



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Cardoso Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos Vegetais na Regulação do Apetite” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Cláudia Gama e Professor Doutor Carlos Cavaleiro, 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

Beatriz Cardoso Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos Vegetais na Regulação do Apetite” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Dra. Cláudia Gama e Professor Doutor Carlos Cavaleiro, 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, Beatriz Cardoso Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015240540, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos Vegetais na Regulação do Apetite” 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, 6 de setembro de 2021.

Beatriz Cardoso Marques

(Beatriz Cardoso Marques)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Cavaleiro, por toda a amabilidade e disponibilidade demonstradas no decurso da realização da monografia. Um enorme obrigada.

Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda a equipa da Farmácia São José, por me terem proporcionado um estágio tão enriquecedor. Obrigada por me terem demonstrado e ensinado o valor do farmacêutico comunitário.

À Dra. Cláudia Gama e à equipa do Controlo de Qualidade da Bluepharma®, pela confiança depositada durante o estágio. Agradeço o quanto me fizeram crescer, tanto a nível profissional, como a nível pessoal.

Aos meus amigos, obrigada por terem feito parte deste percurso. Sem vocês não teria sido a mesma coisa.

À minha família, por toda a paciência e sacrifício ao longo destes anos. Nada teria sido possível sem o vosso apoio. Agradeço-vos do fundo do meu coração.

A todos, o meu mais sincero obrigada!

Índice

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	6
APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA	6
ANÁLISE SWOT	7
1. Pontos Fortes.....	7
1.1. Localização, horário de funcionamento e equipa	7
1.2. Término das obras internas	7
1.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	7
2. Pontos Fracos	8
2.1. Nomes comerciais dos Medicamentos.....	8
2.2. Homeopatia, Medicamentos de Uso Veterinário e Dispositivos médicos	8
3. Oportunidades.....	8
3.1. Novo módulo de atendimento do Sifarma®	8
3.2. Dermocosmética	9
3.3. Formações externas.....	9
4. Ameaças	10
4.1. Sazonalidade.....	10
4.2. Barreiras à comunicação	10
CASOS CLÍNICOS	11
Caso 1 – Obstipação.....	11
Caso 2 – Dermatite seborreica.....	12
Caso 3 – Contraceção oral de emergência.....	13
Considerações Finais	14

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

LISTA DE ABREVIATURAS	16
INTRODUÇÃO	17
VALIDAÇÃO DE LIMPEZA	18
ANÁLISE SWOT	19
1. Pontos Fortes.....	19
1.1. Formação de Acolhimento	19
1.2. Conhecimentos de HPLC	19
1.3. Equipa	20
2. Pontos Fracos	20
2.1. Ausência de contacto com outros departamentos.....	20
2.2. Tempo de estágio	20
3. Oportunidades.....	21
3.1. Acesso à produção	21
3.2. Filosofia <i>KAIZEN</i>	21
4. Ameaças	22
4.1. Equipa com formação diversificada.....	22

4.2. Pouco conhecimento da área.....	22
Considerações Finais	23

Monografia "Fármacos Vegetais na Regulação do Apetite"

LISTA DE ABREVIATURAS	25
RESUMO	26
ABSTRACT	27
INTRODUÇÃO	28
1. Apetite: fatores desreguladores e consequências da desregulação	29
1.1. Apetite e homeostase energética.....	29
1.2. Fatores desreguladores do apetite	" 30
1.2.1. Atividade física.....	" 30
1.2.2. Covid-19.....	" 30
1.2.3. Idade	" 31
1.2.4. Microbiota intestinal	" 31
1.2.5. Ritmo circadiano.....	" 32
1.2.6. Stresse.....	" 32
1.3. Consequências da desregulação do apetite	" 32
2. Mecanismos de regulação do apetite.....	" 34
3. Fármacos na regulação do apetite.....	" 37
3.1. Fármacos vegetais supressores do apetite.....	38
3.1.1. <i>Garcinia cambogia</i>	38
3.1.2. <i>Vitis vinifera</i>	39
3.1.3. <i>Phaseolus vulgaris</i>	" (\$
3.1.4. <i>Caralluma fimbriata</i>	41
3.2. Fármacos vegetais estimulantes do apetite.....	42
3.2.1. <i>Gentiana olivieri</i>	42
3.2.2. <i>Myristica fragrans</i>	43
3.2.3. Rikkunshito	" 43
3.2.4. <i>Coriandrum sativum</i>	" 44
4. Substâncias e preparações vegetais validadas pela Agência Europeia do Medicamento como ingredientes ativos de medicamentos à base de plantas com indicação para a perda temporária do apetite.....	46
CONCLUSÃO	48
BIBLIOGRAFIA	49

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São José

Lista de Abreviaturas

COE: Contraceção Oral de Emergência

COVID-19: Doença por Coronavírus 2019

DS: Dermatite Seborreica

FC: Farmácia Comunitária

FSJ: Farmácia São José

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SWOT: *Strenghts, Weakness, Opportunities, Threat* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

Introdução

A etapa final da formação de um aluno de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com o estágio na Farmácia Comunitária (FC). Sendo uma das principais áreas de atuação do farmacêutico, este estágio tem como objetivo proporcionar o primeiro contacto com a atividade neste ramo e preparar o aluno para o mundo profissional que se aproxima. Deste modo, é dada a oportunidade de consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do curso, assim como de adquirir e sistematizar competências inerentes ao farmacêutico, antes de entrar no mercado de trabalho.

Devido à proximidade das farmácias comunitárias com a população, o farmacêutico é usualmente o primeiro e mais comum ponto de contato do utente com o sistema de saúde. Por ser a primeira linha nos cuidados sanitários, para além de “especialista do medicamento”, o farmacêutico comunitário é visto como um “agente de saúde pública”. A farmácia desempenha, então, um papel ativo e próximo do utente, tendo o farmacêutico uma posição privilegiada na comunicação direta com a população.

As funções do farmacêutico comunitário não se restringem à cedência de medicação, mas passam também pelo correto aconselhamento e indicação farmacêutica, a promoção da literacia em saúde, o acompanhamento farmacoterapêutico, a sensibilização para o uso racional do medicamento, entre outras funções. Desta forma, ao promover a saúde e bem-estar do utente, este profissional de saúde tem em si uma enorme responsabilidade social.

O presente relatório de estágio faz um balanço crítico do estágio em FC, na forma de análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threat*), realizado na Farmácia São José (FSJ), em Coimbra, sob orientação do Dr. Paulo Monteiro, de 11 de janeiro a 30 de abril de 2021.

Apresentação da farmácia

A FSJ está situada no Centro Comercial Primavera, na Avenida Calouste Gulbenkian, e é gerida pelo Dr. Paulo Monteiro, diretor técnico da farmácia desde 1997. Abriu ao público em 1950, nos Arcos do Jardim, e em 1957 a farmácia foi trespassada a Dra. Maria Prazeres Monteiro, que em 1984 transferiu a localização da mesma para o corrente local, em Celas.

Apesar da antiguidade do seu alvará, ao longo dos anos a FSJ foi sofrendo inúmeras remodelações, tendo sido as últimas obras realizadas em 2020, conferindo uma renovação do *layout* da farmácia.

Análise SWOT

I. Pontos Fortes

I.1. Localização, horário de funcionamento e equipa

A localização da FSJ é favorável pela sua proximidade aos hospitais, centros clínicos e diversos consultórios médicos. O facto de ser de fácil acesso, torna-a um sítio de eleição para as diversas faixas etárias, o que permitiu que durante o atendimento contactasse com os mais variados tipos de pedidos. O seu alargado horário de funcionamento, de segunda a sábado das 8h30 às 21h, contribui para a grande afluência de todo o tipo de utentes à farmácia, para além de tornar possível que os estagiários tenham flexibilidade de horários e contactem com diferentes ritmos de trabalho ao longo do dia. Adicionalmente, a farmácia conta com uma equipa multidisciplinar, sendo que a cada profissional está atribuída uma função distinta que contribui para a excelente dinâmica de trabalho que caracteriza a FSJ.

I.2. Término das obras internas

De forma a conferir à farmácia uma área de atendimento mais moderna, a FSJ foi alvo de obras de 17 de agosto a 9 de outubro. Por esse motivo, aquando do início do meu estágio, a equipa ainda se encontrava a organizar os produtos que tinham ficado dispostos provisoriamente em localizações pouco práticas para o atendimento. Aliado ao período inicial em que a principal função de um estagiário é conferir e rececionar encomendas, o facto de ter realizado contagens de inventário e gestão de *stocks* permitiu-me contactar com um elevado número de produtos que desconhecia, assim como diferenciar melhor as embalagens de produtos similares.

I.3. Preparação de medicamentos manipulados

Apesar de atualmente a prescrição de medicamentos manipulados ser diminuta, ainda sucede não existirem preparações que satisfaçam as necessidades dos utentes, especialmente formulações para uso tópico e para a população pediátrica. A preparação e dispensa de um manipulado é uma das principais tarefas essenciais do farmacêutico e, por isso, a FSJ conta com um laboratório devidamente equipado e preparado para tal, assim como com um *software* que permite gerir a preparação do pedido, o SoftGaleno®.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de assistir e auxiliar a preparação de alguns manipulados, nomeadamente uma suspensão oral de captopril e um pó de talco de zinco, o que permitiu que colocasse em prática os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologias Farmacêuticas.

2. Pontos Fracos

2.1. Nomes comerciais dos Medicamentos

Ao longo do MICF, os conteúdos lecionados direcionam e abordam a aprendizagem focando os princípios ativos que compõem o medicamento, tendo poucas vezes sido referidos nomes de marcas ao longo do curso. Por este motivo, uma das maiores dificuldades que enfrentei durante o estágio prendeu-se com o diminuto conhecimento que tinha relativamente aos nomes comerciais dos medicamentos.

Como muitos utentes solicitam a medicação pelo nome da marca, no início do estágio, a maioria dos atendimentos que realizei revelaram-se um constrangimento, pois não me encontrava qualificada para associar o que era pedido à correspondente substância ativa. Por esse motivo, tinha de recorrer a outro elemento da equipa inúmeras vezes, o que tornava o atendimento mais demorado e confuso, o que frequentemente era entendido pelo utente como falta de capacidade e competência e, conseqüentemente, gerava pouca segurança no que era aconselhado.

2.2. Homeopatia, Medicamentos de Uso Veterinário e Dispositivos Médicos

Outra grande dificuldade que senti no decorrer do estágio foi o aconselhamento nas áreas de Homeopatia, Medicamentos de Uso Veterinário e Dispositivos Médicos. Embora o MICF confira uma formação imensamente vasta e diversificada, senti que os conhecimentos que nos são conferidos relativamente a estas temáticas são breves e, por isso, insuficientes para que possamos realizar um atendimento de uma forma segura.

3. Oportunidades

3.1. Novo módulo de atendimento do Sifarma®

A 30 de novembro de 2020 foi implementado o novo módulo de atendimento do Sifarma® na FSJ. Por simplificar alguns processos, esta mudança veio transformar o atendimento na farmácia ao torná-lo mais rápido e interativo.

Como ainda não se encontra em pleno uso, durante o estágio foi necessário recorrer com frequência ao Sifarma 2000®, o que considero ter sido vantajoso para a minha formação, uma vez que ainda nem todas as farmácias têm em vigor o novo sistema informático. No entanto, por ser tão intuitivo, o novo modelo revelou-se de mais fácil aprendizagem e bastante vantajoso em relação ao anterior.

As desvantagens do novo módulo de atendimento prendem-se com o facto de ainda não ser possível aceder ao historial clínico do doente, obrigando o profissional de saúde a recorrer ao Sifarma 2000[®]. Além disso, este ainda não permite a realização da receção de encomendas.

A praticidade da criação e aplicação de campanhas com o novo módulo revelou ser uma das maiores vantagens do seu uso. Durante o atendimento, é possível visualizar rapidamente todas as campanhas em vigor e aplicá-las somente ao produto ou a toda a compra, evitando erros de cálculo, uma vez que o sistema processa os cálculos e preços por si. Para além disso, apresenta alertas mais perceptíveis das oportunidades que o cartão Saúde[®] oferece, possibilitando rebater pontos ou trocar produtos de forma mais rápida. Por fim, permite agilizar a divisão de faturas de uma forma mais simplificada.

3.2. Dermocosmética

A FSJ é um local de referência na área da dermocosmética. Tal deve-se à grande aposta que é feita neste tipo de produtos, às estratégias de rentabilidade e *marketing* na apresentação das marcas e, principalmente, devido à existência de profissionais especializados nesta área.

Como futura farmacêutica, considero que o estágio na FSJ foi uma excelente oportunidade para contactar com a diversidade de produtos que cada marca apresenta. As sessões de aconselhamento com conselheiras, associadas ao conhecimento que me era transmitido pela equipa e pelas formações externas, permitiram-me complementar e aprofundar o meu conhecimento.

3.3. Formações externas

Devido ao ano atípico vivido em 2021, a FSJ não recebeu delegados de informação médica para as usuais formações. No entanto, o Dr. Paulo Monteiro teve sempre o cuidado de inscrever os estagiários nas formações online às quais a equipa tinha acesso. Assim, durante o meu período de estágio tive a oportunidade de assistir a formações da Uriage[®], Roger & Gallet[®], Phyto[®], Caudalie[®] e Filorga[®].

Como no início do estágio me deparei com uma enorme dificuldade no aconselhamento de dermocosméticos, considero que estas formações foram fundamentais para adquirir um conhecimento mais aprofundado sobre as marcas e, assim, ser capaz de indicar e dispensar com segurança os seus produtos.

4. Ameaças

4.1. Sazonalidade

O período de realização do meu estágio curricular na FSJ concentrou-se maioritariamente nos meses de inverno e no início da primavera. Durante este período, seria exetável que os utentes se dirigissem à farmácia para solicitar Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) com indicação para as patologias regulares nesta altura do ano, nomeadamente constipações, gripes e alergias.

No entanto, devido às restrições impostas inerentes à pandemia de Covid-19 que atualmente vivemos, verificou-se uma diminuição da ocorrência de afeções das vias respiratórias superiores. Por esse motivo, a minha ação na indicação de medicamentos analgésicos, anti-piréticos, antitússicos, expetorantes, descongestionantes nasais e anti-histamínicos foi diminuta. Revelando-se solicitações frequentes todos os anos, o facto de eu ter adquirido pouca experiência nesta área é uma lacuna na minha formação.

4.2. Barreiras à comunicação

Numa sociedade em que o farmacêutico tem um papel relevante na saúde pública, a comunicação na farmácia revela-se essencial para a promoção da educação sanitária e da literacia em saúde.

