entre os danos hepáticos e a kava.<sup>1,48</sup>

Uma série de causas foram sugeridas e discutidas, nas quais se incluíam o uso de cultivos de baixa qualidade, a adulteração, o processo de extração, o manuseamento e armazenamento impróprios, interações medicamento-planta, *overdose* de kava, entre outros. Contudo, nenhuma dessas propostas foi validada pois o(s) produto(s) associado(s) aos casos alegados nunca foram documentados com precisão. O potencial hepatotóxico da kava também foi proposto como um fenómeno idiossincrático.<sup>15,17</sup>

Os mecanismos que levam à indução de hepatotoxicidade pela kava não estão completamente esclarecidos, podendo passar pela indução de interações planta-medicamento, ao nível do metabolismo do citocromo P450, e pela formação de metabolitos ativos.<sup>2</sup> (Fig. 6)



**Figura 6.** Diferentes mecanismos celulares de indução de hepatotoxicidade pela kava. <sup>49</sup>

São diversos os eventos celulares responsáveis por causar hepatotoxicidade, nomeadamente, alterações no metabolismo dos fármacos e desintoxicação, indução de inflamação, inibição dos transportadores e danos nas mitocôndrias. Os estudos sugerem que a kava é capaz de induzir hepatotoxicidade por meio de diversos mecanismos, tais como: inibição da atividade enzimática do citocromo P450, importantes para o metabolismo do medicamento; diminuição da quantidade de glutathiona no fígado, relacionado com a desintoxicação de fármacos; inibição da atividade da enzima cicloxigenase. <sup>49</sup>

### 7.1 Indução de interações planta-medicamento

Uma vez que tanto os medicamentos como os medicamentos fitoterápicos requerem metabolização da CYP450, o seu uso concomitante pode aumentar o potencial destas interações planta-medicamento, causando efeitos adversos. O risco hepatotóxico da kava pensa-se que esteja associado a potenciais interações planta-medicamento. <sup>44,50</sup> O trabalho de Narayanapillai, S.C. *et. al* refere que a kava e os seus constituintes são capazes de modular as enzimas metabolizadoras de fármacos, particularmente as enzimas CYP, tornando as interações planta-medicamento num mecanismo plausível. Assim, não foi observado qualquer sinal de toxicidade hepática, em roedores, para dosagens de kava significativamente maiores do que a exposição humana. No entanto, um pré-tratamento de três dias com kava é capaz

de potencializar a hepatotoxicidade induzida pelo acetaminofeno, resultando num aumento da ALT e AST séricas e na gravidade das lesões hepáticas. As flavokavainas (A e B) demonstraram ter sinergismo hepatotóxico com o acetaminofeno.<sup>51</sup> Também as diferenças genéticas dos indivíduos ajudam a compreender a maior ou menor predisposição à hepatotoxicidade associada ao consumo de kava.<sup>2</sup>

De entre os vários efeitos que podem ocorrer por meio deste tipo de interação, destaca-se o efeito da inibição da CYP2E1 resultando em alterações no metabolismo de anestésicos e do paracetamol e, da inibição da CYP2C19 no metabolismo de IBPs, fenitoína, clopidogrel, varfarina, ácido valpróico, rosiglitazona, glibenclamida, glipizida, ARA's, AINE's e outros anti-inflamatórios.<sup>52</sup>

### 7.1.1 Polimorfismo genético da CYP450

Tendo em conta a baixa incidência de hepatotoxicidade induzida pela kava, os polimorfismos ao nível da CYP450 foram propostos como uma possível explicação para os casos de hepatotoxicidade que se verificaram ou, pelo menos, como um fator de risco acrescido.

As kavalactonas, quando usadas isoladamente variaram o nível de inibição das diversas isoformas do citocromo P450 (Tabela 3), nomeadamente as CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2, CYP4A9 e CYP4A11. Porém, permanece por esclarecer se é possível atingir concentrações clinicamente relevantes *in vivo*.<sup>36</sup>

**Tabela 3.** Percentagem de inibição das kavalactonas em função da isoforma CYP450. (Adaptado de <sup>11,36</sup>)

| Isoforma da CYP450 | Percentagem de inibição |
|--------------------|-------------------------|
| CYP2C9             | 92%                     |
| CYP3A4             | 78%                     |
| CYP1A2             | 52%                     |
| CYP2D6             | 73%                     |
| CYP4A9 / CYP4A11   | 65%                     |
| CYP2C19            | 86%                     |

