



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Santos Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria da Graça Camarinha, do Dr. Pedro Carvalho e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Catarina Santos Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria da Graça Camarinha, do Dr. Pedro Carvalho e da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Catarina Santos Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017261872, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 29 de agosto de 2022

*Catarina Santos Silva*

---

(Catarina Santos Silva)

## Agradecimentos

- ♥ Ao meu pai, por todo o apoio e força transmitida ao longo destes 5 anos. Sem ti nada disto teria sido possível.
- ♥ À minha irmã por toda a motivação, por estar sempre presente em todos os momentos, por acreditar em mim e por me ensinar que com trabalho e resiliência se consegue tudo. Obrigada por seres o meu exemplo a seguir.
- ♥ À minha melhor amiga, Raquel, que me acompanhou ao longo desta longa jornada, que me ouviu sempre que eu precisei e me deu motivação todos os dias.
- ♥ À Ana, à Catarina, à Filipa, à Margarida, à Rute Lourenço, à Rute Carvalho e à Sara, a família que Coimbra me presenteou. Obrigada por percorrerem este caminho comigo e fazerem tudo valer a pena, levo-vos para a vida.
- ♥ À Gisela, a melhor *roommate* do mundo. Obrigada por todo o apoio, paciência e por me fazeres sentir em casa.
- ♥ À Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos por toda a disponibilidade, conselhos e ajuda na elaboração da monografia.
- ♥ À Dra. Maria da Graça Camarinha e a toda a equipa da Farmácia Portela, por me acolherem tão bem e por todos os conhecimentos transmitidos.
- ♥ Ao Dr. Pedro Carvalho e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E. pela oportunidade e por todos os ensinamentos.
- ♥ À FFUC e a Coimbra, pela experiência inesquecível vivida ao longo destes 5 anos.
- ♥ E por fim, a ti mãe, que continues a ser a minha estrelinha no céu e a iluminar o meu caminho.

## Índice

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

Lista de Abreviaturas .....	9
1. Introdução.....	10
2. Farmácia Portela .....	10
3. Análise SWOT .....	11
3.1.Pontos Fortes.....	12
3.1.1. Localização e Horário de Funcionamento.....	12
3.1.2. Equipa de Trabalho .....	12
3.1.3. Organização do Plano de Estágio .....	12
3.1.4. Consolidação e Aplicação dos Conteúdos Teóricos na Prática Profissional .....	13
3.1.5. Cartão da Farmácia Portela .....	14
3.1.6. Preparação de Medicamentos Manipulados.....	14
3.1.7. Automatização da Farmácia – <i>Robot</i> e <i>CashGuard</i> .....	14
3.2.Pontos Fracos .....	15
3.2.1. Dificuldade no Aconselhamento Farmacêutico em Determinadas Áreas.....	15
3.2.2. Dificuldade em Associar a Substância Ativa ao Nome Comercial.....	15
3.2.3. Interpretação de Receitas Manuais e Organismos Complementares de Comparticipação.....	16
3.3.Oportunidades.....	16
3.3.1. Ações de Formação.....	16
3.3.2. Heterogeneidade dos utentes.....	17
3.3.3. Sistema Informático – 4DigitalCare® .....	17
3.3.4. Preparação de Medicação para Entrega ao Domicílio .....	17
3.4.Ameaças .....	18
3.4.1. Pandemia COVID-19 .....	18
3.4.2. Pedido de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	18
3.4.3. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.....	18
3.4.4. O Estagiário na Visão do Utente .....	19
4. Conclusão .....	19
5. Bibliografia.....	20
6. Anexos.....	23

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

Lista de Abreviaturas .....	28
1. Introdução.....	29

2. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E. ....	29
2.1. Serviços Farmacêuticos .....	30
3. Análise SWOT .....	30
3.1. Pontos Fortes .....	31
3.1.1. Organização do Plano de Estágio.....	31
3.1.2. Estágio em Duas Unidades .....	32
3.1.3. Aquisição e Consolidação de Conhecimentos .....	33
3.1.4. Setor dos Citotóxicos .....	33
3.1.5. Sistema Informático .....	34
3.2. Pontos Fracos .....	34
3.2.1. Estágio Observacional .....	34
3.2.2. Acompanhamento por Diferentes Farmacêuticos .....	35
3.2.3. Distanciamento Farmacêutico – Doente .....	35
3.3. Oportunidades .....	35
3.3.1. Preparação de Bolsa Parentérica .....	35
3.3.2. Setor dos Citotóxicos .....	36
3.3.3. Distinção no Mercado de Trabalho .....	36
3.4. Ameaças .....	36
3.4.1. Falta de Reconhecimento do Farmacêutico Hospitalar .....	36
3.4.2. Excesso de Trabalho Burocrático.....	37
3.4.3. Ausência de Formações e Conferências .....	37
4. Conclusão .....	38
5. Bibliografia.....	39
6. Anexos.....	40