De forma a que o atendimento realizado numa farmácia seja claro, é necessário que haja uma boa comunicação entre o profissional e o utente. Apesar de, pessoalmente, considerar o atendimento ao público um grande desafio, foi notório que as minhas capacidades comunicativas se desenvolveram rapidamente. No entanto, revelou-se muito complicado manter diálogos intermediados por uma máscara e um acrílico. Se já é habitual um estagiário sentir alguma dificuldade em compreender determinados pedidos dos utentes, então, nestes tempos em que a proteção individual é imprescindível, a comunicação torna-se deveras difícil e desafiante.

Com o tempo compreendi que era necessário fazer uma melhor projeção da minha voz e realizar uma boa articulação das palavras, para ser possível comunicar com clareza.

Casos Clínicos

Caso I – Obstipação

Um utente do sexo masculino, na casa dos 30 anos, dirigiu-se à FSJ e solicitou algo eficaz para tratar a prisão de ventre que sentia há uma semana. Referiu ser uma situação recorrente, mas que nunca esteve tanto tempo “sem o intestino funcionar”.

De forma a compreender melhor a situação, questionei se tinha havido alguma alteração no seu dia-a-dia e se já tinha tentado tomar “alguma coisa”. Tinha mudado de emprego há cerca de duas semanas e não tomou nada pois já tinha acabado a embalagem de Doce Alivio[®] que tinha em casa. Após avaliação da situação, excluí a presença de outros sintomas relevantes e a existência de alguma patologia que pudesse estar relacionada com os sintomas, pelo que pude proceder ao aconselhamento farmacêutico seguro e eficaz sem haver necessidade de o referenciar à consulta médica.

Com o intuito de informar sobre os perigos do uso recorrente de laxantes de contacto, expliquei que o Doce Alivio[®] podia potenciar obstipação crónica e cólicas e, por isso, o mais indicado seria a dispensa de um laxante expansor de volume fecal, como o Normacol Plus[®]. Este medicamento é constituído por 620mg de bassorina e 80mg de amieiro negro (casca de *Rhamnus frangula*). A bassorina promove o aumento do volume fecal e a hidratação das fezes ao fazer a retenção de água, motivo pelo qual tem efeito lubrificante sobre a mucosa intestinal. O amieiro negro é um laxante antraquinónico, estimulante do peristaltismo intestinal. A associação destes dois compostos propicia uma ação gradual, mas com um período de latência mais curto do que outros laxantes da mesma classe.

Informei, então, que deveria ser realizada a toma de 1 saqueta após o almoço e o jantar e que deveria ser bebida bastante água para que o medicamento tivesse efeito, uma vez que tem ação similar à fibra dietética. Alertei também para que distanciasse a toma de outros medicamentos em cerca de 2h pois o laxante pode interferir com a absorção de outros fármacos. Para além disso, indiquei algumas medidas não farmacológicas como realizar uma dieta rica em fibras (vegetais, leguminosas, fruta e cereais integrais), aumentar a ingestão de líquidos, suprimir a ingestão de álcool e café, fazer exercício físico e respeitar o funcionamento fisiológico do intestino.

Caso 2 – Dermatite seborreica

Uma senhora, na casa dos 20 anos, dirigiu-se à FSJ com queixas de prurido intenso na zona do couro cabeludo, principalmente atrás das orelhas e na nuca, e do aparecimento de caspa em forma de placas.

Após observar uma extensa descamação amarelada e oleosa no couro cabeludo, concluí que se tratava de um episódio agudo de dermatite seborreica (DS). A DS é uma inflamação crónica que surge em áreas cutâneas com elevado número de glândulas sebáceas. É causada pela proliferação do fungo *Malassezia Furfur* e caracteriza-se por uma hiperproliferação de queratinócitos e por secreção desregulada de sebo com processo inflamatório de base.

Após explicar à utente a etiologia da condição, aconselhei um champô de tratamento queratorregulador da Uriage®, duas vezes por semana durante 4 semanas, seguido de uma vez por semana durante 2 semanas. Este produto tem na sua composição ácido salicílico, que provoca a remoção das escamas aderentes, lactato de zinco, que previne as recidivas da DS e piroctolamina, que limita a proliferação do fungo e purifica o couro cabeludo.

Ao dispensar o champô, alertei que este deve ser deixado no cabelo pelo menos 5 minutos antes de ser enxaguado e que, como tratamento base, poderia usar o produto uma vez por mês. Aconselhei ainda que evitasse ambientes poluídos, choques térmicos, comida muito condimentada e situações de stresse, de forma a não agravar a crise.

Caso 3 – Contraceção oral de emergência

Uma jovem chegou à farmácia e solicitou um contraceptivo oral de emergência (COE), pois não usa nenhum método de contraceção regularmente e ocorreu uma falha da proteção utilizada.

De forma a avaliar a situação, questionei há quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual de risco, ao qual a utente respondeu que tinha sido na noite anterior. Para além disso, de forma a tentar perceber qual o risco de gravidez, perguntei quando tinha sido a última menstruação, no entanto, referiu que não se recordava muito bem pois o seu ciclo costuma ser bastante irregular.

Assim, após ter a certeza de que não ocorreria nenhuma interação medicamentosa com a COE, e havendo a possibilidade de uma futura gravidez, decidi que era seguro dispensar Norlevo[®] (1,5mg de levonorgestrel). O levonorgestrel atua na fase pré-ovulatória precoce através do bloqueio temporário da ovulação. Ao atrasar a ovulação, em média por 3 dias, não permite a sobrevivência dos espermatozoides e, conseqüentemente, a fecundação.

Uma vez que a eficácia desta molécula é tanto maior quanto mais rápida for a toma, aconselhei que a realizasse o mais brevemente possível. Apesar dos efeitos secundários do levonorgestrel serem ligeiros, avisei que podia sentir algumas náuseas, vômitos e cefaleias e, caso vomitasse, teria de voltar a repetir a medicação. Para além disso, alertei a jovem que apesar da COE ser um método seguro, não deve ser utilizado habitualmente como um método contraceptivo.

Considerações Finais

Terminado o estágio, posso afirmar que este foi fulcral para a minha formação académica, uma vez que permitiu a aplicação e desenvolvimento da instrução teórico-prática conferida pelos quatro anos e meio do MICE. Esta passagem da teoria à prática, que é a unidade curricular de Estágio, revela-se como a transição entre a formação universitária e o mercado de trabalho.

O estágio na FSJ tornou-se, pessoalmente, uma vitória. Para além de me ter elucidado para o que é a profissão farmacêutica e o que ela representa, revelou-se como uma oportunidade de ultrapassar inúmeras dificuldades, nomeadamente no atendimento ao público. A equipa da farmácia instruiu-me a ser, para além de agente de saúde pública, uma boa ouvinte e, acima de tudo, amiga dos utentes. Assim, ao realizar uma retrospectiva, sinto que apesar de ter evoluído imenso a nível intelectual e profissional, o meu crescimento deu-se, de facto, a nível pessoal.

Concluindo, o estágio na FSJ revelou-se uma experiência extremamente enriquecedora, essencial para que hoje me sinta mais apta para exercer a profissão. Ao terminar esta etapa, sinto-me preparada para encarar o futuro profissional que se avizinha, com a certeza de que tive uma preparação de excelência para contribuir para a valorização da profissão farmacêutica.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma[®], Indústria Farmacêutica S.A.

Lista de Abreviaturas

APi: Princípio Ativo

COVID-19: Doença por Coronavírus 2019

CQ: Controlo de Qualidade

FFUC: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HPLC: Cromatografia Líquida de Alta *Performance*

IF: Indústria Farmacêutica

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

QP&C: Qualidade do Produto e *Compliance*

SOPs: Procedimentos Operativos Normalizados

SWOT: *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

VL: Validação de Limpeza

Introdução

A realização do estágio em Indústria Farmacêutica (IF) teve como objetivo experienciar outras oportunidades cedidas pelo mercado de trabalho ao Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e obter um conhecimento mais prático das tarefas realizadas neste setor. Considerei importante complementar o meu plano de Estágio com uma área que fomentasse os meus conhecimentos a nível laboratorial, visto ter sido essa a base do meu percurso académico.

A Bluepharma[®], Indústria Farmacêutica S.A., sediada em Coimbra, iniciou a sua atividade em 2001. A moderna unidade industrial centra a sua função na produção de formas sólidas orais e devota-se à inovação, pelo que a empresa consegue cobrir todas as fases da cadeia de valor do medicamento, desde a investigação até à comercialização.

O estágio teve a duração de três meses, tendo sido iniciado a 3 de maio e o seu término a 30 de julho. Decorreu no posto da Validação de Limpeza (VL), integrado no laboratório físico-químico do departamento do Controlo de Qualidade (CQ) sob a orientação da Dra. Cláudia Gama e formação da Dr. Joana Pereira.

O departamento do CQ garante a qualidade de toda a matéria-prima, do produto semi-acabado e do produto acabado, através de métodos internos e farmacopeicos e técnicas laboratoriais como a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), a Cromatografia gasosa, o *Karl-Fischer*, a potenciometria, entre outras. A VL, que tem como função evidenciar a adequação do procedimento de limpeza aplicado a um determinado equipamento da produção, garante que a qualidade do produto seguinte a produzir não é afetada por contaminações cruzadas, produto processado anteriormente, resíduos de agentes de limpeza, solventes e excipientes de outra formulação ou microrganismos.

O presente relatório de estágio descreve e analisa criticamente os três meses de aprendizagem proporcionado pela empresa, redigido sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*).

Validação de limpeza

A VL ocorre tanto no produto acabado como na produção de princípio ativo (APi) e quantifica os resíduos de APi, impurezas e detergente que permanecem na superfície dos equipamentos após a aplicação de um procedimento de limpeza. Assim, certifica que um determinado equipamento pode ser utilizado em segurança sem afetar a fabricação do produto subsequente.

Durante o estágio, foi minha responsabilidade a técnica de amostragem e os métodos analíticos realizados para a quantificação de APi e impurezas, assim como para a quantificação de agentes de limpeza. Toda a informação necessária para proceder a uma validação encontrava-se descrita em procedimentos internos, os quais podia consultar livremente.

As amostras podem ser colhidas diretamente da superfície, em locais representativos designados por pontos críticos, com recurso ao *swab test*. Esta técnica utiliza zaragatoas previamente mergulhadas em solvente, usualmente metanol ou acetonitrilo, em que o APi em análise é solúvel. Alternativamente, podem-se colher as amostras de forma indireta, através de águas de lavagem. Esta tem como vantagem a possibilidade de amostrar sistemas inacessíveis e/ou que não podem ser desmontados rotineiramente, para além de permitir amostrar elevadas áreas.

Após a colheita, as amostras são processadas e analisadas. Caso a amostragem seja realizada de forma direta, recorre-se ao HPLC. Este é um método analítico altamente específico, com elevada sensibilidade e automatismo, que permite uma análise quantitativa do resíduo alvo. No caso da amostragem indireta, que normalmente se realiza para determinar a concentração de resíduos de detergente, usa-se um condutivímetro que permite a medição da condutividade das águas de lavagem. Os agentes de limpeza não se quantificam por amostragem direta uma vez que o HPLC é pouco específico para este tipo de resíduos.

A análise dos resultados analíticos é realizada recorrendo ao Empower® da Waters®, um *software* que permite o processamento dos cromatogramas obtidos. Os limites permitidos para os analitos são definidos pelo departamento de Qualidade do Produto e *Compliance* (QP&C). Caso os resíduos se encontrem acima dos limites permitidos, a Produção tem de proceder à retificação da limpeza dos equipamentos. Caso contrário, a máquina é libertada e poderá avançar-se com o plano de fabricação.

Análise SWOT

I. Pontos Fortes

I.1. Formação de Acolhimento

Nos primeiros dias de estágio foi-me sugerido que realizasse uma leitura de diversos Procedimentos Operativos Normalizados (SOPs), de forma a conhecer as políticas de funcionamento da empresa. Destaco o “Controlo de acesso às instalações”, a “Segurança nos laboratórios”, a “Gestão de substância padrão”, como procedimentos fulcrais para a minha integração na empresa. Para além disso, a leitura de SOPs sobre diversas técnicas realizadas no laboratório, nomeadamente “Procedimento de Análise por HPLC e UPLC”, foram essenciais para o início da prática das mesmas.

Adicionalmente, no portal da empresa, tinha acesso a um conjunto de formações essenciais para a minha inserção na Bluepharma[®], nomeadamente “Plano de Contingência (COVID-19)”, “SGI: Ambiente”, “Segurança e Saúde no trabalho”, “Farmacovigilância”, entre outras.

Complementariamente, a todos os estagiários é atribuído um tutor, que tem como função dar formação contínua durante o período de estágio. Assim, no primeiro dia fui recebida pela minha tutora, Dra. Joana Pereira, que me acompanhou em todas as tarefas que tive de desempenhar e que, acima de tudo, se destaca como um exemplo de profissionalismo e competência.

I.2. Conhecimentos de HPLC

Uma das técnicas mais utilizadas no laboratório do CQ é a HPLC. É um método analítico com diversas vantagens, nomeadamente: ser altamente específico, ter uma elevada sensibilidade e automatismo e permitir a realização de uma análise quantitativa, através da área dos picos obtidos. No entanto, é um equipamento bastante dispendioso e que requer um elevado tempo de análise.

Apesar de terem sido abordados os fundamentos teóricos desta técnica no MICEF, colocá-la em prática foi essencial para a compreensão do funcionamento do equipamento. Na Bluepharma[®] existem duas marcas disponíveis do equipamento: Waters[®] e Shimadzu[®].

Apesar de complexo, o manuseamento do HPLC é rotineiro, e consiste nos seguintes passos:

- i. Conexão e purga dos canais com as fases móveis e as soluções de lavagem;
- ii. Colocação da coluna cromatográfica no forno com a orientação de fluxo correta, garantindo que não há fugas;

- iii. Criação da sequência de análise e realização do “set-up” ao método;
- iv. Início da análise;
- v. Processamento dos cromatogramas obtidos;
- vi. Lavagem e remoção da coluna cromatográfica;
- vii. Conexão e purgas dos canais com água ultrapura e/ou soluções de lavagem.

Para além disso, para iniciar uma análise por HPLC, é necessária a preparação de uma calibração e de fases móveis e solventes, o que permitiu que aprimorasse diversos procedimentos de laboratório, tais como técnicas de pesagem, estratégias de aferição de balões, preparação de soluções e medição de valores de pH, entre outras.