A CYP2D6 destaca-se por ser a principal responsável pela hidroxilação do anel aromático e desmetilação das kavalactonas, podendo também estar envolvida no metabolismo e destoxificação dos alcalóides. Tem descritos 4 fenótipos humanos (ultrarrápido, eficiente, intermediário e lento), está ausente em 7% dos indivíduos caucasianos e em menos de 1% dos

indivíduos polinésios e, apenas 1% da população do Pacífico/Ásia são metabolizadores lentos quando comparados com 12% a 21% da população caucasiana. Estas diferenças contribuem para diferentes ritmos ao nível do metabolismo das kavalactonas bem como de alcalóides, sendo que estes últimos têm uma elevada afinidade para esta isoforma. Assim, os indivíduos que são metabolizadores lentos ou que têm menor percentagem de CYP2D6, vão ter uma maior acumulação de alcalóides e, conseqüentemente, poderá resultar em toxicidade. Este polimorfismo vai influenciar a suscetibilidade individual à hepatotoxicidade associada ao consumo de kava. <sup>11,36</sup>

Por outro lado, dentro das kavalactonas, a metisticina, a dihidrometisticina e a desmetoxyangonina demonstraram ser inibidores mais potentes das enzimas da CYP450. O facto de estas kavalactonas conseguirem inibir a CYP450 pode levar a que haja interações com fármacos que sejam metabolizados por esta, uma vez que é a principal responsável pela biotransformação dos xenobióticos no nosso organismo. <sup>11,15</sup>

Segundo estudos realizados em diferentes tipos de extrato, foi possível verificar que as diferentes proporções de kavalactonas existentes no extrato aquoso e orgânico estão relacionadas com os seus diferentes efeitos biológicos, isto é, diferentes quantidades de kavalactonas originam diferentes níveis de inibição das enzimas da CYP450. Deste modo, esta inibição revelou ser mais marcada nas preparações comerciais, com extratos orgânicos, quando comparadas com o extrato aquoso. <sup>11,15</sup>

### 7.1.2 Modulação de outras enzimas

Alguns estudos demonstram que as kavalactonas, nomeadamente a dihidrokavaina e a yangonina, são capazes de inibir a COX-1 e COX-2. Tendo em conta que os mediadores que derivam da COX-2 desempenham um papel protetor do fígado, a sua inibição pode contribuir para um maior risco de lesão hepática induzida. Deste modo, a kava pode exercer hepatotoxicidade mediada pela inibição destas enzimas. <sup>2,11</sup>

### 7.1.3 Idiossincrasia

A hepatotoxicidade induzida por medicamentos é a principal causa de insuficiência hepática aguda, sendo que a maioria dos efeitos adversos a nível hepático não é previsível. Estes efeitos adversos podem ser divididos em duas categorias: reações de hipersensibilidade e reações idiossincráticas metabólicas, sendo que a hepatotoxicidade induzida por kava enquadra-se

neste último. Isto porque a toxicidade direta dos extratos de kava é bastante pequena sob qualquer análise, mas, o potencial para induzir interações medicamentosas e/ou potenciar a toxicidade de outros compostos é grande.<sup>2</sup>

## 7.2 Formação de metabolitos reativos

Como consequência do metabolismo ao nível da CYP450, por parte de indutores enzimáticos, podem formar-se metabolitos reativos. Num estudo realizado por Johnson *et al.* com o objetivo de estudar o metabolismo dos extratos de kava no fígado, foi possível identificar 4 metabolitos, isto é, intermediários eletrofilicos, nomeadamente a kavaina 11,12-quinona, 7,8-dihidro kavaina-o-quinona, kavaina 11,12-hidroquinona e 7,8-dihidro kavaina 11-12-hidroquinona.<sup>53</sup> Estes metabolitos podem contribuir para a hepatotoxicidade de três formas distintas: ligação covalente ao ADN com formação de aductos, alquilação e ligação a enzimas hepáticas. O consumo crónico de álcool concomitante com a ingestão de kava parece acelerar a produção destes metabolitos reativos que, leva a um aumento do risco de desenvolver hepatotoxicidade.<sup>11</sup>

## 7.3 Depleção de glutathiona

Outro possível mecanismo de hepatotoxicidade está relacionado com a redução de glutathiona no fígado. As kavalactonas podem causar *stress* hepático se não forem mediadas pela glutathiona e, geralmente são metabolizadas no fígado pela lactona hidrolase. A glutathiona é capaz de proteger os consumidores da bebida tradicional de kava contra a hepatotoxicidade, quando preparada com solventes aquosos e não por solventes orgânicos. Isto porque a glutathiona liga-se irreversivelmente às kavalactonas, por meio da reação de Michael que resulta na abertura do anel da lactona, protegendo-as do metabolismo da CYP450 e reduzindo os efeitos secundários destes extratos.<sup>2,11</sup>