**Parte III – Monografia " Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar"**

Lista de Abreviaturas .....	47
Resumo .....	49
Abstract .....	50
I. Introdução.....	51
2. Osteoartrose.....	52
2.1. Epidemiologia e Prevalência.....	52
2.2. Etiologia.....	53
2.3. Fisiopatologia .....	54
2.3.1. Inflamação.....	55
2.3.2. Stress Oxidativo .....	56

2.4. Fatores de Risco .....	56
2.4.1. Fatores de Risco Não Modificáveis .....	57
2.4.2. Fatores de Risco Modificáveis .....	57
2.5. Diagnóstico .....	58
3. Tratamento da Osteoartrose.....	59
3.1. Tratamento Não Farmacológico .....	60
3.1.1. Dieta e Perda de Peso .....	60
3.1.2. Atividade Física / Medicina Física e de Reabilitação .....	61
3.2. Tratamento Farmacológico .....	61
3.2.1. Paracetamol .....	62
3.2.2. Anti-inflamatórios Não Esteróides.....	62
3.2.3. Opióides .....	63
3.2.4. Corticosteróides .....	63
3.2.5. Ácido Hialurônico .....	63
3.2.6. Sulfato de Glucosamina e Sulfato de Condroitina .....	64
3.2.7. Capsaicina.....	64
4. Plantas com Potencial Terapêutico no Tratamento da Osteoartrose.....	64
4.1. <i>Harpagophytum procumbens</i> DC. (raízes).....	65
4.2. <i>Salix</i> spp (cascas) .....	67
4.3. <i>Urtica dioica</i> L. e <i>Urtica urens</i> L. (partes aéreas e floridas).....	68
4.4. <i>Fraxinus excelsior</i> L. e <i>Fraxinus angustifolia</i> Vahl (folhas).....	69
4.5. <i>Ribes nigrum</i> L. (folhas).....	70
4.6. <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (partes aéreas e floridas) .....	71
5. Discussão de Resultados .....	72
6. Conclusão .....	73
7. Bibliografia.....	75

## Índice de Tabelas

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

Tabela 1 – Análise SWOT relativamente ao estágio curricular realizado na Farmácia Portela.....	11
--	----

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

Tabela 1 – Análise SWOT relativamente ao estágio curricular realizado no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.....	31
---	----

### Parte III – Monografia " Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar"

Tabela 1 – Prevalência das doenças reumáticas em Portugal de setembro de 2011 a dezembro de 2013 .....	52
Tabela 2 – Resumo das <i>guidelines</i> da Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose (OARSI), do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) no tratamento farmacológico da osteoartrose (OA).....	62
Tabela 3 – Principais atividades verificadas nos estudos <i>in vitro</i> e em animais.....	73

## Índice de Figuras

### Parte III – Monografia “Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar”

Figura 1 – Articulações mais afetadas pela osteoartrose.....	53
Figura 2 – Representação esquemática de um joelho saudável e um joelho com osteoartrose, descrevendo as principais estruturas da articulação e os mediadores associados à degradação da articulação, como as enzimas proteolíticas denominadas metaloproteases (MMPs), as espécies reativas de oxigénio (ROS) e os mediadores inflamatórios: interleucina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) .....	55
Figura 3 – Representação esquemática dos fatores de risco não modificáveis e modificáveis associados à osteoartrose. ....	56
Figura 4 – Representação esquemática da ordem de tratamento da osteoartrose a seguir de acordo com a Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose .....	60



# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Portela



Sob Orientação da Dra. Maria da Graça Camarinha

## **Lista de Abreviaturas**

FP – Farmácia Portela

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

REM – Receitas Eletrónicas Materializadas

RM – Receitas Manuais

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

## **I. Introdução**

A farmácia comunitária, devido à sua acessibilidade e proximidade à população, é um dos setores com maior importância no sistema de saúde, integrando ativamente a rede dos cuidados de saúde primários.<sup>1</sup> Desta forma, devido aos mais variados serviços prestados pelas farmácias comunitárias na comunidade, é essencial que o farmacêutico seja um profissional de saúde polivalente e multidisciplinar, com elevadas competências técnico-científicas.<sup>2</sup>

Assim, a atividade do farmacêutico é ampla, tendo como principal dever “contribuir para a saúde e o bem-estar da pessoa em geral e, em particular, no contexto de saúde”, exercendo um papel ativo como agente de saúde pública, e não apenas como técnico do medicamento.<sup>3</sup> Portanto, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, de modo a proporcionar aos estudantes a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de percurso académico, assim como o primeiro contacto com a realidade profissional, em uma das principais áreas de intervenção farmacêutica.

Neste âmbito, tive oportunidade de realizar um estágio na Farmácia Portela (FP), localizada no centro de Vila Nova de Gaia. Este estágio decorreu durante o período de 10 de janeiro a 29 de abril de 2022, perfazendo um total de 650 horas, sob a orientação da Diretora técnica Dra. Maria da Graça Camarinha, bem como da restante equipa.

O presente relatório tem como objetivo avaliar de forma crítica e objetiva o estágio curricular realizado na FP, seguindo o modelo de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

## **2. Farmácia Portela**

A história da FP remonta ao século XIX, onde foi instalada na sua localização atual, Rua Marquês Sá da Bandeira, por José Costa Portela, passando em 1979 para a Dra. Maria da Graça Camarinha, atual diretora técnica.<sup>4</sup>

A FP encontra-se localizada no centro de Vila Nova de Gaia, bastante próxima da unidade II do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E. e dos centros de saúde de Soares dos Reis e de Barão do Corvo. Além disso, encontra-se rodeada de espaços comerciais, escolas e diversos meios de transporte como autocarros e metro, tornando-a em uma farmácia de grande afluência, tanto de dia como de noite.

A FP apresenta um horário de funcionamento permanente, 24h por dia, 365 dias por ano.

Além da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos a FP dispõe de uma extensa gama de produtos na área da dermocosmética, produtos de saúde e bem-estar, higiene oral, maternidade e puericultura, suplementos alimentares, medicamentos de uso veterinário, homeopatia, ortopedia e dispositivos médicos. Existindo, ainda, disponíveis consultas de podologia e enfermagem com profissionais de saúde qualificados, de forma a se prestar o melhor serviço aos utentes.<sup>4</sup>

Sendo a FP uma farmácia de grandes dimensões, reúne uma equipa extensa de profissionais competentes e dinâmicos constituída por 13 farmacêuticos, 10 técnicos de farmácia, 3 auxiliares e 1 administrativo, durante o período do estágio curricular.

### 3. Análise SWOT

A análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado na FP, permite avaliar a nível interno e externo as atividades realizadas. A nível interno a análise SWOT pretende avaliar os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), e a nível externo as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), (Tabela 1).

**Tabela 1** – Análise SWOT relativamente ao estágio curricular realizado na Farmácia Portela.

<b>PONTOS FORTES</b>	<b>PONTOS FRACOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localização e horário de funcionamento.</li> <li>• Equipa de trabalho.</li> <li>• Organização do plano de estágio.</li> <li>• Consolidação e aplicação dos conteúdos teóricos na prática profissional.</li> <li>• Cartão da Farmácia Portela.</li> <li>• Preparação de medicamentos manipulados.</li> <li>• Automatização da farmácia – <i>robot</i> e <i>CashGuard</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade no aconselhamento farmacêutico em determinadas áreas.</li> <li>• Dificuldade em associar a substância ativa ao nome comercial.</li> <li>• Interpretação de receitas manuais e organismos complementares de comparticipação.</li> </ul>
<b>OPORTUNIDADES</b>	<b>AMEAÇAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ações de formação.</li> <li>• Heterogeneidade dos utentes.</li> <li>• Sistema informático – 4DigitalCare®.</li> <li>• Preparação de medicação para entrega ao domicílio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pandemia COVID-19.</li> <li>• Pedido de medicamentos sujeitos a receita médica.</li> <li>• Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica.</li> <li>• O estagiário na visão do utente.</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Localização e Horário de Funcionamento**

A FP encontra-se localizada no centro de Vila Nova de Gaia, próxima de hospitais e centros de saúde, encontrando-se numa zona privilegiada da cidade, rodeada de espaços comerciais, escolas, museus e diversos meios de transporte.