1.3. Equipa

Apesar de a equipa do CQ estar a trabalhar em turnos separados, a integração nesta não foi difícil. O facto de ser constituída maioritariamente por analistas jovens facilitou a inserção na empresa e, conseqüentemente, o meu gosto pelo trabalho desenvolvido. Por haver mais colegas em estágio, quer curricular, quer profissional, o espírito de entreajuda esteve bastante presente, pelo que me senti sempre bastante acompanhada.

2. Pontos Fracos

2.1. Ausência de contacto com outros departamentos

Embora o trabalho desenvolvido no laboratório físico-químico seja bastante diverso, a passagem por outros setores durante o estágio teria sido extremamente vantajosa. Para além do conhecimento e experiência que teria ganho, ter-me-ia sido dada a oportunidade de conhecer outras áreas em que o farmacêutico tem um papel ativo.

2.2. Tempo de estágio

A duração do estágio na IF é de 280h, ou seja, 3 meses. Embora seja também o período de formação inicial estipulado para qualquer colaborador que entre na Bluepharma®, a minha experiência nesta área era inexistente e, por isso, não me foi concebido tempo suficiente para consolidar algumas técnicas laboratoriais e, assim, as poder realizar de forma autónoma.

De referir que para dominar o *software* Empower® é requerida muita prática e supervisão, o que com a quantidade de trabalho que o laboratório tem, nem sempre foi possível ter. Por isso, mesmo no período final do estágio, aquando da análise de resultados obtidos, necessitava sempre de alguém que verificasse o processamento dos cromatogramas, tarefa que gostaria de ter sido capaz de realizar autonomamente.

Assim, considero que teria sido benéfico o estágio ter uma duração superior, de forma a ter adquirido uma maior agilidade no meu dia-a-dia laboral.

3. Oportunidades

3.1. Acesso à produção

A VL é um cargo que, infelizmente, sofre elevada pressão por parte da produção, uma vez que estes aguardam os resultados da análise para poderem prosseguir com o plano de fabrico. No entanto, o facto de estar em permanente contacto com a supervisão desta secção foi bastante vantajoso por me ter permitido ganhar um conhecimento mais alargado do funcionamento da Indústria.

Para além disso, como era necessário ir à produção realizar as colheitas, foi-me permitido conhecer detalhadamente as diversas máquinas usadas na produção, no embalamento e no *scale-up*, assim como o funcionamento das mesmas.

3.2. Filosofia KAIZEN

Antes de iniciarmos as tarefas diárias, ocorre uma reunião com toda a equipa do departamento. Nesse momento, cada analista, incluindo os estagiários, expõe individualmente o ponto de situação do trabalho e eventuais problemas que esteja a enfrentar. Estas reuniões, atualmente realizadas por Google Teams[®], intitulam-se de *Kaizen* diário, que significa “melhoria contínua”.

Esta filosofia assenta em 5 pilares:

- i) criar valor para o cliente (melhorar a experiência);
- ii) melhorar o *gemba* (posto de trabalho);
- iii) realizar uma gestão visual (tornar os processos visíveis e à prova de erro);
- iv) eliminar/mudar atividades (aumentar as atividades de valor acrescentado, diminuir ou simplificar as de valor não acrescentado mas inevitáveis e eliminar as de valor não acrescentado);
- v) envolver os colaboradores (não culpar/não julgar).

Através desta prática, implementada pela equipa BlueLean, é possível solucionar os problemas apresentados de forma rápida, assim como manter uma reavaliação da situação. A nível profissional, para além de me ter instituído a capacidade de trabalhar em equipa, orientou-me a ser capaz de encontrar uma oportunidade de melhoria em cada adversidade que enfrentava.

4. Ameaças

4.1. Equipa com formação diversificada

Apesar de o farmacêutico ser indispensável no seio da IF, no laboratório do CQ existe um elevado número de colaboradores com formação noutras áreas, como em Química Medicinal, Biotecnologia, entre outras. Embora todos os colegas sejam excelentes profissionais, apercebi-me que existiam lacunas no conhecimento teórico de algumas técnicas analíticas.

Para além disso, o elevado número de formações que é possível inserir no CQ torna a ingressão nesta área extremamente competitiva, conduzindo os farmacêuticos que querem seguir o ramo do CQ, a optarem por outros setores, como o de Assuntos Regulamentares ou a Garantia de Qualidade.

4.2. Pouco conhecimento da área

Durante o MICEF, pouco foi abordado sobre o funcionamento de uma IF. Por esse motivo, e por nunca ter tido acesso a um estágio de verão nesta área, quando ingressei na Bluepharma[®], estava pouco elucidada sobre a realidade que me envolvia.

Todo o conhecimento que adquiri nos primeiros dias de estágio através das formações iniciais revelou-se como uma novidade para mim. Apenas quando comecei a aplicar os fundamentos teóricos que aprendi durante o curso nas técnicas laboratoriais que ia realizando no laboratório, foi-me possível me sentir menos desorientada com a minha função.

Os primeiros dias de estágio teriam sido mais proveitosos se tivesse a prévia perceção de como está organizada a empresa. Para além disso, teria realizado uma escolha mais consciente do departamento em que queria realizar o estágio.

Considerações Finais

Finalizando o meu percurso académico, considero que a oportunidade conferida pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) de realizar estágio curricular na IF é, sem dúvida, uma mais-valia na formação de alguém que pretende contactar com uma realidade diferente da Farmácia Comunitária.

Os três meses de estágio foram um período de intensa aprendizagem, onde para além de ter adquirido novos conhecimentos, desenvolvi inúmeras competências. O contato diário com o trabalho do farmacêutico analista consciencializou-me para a importância e responsabilidade da diversidade de tarefas realizadas no CQ. Por essa razão, foi-me possibilitada uma progressão contínua na aprendizagem que me foi conferindo confiança e segurança nas diversas tarefas realizadas.

Embora tenha sido um período curto, o estágio proporcionou-me uma grande evolução profissional e pessoal. Além de ter crescido intelectualmente, foi inevitável que aprendesse sobre a importância de trabalhar em conjunto para resolver problemas, conferindo-me uma visão mais clara do significado de “trabalho em equipa”. Adicionalmente, o acompanhamento realizado pela Dra. Joana Pereira foi crucial para que desenvolvesse o meu sentido crítico e soubesse realizar uma boa gestão do tempo.

Posto isto, apenas tenho a agradecer à excelente equipa do CQ por todo o apoio e amabilidade ao longo do estágio. À Dra. Joana, um especial obrigada, pois, apesar do imenso trabalho que tinha dia após dia, conseguiu sempre ensinar-me com rigor e excelência.

Realizando um balanço do estágio na Bluepharma[®], considero que foi uma experiência gratificante, em que é perceptível que os Pontos Fortes e Oportunidades da análise SWOT imperam sob os Pontos Fracos e Ameaças.

PARTE III

Monografia

“Fármacos Vegetais na Regulação do Apetite”

Lista de Abreviaturas

Acetil-CoA: Acetil-Coenzima A

AgRP: *agouti-related peptide*

AHC: Ácido Hidroxicítrico

AMPK: 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase

ARH: Núcleo Arqueado do Hipotálamo

ATP-citrato liase: Adenosina Trifosfato-Citrato Liase

CART: *cocaine and amphetamine-regulated transcript*

CCK: Colecistocinina

COVID-19: Doença por Coronavírus 2019

DM II: Diabetes *Mellitus* tipo II

EMA: Agência Europeia do Medicamento

GLP-I: Péptido-I semelhante ao Glucagon

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

IMC: Índice de Massa Corporal

LPL: Lipoproteínas de baixa densidade

NPY: Neuropeptídeo Y

POMC: Neuropeptídeo pró-opiomelanocortina

PYY: Peptídeo YY

RKT: Rikkunshito

SNC: Sistema Nervoso Central

Resumo

O apetite é a sensação através da qual o organismo entende que necessita de ingerir energia. Apesar de ser intensamente regulado por mecanismos homeostáticos, que envolvem o sistema nervoso central (SNC), o tecido adiposo e o trato gastrointestinal, inúmeros fatores sociais e ambientais, como a atividade física, a idade, a microbiota intestinal, o ritmo circadiano e o stress, provocam desregulações do apetite e, conseqüentemente, induzem estados em que ocorre um desequilíbrio do consumo alimentar.

A procura de opções terapêuticas seguras e com baixa toxicidade para a regulação do apetite encontra-se em considerável expansão, pelo que as substâncias e preparações vegetais apresentam ser uma alternativa viável. *Garcinia cambogia*, *Vitis vinifera*, *Phaseolus vulgaris* e *Caralluma fimbriata* estão entre as plantas que demonstraram ter efeitos supressores do apetite. Pelo contrário, *Gentiana olivieri*, *Myristica fragrans*, Rikkunshito e *Coriandrum sativum* contém compostos que revelaram ter atividade estimuladora do apetite.

O potencial terapêutico do uso destas plantas deve ser tido em conta para o desenvolvimento de novos medicamentos à base de plantas, no entanto, são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: fármacos vegetais, apetite, homeostase energética, inibidores do apetite, estimulantes do apetite.

Abstract

Appetite is the sensation through which bodies understand the need to ingest energy. Despite being heavily regulated by homeostatic mechanisms involving the central nervous system (CNS), adipose tissue, and the gastrointestinal tract, numerous social and environmental factors, such as physical activity, age, intestinal microbiota, circadian rhythm, and stress, cause appetite dysregulation and, consequently, induce phases in which food consumption imbalance occurs.

The search for safe, low toxicity therapeutic options for the appetite regulation is greatly expanding. Thus, vegetable substances and preparations will become viable alternatives. *Garcinia cambogia*, *Vitis vinifera*, *Phaseolus vulgaris* and *Caralluma fimbriata* are among the plants proven to have appetite-suppressing effects. In contrast, *Gentiana olivieri*, *Myristica fragrans*, Rikkunshito and *Coriandrum sativum* contain compounds proven to have appetite-stimulating results.

The therapeutic potential of such plants must be considered for the development of new herbal medicines. However, further studies are needed to prove their efficiency and safety.

Keywords: herbal medicines, appetite, energy homeostasis, appetite suppressants, appetite stimulants.

Introdução

O apetite é uma das sensações fisiológicas primárias e, de uma forma simplificada, é percebido como a motivação para o ser humano se alimentar. Apesar de ser instintivo, nem sempre é um conceito inerente à fome e, por isso, não ocorre apenas quando o organismo necessita de energia para manter estáveis as suas funcionalidades.

Muitas vezes associado ao conceito de “fome emocional”, a regulação do apetite tem um elevado impacto no dia-a-dia e na saúde dos indivíduos. A sua exacerbação, designada por polifagia, propicia a acumulação de tecido adiposo e todas as consequências negativas que lhes advêm. A falta de apetite, ou inapetência, pode conduzir a estados de desnutrição e, muitas vezes, é um sinal do desenvolvimento de inúmeras patologias. Apesar de ser regulado por mecanismos fisiológicos, que envolvem múltiplos órgãos, diversos fatores sociais e emocionais influenciam o apetite.

Embora existam fármacos sintéticos com indicação para a supressão ou estimulação do apetite, o uso destes encontra-se limitado pelos seus custos e, maioritariamente, pelos seus efeitos adversos. Por consequência, a procura de opções alternativas, como o uso de produtos de origem vegetal, tem crescido de forma exponencial. Assim, é necessária evidência científica que fomente o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas, mesmo quando pode ser reconhecido o “uso bem estabelecido” ou “uso tradicional” das substâncias ou preparações vegetais. No capítulo 3 serão descritos diversos fármacos vegetais que revelaram ser eficazes na regulação do apetite. No mesmo capítulo, poderemos encontrar referências a dez dos fármacos vegetais objeto de monografias aprovadas pela Agência Europeia de Medicamento (EMA) para a perda temporária do apetite.

O uso de fármacos vegetais revela-se, então, como uma terapêutica viável no aumento ou perda de apetite temporário. Nos casos de perturbações alimentares, quando associado à implementação das corretas medidas não farmacológicas, o uso de medicamentos ou preparações vegetais é uma terapêutica complementar com inúmeras vantagens.

As perturbações do apetite devem ser um motivo de atenção na prestação de cuidados de saúde primários, sendo da competência do farmacêutico conhecer e saber indicar opções seguras que auxiliem o organismo a regular a vontade de comer. Para além disso, o mercado farmacêutico cria oportunidade para a investigação e desenvolvimento de medicamentos ou preparações à base de plantas com indicação para a regulação do apetite. Por conseguinte, é importante que a eficácia, a segurança e a toxicidade de diversos fármacos vegetais com efeitos nos mecanismos reguladores do apetite estejam suficientemente estudados e clarificados.

I. Apetite: fatores desreguladores e consequências da desregulação

I.I. Apetite e homeostase energética

Apetite define-se como “a força motriz para a procura, escolha e ingestão de alimentos”¹ e pode ser entendido como a coordenação dinâmica entre as necessidades fisiológicas energéticas e a conduta humana que as satisfaz.^{2,3} Sendo uma característica fundamental do ser humano que associa a biologia ao comportamento, é caracterizado como o desejo pela ingestão de um alimento em particular, “associado à qualidade do mesmo, e não à quantidade”.^{2,4}

O apropriado controlo do aporte nutricional conduz ao estado de equilíbrio homeostático necessário para garantir a funcionalidade dos sistemas fisiológicos do organismo. O apetite e a ingestão alimentar, responsáveis pelo equilíbrio energético, encontram-se vinculados ao conceito de homeostase energética. O equilíbrio das necessidades energéticas é mantido por mecanismos homeostáticos, através da geração de sinais metabólicos periféricos que atuam diretamente sobre o SNC. Deste modo, a homeostase energética gera a sensação de fome ou saciedade, regulando assim o apetite.^{5,6}

No entanto, o apetite e o balanço energético não são somente controlados pela homeostase, visto que os mecanismos de regulação do apetite não atuam apenas mediante as necessidades fisiológicas do organismo. Apesar de terem funções diferentes, os mecanismos homeostáticos e não-homeostáticos são interdependentes, sendo a expressão do balanço energético o resultado da interação entre os mecanismos reguladores fisiológicos e os fatores ambientais e sociais.^{7,8}

Os mecanismos não-homeostáticos envolvem processos cognitivos e emocionais. A existência de eventos de fome hedônica que aumentam a ingestão de alimentos com elevada palatibilidade e ativam recetores sensoriais, como a visão e o paladar, estimulam o sistema córtico-límbico, que envolve a cognição, a recompensa e a emoção.⁹ Estes interagem com os sinais gerados pelos mecanismos homeostáticos independentemente das necessidades metabólicas do organismo, podendo conduzir a uma sobreposição dos dois mecanismos.⁸

Devido a diversos fatores ambientais e sociais e à crescente industrialização do mercado alimentar, os padrões alimentares modernos são caracterizados como pouco saudáveis.¹⁰ O atual ambiente obesogénico promove a frequente realização de refeições com alta densidade calórica e o decréscimo do gasto energético diário, interferindo negativamente com a regulação do apetite. Para além disso, o ser humano tem uma alimentação pouco restritiva, pelo que devido à diversidade e imprevisibilidade de opções alimentares que atualmente

existem, as intervenções comportamentais são adaptadas e direcionadas à interação com o ambiente, sendo a experiência e a disponibilidade alimentar fatores importantes na procura e escolha do consumo.^{3,6}

I.2. Fatores desreguladores do apetite

I.2.1. Atividade física

Diversos estudos demonstram que existe uma forte correlação entre a prática de atividade física e os mecanismos de regulação do apetite.