Nos extratos orgânicos há uma maior extração de flavokavainas, nomeadamente a flavokavaina B, pelo que aumenta o risco de hepatotoxicidade uma vez que a flavokavaina B “esgota” a glutathiona hepatocelular, o que contribui para a sensibilização do fígado à lesão induzida por hepatotoxinas devido ao seu papel importante na captação de espécies reativas de oxigénio (ROS). O dano hepático pode ser prevenido pela ingestão de excesso de glutathiona existente no extrato aquoso de kava, no qual a razão entre a GSH e as kavalactonas é de 1:1.<sup>11</sup>

Num trabalho realizado por Yang *et al.*, com hepatócitos de rato co-tratados com kava e acetaminofeno, demonstrou-se que esta co-administração determinou em 100% a perda na

vitalidade celular, enquanto o tratamento com as substâncias isoladas determinou em 50% a perda com acetaminofeno e em 30% com kava. A redução de GSH devido ao acetaminofeno foi, além disso, potencializada pela kava.<sup>54</sup>

#### **7.4 Adulterantes**

Variações de lote, adulterantes e a existência de contaminantes ao nível da qualidade do material utilizado para preparar os extratos de kava constitui uma das hipóteses mais recentes. Assim, a kava poderá ser contaminada por pesticidas, fertilizantes, bactérias, fungos, entre outros.<sup>11</sup>

As ilhas do Pacífico Sul caracterizam-se por ter um clima, quente e húmido, o que proporciona o desenvolvimento de esporos durante o armazenamento da kava. Exemplo disto são alguns contaminantes referidos como sendo hepatotoxinas, nomeadamente micotoxinas, dentro das quais se destacam as aflatoxinas e as ocratoxinas A.<sup>47</sup> Segundo Teschke e seus colaboradores, há um risco significativo de contaminação do material usado na preparação de kava por espécies de *Aspergillus*, durante o armazenamento da kava após a colheita. Esta espécie de fungo vai produzir as toxinas mencionadas anteriormente que são conhecidas por serem hepatotóxicas e carcinogénicas para o organismo humano.<sup>4,11,47,55</sup>

#### **7.5 Mutagenicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade**

Em ensaios de mutagenicidade, analisando diferentes frações de solvente em raízes, folhas e cascas de caule foi possível aferir que nenhuma das seis kavalactonas é mutagénica. Porém, de entre as diferentes frações de solvente, a fração n-butanol das folhas de kava apresentou mutagenicidade, que após purificação, deveu-se a dois componentes principais flavonóides, C-glicosídeos.<sup>2,6,11</sup> O extrato de kava foi negativo no ensaio com *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, também no teste de micronúcleo *in vivo* e no ensaio em células L5178Y de linfoma de ratinhos.<sup>56,57</sup> Também a desmetoxyangonina foi negativa no ensaio de Ames.<sup>58</sup> Na literatura existente, não há estudos que comprovem a carcinogenicidade da kava uma vez que se verifica que o seu uso não causou danos às populações aborígenes que utilizam esta planta há várias gerações. Sendo que o mesmo se verifica em relação à teratogenicidade.<sup>6</sup>

## 7.6 Componentes

Na composição desta planta destacam-se três grupos de componentes - kavalactonas, alcalóides, flavokavainas - que, em função de diferentes condições, poderão causar toxicidade no organismo humano.

### 7.6.1 Kavalactonas

Os efeitos citotóxicos de cada kavalactonas foram analisados individualmente com base em testes *in vitro*, em células HepG2. Observou-se que a kavaina tem uma toxicidade muito baixa enquanto a yangonina apresenta toxicidade acentuada, sendo que, estes testes não são muito consistentes. Por outro lado, nos testes *in vivo* em ratos aos quais se administrou extratos etanólicos ou cetónicos, não demonstrou existir evidência de hepatotoxicidade mesmo em doses elevadas. Mas, num estudo semelhante com extratos etanólicos, verificou-se que os ratos apresentavam níveis de GGT elevados bem como hipertrofia do fígado, mas sem evidência a nível histológico.<sup>15</sup>

### 7.6.2 Alcalóides

Dentro dos alcalóides, a pipermetisticina é considerada mais tóxica do que a kavalactonas, isto porque demonstrou ter toxicidade superior à dihidrometisticina e desmetoxiangonina.