Apresenta um horário de funcionamento permanente 24h por dia, 365 dias por ano. Das 8h da manhã até as 23h da noite encontra-se aberta ao público e no período após as 23h o atendimento e dispensa de medicamentos realiza-se através do postigo, de acordo com a legislação em vigor. O atendimento noturno não implica nenhum acréscimo de custo para o utente.<sup>5, 6, 7</sup>

Assim, a FP é uma farmácia de grande afluência, tanto de dia como de noite, que abrange uma população muito heterogénea, desde utentes já fidelizados a turistas, o que me possibilitou adquirir experiência, no que diz respeito a pessoas com necessidades muito distintas.

#### **3.1.2. Equipa de Trabalho**

A FP é composta por uma equipa de aproximadamente 27 colaboradores, entre eles 13 farmacêuticos e 10 técnicos de farmácia, responsáveis pelo bom funcionamento da farmácia. Esta equipa de trabalho preza pelo profissionalismo e pela comunicação, onde cada um desempenha um papel fundamental dentro da farmácia, sendo o objetivo comum prestar o melhor serviço de saúde aos utentes.

Desde o primeiro dia de estágio que me acolheram e integraram na equipa, demonstrando sempre disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e para partilhar conhecimentos que me poderiam auxiliar a tornar uma profissional mais competente.

O facto de se tratar de uma equipa com elevado número de colaboradores permitiu-me estar em contacto com diferentes perspetivas e métodos de trabalho, ajudando-me a crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal.

#### **3.1.3. Organização do Plano de Estágio**

O plano de estágio bem estruturado e organizado facilitou o meu estágio curricular realizado na FP, permitindo que enquanto estagiária, tivesse conhecimento sobre as múltiplas tarefas subjacentes ao bom funcionamento da farmácia comunitária (Anexo I).

Desta forma, durante os primeiros dois meses de estágio realizei tarefas de *backoffice* que me ajudaram, depois, a ter mais conhecimentos nas atividades envolvidas no atendimento ao público. Durante a fase inicial de estágio estive responsável, essencialmente, pela receção e conferência de encomendas, percebendo a importância deste processo e os múltiplos parâmetros que são necessários verificar, desde o número de embalagens recebidas, ao prazo de validade, ao preço de venda à farmácia, ao preço de venda ao público. Procedendo, depois à arrumação dos produtos recebidos. Através da realização destas tarefas foi possível ter um primeiro contacto com os vários medicamentos e diversidade de produtos existentes na FP.

Ainda no *backoffice*, realizei e regularizei devoluções, verifiquei prazos de validade (listagem mensal de produtos com validade inferior a 6 meses) e realizei gestão de inventário.

Numa segunda fase, tive oportunidade de participar na conferência de receituário, tarefa essencial para as receitas manuais (RM) e receitas eletrónicas materializadas (REM), de forma a perceber se estas foram dispensadas sem erros. É, também, durante esta conferência que se separam as receitas por organismos de comparticipação e número de lote. Este processo de verificação ajudou-me na conferência primária dos pontos cruciais necessários a este tipo de receitas durante o atendimento. Neste período, inclusive às tarefas de receituário, foi-me dado a conhecer os processos envolvidos na cedência de estupefacientes e psicotrópicos.

Nesta segunda fase do estágio fui, igualmente, integrada na equipa do laboratório participando ativamente na preparação de diversos manipulados.

Numa terceira fase, durante o mês de março, iniciei o atendimento ao público, primeiramente apenas observando atendimentos, depois efetuando os atendimentos sob supervisão e, por fim de forma autónoma durante o restante período de estágio.

Assim, considero que esta aprendizagem faseada permitiu-me consolidar da melhor forma os vários conhecimentos adquiridos durante os 4 meses de estágio na FP, tornando-me cada vez mais autónoma e confiante na elaboração das tarefas.