Devido a um maior gasto energético, a atividade física conduz a um aumento do apetite e, conseqüentemente, ao acréscimo da quantidade de energia consumida. No entanto, um estilo de vida ativo incrementa a sensibilidade do organismo à sinalização homeostática pós-prandial.¹¹ Ao aumentar a libertação de uma variedade de peptídeos que inibem o apetite e ao reduzir a libertação de grelina, a hormona estimulante do apetite, os mecanismos homeostáticos promovem a saciedade após as refeições.¹² Para além disso, a prática regular de exercício físico aumenta a sensibilidade à leptina, hormona indutora da saciedade, e à insulina.^{13,14}

Pelo contrário, períodos de inatividade física estão associados ao aumento da frequência de estados hedónicos e a intervenções comportamentais que favorecem um excessivo consumo alimentar e o conseqüente aumento de peso.¹⁵ Assim, o balanço energético resultante do aumento da quantidade de calorias ingeridas e da redução do gasto energético é considerado um fator desregulador do apetite.

I.2.2. Covid-19

O confinamento imposto devido ao estado sanitário pandémico de infeção respiratória por SARS-CoV-2 tem um notável impacto na saúde populacional ao promover períodos de inatividade e alterações dos hábitos alimentares.¹⁶

Apesar de durante os períodos de confinamento se ter limitado o acesso aos supermercados e a alimentos frescos, verificou-se um ligeiro aumento na ingestão de legumes, vegetais e fruta, para além de uma diminuição na regularidade do consumo de alimentos processados (*fast food*) por parte das famílias. Esta alteração nos hábitos alimentares deveu-se, possivelmente, ao facto de as famílias terem mais tempo para cozinhar. No entanto, num estudo realizado em adolescentes provenientes de Itália, Espanha, Chile, Colômbia e Brasil verificou-se um reforço na realização de refeições rápidas (*snacks*), o que conduz a um aumento significativo do consumo de alimentos doces e salgados e, por conseguinte, a um elevado risco de obesidade.¹⁷

Em indivíduos com Covid-19, a perda de paladar promove alterações nos padrões alimentares ao induzir uma maior procura de alimentos que acrescem palatibilidade à refeição.¹⁸

1.2.3. Idade

A alimentação está intimamente relacionada com a qualidade de vida dos idosos, sendo uma importante determinante de saúde durante o envelhecimento. Com a idade surgem patologias que frequentemente interferem com os padrões alimentares, principalmente devido a alterações nas intervenções comportamentais.¹⁹

A dieta mediterrânica está associada à redução do risco de demência, sendo por isso considerada um fator de proteção no desenvolvimento de diversas doenças relacionadas com a idade.²⁰

De facto, a intervenção ao nível do estilo de vida na terceira idade demonstrou ser eficaz na prevenção de diversas patologias, passando por aumentar a prática de exercício físico e implementar padrões alimentares saudáveis.²¹

1.2.4. Microbiota intestinal

Alterações nos padrões alimentares associados a uma dieta desequilibrada podem comprometer a atividade dos microrganismos que colonizam o intestino, conduzindo a estados de disbiose.²²

A microbiota intestinal tem funções de elevada importância, como auxílio da digestão, fermentação de nutrientes e produção de metabolitos essenciais e, por isso, é compreensível que quando ocorram alterações na sua composição, os mecanismos homeostáticos do controlo do apetite se encontrem desregulados.^{22,23}

Os ácidos gordos de cadeia curta resultantes da fermentação de polissacarídeos estimulam a libertação de peptídeos inibidores do apetite nos enterócitos, pelo que alterações na quantidade e composição da microbiota intestinal estão associadas a diversos distúrbios gastrointestinais, comportamentais e metabólicos.²⁴ Para além dos efeitos periféricos, metabolitos ativos que modulam o SNC afetam as intervenções comportamentais relacionadas com a alimentação e desregulam o apetite a nível central.^{25,26}

Para que o organismo humano seja beneficiado pela presença destes microrganismos, é essencial que se desenvolva uma relação simbiótica estável com a microbiota intestinal. Por isso, a realização de uma dieta equilibrada irá garantir a presença de uma elevada diversidade de microrganismos neste ecossistema.

I.2.5. Ritmo circadiano

Através do ritmo circadiano, o organismo regula o metabolismo energético e as hormonas reguladoras do apetite em ciclos de aproximadamente 24h. Por intermédio de uma complexa rede de interações, “relógios circadianos” presentes no hipotálamo e noutras regiões do cérebro definem nesse período o “dia biológico” e a “noite biológica”, intervalos de tempo nos quais são favoráveis o consumo alimentar e o jejum, respetivamente.²⁷

Estudos recentes concluem que repetidas desregulações dos ciclos circadianos, como a desregulação do ciclo sono-vigília, conduzem a conflitos entre os relógios endógenos e o ambiente, resultando numa perda de homeostasia.^{27,28}

A sociedade moderna impõe à população um estilo de vida que promove um padrão alimentar irregular e severas alterações horárias do sono, provocando um aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) ao alterar a relação entre as hormonas reguladoras do apetite.²⁹

I.2.6. Stresse

O stresse e a solidão conduzem a alterações no apetite não apenas através de processos fisiológicos, mas também ao influenciar desfavoravelmente as intervenções comportamentais, sendo dos principais fatores desreguladores do apetite.⁶

A presença de fatores de stresse social interfere com as concentrações plasmáticas das hormonas reguladoras do apetite e o comportamento alimentar. Mulheres não obesas que se encontrem socialmente isoladas ou que tenham uma relação conjugal problemática experienciam um aumento dos níveis de grelina pós-prandial, quando comparadas com mulheres que não se encontrem tão sozinhas ou sob stresse. Adicionalmente, pessoas que estejam sujeitas a stresse crónico optam por dietas mais pobres, consumindo elevadas quantidades de sal e gorduras saturadas, pelo que aumentam o risco de desenvolver doenças metabólicas e cardiovasculares.^{30,31}

Assim, o stresse e a solidão têm um impacto bastante negativo na saúde conduzindo a desregulações no apetite e na prática de hábitos alimentares pouco saudáveis. Estes têm como resultado o aumento de quantidade de alimentos ingeridos. Existe, então, uma relação entre o stresse e a obesidade, sendo este um factor de risco geral para esta patologia.³²

I.3. Consequências da desregulação do apetite

Os fatores desreguladores do apetite propiciam o desenvolvimento de consequências metabólicas graves, como o aumento das reservas adiposas, a resistência à insulina e à leptina

e o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, afetando negativamente o metabolismo da glucose e o metabolismo lipídico hepático e, conseqüentemente, potenciam o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas.³³

A necessidade nutricional conduz a um estado de desnutrição e, conseqüentemente, a diversos síndromes de deficiência. Contrariamente, a ingestão excessiva de determinados micronutrientes pode constituir um mecanismo de toxicidade para o organismo.³⁴

Consecutivos transtornos nos mecanismos reguladores do apetite têm um impacto bastante negativo na qualidade de vida, resultando no desenvolvimento de inúmeras patologias associadas aos distúrbios alimentares. As perturbações do comportamento alimentar, como a obesidade, a anorexia e a bulimia, têm um elevado impacto na qualidade de vida da população, estando associadas a pensamentos obsessivos e compulsivos, que podem conduzir a estados de ansiedade e depressão, afetando para além da saúde física, a saúde mental.

A obesidade é uma doença crónica com elevada incidência, considerada uma epidemia global em 1998.³⁵ Caracterizada por uma acumulação excessiva de tecido adiposo, está associada ao desenvolvimento de inúmeras comorbidades, como dislipidémias secundárias, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e Diabetes *Mellitus* tipo II (DM II), pelo que se verifica uma diminuição da esperança média de vida em doentes obesos. Por este motivo, a obesidade está associada a um elevado impacto socioeconómico, revelando-se bastante dispendioso o tratamento da doença e das suas comorbidades.³⁶

A anorexia nervosa é a perturbação com destaque mais mediático, caracterizada por uma acentuada perda de peso e desejo de comer e associada a uma elevada taxa de mortalidade.⁶

A bulimia nervosa define-se por uma intensa e rápida ingestão alimentar, seguida de tentativas de compensar o excesso de calorias ingeridas, recorrendo ao uso excessivo de laxantes e diuréticos, à indução de vómitos ou a comportamentos compensatórios inapropriados.³⁷

Apesar de serem patologias que necessitam de intervenção farmacológica, a base de todos os tratamentos inclui a implementação de medidas não farmacológicas, como o acompanhamento psicológico, a prática de atividade física e de hábitos alimentares saudáveis e a promoção gradual de perda ou ganho de peso.

De forma a minimizar o risco de morbidade e mortalidade das doenças associadas à nutrição, é essencial que a sociedade adote uma alimentação saudável e evite fatores desreguladores do apetite.⁶

2. Mecanismos de regulação do apetite

A homeostasia energética resulta da comunicação entre diversos órgãos periféricos e o SNC. Apesar de ser o hipotálamo a região do cérebro a desempenhar uma função crucial no controlo da ingestão alimentar, também são responsáveis pela regulação do apetite o sistema límbico, o tronco e o córtex cerebral.³⁸

No núcleo arqueado do hipotálamo (ARH) estão presentes dois grupos de neurónios implicados na regulação da homeostase energética, funcionalmente antagonistas:

- neurónios anorexígenos, supressores do apetite, que expressam neuropeptídeo pró-opiomelanocortina (POMC) e *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART);
- neurónios orexígenos, estimuladores do apetite, que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e *agouti-related peptide* (AgRP).^{39,40}

Estes neurónios comunicam com outras áreas do hipotálamo, como com o núcleo paraventricular e o núcleo dorsomedial, e a sua atividade é modulada pela integração de múltiplas hormonas e neurotransmissores sintetizados por diversos órgãos periféricos que influenciam o balanço energético.⁴¹ Estes mecanismos são maioritariamente regulados pelo trato gastrointestinal e outros órgãos, como o pâncreas e o tecido adiposo.

Durante o estado de jejum, os neurónios NPY e AgRP são ativados pela grelina, que desta forma vai estimular o apetite e reduzir o gasto energético, com o objetivo de acumular reservas. Para além disso, a ativação deste grupo de neurónios vai promover a inibição dos neurónios POMC e CART, suprimindo diretamente os efeitos anorexiantes.

Durante a alimentação ou no estado pós-prandial, a expressão de neuropeptídeos orexígenos é inibida e os neurónios POMC e CART são estimulados por diversas hormonas anorexígenas, como a leptina. A ativação deste grupo de neurónios conduz a uma redução da ingestão alimentar e a um aumento do gasto energético, produzindo saciedade e, consequentemente, diminuindo o apetite.³³

Assim, o ARH recebe informações sobre o estado nutricional do organismo ao integrar sinais metabólicos de curto e longo prazo que interagem com os dois grupos neuronais, conduzindo à geração de respostas adaptativas.

Os mecanismos de curto-prazo, também designados por mecanismos episódicos, relacionam-se com a alimentação no decorrer do dia-a-dia e são o reflexo de como o organismo decide gerir o consumo de energia, sendo por isso os mecanismos responsáveis pela frequência, tamanho e tipo de refeições que realizamos ao longo do dia.⁴²

Durante e após uma refeição, o trato gastrointestinal deteta a presença de conteúdo nutricional no lúmen e secreta inúmeras hormonas peptídicas, como a colecistocinina (CCK), o péptido-I semelhante ao glucagon (GLP-I) e o peptídeo YY (PYY). À medida que o estômago dilata, as terminações nervosas presentes na parede muscular sinalizam a presença de alimentos neste compartimento via nervo vago. A comunicação entre o hipotálamo e as hormonas gastrointestinais conduz à redução da sensação de recompensa aquando da ingestão alimentar, promovendo a saciedade e a inibição do apetite.⁴³

A CCK é produzida nas células enteroendócrinas I do intestino delgado quando ocorre a ingestão de lípidos e proteínas.⁴⁴ A ativação dos recetores CCK-I, a nível central, conduz à inibição da ingestão alimentar ao reduzir o tamanho e a duração da refeição.^{45,46} A nível periférico, a CCK inibe o esvaziamento gástrico e estimula a libertação de um variedade de enzimas pancreáticas e biliares promotoras da digestão.⁴⁷

A GLP-I estimula as células beta do pâncreas a sintetizar e libertar insulina, sendo por isso reconhecida como uma hormona incretina ativa. Para além desta ação, também diminui a secreção de glucagon a partir das células alfa do pâncreas.^{48,49}

Os níveis plasmáticos de GLP-I e PYY aumentam no período pós-prandial, induzindo a redução do aporte nutricional e, conseqüentemente, um estado de saciedade.^{50,51} Adicionalmente, promovem a digestão e a absorção de nutrientes ao reduzir a motilidade gástrica e as secreções ácidas.^{52,53}

A grelina é uma hormona sintetizada principalmente, mas não exclusivamente, pelas glândulas oxínticas presentes na parede estomacal. Atua a nível do ARH por ativação dos neurónios NPY e AgRP e inibição dos POMC, induzindo, por essa razão, a estimulação do apetite, a conseqüente ingestão alimentar e o aumento de peso.^{54,55,56} Os seus níveis plasmáticos atingem um pico máximo sensivelmente meia hora antes do início de uma refeição, com o intuito de sinalizar o início do consumo, e mantém-se elevados durante os períodos de jejum.⁵⁷ No período pós-prandial, a sua secreção diminui em reflexo à ingestão alimentar, suprimindo a sensação de fome. Para além da sua ação neural orexiante, a nível periférico a grelina aumenta a motilidade gastrointestinal e a libertação de secreções digestivas.^{58,59}