Apesar de apresentar uma toxicidade superior e não produzir alterações ao nível das enzimas hepáticas nem hepatotoxicidade, demonstrou aumentar os marcadores de stress oxidativo.<sup>15</sup>

### 7.6.3 Flavokavainas

As flavokavainas existentes na kava demonstram ter propriedades citoprotetoras e potencial contra várias doenças. É possível encontrar três flavokavainas, a flavokavaina A, B e C. A flavokavaina A caracteriza-se por possuir atividade anti-inflamatória, induzir a apoptose em células tumorais e ter propriedades positivas a nível oncológico. Por outro lado, a flavokavaina B apresenta efeitos apoptóticos e citotóxicos contra diferentes células, sendo que é considerada potencialmente hepatotóxica. Por fim, flavokavaina C é a menos estudada, mas, parece ter atividade anti-inflamatória.<sup>22</sup>

A FKB foi analisada em células HepG3, nas quais verificou-se que induzem a apoptose hepatocelular. Esta apoptose hepatocelular é explicada por indução do stress oxidativo, depleção de glutatona e alteração do equilíbrio IKK/NF-kB e MAPK. Mas, nestes estudos, foi

possível verificar que a adição de GSH exógena foi capaz de normalizar as vias de sinalização do NF-kB e MAPK e prevenir a toxicidade induzida previamente pela flavokavaina B.<sup>15</sup>

Análises feitas em extratos aquosos não apresentaram efeitos adversos, contrariamente ao que se verifica com os extratos orgânicos. Então, é possível correlacionar a ausência ou diminuição de efeitos adversos com a insolubilidade das flavokavainas na água, uma vez que a sua presença é menor em extratos aquosos. Em suma, em vários estudos, concluiu-se que a flavokavaina B é a maior hepatotoxina presente nos extratos orgânicos de kava.<sup>21,55</sup>

## **7.7 Efeitos toxicológicos no organismo humano**

### **7.7.1 Efeitos a nível hepático**

Embora a hepatotoxicidade tenha sido muito associada ao consumo de kava, ainda não existem estudos epidemiológicos que sustentem esta correlação. Na Europa foram reportados mais de 30 casos de lesão hepática, possivelmente associados à ingestão de kava, os quais incluíam hepatite, cirrose, falência hepática e até morte. Porém, permanece por esclarecer as doses utilizadas e o período de tempo durante o qual ocorreu a possível exposição. Este foi um dos principais motivos que levou à retirada da kava do mercado europeu. Relativamente às enzimas hepáticas, 85% apresentou um aumento das GGT, possivelmente relacionado com a indução das enzimas da CYP450. Cerca de 19% e 26% dos indivíduos apresentaram, respetivamente, um aumento mínimo na ALT e AST. Porém, todos os indivíduos tinham os níveis de ALP e bilirrubina normais. Apesar de se verificarem alterações ao nível das enzimas hepáticas, não significa que esteja diretamente relacionada com lesão hepática sendo que podem existir outras causas para estes valores.<sup>1,2,15,21</sup>

### **7.7.2 Efeitos dermatológicos**

Um dos principais efeitos adversos característicos do consumo elevado de kava, descrito na literatura, é a dermatopatia (Fig. 7), também conhecida por ictiose. Nesta estão incluídas erupções cutâneas (*rash* cutâneo) e dermatites, caracterizando-se por pele seca, escamosa e amarela nas palmas da mão, sola dos pés e nas costas. Normalmente, esta manifestação é acompanhada de hiperpigmentação que, em estudos *in vitro*, se comprovou estar associada às kavalactonas yangonina e 7,8-epoxiyangonina. Apesar de ser uma manifestação do consumo elevado e sustentado de kava, cerca de mais de 435 g de pó por semana, esta situação é reversível dentro de 2 a 3 semanas após parar o consumo.<sup>2,59</sup>





**Figura 7.** Exemplos ilustrativos dos efeitos dermatológicos causados pela dermatopatia por kava. <sup>59</sup>

Segundo Lebot *et. al*, esta dermatopatia resulta da citotoxicidade induzida pela flavokavaina B que é mediada por *stress* oxidativo e pela depleção da GSH.<sup>20,59</sup> A metabolização da kava, pela CYP1A2, resulta na formação de compostos tóxicos, as quinonas, cuja destoxificação é mediada pela GSH. Estes compostos parecem inibir de forma não específica a iNOS, resultando na hiperproliferação e inibição da migração dos queratinócitos que, por sua vez, leva ao desenvolvimento da ictiose. A síntese de NO realiza-se a partir da l-arginina, por ação da NOS, sendo possível encontrá-lo no nosso organismo sob três formas, epitelial (eNO), neuronal (nNO) e indutível (iNO). Nos tecidos, o NO encontra-se armazenado sob a forma de GSNO cuja metabolização pela GGT parece estar aumentada aquando da inibição da iNOS pelas quinonas. Isto leva ao aumento da atividade da GGT dos queratinócitos, o que justifica o nível sanguíneo elevado de GGT que se verifica em consumidores frequentes de kava.<sup>15,20,59</sup>