#### **3.1.4. Consolidação e Aplicação dos Conteúdos Teóricos na Prática Profissional**

Durante o período de estágio foi possível verificar a consolidação e aplicação dos vários conteúdos teóricos adquiridos durante os 5 anos de percurso académico no MICEF. Os conhecimentos adquiridos em várias unidades curriculares como Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica, Fitoterapia permitiram-me obter as bases fundamentais para o aconselhamento farmacêutico aos utentes da melhor forma possível quando iniciei o atendimento ao público (Anexo 2).

No entanto, é necessária a atualização constante do conhecimento científico através de formações e cursos, de forma a transmitir aos utentes o melhor aconselhamento farmacêutico.

### **3.1.5. Cartão da Farmácia Portela**

A FP tem um próprio cartão de fidelização que permite que os utentes obtenham descontos em determinados produtos, e fiquem com uma ficha associada. Esta ficha de utente é muito vantajosa pois, possui toda a informação que caracteriza o utente: histórico de compras, vendas suspensas e informações clínicas relevantes (alergias e interações). Deste modo, esta informação é muito conveniente, como no caso de utentes que fazem medicação crónica e não se recordam qual o laboratório habitual. Assim, as informações presentes nas fichas dos utentes permitem um atendimento mais personalizado e distinto, permitindo fidelizar os utentes.

### **3.1.6. Preparação de Medicamentos Manipulados**

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, um medicamento manipulado pode definir-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.<sup>8</sup> Os medicamentos manipulados são adaptados às necessidades terapêuticas e características individuais de cada doente, desta forma, apesar dos avanços da Indústria Farmacêutica, ainda existem alguns medicamentos manipulados que são bastante prescritos.

A FP possui um laboratório e, semanalmente, são vários os medicamentos manipulados requisitados, sendo possível, como estagiária, acompanhar e participar ativamente na sua preparação, assim como no preenchimento de toda a documentação associada como as fichas de preparação, elaboração dos rótulos, e no cálculo do preço ao público, segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.<sup>9</sup> Um dos manipulados mais comumente requisitados é a Solução de Minoxidil a 5% indicada para o tratamento da alopecia.

### **3.1.7. Automatização da Farmácia – Robot e CashGuard**

Sendo a FP uma farmácia de grande afluência e de grandes dimensões, esta encontra-se equipada com um *robot* onde se armazenam a maioria dos medicamentos, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), de acordo com o sistema “First Expire, First Out” e “First In, First Out”. Este equipamento é muito vantajoso, essencialmente, no momento do atendimento, uma vez que permite

minimizar os erros na dispensa de medicação e rentabilizar o tempo despendido, permitindo ao profissional de saúde um atendimento mais focado no utente.

A FP encontra-se, também, equipada por um sistema automático de gestão de dinheiro, o *CashGuard*, que permite efetuar o pagamento de forma automática, uma vez que o equipamento calcula e fornece o troco correto, eliminando o possível erro humano e permitindo concentração total no ato farmacêutico, principalmente em períodos de elevada afluência.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Dificuldade no Aconselhamento Farmacêutico em Determinadas Áreas**

A FP tem uma variedade de produtos nas mais diversas áreas e apesar do percurso académico abrangente realizado durante o MICF, a área da dermocosmética e dos produtos de uso veterinário foram as áreas onde revelei mais dificuldades no aconselhamento farmacêutico.

Na área da dermocosmética a imensa variedade de gamas e marcas de produtos disponíveis, assim como as especificidades de cada componente e formulação dificultam o aconselhamento, sendo, por isso, necessário um conhecimento muito profundo, pormenorizado e constantemente atualizado sobre os diferentes produtos existentes na farmácia, que não são possíveis de adquirir durante a unidade curricular “Dermocosmética e Dermofarmácia”.

Na área dos produtos de uso veterinário, as principais dificuldades passaram pela escolha do produto mais adequado para o animal e modo de utilização. Apesar da unidade curricular “Preparações de Uso Veterinário” esta não se foca no aconselhamento farmacêutico, mas sim, na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, e, portanto, estes conhecimentos não correspondem aos aplicáveis na prática.

### **3.2.2. Dificuldade em Associar a Substância Ativa ao Nome Comercial**

Uma das maiores dificuldades experienciadas durante o estágio curricular foi a associação da substância ativa ao nome comercial, visto durante o MICF o contacto com nomes comerciais não ser muito extenso.