Em indivíduos obesos, a diminuição dos níveis plasmáticos de grelina após uma refeição é pouco vigorosa, pelo que a sensibilidade à saciedade pós-prandial se encontra diminuída, o que promove um contínuo consumo alimentar.⁶⁰

Os mecanismos de longo-prazo ou mecanismos tónicos não variam consideravelmente ao longo do dia, atuando de forma estável e duradoura. Incluem a sinalização mediada pelo tecido adiposo branco, através da leptina, e pelas células beta do pâncreas, através da insulina, cujas concentrações séricas refletem de forma proporcional o estado das reservas energéticas do organismo.⁶¹

Quanto maior for a quantidade de tecido adiposo armazenado no organismo, mais elevados serão os níveis séricos de leptina, o que irá ativar diretamente os neurónios POMC enquanto inibe os NPY e AgRP, sinalizando o hipotálamo para que ocorra aumento do gasto energético e diminuição do consumo alimentar.^{62,63} Contrariamente, uma redução na percentagem de massa gorda conduzirá à inibição da secreção de leptina, o que de forma sinérgica com o aumento dos níveis de grelina, irá aumentar o apetite e diminuir a energia expedita.⁶⁴

Sumariamente, verifica-se um aumento na concentração de leptina quando ocorre uma excessiva ingestão alimentar, que inibirá os neurónios orexígenos, suprimindo o apetite. Em situações de fome, ocorre uma diminuição dos seus níveis, através de estimulação da produção de NPY e AgRP, incrementando assim o desejo de comer.⁶⁵ Para além da leptina, o tecido adiposo secreta outras hormonas reguladoras do apetite, como adiponectina e resistina, e várias citocinas, como interleucina $I\beta$, interleucina-6 e o fator de necrose tumoral alfa.⁶⁶

A insulina é uma hormona anabólica cujas concentrações, similarmente à leptina, variam em resposta ao balanço energético do organismo, sendo proporcionais à adiposidade. Para além da sua ação a longo-prazo, o pâncreas é estimulado a libertar insulina quando os níveis de peptídeos inibidores do apetite aumentam, após uma refeição, o que irá promover a secreção de leptina pelos adipócitos brancos.⁶⁷ Para além da manutenção da homeostase da glucose a nível periférico, a insulina tem efeito anorexante a nível central ao inibir os AgRP e NPY e ao estimular os POMC, diminuindo deste modo a ingestão alimentar.^{68,69}

3. Fármacos na regulação do apetite

Visto ser um enorme desafio manter a longo prazo alterações comportamentais e nutricionais no atual ambiente obesogénico, o apetite revela-se como arduamente difícil de regular implementando apenas medidas não farmacológicas, pelo que é recorrente a procura de terapias farmacológicas por parte do doente.⁶ No entanto, a decisão de iniciar determinada terapêutica deve apenas ser considerada quando não se conseguir obter resultados através de alterações no estilo de vida. Para além disso, a escolha do tratamento convém ser individualizada e este deve estar sempre associado a medidas não farmacológicas.^{70,71}

Os fármacos depressores do apetite atualmente aprovados em Portugal (Tabela I) estão indicados como terapêutica adjuvante de uma dieta hipocalórica e de aumento de exercício físico.⁷² Apesar do mecanismo de ação do orlistato não afetar diretamente o apetite, este está incluído por ser de grande uso para o tratamento do sobrepeso e obesidade, condição à qual estão intimamente associadas as desregulações do apetite. No entanto, estes fármacos apresentam diversos efeitos adversos que restringem o seu uso generalizado.⁷³

Tabela I - Fármacos inibidores do apetite atualmente comercializados em Portugal.^{74,75,76}

Fármaco	Mecanismo de ação	Reações adversas muito frequentes
Orlistato	Inibidor específico das lipases gastrointestinais - impede a hidrólise e a consequente absorção da gordura proveniente da dieta no lúmen gástrico e no intestino delgado.	Dor/mal-estar abdominal, flatulência, cólicas, incontinência fecal, esteatorreia (fezes gordurosas), cefaleias, infeção respiratória superior, hipoglicémia, sintomas tipo gripal.
Liraglutido	Agonista do recetor GLP-1 – aumento da saciedade pós-prandial por estimular a secreção de insulina e retardar o esvaziamento gástrico.	Náuseas, vómitos, diarreia, obstipação e dispepsia.
Bupropiom/Naltrexona	Atua ao nível do ARH e do sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico. A naltrexona é um antagonista dos recetores opióides e o bupropiom um fraco inibidor seletivo da recaptção de dopamina e noradrenalina. A supressão do apetite ocorre por estimulação dos neurónios POMC pelo bupropiom e uma ativação mais forte dos mesmos pela naltrexona.	Cefaleias, náuseas, obstipação, vómitos, tonturas, boca seca.

A estimulação do apetite é frequentemente considerada como uma terapêutica complementar a diversas condições caracterizadas por uma acentuada perda de peso, como a caquexia e a anorexia.⁶ Muitas vezes são indicados fármacos em que o efeito orexígeno é considerado uma reação adversa, pelo que nesta categoria se podem incluir uma vasta gama de opções farmacológicas, como antidepressivos, hipoglicemiantes, neurolépticos atípicos, antiepiléticos, e alguns anti-histamínicos.⁷²

Destaca-se o uso mais generalizado de corticosteróides, como a prednisolona e a dexametasona, que estimulam o apetite por inibirem a síntese e/ou libertação de citocinas pró-inflamatórias, e de progestagénios, como o acetato de megestrol, que para além do mecanismo anterior, ainda estimula o NPY.⁷⁷ No entanto, também estes têm um considerável número de reações indesejáveis que promovem o incumprimento terapêutico e a consequente ineficácia do tratamento.

Devido à eficácia da farmacoterapia ser dependente da consistência das alterações do estilo de vida, à incidência dos seus efeitos adversos e ao seu custo, a procura de terapêuticas complementares, mais seguras e tanto eficazes, nomeadamente de fármacos vegetais com indicação para a regulação do apetite, têm ganho bastante atenção nas últimas décadas.^{78,79}

Uma grande variedade de fármacos vegetais demonstrou eficácia na regulação do apetite, com a vantagem de apresentarem menor toxicidade comparativamente com os fármacos de origem sintética. Por isso, estes fármacos apresentam-se como potenciais candidatos para a formulação de nutracêuticos e de medicamentos à base de plantas para a regulação do apetite.

Ainda assim, são necessários mais estudos para confirmar a segurança destes fármacos, estabelecer doses, avaliar interações e explorar efeitos sinérgicos resultantes da combinação de dois ou mais ativos com esta ação.^{80,81,82,83}

3.1. Fármacos vegetais supressores do apetite

3.1.1. *Garcinia cambogia*

Garcinia cambogia (Gaertn.) Desr. (sin. *Garcinia gummi-gutta* (L.) Roxb. <) é uma Clusiacea originária do sudeste asiático, utilizada há vários séculos para fins culinários, como na preparação do caril.⁸⁴

Há muitos anos que as propriedades anorexígenas do extrato obtido dos frutos secos desta planta, conhecidos como tamarindos-do-Malabar, são reconhecidas, pelo que já foram desenvolvidos inúmeros suplementos alimentares com esta preparação para o tratamento coadjuvante da obesidade.⁸⁵ Para além de ter efeitos supressores do apetite e inibidores da

lipogénese, o extrato dos frutos de *G. cambogia* revelou ser eficaz na redução dos níveis de glucose, colesterol e triacilglicéridos.⁸⁶

No pericarpo do fruto foi identificado o ácido hidroxicítrico (AHC), um inibidor competitivo da adenosina trifosfato-citrato liase (ATP-citrato liase). Esta enzima extra-mitocondrial participa na lipogénese, catalisando a clivagem de citrato em oxaloacetato e acetil-coenzima A (acetil-coA). A inibição da ATP-citrato liase limita a biossíntese de ácidos gordos nos hepatócitos, com a consequente redução da formação de triglicéridos e lipoproteínas de baixa densidade (LPL), incremento da síntese de glicogénio hepático e, em consequência, a sensação de saciedade e a redução do apetite.^{87,88} A plausibilidade deste mecanismo para explicar os efeitos anorexígenos do AHC (e dos frutos de *G. cambogia*) é ainda reforçada por alguma evidência de estímulo sobre a oxidação de gordura no período inter-prandial e o aumento dos níveis de serotonina, com a consequente supressão da sensação da fome.^{84,89}

Apesar de a dose mínima eficaz ainda não estar bem estabelecida, vários estudos reportam que a administração diária de 1000mg, 1200mg e 1500mg de AHC conduz a uma notável redução do peso e do IMC.^{90,91,92} Nas dosagens de 1200mg e 1500mg, o AHC mostrou-se eficaz na redução da percentagem de massa gorda e na redução de triacilglicéridos.^{92,93} Uma redução significativa do colesterol total e nos níveis de LDL foi observada com doses efetivas de 2400mg por dia. Para a mesma dosagem verificou-se um aumento dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).⁹⁰ Um estudo realizado por Amin *et al.*⁹⁴ demonstrou que a administração de 50mg por dia do extrato de *G. cambogia* a modelos animais tem efeitos positivos na supressão do apetite. Outro estudo revelou que a administração de 1000mg/dia de *G. cambogia* é eficaz no aumento da saciedade e, consequentemente, na diminuição da ingestão alimentar.⁹⁵

3.1.2. *Vitis vinifera*

Vitis Vinifera L (Vitaceae), a videira, é uma liana cultivada de grande interesse económico. Para além do valor alimentar dos seus frutos, a biomassa da videira, em particular o tegumento dos frutos, é também matéria-prima para o isolamento de resveratrol, uma fitoalexina, derivada tri-hidroxilada do estibeno.

Este composto pode também ser encontrado no amendoim, no vinho tinto e em bagas de outras plantas, como na *Polygonum cuspidatum*, cujo extrato da raiz é bastante utilizado na medicina tradicional oriental.⁹⁶

Apesar de ser bastante conhecido pelas suas propriedades cardioprotetoras, anticancerígenas, anti-inflamatórias e antioxidantes, o resveratrol também demonstrou ter efeitos positivos a nível da regulação do apetite, através de um mecanismo de regulação hormonal.⁹⁷

Ao ativar a 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase (AMPK), irá regular positivamente a expressão de GLP-I no intestino.⁹⁸ Um aumento da secreção de GLP-I vai promover uma maior sensibilidade à insulina e a redução da motilidade gástrica, conduzindo, por isso, à limitação do aporte nutricional e, conseqüentemente, à indução do estado de saciedade. Por outro lado, a ativação de AMPK conduz ao aumento do gasto energético por inibição de vias de sinalização anabólicas e estímulo de vias catabólicas.⁹⁹ Quando ativado, inibe a acetil-coA carboxilase, aumentando a oxidação de ácidos gordos e diminuindo a sua síntese.¹⁰⁰

De facto, um estudo realizado por Park *et al.*¹⁰¹ demonstrou que a administração intraperitoneal de resveratrol em modelos animais durante 7 semanas conduziu ao aumento dos níveis séricos de GLP-I em quase 20%.

Sendo a utilização de agonistas dos recetores do GLP-I uma das abordagens farmacológicas para o tratamento da DM II, os efeitos benéficos do resveratrol ao nível das patologias metabólicas têm sido bastante estudados, pelo que este composto e as suas fontes vegetais poderão vir a ser alternativas terapêuticas para a regulação do apetite.⁹⁷

3.1.3. *Phaseolus vulgaris*

Phaseolus vulgaris L. é uma Fabacea, vulgarmente conhecida como feijão-roxo.

Vários estudos epidemiológicos relacionam o consumo de feijão com o baixo risco de obesidade, um correto controlo glicémico e baixa pressão arterial.^{102,103,104}

Nilsson *et al.*¹⁰⁵ realizaram um estudo em que compararam os efeitos da ingestão de *P. vulgaris* com os efeitos do consumo de pão de trigo. Concluíram que uma dieta rica em feijão-roxo promove um decréscimo dos níveis séricos de glucose, um incremento na concentração das hormonas da saciedade, como a PYY, e a supressão da produção de hormonas indutoras da fome, como a grelina, gerando, por este motivo, uma diminuição da sensação da fome e potenciando a saciedade a curto-prazo.

Outro estudo demonstrou que a administração de 100g de extrato seco de *P. vulgaris* imediatamente antes de uma refeição origina um decréscimo da secreção de grelina, e a conseqüente diminuição da ativação de NPY e AgRP, comparativamente com placebo.¹⁰⁶ Este mecanismo ocorre por inibição da α -amilase, uma enzima pancreática reguladora da libertação de grelina a nível central, responsável pela hidrolisação de hidratos de carbono, o que resulta

numa redução do metabolismo e da absorção deste macronutriente. Para além disso, foi demonstrado que modula a expressão de CCK e GLP, atrasando o esvaziamento gástrico.¹⁰⁷

Sendo uma fonte de inibidores naturais de hidrolases, *P. vulgaris* tem efeitos supressores do apetite, de perda de peso e melhora os níveis de glucose plasmática pós-prandial.¹⁰⁸

Por apresentar um mecanismo de ação similar ao da acarbose, para além do seu mecanismo supressor do apetite, esta planta pode ser estudada como uma alternativa terapêutica para a diabetes.