## 8. Aplicação terapêutica

A kava, como medicamento fitoterápico, tem uma apresentação disponível no Brasil sob a forma de cápsula dura, o “Kava Kava Herbarium”. Esta preparação contém 75 mg do extrato seco do rizoma de *Piper methysticum* e tem indicação para o “tratamento sintomático de estadios leves a moderados de ansiedade e insónia de curto prazo”. Existem também, no mercado brasileiro, outros medicamentos fitoterápicos tais como o Ansiopax<sup>®</sup>, Laitan<sup>®</sup> e Kavasedon<sup>®</sup>, tendo por base extratos de *Piper methysticum* com quantidades a variar entre 50 e 70 mg de kavalactonas.<sup>7,60</sup> De realçar que o Laitan<sup>®</sup> apresenta na composição das suas cápsulas 100 mg de extrato seco de WSI490, extrato de kava com acetona como solvente, sendo este o medicamento fitoterápico que se encontrava autorizado na Europa.<sup>7,21</sup> Na homeopatia, a kava é utilizada nos estados de excitação, exaustão, gastrite bem como ansiolítico.<sup>6</sup> Há uma proposta de indicação terapêutica dos extratos de kava para Transtorno

de Ansiedade Generalizada (TAG), baseada nos efeitos de relaxamento provenientes da bebida tradicional. Porém, no caso particular de TAG não há evidência científica que suporte esta afirmação, pois para tal seriam necessários ensaios clínicos com duração mínima de 6 meses e isso não se verifica com os estudos existentes.<sup>21,55,61,62</sup>

O tabagismo é o principal fator de risco para o cancro do pulmão, impulsionado pela natureza viciante da nicotina e da carcinogenicidade indiscutível do 4- (metilnitrosamino) -1- (3-piridil) -1-butanona (NNK), bem como de outros compostos. Assim, Wang *et al* sugerem que o uso de kava, isto é, a quimioprevenção, pode reduzir o cancro do pulmão impedindo ou atrasando a carcinogénese bem como a cessação tabágica. A dihidrometisticina foi identificada como sendo o componente ativo responsável pela sua eficácia. Os resultados deste estudo sustentam a segurança e tolerabilidade a curto prazo de kava, bem como do uso da dihidrometisticina como marcador da exposição à kava, isto porque apresenta uma excelente eficácia e não tem impacto na função hepática.<sup>63</sup>

Além do cancro do pulmão, também demonstrou ter efeitos preventivos no carcinoma de células uroteliais, cancro da próstata e cancro do cólon, por inibição da proliferação celular, indução de apoptose e regulação positiva de genes supressores tumorais. Dos vários componentes, destacam-se as kavalactonas e as flavokavainas A e B com potenciais ações preventivas a nível oncológico.<sup>14</sup> As flavokavainas A e B destacam-se pelas suas propriedades anti-tumorais e, dentro das kavalactonas, destaca-se a dihidrometisticina por ser capaz de induzir a apoptose em células do osteossarcoma.<sup>14,21</sup>

## 9. Conclusão

Atualmente, os produtos à base de kava encontram-se largamente disponíveis em lojas físicas e *online*, distribuídos por vários países a nível mundial. A cultura associada à presença de kava em cerimónias importantes está em constante crescimento pela população mais jovem, os quais demonstram muito interesse nos efeitos espirituais e psicológicos associados ao seu consumo. Ao longo dos últimos anos tem sido verificado um aumento no número de “bares de kava”, sendo que estes bares específicos promovem a kava como alternativa natural ao álcool.<sup>64</sup>

Do ponto de vista clínico, a kava permanece como uma alternativa aceitavelmente segura para o tratamento de ansiedade, regulação do sono e outros transtornos. Sendo que os seus efeitos terapêuticos são comparáveis aos medicamentos tradicionais, como as benzodiazepinas, mas menos seguros. Contudo, são necessários estudos aprofundados para que haja uma melhor compreensão dos mecanismos farmacológicos, principalmente das kavalactonas, de modo a

serem desenvolvidos medicamentos fitoterápicos mais efetivos e seguros para os transtornos de ansiedade. A predisposição genética individual para a sensibilidade às kavalactonas é um fator determinante, mas, continua em falta ao seu desenvolvimento em estudos clínicos e pré-clínicos, sendo este um passo importante para que a indicação deste tipo de medicamentos seja mais direcionada. Exemplo disto são os polimorfismos verificados ao nível dos transportadores do GABA que modificam as respostas ansiolíticas à kava.