Muitas vezes, o utente apenas reconhece o nome comercial do medicamento, e devido à variedade de nomes comerciais para a mesma substância ativa, isto causava alguns constrangimentos no atendimento, pois eu não conseguia associar imediatamente qual a substância ativa a que este se referia. No entanto, era possível contornar esta adversidade



recorrendo ao sistema informático 4DigitalCare® e, pesquisando na base de dados. Com o recorrer do estágio a familiarização com os nomes comerciais permitiu atenuar esta dificuldade.

### **3.2.3. Interpretação de Receitas Manuais e Organismos Complementares de Comparticipação**

As RMs podem ser prescritas excecionalmente e nos casos previstos no Artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho.<sup>10</sup> No entanto, tinha contacto diariamente com este tipo de receitas, que requerem uma atenção redobrada, pois é necessária a verificação de vários parâmetros antes de se proceder à dispensa dos medicamentos, sendo um dos maiores entraves a interpretação da caligrafia do prescriptor e a falta de informação, como a posologia e a dosagem, podendo induzir à ocorrência de erros.

A dificuldade na seleção do organismo complementar de comparticipação correto durante o atendimento foi outro dos constrangimentos verificados, uma vez que não tinha conhecimento algum sobre os diversos sistemas de comparticipação existentes, e muitas vezes, o próprio utente encontrava-se desinformado sobre o organismo complementar que possuía ou apenas me informava no final da dispensa dos medicamentos, provocando um grande transtorno no atendimento. Assim sendo, penso ser necessário a abordagem destas temáticas durante o MICF.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Ações de Formação**

Durante o estágio curricular na FP tive oportunidade de assistir a várias ações de formação, internas e externas, que me permitiram aprofundar os conhecimentos em relação a vários medicamentos e produtos disponíveis na farmácia. As ações de formação são fundamentais para se manter atualizadas as capacidades técnico-científicas e se exercer o ato farmacêutico da forma mais correta possível (Anexo 3).

Estas ações de formações incidiam, principalmente, nas características e funções de cada produto, sendo fundamentais, para munir os profissionais de saúde de conhecimento atualizado, facilitando, depois, o aconselhamento e ajudando a satisfazer de adequadamente as necessidades dos utentes.

### **3.3.2. Heterogeneidade dos utentes**

Durante a realização do meu estágio foi possível perceber a diversidade de utentes que frequentam a FP. Muitos já são fidelizados e revelam uma relação farmacêutico-utente bastante próxima, recorrendo à farmácia, essencialmente, para a dispensa de medicação crónica.

Por outro lado, a FP é frequentada por pessoas jovens e muitos turistas, devido à sua localização, com diferentes necessidades, sendo necessário adaptar e personalizar o atendimento, e até ter contacto com outras línguas, sendo, por vezes, necessário realizar os atendimentos em inglês.

Esta diversidade de utentes possibilitou-me, como futura farmacêutica, ter contacto com diferentes vertentes sociais, permitindo-me ajustar a forma de comunicação e discurso consoante o tipo de pessoa presente e treinar os vários tipos de aconselhamento a nível farmacoterapêutico.

### **3.3.3. Sistema Informático – 4DigitalCare®**

A FP utiliza o sistema informático 4DigitalCare®, ferramenta utilizada para todo o processo de gestão e atendimento da farmácia. Este *software* apresenta diferentes secções (atendimento, gestão de *stock*, clientes, fornecedores) permitindo realizar todas as tarefas envolvidas à farmácia, desde a criação, gestão e receção de encomendas, gestão de inventário e prazos de validade, até à fase do atendimento.

Apesar, de não ter tido contacto com este *software* até ao decorrer do meu estágio curricular, achei este sistema informático muito completo, organizado e intuitivo, sendo fácil compreender a sua forma de funcionamento. Assim, considereei uma mais-valia para o meu futuro ter tido a oportunidade de contactar com um sistema informático diferente do convencionalmente utilizado nas farmácias, o Sifarma®.