3.1.4. *Caralluma fimbriata*

Caralluma fimbriata Wall. é um cato comestível nativo da Índia, pertencente à família *Apocynaceae*, que cresce abundantemente e de forma selvagem no interior do país. Apesar de pouco estudado, tem um historial de utilização bastante longo, sendo usado há vários séculos pelos índios ocidentais como um inibidor do apetite, que mastigam pedaços da planta com este fim.^{109,110}

O seu mecanismo de ação revela-se complexo e pouco esclarecido, pois ocorre tanto a nível central como a nível periférico. O seu efeito anorexígeno atribui-se à presença de glicosídeos esteroides, derivados de pregnano, que também podem ser encontrados noutras plantas, nomeadamente na *Hoodia gordonii*.¹¹¹ Estes têm a capacidade de amplificar sinais de funções sensoriais no hipotálamo, interferindo, portanto, na regulação da homeostase energética e, consequentemente, no apetite.¹¹² A nível periférico, *C. fimbriata* tem um mecanismo de ação semelhante ao de *G. cambogia*, pois inibem a α -amilase e as lipases.¹¹³

Um estudo de Kuriyan *et al.*¹¹¹ conclui que a administração de 100mg/dia do extrato de *C. fimbriata* causa uma significativa redução do apetite. Outros estudos mostram-se inconclusivos quanto aos seus efeitos na regulação do apetite e indução da saciedade.^{114,115} Um estudo recente realizado em animais revelou que o extrato etanólico das partes aéreas secas da planta (quantificado a 27,5% de glicosídeos pregnanos) tem propriedades anti-obesidade ao induzir uma redução significativa no ganho de peso corporal, para além de reduzir os níveis séricos de glucose. No entanto, verificou um aumento da ingestão alimentar, pois como consequência da redução da absorção nutricional resultante do mecanismo de ação periférico, são ativados sinais orexígenos hipotalâmicos, como a estimulação de NPY.¹¹³ Ao conter componentes amargos, *C. fimbriata* ativa recetores sensoriais ao produzir uma sensação de sabor intensa, diminuindo por isso a procura de refeições com elevada palatibilidade.¹¹⁶

Assim, pode ser usado na regulação do apetite em doentes obesos que não se querem sujeitar a dietas restritas e planeiam realizar uma dieta equilibrada, que a longo prazo promove a correta regulação dos mecanismos homeostáticos do apetite.

Apesar de haver evidência científica sobre o efeito anorexiante dos extratos desta planta, as propriedades depressoras do apetite ainda não estão totalmente clarificadas, pelo que são necessários mais estudos que suportem o seu uso.

3.2. Fármacos vegetais estimulantes do apetite

3.2.1. *Gentiana olivieri*

Gentiana olivieri Griseb. é uma espécie pertencente à família *Gentianaceae*, nativa do Irão, que cresce principalmente na região ocidental da cordilheira de Zargos.¹¹⁷ Na medicina tradicional turca, o extrato aquoso da raiz desta planta é usado como um estimulante do apetite e da digestão.¹¹⁸

O seu principal componente são os gentiopricosídeos, secoiridóides responsáveis pelo amargor característico da planta.¹¹⁷ Os compostos amargos atuam sobre os recetores gustativos distribuídos na língua e mucosa bucal, mas também sobre recetores não sensoriais, distribuídos pelo trato gastrointestinal, e cujo agonismo modula o comportamento alimentar através da comunicação com o hipotálamo, resultando num estímulo do apetite.¹¹⁹

Ao interagir com os recetores das papilas gustativas na mucosa bucal, os gentiopricosídeos estimulam o nervo glossofaríngeo, que via nervo vago ativa as glândulas salivares e estomacais. Ocorre, então, um aumento da produção de saliva e da motilidade do estômago. Ao atingir as glândulas gástricas, promove a secreção de gastrina, uma hormona estimuladora da secreção de ácido clorídrico. Os dois processos conduzem, sinergicamente, à estimulação do apetite e ao conseqüente aumento da ingestão alimentar.¹²⁰ Para além disso, afetam o comportamento alimentar ao modular o sistema endocanabinóide.¹²¹

Janssen *et al.*¹²² verificou um aumento da secreção de grelina e do consumo alimentar imediatamente após a administração gástrica destes compostos orgânicos. Assim, uma forma de direccionar a libertação destes compostos é através da microencapsulação do extrato da planta com uma quantidade conhecida de gentiopricosídeos. Para além de mascarar o sabor amargo na mucosa bucal e assim evitar a antecipação de respostas fisiológicas, permite a libertação do conteúdo do core no estômago, potenciando a secreção de grelina.¹²³

3.2.2. *Myristica fragrans*

Myristica fragrans (Houtt.), cujo fruto é conhecido como noz-moscada, é uma *Myristicaceae* e é globalmente apreciada como especiaria. Nos países asiáticos é tradicionalmente utilizada como um antidiarreico e estimulador do apetite.¹²⁴

Diversos estudos já reportaram as suas propriedades anticancerígenas e a atividade antimicrobiana, para além dos efeitos carminativos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-inflamatórios, analgésicos e antioxidantes.¹²⁵ No entanto, ainda se encontra pouco estudado o seu impacto na regulação do apetite.

O óleo essencial de *M. fragrans* contém uma elevada quantidade de fenilpropanóides, nomeadamente miristicina, elemicina e metileugenol.¹²⁶ Num estudo realizado por Ogawa et al.¹²⁷ verificou-se um incremento do apetite em ratos que inalaram este tipo de compostos.

Apesar de a absorção sérica destes compostos ser considerável, estes exercem o seu efeito maioritariamente através da estimulação dos recetores olfativos na mucosa nasal. Ao comunicarem com o ARH, aumentam a expressão de NPY, ocorrendo por isso a inibição dos neurónios POMC, com a consequente estimulação do apetite.¹²⁷

Assim, a inalação destes compostos voláteis modula o comportamento alimentar e a expressão de neuropeptídeos reguladores do apetite no hipotálamo.

3.2.3. Rikkunshito

Rikkunshito (RKT) é uma preparação medicinal de origem japonesa que resulta da mistura de extratos de oito fármacos: rizoma de *Atractylodis lanceae* (18,6%), raiz de *Ginseng* (18,6%), tubérculos de *Pinelliae* (18,6%), esclerócio de *Poria cocos* (18,6%), frutos de *Zizyphi* (9,3%), pericarpo de *Aurantii nobilis* (9,3%), raiz de *Glycyrrhizae* (4,7%), e rizoma de *Zingiberis* (2,3%). Esta combinação está integrada na Kampo, uma medicina tradicional japonesa, usada há mais de 1000 anos, e que se encontra completamente integrada no sistema de saúde moderno.¹²⁸

De notar que no país nativo é amplamente prescrita para o tratamento de patologias do trato gastrointestinal superior, na dose diária de 4000mg.¹²⁹ O seu uso revela-se vantajoso em doentes com patologias cujos sintomas incluem dispepsia, náuseas, vómitos, refluxo gastroesofágico e caquexia.¹³⁰

Apesar da combinação ser conhecida pelos seus efeitos procinéticos, recentemente demonstrou estimular o apetite em ratos com anorexia induzida por um medicamento antineoplásico. Takeda et al.¹³¹ reportam que ocorreu um aumento significativo dos níveis

plasmáticos de grelina nos animais em que foram administrados 4000mg de RKT, comparativamente com o grupo placebo. Matsumura *et al.*¹³² reporta que a administração de 7,5g por dia de RKT durante 2 semanas conduz ao aumento significativo dos níveis de grelina tanto em humanos como em ratos saudáveis.

Embora o mecanismo pelo qual os níveis de grelina aumentem quando há administração de RKT ainda não esteja bem esclarecido, especula-se que ocorra uma inibição das enzimas que degradam a grelina circulante.¹³³ De facto, o 10-gingerol, um composto do RKT, demonstrou inibir a desacilação da hormona exógena.¹³⁴

Apesar de ainda serem necessários mais estudos, contata-se que ao aumentar a secreção da hormona estimuladora do apetite, o RKT pode ser administrado oralmente para o tratamento da perda de apetite e apresenta-se como uma nova estratégia para estimular o consumo alimentar.

3.2.4. *Coriandrum sativum*

Coriandrum sativum L, da família Apiaceae, e nome comum coentro, é globalmente utilizado como um agente aromatizante. É uma planta herbácea anual nativa da região Mediterrânica e do Médio Oriente. Sobretudo na Europa, as suas sementes são moídas e usadas como tempero.¹³⁵

As várias partes da planta têm um longo historial de uso, havendo literatura que reporta o seu uso já na Grécia e na Roma antiga.¹³⁵ Diversos estudos reportaram os seus efeitos sedativos, ansiolíticos, antioxidantes, analgésicos e anticonvulsionantes.¹³⁶

Na medicina tradicional do Irão, *C. sativum* é reconhecida como um estimulante do apetite e a Comissão E da Farmacopeia Alemã já aprovou o seu uso para o tratamento da dispepsia e da perda de apetite.^{137,138}

Um estudo realizado por Nematy *et al.*¹³⁷ avaliou o aumento do apetite ao administrar 50, 100 e 150mg/kg do extrato hidroalcoólico de sementes de *C. sativum* a murganhos durante 7 dias. Ao contrário do grupo ao qual foi administrado 50mg/kg, verificou-se um incremento significativo do consumo alimentar após o tratamento com 100 e 150mg/kg, o que permite concluir que a administração destas dosagens tem um efeito estimulador do apetite.

O principal constituinte do extrato da planta é o linalol, um álcool monoterpénico, cujos efeitos potenciadores do apetite e do ganho do peso foram reportados por Shen *et al.*¹³⁹ Para além disso, é sugerido que a administração de flavonóides, como a quercetina e a rutina, conduza à diminuição do fator de necrose tumoral- α e, por isso, estimule o apetite.¹³⁷ Num

estudo realizado *in vitro* verificou-se que *C. sativum* aumenta a produção de insulina.¹⁴⁰ No entanto, mais estudos são necessários para confirmar o mecanismo de ação dos compostos presentes neste extrato.

4. Substâncias e preparações vegetais validadas pela Agência Europeia do Medicamento como ingredientes ativos de medicamentos à base de plantas com indicação para a perda temporária do apetite

*Achillea millefolium L., flos*¹⁴¹

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Substância vegetal:	Inflorescência seca	Uso oral: infusão 1,5-2g de inflorescência seca ou substância vegetal dividida em 250ml de água fervente, 30 minutos antes das refeições, 2 vezes/dia.
Preparações:	a) Substância vegetal dividida;	

*Achillea millefolium L., herba*¹⁴²

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Suco preparado por expressão da substância vegetal fresca (DER 1:0,65-0,93); c) Extrato líquido (DER 1:1), etanol 25% V/V; d) Tintura (1:5), etanol 45% V/V; e) Tintura (1:5), etanol 31,5% V/V.	a) 1,5-4g de substância vegetal dividida em 150-250 ml de água fervente 3 ou 4 vezes/dia entre as refeições; b) 5-10ml 2 ou 3 vezes/dia; c) 2-4ml 3 vezes/dia; d) 2-4 ml 3 vezes/dia; e) 4,3 ml (= 4,2g) 4 vezes/dia.

*Artemisia absinthium L., herba*¹⁴³

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Suco preparado por expressão da substância vegetal fresca (DER 1:0,5-0,9); c) Tintura (1:5), etanol 70% V/V.	a) Dose simples: 1-1,5g em 150ml de água fervente. Dose diária: 2-3g; b) Dose simples: 5ml. Dose diária: 10ml; c) Dose simples: 1g. Dose diária: 3g.

*Cetraria islandica (L.) Acharius s.l., thallus*¹⁴⁴

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Tintura (1:5) etanol 40% V/V.	a) Infusão de 1-2g em 150ml de água fervente ou decocção 3 vezes/dia. Dose diária: 4-6g; b) Dose única: 1-1,5ml 3 vezes/dia. Dose diária: 3-4,5ml.

*Cichorium intybus L., radix*¹⁴⁵

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida;	a) Infusão ou decocção de 2-4g em 250ml de água, 1 vez por dia.

Marrubium vulgare L., herba¹⁴⁶

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Substância vegetal pulverizada; c) Suco preparado por expressão (DER 1:0,7-0,90); d) Extrato líquido (DER 1:0,9-1,1), etanol 20-30% V/V.	a) Dose única: infusão: 1-2g em 250ml de água fervente 3 vezes/dia. Dose diária: 3-6g; b) Dose única: 225-450mg 3 vezes/dia. Dose diária: 675-1350mg; c) Dose única: 10-20ml, 3 vezes/dia. Dose diária: 30-60ml; d) Dose única: 1.5-4ml, 3x dia. Dose diária: 4.5-12ml.

Menyanthes trifoliata L., folium¹⁴²

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Substância vegetal pulverizada.	0.4-1.6g em 150ml de água fervente 2 a 4 vezes por dia. Dose diária: 0,8-4,8g ou 0,5-1,5g em 150ml de água fervente 3 vezes por dia. Dose diária: 1,5-4,5 g. Dose única: 0,5g, 3 a 4x dia. Dose diária: 1,5-2g

Centaurium erythraea Rafn. s.l., herba¹⁴⁷

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Substância vegetal dividida; b) Substância vegetal pulverizada; c) Extrato líquido (DER 1:1) etanol 25% V/V; d) Tintura (DER 1:5) etanol 70% V/V; e) Extrato mole (DER 1:10), água.	a) 1-4g substância vegetal dividida em 200ml de água fervente, até 4 vezes/dia; b) Dose única: 0,25-2g, até 3 vezes/dia; c) Dose única: 2-4ml até 3 vezes/dia; d) Dose única: 1,5-5g, até 3 vezes/dia; e) Dose única: 0,2g. Dose diária: 1-2g.

Taraxacum officinale Weber ex Wigg., radix cum herba¹⁴⁸

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Raíz seca e planta divididas; b) Extrato seco (DER 5,6-8,4,1), etanol 60% v/v; c) Extrato líquido (DER 1:0,9-1,1), etanol 30% v/v; d) Extrato líquido (DER 0,75:1), etanol 30% m/m; e) Suco preparado por expressão (DER 1:0,5-0,8) de flor fresca Taraxaci radix cum herba.	a) 3-4g como decocção ou 4-10g como infusão, 3 vezes/dia; b) 1 comprimido revestido com 300mg de extrato seco 2 vezes/dia ou 1-2 comprimidos revestidos com 150mg de extrato seco, 3 vezes/dia; c) 90 gotas = 3,15ml = 3,31g, 3 vezes/dia; d) 35 gotas = 1ml = 1g, 3 vezes/dia; e) Dose única 10ml, 3 vezes/dia.

Taraxacum officinale F.H. Wigg., radix¹⁴⁹

Tipo de substância ativa	Substância ativa	Via de administração / Forma farmacêutica / Posologia
Preparações:	a) Raíz seca dividida; b) Suco preparado por expressão de raiz fresca em etanol (DER 1:1).	a) Substância vegetal dividida por decocção: dose única: 3-5g em 150ml água 2-3x dia; b) Dose única: 5m diluídos numa pequena quantidade de água 3 vezes/dia.

Conclusão

A regulação do apetite é uma área pouca comunicada e, infelizmente, bastante prevalente na sociedade, sendo-lhe atribuída pouca importância por parte do doente.

Os comportamentos alimentares pouco saudáveis, a inatividade física, o stress, o ritmo circadiano e outros fatores ambientais e sociais influenciam negativamente os mecanismos homeostáticos reguladores do apetite, conduzindo à desregulação do apetite e, conseqüentemente, a uma alimentação nutricionalmente desequilibrada.