Tendo em conta o aumento de consumo, torna-se relevante uma melhor compreensão das consequências neurofarmacológicas que podem advir da mistura de kava com outras substâncias que atuem ao nível do SNC, nomeadamente, barbitúricos, cocaína e agentes alucinogénicos, bem como outras terapêuticas que possam ser associadas. Além de que tanto o consumo prolongado como o consumo mais moderado estão associados a casos de neurotoxicidade, hipertensão pulmonar, alterações dermatológicas e demais efeitos que possam advir da toxicidade, aguda ou crónica, exercida pela kava no organismo humano.<sup>15,36</sup> Apesar do risco de hepatotoxicidade ser designado pela OMS como um “aceitável baixo risco para a saúde”, são necessários estudos adicionais que permitam definir parâmetros, garantindo um consumo mais seguro.<sup>2,15</sup>

O facto de a regulamentação associada aos suplementos fitoterápicos ter um controlo menos rigoroso do que a dos medicamentos, tanto ao nível da qualidade da matéria-prima como do produto final, leva a que estes estejam mais suscetíveis à ocorrência de adulterações e presença de impurezas. Assim, a segurança da planta está comprometida pelo que se deve apostar num maior controlo de qualidade.<sup>65</sup>

## 10. Referências Bibliográficas

1. Aporosa SA. De-mythologizing and re-branding of kava as the new 'world drug' of choice. *Drug Sci Policy Law*. 2019;5:205032451987613. doi:10.1177/2050324519876131
2. Choi YH. Toxicity of Kava Kava, HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;176(3):139-148. doi:10.1080/10590500801907407.Toxicity
3. Volgin A, Yang L, Amstislavskaya T, et al. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Kava. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(23). doi:10.1021/acchemneuro.9b00587
4. Teschke R, Sarris J, Lebot V. Kava hepatotoxicity solution: A six-point plan for new kava standardization. *Phytotherapy*. 2011;18(2-3):96-103. doi:10.1016/j.phymed.2010.10.002
5. Joseph E. Pizzorno Michael T. Murray. *Textbook of Natural Medicine 5Th Edition*. Vol 1.; (2021).
6. Barbosa DR, Lenardon L, Partata AK. K A V A - K A V A ( Piper methysticum ): U M A R E V I S Ã O G E R A L. Published (2002).
7. Angela A. Aspectos químicos, farmacológicos e biotecnológicos da Piper methysticum G. Forst. *N Engl J Med*. 2018;372(2):2499-2508. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7556065><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC394507><http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.005><https://doi.org/10.1007/s00401-018-1825-z><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931>
8. F K Ge. *Kava. From Ethnology to Pharmacology.*; (2004).
9. Bian T, Corral P, Wang Y, et al. Kava as a clinical nutrient: Promises and challenges. *Nutrients*. 2020;12(10):1-35. doi:10.3390/nu12103044
10. Justo SC, Silva CM, Silva CM. Piper Methysticum G. Forster (Kava-Kava): Uma Abordagem Geral. *Rev Eletrônica Farmácia*. 2008;5(1):73-82. doi:10.5216/ref.v5i1.4617
11. Pantano F, Tittarelli R, Mannocchi G, et al. Molecular Sciences Hepatotoxicity Induced by "the 3Ks": Kava, Kratom and Khat. doi:10.3390/ijms17040580
12. Pluskal T, Torrens-Spence MP, Fallon TR, De Abreu A, Shi CH, Weng JK. The biosynthetic origin of psychoactive kavalactones in kava. *Nat Plants*. 2019;5(8):867-878. doi:10.1038/s41477-019-0474-0
13. Cheynier V. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications. *Flavonoids Chem Biochem Appl*. Published January 1, 2005:263-318. doi:10.1201/9781420039443
14. Bian T, Corral P, Wang Y, et al. Kava as a clinical nutrient: Promises and challenges.