### **3.3.4. Preparação de Medicação para Entrega ao Domicílio**

A FP disponibiliza o serviço de entrega de medicamentos ao domicílio. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de preparar a medicação e satisfazer os pedidos destas pessoas, sendo o pedido efetuado por chamada telefónica. A realização desta tarefa permitiu-me familiarizar com os diversos produtos existentes na farmácia integrando-me, lentamente, na fase do atendimento ao público, sem ter a pressão do utente presencialmente.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Pandemia COVID-19**

A pandemia COVID-19 levou a que as farmácias se adaptassem de forma muito rápida e que continuassem a exercer da melhor forma possível, o seu papel como elo entre os cidadãos e os cuidados de saúde primários. No entanto, a pandemia COVID-19 condicionou algumas das tarefas realizadas na FP, sendo uma delas a medição dos parâmetros bioquímicos e a administração de injetáveis, que passou a ser exclusivamente efetuada pelos enfermeiros presentes no consultório de enfermagem da FP, impediu a realização de rastreios e ações de formação na população, e a existência de acrílicos nos balcões de atendimento tornaram-se uma barreira de comunicação, diminuindo a relação de proximidade farmacêutico-utente.

#### **3.4.2. Pedido de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica**

Durante a realização do estágio curricular na FP pude perceber que uma das situações mais recorrentes na farmácia é a tentativa de adquirir MSRM sem a respetiva receita médica. Muitos utentes argumentavam que se tratava de medicação crónica e, por isso, a deslocação propositada ao médico para a renovação da receita correspondia a encargos monetários. Em outras situações os utentes simplesmente consideravam que determinado MSRM era o mais adequado para a sintomatologia e situação clínica em que se encontravam. Assim, é de extrema importância o papel do farmacêutico para a avaliação destas situações e o aconselhamento farmacoterapêutico mais adequado.

#### **3.4.3. Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

A venda de MNSRM em outros locais sem ser a farmácia possibilita o aumento da automedicação e de interações medicamentosas, assim como o disfarce de patologias mais graves, pelo que, todos os medicamentos deveriam ser exclusivamente vendidos na farmácia, sendo este o local mais apropriado e com profissionais de saúde capacitados para o aconselhamento farmacoterapêutico. Apesar de se tratar de MNSR o seu uso tem de ser ponderado e racional, pois não está isento de riscos.

Além do mais, estes locais de venda de MNSRM conseguem estabelecer preços mais acessíveis que não são compatíveis com a rentabilidade da farmácia, promovendo situações em que os utentes se deslocam à farmácia para obtenção do aconselhamento personalizado, mas, posteriormente, vão adquirir os produtos a estes locais.

#### **3.4.4. O Estagiário na Visão do Utente**

Quando iniciei o atendimento ao público durante o estágio, foi notória a preferência de determinados utentes mais idosos e fidelizados da FP em ser atendidos por outros profissionais mais antigos, pois o estagiário significava alguém novo que não transmitia confiança.

O atendimento por um estagiário pode, muitas vezes, ser encarado pelo utente como um atendimento sem qualidade devido à falta de experiência, no entanto, cabe à equipa da farmácia depositar a sua credibilidade no trabalho do estagiário, e a nós, como futuros farmacêuticos, estabelecer relações de confiança e empatia para com o utente, demonstrando os conhecimentos adquiridos, de forma a que o utente se sinta confortável durante o atendimento e se consiga desenvolver mecanismos que nos ajudem a superar as dificuldades sentidas.

#### **4. Conclusão**

O estágio curricular em farmácia comunitária faz parte do plano de estudos do MICEF, e é essencial para a obtenção do título de formação de farmacêutico, promovendo a consolidação dos conteúdos teóricos assimilados durante os 5 anos e a sua aplicação na prática profissional. O estágio em farmácia comunitária permite compreender o papel ativo que o farmacêutico comunitário tem na sociedade devido ao contacto direto com o utente, e constatar a responsabilidade e o desafio que é o atendimento ao público.

Cabe a nós, futuros farmacêuticos, continuar a ser o elo entre os sistemas de saúde e a população, exercendo um papel fundamental como agente de saúde pública, promovendo a literacia em saúde, educando sobre o uso racional do medicamento e desenvolvendo serviços de apoio que permitam acessibilidade e igualdade na prestação de cuidados de saúde a todos os cidadãos, ajudando na prevenção das doenças e suas complicações.