A obesidade é atualmente um dos maiores desafios de saúde pública, e tem um elevado impacto na morbidade e mortalidade populacional. Por outro lado, a perda do apetite, associada à idade e a diversas patologias, compromete o bem-estar do doente e, frequentemente, a eficácia terapêutica da medicação que este realize.

Assim, é crucial que os profissionais de saúde consigam alertar a população para a importância de um correto controlo do apetite. Para que possam intervir nesta área, é necessário que existam opções terapêuticas seguras e com baixa toxicidade, que estejam ao acesso de toda a população. Portanto, é essencial que haja investimento no desenvolvimento de alternativas aos fármacos sintéticos atualmente comercializados para a supressão ou estimulação do apetite.

Diversos estudos comprovam a eficácia de inúmeras plantas a nível da regulação do apetite. No entanto, os diferentes compostos que interferem na regulação homeostática do apetite necessitam de ser mais investigados para que possam ser desenvolvidos numa formulação medicamentosa, trazendo benefícios clínicos para o doente. O número de ensaios clínicos realizados para os fármacos apresentados é reduzido e, para além disso, estes apresentam algumas fraquezas relativamente à composição das preparações vegetais, não sendo possível retirar conclusões sobre possíveis interações medicamentosas, efeitos sinérgicos ou doses mínimas efetivas. Apesar de nenhum dos estudos reportar a ocorrência de efeitos adversos graves, a toxicidade associada ao uso destas plantas deve ser mais estudada.

É, portanto, essencial que se continue a procurar desenvolver medicamentos à base de plantas para a regulação do apetite, visto esta ser uma área com pouca acessibilidade. Os fármacos vegetais apresentam-se, para além de efetivos e seguros, com uma maior tolerância que os tratamentos sintéticos, pelo que, futuramente, os estudos realizados devem suportar evidência científica mais robusta.

BIBLIOGRAFIA

1. GRAAF, Cees DE *et al.* - Biomarkers of satiation and satiety. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 79:6 (2004) 946–961.
2. HOPKINS, Mark; BLUNDELL, John E. - Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: Pathways to obesity. **Clinical Science**. ISSN 14708736. 130:18 (2016) 1615–1628.
3. HOPKINS, Mark *et al.* - Mechanisms responsible for homeostatic appetite control: theoretical advances and practical implications. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism**. ISSN 17448417. 12:6 (2017) 401–415.
4. RAPOSO, Daniela; MATIAS, Cavaca; PESSOA, Universidade Fernando - Trabalho Complementar. (2013) 81280.
5. BARROS, Ana Margarida; DO, C. Ontrolo; FÁRMACOS, Appetite - Ontrolo do apetite : fármacos estimulantes e fármacos depressoers. (2011).
6. MARGARIDA MATOS CORREIA, Susana - Regulação do apetite e o papel da farmacologia. (2012) 81.
7. BERTHOUD, Hans Rudolf - The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. **Proceedings of the Nutrition Society**. ISSN 00296651. 71:4 (2012) 478–487.
8. BERTHOUD, Hans Rudolf - Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. **Obesity (Silver Spring, Md.)**. ISSN 19307381. 14 Suppl 5:August (2006).
9. LUTTER, Michael; NESTLER, Eric J. - Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. **Journal of Nutrition**. ISSN 00223166. 139:3 (2009) 629–632.
10. **Obesidade e hábitos alimentares: questão cultural em um processo de globalização** -[Consult. 17 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd127/obesidade-e-habitos-alimentares.htm>
11. KING, Neil A. *et al.* - Dual-process action of exercise on appetite control: Increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. **American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 90:4 (2009) 921–927.
12. HORNER, Katy M. *et al.* - Acute Exercise and Gastric Emptying: A Meta-Analysis and Implications for Appetite Control. **Sports Medicine**. ISSN 11792035. 45:5 (2015) 659–678.

13. GOODYEAR, Laurie J.; KAHN, Barbara B. - EXERCISE , GLUCOSE TRANSPORT ,. (1998).
14. DYCK, David J. - Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. ISSN 00916331. 33:4 (2005) 189–194.
15. BEAULIEU, Kristine *et al.* - Homeostatic and non-homeostatic appetite control along the spectrum of physical activity levels: An updated perspective. **Physiology and Behavior**. ISSN 1873507X. 192:2018) 23–29.
16. MARTINEZ-FERRAN, María *et al.* - Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020).
17. RUIZ-ROSO, María Belén *et al.* - Covid-19 confinement and changes of adolescent's dietary trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:6 (2020) 1–18.
18. RISSO, Davide; DRAYNA, Dennis; MORINI, Gabriella - Alteration, reduction and taste loss: Main causes and potential implications on dietary habits. **Nutrients**. ISSN 20726643. 12:11 (2020) 1–16.
19. FOSTINELLI, Silvia *et al.* - Eating Behavior in Aging and Dementia: The Need for a Comprehensive Assessment. **Frontiers in Nutrition**. ISSN 2296861X. 7:2020).
20. CAO, Lei *et al.* - Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. **Molecular Neurobiology**. ISSN 15591182. 53:9 (2016) 6144–6154.
21. AFONSO, Cláudia - Hábitos alimentares e peso corporal no envelhecimento: um estudo em idosos europeus. (2011) 152.
22. BRETON, Jonathan; DÉCHELOTTE, Pierre; RIBET, David - Intestinal microbiota and Anorexia Nervosa. **Clinical Nutrition Experimental**. ISSN 23529393. (2019) 11–21.
23. TORRES-FUENTES, Cristina *et al.* - The microbiota–gut–brain axis in obesity. **The Lancet Gastroenterology and Hepatology**. ISSN 24681253. 2:10 (2017) 747–756.
24. CHAMBERS, Edward S.; MORRISON, Douglas J.; FROST, Gary - Control of appetite and energy intake by SCFA: What are the potential underlying mechanisms? **Proceedings of the Nutrition Society**. ISSN 14752719. 74:3 (2015) 328–336.
25. FETISSOV, Sergueï O. - Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial

- growth to animal feeding behaviour. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 17595037. 13:1 (2017) 11–25.
26. SANDHU, Kiran V. *et al.* - Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. **Translational Research**. ISSN 18781810. 179:2017) 223–244.
27. BOEGE, Hedda L.; BHATTI, Mehreen Z.; ST-ONGE, Marie Pierre - Circadian rhythms and meal timing: impact on energy balance and body weight. **Current Opinion in Biotechnology**. ISSN 18790429. 70:2021) 1–6.
28. CHALLET, Etienne - The circadian regulation of food intake. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 17595037. 15:7 (2019) 393–405.
29. RELATIONSHIPS, Physiological; SLEEP, Between; HORMONE, Regulating - Relações Fisiológicas Entre o Sono e a Liberação de Hormônios Que Regulam o Apetite. **Saúde e Pesquisa**. ISSN 2176-9206. 4:2 (2011).
30. JAREMKA, Lisa M. *et al.* - Loneliness predicts postprandial ghrelin and hunger in women. **Hormones and Behavior**. ISSN 10956867. 70:2015) 57–63.
31. JAREMKA, Lisa M. *et al.* - Novel links between troubled marriages and appetite regulation: Marital distress, ghrelin, and diet quality. **Clinical Psychological Science**. ISSN 21677034. 4:3 (2016) 363–375.
32. HEPWORTH, Rebecca *et al.* - Negative mood increases selective attention to food cues and subjective appetite. **Appetite**. ISSN 01956663. 54:1 (2010) 134–142.
33. TIMPER, Katharina; BRÜNING, Jens C. - Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. **DMM Disease Models and Mechanisms**. ISSN 17548411. 10:6 (2017) 679–689.
34. **Distúrbios nutricionais - Manuais MSD edição para profissionais** - [Consult. 7 mar. 2021]. Disponível em:<https://www.msmanuals.com/pt/professional/disturbios-nutricionais>
35. MARTÍNEZ-AGUILAR, Ma De La Luz *et al.* - Percepções da obesidade de adolescentes obesos, estudantes do 7º ao 9º grau residentes em Tamaulipas, México. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. ISSN 01041169. 18:1 (2010) 48–53.
36. KOPELMAN, P. - Health risks associated with overweight and obesity. **Obesity Reviews**. ISSN 14677881. 8:SUPPL. 1 (2007) 13–17. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00311.x.
37. HAY, Phillipa J. - Understanding bulimia. **Australian Family Physician**. ISSN 03008495.

36:9 (2007) 708–713.

38. BERTHOUD, Hans Rudolf; MORRISON, Christopher - The brain, appetite, and obesity. **Annual Review of Psychology**. ISSN 00664308. 59:2008) 55–92.

39. SOHN, Jong Woo - Network of hypothalamic neurons that control appetite. **BMB Reports**. ISSN 1976670X. 48:4 (2015) 229–233.

40. SIMPSON, Katherine Anne; MARTIN, Niamh M.; BLOOM, Stephen R. - Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications Regulação hipotalâmica da ingestão alimentar e suas aplicações terapêuticas clínicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 53:2 (2009).

41. WATERSON, Michael J.; HORVATH, Tamas L. - Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. **Cell Metabolism**. ISSN 19327420. 22:6 (2015) 962–970.

42. GIBBONS, Catherine *et al.* - Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-I, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X. 98:5 (2013) 847–855.

43. ENGELSTOFT, Maja S. *et al.* - A Gut Feeling for Obesity: 7TM Sensors on Enteroendocrine Cells. **Cell Metabolism**. ISSN 15504131. 8:6 (2008) 447–449.

44. SAYEGH, Ayman I.; RITTER, Robert C. - Cholecystokinin activates specific enteric neurons in the rat small intestine. **Peptides**. ISSN 01969781. 24:2 (2003) 237–244.

45. SMITH, Gerard P. - Cholecystokinin and treatment of meal size: proof of principle. **Obesity (Silver Spring, Md.)**. ISSN 19307381. 14 Suppl 4:July (2006) 168–170.

46. CHEN, J. *et al.* - Characterization of the feeding inhibition and neural activation produced by dorsomedial hypothalamic cholecystokinin administration. **Neuroscience**. ISSN 03064522. 152:1 (2008) 178–188.

47. REHFELD, J. F. *et al.* - On the tissue-specific processing of procholecystokinin in the brain and gut--a short review. **Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society**. ISSN 08675910. 54 Suppl 4:2003) 73–79.

48. INFARMED - Resumo das Características do Medicamento I - Sitagliptina. ISSN 1008-682X. 2010) 1–29.

49. INFARMED - RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE

COMPARTICIPAÇÃO DO MEDICAMENTO ertugliflozina + sitagliptina. 2020) 1–11.

50. ZANDER, Mette *et al.* - Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Diabetes Care*. ISSN 0967-2675. 25(2002) 824–830.
51. ADAMS, Sean H. *et al.* - Effects of peptide YY[3-36] on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. **Endocrinology**. ISSN 00137227. 145:11 (2004) 4967–4975.
52. BARRERA, Jason G. *et al.* - GLP-1 and energy balance: An integrated model of short-term and long-term control. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 17595029. 7:9 (2011) 507–516.
53. HOLST, Jens Juul - The physiology of glucagon-like peptide 1. **Physiological Reviews**. ISSN 00319333. 87:4 (2007) 1409–1439.
54. CHEN, H. Y. *et al.* - Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. **Endocrinology**. ISSN 00137227. 145:6 (2004) 2607–2612.
55. ANDREWS, Zane B. - Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. **Peptides**. ISSN 01969781. 32:11 (2011) 2248–2255.
56. WREN, A. M. *et al.* - Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food Intake In Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. ISSN 0021-972X. 86:12 (2001) 5992–5992.
57. DAVID E. CUMMINGS, 1 JONATHAN Q. PURNELL, 2 R. SCOTT FRAYO, 1 KARIN SCHMIDOVA, 1 BRENT E. WISSE, 1; WEIGLEI, And David S. - A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. [s.d.].
58. EDHOLM, Therese *et al.* - Ghrelin stimulates motility in the small intestine of rats through intrinsic cholinergic neurons. **Regulatory Peptides**. ISSN 01670115. 121:1–3 (2004) 25–30.
59. LEVIN, Fredrik *et al.* - Effect of peripherally administered ghrelin on gastric emptying and acid secretion in the rat. **Regulatory Peptides**. ISSN 01670115. 131:1–3 (2005) 59–65.
60. JOURNAL, The; ENDOCRINOLOGY, Clinical; SOCIETY, The Endocrine - Food Fails to Suppress Ghrelin Levels in Obese Humans. 87:6 (2002) 2984–2987.
61. SCHARF, Matthew T.; AHIMA, Rexford S. - Gut peptides and other regulators in obesity. **Seminars in Liver Disease**. ISSN 02728087. 24:4 (2004) 335–347.
62. MILLER, Gary D. - Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters

- and Their Role in Obesity. **American Journal of Lifestyle Medicine**. ISSN 15598284. 13:6 (2019) 586–601.
63. COWLEY, Michael A. *et al.* - Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. 411:May (2001).
64. SOHN, Jong Woo; ELMQUIST, Joel K.; WILLIAMS, Kevin W. - Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. **Trends in Neurosciences**. ISSN 01662236. 36:9 (2013) 504–512.
65. SOUSA, M.; SILVA, C.B. E MOREIRA, A. L. - O papel da leptina na regulação da homeostasia energética. **Acta Med Port.**, 22 (3). 2009) 291–298.
66. TRAYHURN, Paul; BING, Chen - Appetite and energy balance signals from adipocytes. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**. ISSN 14712970. 361:1471 (2006) 1237–1249. doi: 10.1098/rstb.2006.1859.
67. INUI, Akio *et al.* - Stimulation of leptin secretion by insulin. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**. ISSN 2230-8210. 16:9 (2012) 543.
68. SCI, Soil - Insulin receptor signaling in POMC, but not AgRP, neurons controls adipose tissue insulin action. 16:October (2014) 1–26.
69. QIU, Jian *et al.* - Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels. **Cell Metabolism**. ISSN 19327420. 19:4 (2014) 682–693.
70. WHARTON, Sean *et al.* - Obesity in adults: A clinical practice guideline. **Cmaj**. ISSN 14882329. 192:31 (2020) E875–E891.
71. YOUNG JIN TAK, Sang Yeoup Lee - Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. [s.d.].
72. CAR, C. O. M. Células T. - Centro de Informação do Medicamento- Boletim Outubro-Dezembro 2020. 2020) 3–5.
73. WONG, Donny; SULLIVAN, Kate; HEAP, Gideon - The pharmaceutical market for obesity therapies. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741776. 11:9 (2012) 669–670.
74. EM, Aprovado - Resumo das Características do Medicamento- Orlistato. 2016).
75. DAS, Resumo; DO, Características - Resumo das Características do Medicamento- Liraglutido. [s.d.].
76. Resumo das Características do Medicamento- Bupropiom/Naltrexona - [s.d.] 1–46.