- Nutrients*. 2020;12(10):1-35. doi:10.3390/nu12103044
15. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. *Kava: A Review of the Safety of Traditional and Recreational Beverage Consumption.*; 2016. <https://www.google.com/%0Apapers3://publication/doi/10.1111/j.1478-3231.2010.02308.x/pdf>
  16. Teschke R, Genthner A, Wolff A. Kava hepatotoxicity: Comparison of aqueous, ethanolic, acetonic kava extracts and kava–herbs mixtures. *J Ethnopharmacol*. 2009;123(3):378-384. doi:10.1016/j.jep.2009.03.038
  17. Bian T, Corral P, Wang Y, et al. Kava as a clinical nutrient: Promises and challenges. *Nutrients*. 2020;12(10):1-35. doi:10.3390/nu12103044
  18. Item A, Fao J, Food WHO, et al. PROPOSED DRAFT REGIONAL STANDARD FOR KAVA PRODUCT THAT CAN BE USED AS A. 2021;(July 2019):1-8.
  19. Republic of Vanuatu. Kava Act, No.7 of 2002. Published 2002:2-11.
  20. Lebot V, Michalet S, Legendre L. Kavalactones and Flavokavins Profiles Contribute to Quality Assessment of Kava (*Piper methysticum* G. Forst.), the Traditional Beverage of the Pacific. *Beverages*. 2019;5(2):34. doi:10.3390/beverages5020034
  21. Thomsen M, Schmidt M. Health policy versus kava (*Piper methysticum*): Anxiolytic efficacy may be instrumental in restoring the reputation of a major South Pacific crop. *J Ethnopharmacol*. 2021;268. doi:10.1016/j.jep.2020.113582
  22. Lebot V, Kaoh J, Legendre L. High-Throughput Analysis of Flavokawains in Kava (*Piper methysticum* Forst. f.) Roots, Chips and Powders and Correlations with Their Acetonic Extracts Absorbance. *Food Anal Methods*. 2020;13(8):1583-1593. doi:10.1007/s12161-020-01781-9
  23. Bian T, Corral P, Wang Y, et al. Kava as a clinical nutrient: Promises and challenges. *Nutrients*. 2020;12(10):1-35. doi:10.3390/nu12103044
  24. American Botanical Council. Quality Standard for Kava Raw Material. Published 2012. Accessed September 16, 2021. [www.herbalgram.org](http://www.herbalgram.org)
  25. Singh YN. Kava: an overview. *J Ethnopharmacol*. 1992;37(1):13-45. doi:10.1016/0378-8741(92)90003-A
  26. Kava R. The adverse effects of kava - PubMed. Accessed September 20, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12017812/>

27. Lebot V, Merlin MD, Lindstrom L. Kava--the Pacific elixir : the definitive guide to its ethnobotany, history, and chemistry. Published 1997:255.
28. A R, LY Z, I R. Toxicokinetics of kava. *Adv Pharmacol Sci.* 2011;2011. doi:10.1155/2011/326724
29. LR O, MP G, C S. Constituents in kava extracts potentially involved in hepatotoxicity: a review. *Chem Res Toxicol.* 2011;24(7):992-1002. doi:10.1021/TX100412M
30. E Kinzler I, J Krömer EL. Effect of a special kava extract in patients with anxiety-, tension-, and excitation states of non-psychotic genesis. Double blind study with placebos over 4 weeks. Accessed September 20, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1930344/>
31. Gleitz J, Tosch C, Beile A, Peters T. The Protective Action of Tetrodotoxin and ( $\pm$ )-Kavain on Anaerobic Glycolysis, ATP Content and Intracellular Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> of Anoxic Brain Vesicles. *Neuropharmacology.* 1996;35(12):1743-1752. doi:10.1016/S0028-3908(96)00106-2
32. DD J, PH D. The antinociceptive actions of kava components in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1990;17(7):495-507. doi:10.1111/j.1440-1681.1990.tb01349.x
33. YN S. Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility. *J Ethnopharmacol.* 1983;7(3):267-276. doi:10.1016/0378-8741(83)90002-8
34. J G, A B, P W, A A, T P. Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from Piper methysticum on human platelets. *Planta Med.* 1997;63(1):27-30. doi:10.1055/S-2006-957597
35. D W. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol.* 2001;16(4):353-356. doi:10.1002/HUP.299
36. Sarris J, Laporte E, Schweitzer I. Kava: A comprehensive review of efficacy, safety, and psychopharmacology. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45(1):27-35. doi:10.3109/00048674.2010.522554
37. Teschke R, Qiu SX, Lebot V. Herbal hepatotoxicity by kava: Update on pipermethystine, flavokavain B, and mould hepatotoxins as primarily assumed culprits. *Dig Liver Dis.* 2011;43:676-681. doi:10.1016/j.dld.2011.01.018
38. R T, A S, KH H. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(12):1182-1193. doi:10.1097/MEG.0B013E3283036768