77. 2006 Megestrol acetate in cachexia and anorexia.pdf - [s.d.]).
78. HASANI-RANJBAR, S.; JOUYANDEH, Z.; ABDOLLAHI, M. - A systematic review of anti-obesity medicinal plants: an update (Provisional abstract). **Database of Abstracts of Reviews of Effects**. 1 (2013) 28.
79. RUCKER, Diana *et al.* - Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. **British Medical Journal**. ISSN 09598146. 335:7631 (2007) 1194–1199.
80. PAYAB, Moloud *et al.* - Effect of the herbal medicines in obesity and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Phytotherapy Research**. ISSN 10991573. 34:3 (2020) 526–545.
81. SHANG, Ao *et al.* - Effects and mechanisms of edible and medicinal plants on obesity: an updated review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. ISSN 15497852. 0:0 (2020) 1–17.
82. SAHEBKAR-KHORASANI, Monirsadat *et al.* - Herbal medicines for suppressing appetite: A systematic review of randomized clinical trials. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 18736963. 44:March (2019) 242–252.
83. YIMAM, Mesfin *et al.* - Evaluation of Natural Product Compositions for Appetite Suppression. **Journal of Dietary Supplements**. ISSN 1939022X. 16:1 (2019) 86–104.
84. OHIA, Sunny E. *et al.* - Safety and mechanism of appetite suppression by a novel hydroxycitric acid extract (HCA-SX). **Molecular and Cellular Biochemistry**. ISSN 03008177. 238:1–2 (2002) 89–103.
85. KIM, Young Je *et al.* - *Garcinia cambogia* attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 19:29 (2013) 4689–4701.
86. FASSINA, Patricia *et al.* - El Efecto de la *Garcinia Cambogia* Como Coadyuvante en el Proceso de Perdida De Peso. **Nutricion Hospitalaria**. ISSN 16995198. 32:6 (2015) 2400–2408.
87. GATTA, Blandine *et al.* - Acute effects of pharmacological modifications of fatty acid metabolism on human satiety. **British Journal of Nutrition**. ISSN 00071145. 101:12 (2009) 1867–1877.
88. PREUSS, H. G. *et al.* - Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. ISSN 14628902. 6:3 (2004) 171–180.

89. WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; KOVACS, E. M. R. - The effect of (-)-hydroxycitrate on energy intake and satiety in overweight humans. **International Journal of Obesity**. ISSN 03070565. 26:6 (2002) 870–872.
90. HAYAMIZU, Kohsuke *et al.* - Effects of *Garcinia cambogia* (Hydroxycitric Acid) on Visceral Fat Accumulation : A Double-Blind , Randomized , Placebo-Controlled Trial. 8 (2003) 551–567.
91. MATTES, Richard D.; BORMANN, Leslie - Effects of hydroxycitric acid on appetitive variables. 71:January (2000) 87–94.
92. HEYMSFIELD, Steven B. *et al.* - *Garcinia cambogia* (Hydroxycitric Acid) as a Potential Antiobesity Agent. 280:18 (2015).
93. VASQUES, Carlos A. R. *et al.* - Hypolipemic Effect of *Garcinia cambogia* in Obese Women. June (2013).
94. AMIN, Kamal A.; KAMEL, Hamdy H.; ELTAWAB, Mohamed A. Abd - Protective effect of *Garcinia* against renal oxidative stress and biomarkers induced by high fat and sucrose diet. 2011) 1–13.
95. MAYER, Marcos A. *et al.* - Evaluation of the satiating properties of a nutraceutical product containing *Garcinia cambogia* and *Ascophyllum nodosum* extracts in healthy volunteers. **Food and Function**. ISSN 2042650X. 5:4 (2014) 773–779.
96. BURNS, Jennifer *et al.* - Plant foods and herbal sources of resveratrol. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. ISSN 00218561. 50:11 (2002) 3337–3340.
97. SZKUDELSKA, Katarzyna; SZKUDELSKI, Tomasz - Resveratrol, obesity and diabetes. **European Journal of Pharmacology**. ISSN 00142999. 635:1–3 (2010) 1–8.
98. GEVREY, Jean Claude *et al.* - Co-requirement of cyclic AMP- and calcium-dependent protein kinases for transcriptional activation of cholecystokinin gene by protein hydrolysates. **Journal of Biological Chemistry**. ISSN 00219258. 277:25 (2002) 22407–22413.
99. HARDIE, D. Grahame; ROSS, Fiona A.; HAWLEY, Simon A. - AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. ISSN 14710072. 13:4 (2012) 251–262.
100. HARDIE, D. G.; PAN, D. A. - Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. **Biochemical Society Transactions**. ISSN 03005127. 30:6 (2002) 1064–1070.

101. PARK, Sung Jun *et al.* - Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. **Cell**. ISSN 10974172. 148:3 (2012) 421–433.
102. PAPANIKOLAOU, Yanni; FULGONI, Victor L. - Bean Consumption Is Associated with Greater Nutrient Intake, Reduced Systolic Blood Pressure, Lower Body Weight, and a Smaller Waist Circumference in Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. **Journal of the American College of Nutrition**. ISSN 15411087. 27:5 (2008) 569–576.
103. SICHIERI, Rosely - Dietary patterns and their associations with obesity in the Brazilian City of Rio de Janeiro. **Obesity Research**. ISSN 10717323. 10:1 (2002) 42–48.
104. SIEVENPIPER, J. L. *et al.* - Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. **Diabetologia**. ISSN 0012186X. 52:8 (2009) 1479–1495.
105. NILSSON, Anne *et al.* - Effects of a Brown Beans Evening Meal on Metabolic Risk Markers and Appetite Regulating Hormones at a Subsequent Standardized Breakfast: A Randomized Cross-Over Study. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 8:4 (2013).
106. SPADAFRANCA, Angela *et al.* - Phaseolus vulgaris extract affects glycometabolic and appetite control in healthy human subjects. **British Journal of Nutrition**. ISSN 00071145. 109:10 (2013) 1789–1795.
107. CARAI, Mauro A. M. *et al.* - Potential efficacy of preparations derived from Phaseolus vulgaris in the control of appetite, energy intake, and carbohydrate metabolism. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**. ISSN 11787007. 2:2009) 145–153.
108. MACCIONI, Paola *et al.* - Reducing effect of a Phaseolus vulgaris dry extract on operant self-administration of a chocolate-flavoured beverage in rats. **British Journal of Nutrition**. ISSN 00071145. 104:5 (2010) 624–628.
109. YULIANA, N. D. *et al.* - Comprehensive review on herbal medicine for energy intake suppression. **Obesity Reviews**. ISSN 14677881. 12:7 (2011) 499–514.
110. GOODA SAHIB, Najla *et al.* - Plants' metabolites as potential antiobesity agents. **The Scientific World Journal**. ISSN 1537744X. 2012:2012).
111. KURIYAN, Rebecca *et al.* - Effect of Caralluma Fimbriata extract on appetite, food intake and anthropometry in adult Indian men and women. **Appetite**. ISSN 01956663. 48:3 (2007) 338–344.

112. MACLEAN, David B.; LUO, Lu Guang - Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: Studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. **Brain Research**. ISSN 00068993. 1020:1–2 (2004) 1–11.
113. VITALONE, Annabella *et al.* - Phytochemical analysis and effects on ingestive behaviour of a *Caralluma fimbriata* extract. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 18736351. 108:2017) 63–73.
114. ASTELL, Katie J. *et al.* - A pilot study investigating the effect of *Caralluma fimbriata* extract on the risk factors of metabolic syndrome in overweight and obese subjects: A randomised controlled clinical trial. **Complementary Therapies in Medicine**. ISSN 09652299. 21:3 (2013) 180–189.
115. KHAJURIA, Vijay *et al.* - To evaluate efficacy and safety of *Caralluma fimbriata* in overweight and obese patients: A randomized, single blinded, placebo control trial. **Perspectives in Clinical Research**. ISSN 2229-3485. 6:1 (2015) 39.
116. BADER, Ammar *et al.* - Further constituents from *Caralluma negevensis*. **Phytochemistry**. ISSN 00319422. 62:8 (2003) 1277–1281.
117. AZADBAKHT, Mohammad *et al.* - Standardization and formulation of an herbal appetite-stimulating drug from *Gentiana olivieri*. **Journal of Herbal Medicine**. ISSN 22108041. 19:September 2019 (2020) 100306.
118. TAKEDA, Yoshio *et al.* - Secoiridoid glycosides from *Gentiana olivieri*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. ISSN 00092363. 47:9 (1999) 1338–1340.
119. DOTSON, Cedrick D. *et al.* - Bitter taste receptors influence glucose homeostasis. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 3:12 (2008). doi: 10.1371/journal.pone.0003974.
120. SZAPARY, Philippe O. - Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals. **Annals of Internal Medicine**. ISSN 0003-4819. 132:12 (2000) 1012.
121. TOMASSINI BARBAROSSA, Iole *et al.* - Taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil is associated with endocannabinoid plasma levels in normal-weight individuals. **Nutrition**. ISSN 08999007. 29:3 (2013) 531–536.
122. JANSSEN, Sara *et al.* - Bitter taste receptors and α -gustducin regulate the secretion of ghrelin with functional effects on food intake and gastric emptying. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. ISSN 00278424. 108:5 (2011) 2094–2099.
123. MENNELLA, Ilario *et al.* - Microencapsulated bitter compounds (from *Gentiana lutea*)

reduce daily energy intakes in humans. **British Journal of Nutrition**. ISSN 14752662. 116:10 (2016) 1841–1850.

124. OGAWA, Kakuyou; ITO, Michiho - Appetite-enhancing effects of nutmeg oil and structure–activity relationship of habituation to phenylpropanoids. **Journal of Natural Medicines**. ISSN 18610293. 73:3 (2019) 513–522.

125. KUETE, Victor - **Myristica fragrans: A Review** [Em linha]. [S.l.] : Elsevier Inc., 2017 Disponível em WWW:<URL:http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6/00023-6>. ISBN 9780128094419.

126. POLITEO, Olivera; JUKIĆ, Mila; MILOŠ, Mladen - Chemical composition and antioxidant activity of free volatile aglycones from laurel (*Laurus nobilis* L.) compared to its essential oil. **Croatica Chemica Acta**. ISSN 00111643. 80:1 (2007) 121–126.

127. OGAWA, Kakuyou; ITO, Michiho - Appetite-enhancing Effects of trans - Cinnamaldehyde, Benzylacetone and 1-Phenyl-2-butanone by Inhalation. **Planta Medica**. ISSN 14390221. 82:1–2 (2016) 84–88.

128. YANAI, Mitsuhiro *et al.* - Intra-gastric administration of rikkunshito stimulates upper gastrointestinal motility and gastric emptying in conscious dogs. 2013) 611–619.

129. TOMINAGA, Kazunari *et al.* - A randomized , placebo-controlled , double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor : the G-PRIDE study. 2014) 1392–1405.

130. YAMAMOTO, Kouichi *et al.* - Enhancement of ghrelin-signaling system by Rikkunshi-To attenuates teriparatide-induced pica in rats. **Journal of Pharmacological Science**. ISSN 1347-8613. 2018) 1–9.

131. TAKEDA, Hiroshi *et al.* - Rikkunshito, an Herbal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT₂ Receptor Antagonism. 2008) 2004–2013.

132. MATSUMURA, Tomoaki; ARAI, Makoto; YONEMITSU, Yutaka - The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice. 2010) 300–307.

133. TAKEDA, Hiroshi *et al.* - Rikkunshito Ameliorates the Aging-Associated decrease in Ghrelin Receptor Reactivity via Phosphodiesterase III Inhibition. 151:January (2010) 244–252.

134. SADAKANE, Chiharu *et al.* - 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. ISSN 0006-291X. 412:3 (2011) 506–511.

135. BURDOCK, George A.; CARABIN, Ioana G. - Safety assessment of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil as a food ingredient. **Food and Chemical Toxicology**. ISSN 02786915. 47:1 (2009) 22–34.
136. JAVAN, Roghayeh *et al.* - Herbal appetizer for children with failure to thrive (FTT) in view of traditional persian medicine: A review. **International Journal of Pediatrics**. ISSN 23455055. 5:12 (2017) 6203–6220.
137. NEMATY M, KAMGAR M, MOHAJERI S, TABATABAEI ZADEH S, JOMEZADEH MR, AKBARIEH HASANI O, Et Al. - The effect of hydroalcoholic extract of *Coriandrum sativum* on rat appetite. 2013) *Avicenna J Phytomed*.
138. BLUMENTHAL, M. - **Coriander seed. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines**
139. SHEN, Jiao *et al.* - Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerves , lipolysis and appetite in rats. 383:2005) 188–193.
140. GRAY, Alison M.; FLATT, Peter R. - Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). 44:1999) 203–209.
141. DISCUSSION, Final *et al.* - Community herbal monograph on *Achillea millefolium* L ., flos. **Reproduction**. 44:July (2011) 0–5.
142. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) - European Union herbal monograph on *Menyanthes trifoliata* L., folium. 31:May (2020) 1–7.
143. MEDICINES AGENCY, European - European Union herbal monograph on *Artemisia absinthium* L., herba. 31:March (2008) 1–8.
144. EMA/HMPC - European Union herbal monograph on *Cetraria islandica* (L .) *Acharius s . l .*, thallus. **Ema/Hmpc**. 44:November 2014 (2015) 1–7.
145. DISCUSSION, Draft *et al.* - Community herbal monograph on *Cichorium intybus* L ., radix Community herbal monograph on *Cichorium intybus* L ., radix. 44:May (2012).
146. DISCUSSION, Final; PARTY, Working; PRODUCTS, Herbal Medicinal - Community herbal monograph on *Marrubium vulgare* L., herba. 44:January (2014) 1–8.
147. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS - European Union herbal monograph on *Centaureum erythraea* Rafn. s.l., herba. 44:November 2015 (2016).
148. COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS (HMPC) - COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *TARAXACUM OFFICINALE* WEBER *ex* WIGG., *RADIX CUM*

HERBA. **EMA/HMPC/2128895/2008 Corr.** 31:November 2019 (2019) 2–7.

149. EMA - European Union herbal monograph on *Taraxacum officinale* F.H. Wigg., radix.
31:October 2007 (2015) 3–11.