39. Anke J RI. Kava Hepatotoxicity: Are we any closer to the truth? *Planta Med* 2004 Mar; 70(3):193-6. doi:10.1055/s-2004-815533
40. Medicamento M da S-IN da F e do. Deliberação n.º 275/2003. Published 2021:94-95.
41. Ministério da Saúde - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Deliberação n.º 215/2002. Published (2021).
42. Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products. Published (2007).
43. Teschke R, Sarris J, Glass X, Schulze J. Kava, the anxiolytic herb: back to basics to prevent liver injury? Keywords drug induced liver injury, hepatotoxicity, herbal hepatotoxicity, herbs induced liver injury, kava, kava hepatotoxicity. Published (2011). doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03775.x
44. Peterson LA, Balbo S, Fujioka N, et al. Applying tobacco, environmental and dietary-related biomarkers to understand cancer etiology and evaluate prevention strategies HHS Public Access. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(10):1904-1919. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-1356
45. RF M, J M. Kava: herbal panacea or liver poison? *Med J Aust*. 2003;178(9):451-453. doi:10.5694/j.1326-5377.2003.TB05289.X
46. R T, J S, V L. Contaminant hepatotoxins as culprits for kava hepatotoxicity--fact or fiction? *Phytother Res*. 2013;27(3):472-474. doi:10.1002/PTR.4729
47. R T, SX Q, TD X, V L. Kava and kava hepatotoxicity: requirements for novel experimental, ethnobotanical and clinical studies based on a review of the evidence. *Phytother Res*. 2011;25(9):1263-1274. doi:10.1002/PTR.3464
48. K K, M S, A N. German Kava Ban Lifted by Court: The Alleged Hepatotoxicity of Kava (*Piper methysticum*) as a Case of Ill-Defined Herbal Drug Identity, Lacking Quality Control, and Misguided Regulatory Politics. *Planta Med*. 2015;81(18):1647-1653. doi:10.1055/S-0035-1558295
49. Ramzan I. Phytotherapies: Efficacy, Safety, and Regulation. 2015;(April). doi:10.1002/9781119006039.ch13
50. F S, HM B, K S, et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *J Hepatol*. 2003;39(1):62-67. doi:10.1016/S0168-8278(03)00175-2
51. Narayanapillai SC, Leitzman P, Gerard O'sullivan M, Xing C. Flavokawains A and B in Kava, Not Dihydromethysticin, Potentiate Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in

- C57BL/6 Mice. Published (2014). doi:10.1021/tx5003194
52. 2019 Annual Meeting American College of Clinical Pharmacology®. *Clin Pharmacol drug Dev.* 2019;8:60-61. doi:10.1002/CPDD.724
  53. BM J, SX Q, S Z, et al. Identification of novel electrophilic metabolites of piper methysticum Forst (Kava). *Chem Res Toxicol.* 2003;16(6):733-740. doi:10.1021/TX020113R
  54. X Y, WF S. Kava extract, an herbal alternative for anxiety relief, potentiates acetaminophen-induced cytotoxicity in rat hepatic cells. *Phytomedicine.* 2011;18(7):592-600. doi:10.1016/j.phymed.2011.02.006
  55. Sarris J, Teschke R, Stough C, Scholey A, Schweitzer I. Re-introduction of kava (Piper methysticum) to the EU: Is there a way forward? *Planta Med.* 2011;77(2):107-110. doi:10.1055/s-0030-1250290
  56. Ibrahim R. *The Toxicologic Pathology Aspects of Selected Natural Herbal Products and Related Compounds* 2 3 4. <https://ods.od.nih.gov/>
  57. P W, JJ C, RH S, et al. Evaluation of commercial kava extracts and kavalactone standards for mutagenicity and toxicity using the mammalian cell gene mutation assay in L5178Y mouse lymphoma cells. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(1):168-174. doi:10.1016/j.fct.2007.07.013
  58. SY H, MH L, LC L, CJ C. Toxicologic studies of dihydro-5,6-dehydrokawain and 5,6-dehydrokawain. *Planta Med.* 1994;60(1):88-90. doi:10.1055/S-2006-959417
  59. Barguil Y, Choblet E, Warter S, Nour M. Kava ichthyosis: A nitric oxide synthase inhibition? *Ann Toxicol Anal.* 2013;25(4):165-168. doi:10.1051/ata/2014001
  60. Fitoterápico M, Que P, Medicamento E. Kava kava herbarium.
  61. Kuchta K, Hladikova M, Thomsen M, Nahrstedt A, Schmidt M. Kava (Piper methysticum) Extract for the Treatment of Nervous Anxiety, Tension and Restlessness. *Drug Res (Stuttg).* 2021;71(2):83-93. doi:10.1055/a-1268-7135
  62. EMA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR GENERALISED ANXIETY DISORDER GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION FOR THE TREATMENT OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR GE. Published (2003). Accessed September 16, 2021. <http://www.emea.eu.int/chmp/EWP/4284/02>



63. Wang Y, Narayanapillai SC, Tessier KM, et al. The Impact of One-week Dietary Supplementation with Kava on Biomarkers of Tobacco Use and Nitrosamine-based Carcinogenesis Risk among Active Smokers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13(5):483-492. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-19-0501
64. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med*. 2002;136(1):42-53. doi:10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00010
65. Teschke R, Wolff A. Regulatory causality evaluation methods applied in kava hepatotoxicity: Are they appropriate? *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;59(1):1-7. doi:10.1016/j.yrtp.2010.09.006