O estágio na FP permitiu-me ter consciência do papel multifacetado e dinâmico que o farmacêutico tem para com a sociedade, e possibilitando-me adquirir aptidões ao nível da organização, gestão e comunicação que serão uma vantagem no meu futuro profissional. Tenho a agradecer a todos os membros da equipa da FP pelas experiências e conhecimentos transmitidos, que contribuiram para o meu crescimento tanto a nível profissional como pessoal.

## 5. Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos - **A Farmácia Comunitária** [Acedido 28 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
2. SANTOS, H. J.; CUNHA, I. N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 3ª Edição (2009).
3. Ordem dos Farmacêuticos - **Regulamento n.º 1015/2021 - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. Diário da República, 2ª Série. N.º 244. (2021) p.143-159.
4. **Farmacia Portela** [Acedido a 28 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciaportela.pt/>
5. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de Março - Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina**. Diário da República, 1ª Série. N.º 48. (2007) p.1492-1493.
6. Ministério da Saúde - **Decreto- Lei n.º 172/2012, de 1 de Agosto - Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março, que regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina**. Diário da República, 1ª Série. N.º 148. (2012) p.4045-4048.
7. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro - Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior, e revoga a Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de janeiro**. Diário da República, 1ª Série. N.º 177. (2012) p. 5202-5203.
8. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril - Regula a Prescrição de Medicamentos Manipulados**. Diário da República, Série I-A. N.º 95. (2004) p. 2439-2441.
9. Ministérios da Economia e da Saúde - **Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho - Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos**

manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Diário da República, Série I-B. N.º 153. (2004) p. 4016-4017.

10. Ministério da Saúde - **Portaria n.º 224/2015- Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes.** Diário da República, 1ª Série. N.º 144. (2015).

11. INFARMED I. P. - **Resumo das Características do Medicamento – Postinor, 1500 microgramas, comprimido.** 2021. [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

12. PAULINO, E.; CASTEL-BRANCO, M.; BARBOSA, C. - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência.** 2015. [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmaceutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)

13. INFARMED I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Imodium Rapid 2 mg, comprimido orodispersível.** 2019. [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível na Internet: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento .xhtml](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml)

14. INFARMED I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Fluimucil 4%, solução oral.** 2021. [ Acedido a 4 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

15. INFARMED I. P. - **Resumo das Características do Medicamento: Cetix 10 mg, comprimidos para chupar.** 2014. [Acedido a 4 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

16. INFARMED I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Pandermil 10mg/g, pomada.** 2020. [Acedido a 5 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

17. ISDIN - **Bexident Aftas Colutório.** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/bexident/aftas-colutorio>

18. KAPOOR, P.; SACHDEVA, S.; SACHDEVA, S. - **Topical Hyaluronic Acid In The**

**Management Of Oral Ulcers.** Indian Journal of Dermatology. ISSN 00195154. 56 (2011) 300-302.

19. Curaprox Portugal - **Escovas de dentes que melhoram a tua saúde oral.** [Acedido a 6 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://curaprox.pt/info/escovas-de-dentes>

## 6. Anexos

### **Anexo I – Cronograma das Principais Atividades Realizadas Durante o Estágio Curricular na Farmácia Portela**

Tarefas Realizadas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Receção de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento	x	x		
Realização e resolução de devoluções	x	x	x	
Gestão de inventário		x	x	
Gestão de prazos de validade		x	x	
Organização de lineares		x	x	
Laboratório (medicamentos manipulados)		x	x	x
Conferência de receituário			x	
Atendimento ao público			x	x

### **Anexo 2 – Casos Clínicos**

#### Caso Clínico I

Utente do género feminino, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte. Em conversa referiu que teve relações sexuais no dia anterior, sem utilizar preservativo, e como não toma qualquer tipo de contraceção oral, tinha receio de ficar grávida. Questionei-a se sofria de alguma patologia ou se estava a amamentar, ao que me respondeu negativamente. Desta forma, recorri à contraceção oral de emergência, cedendo-lhe a pílula Postinor® (1500 microgramas de levonorgestrel). Referi que este medicamento deveria ser tomado assim que possível e que no caso de vómitos, nas 3 horas após a toma do comprimido, deveria ser tomado outro. Expliquei que a toma desta pílula não substituíria o uso de um método contraceptivo regular nas próximas relações sexuais, e que poderiam ocorrer alguns efeitos adversos como náuseas e cefaleias. Alertei, ainda, para a possibilidade de alterações no ciclo menstrual, e que caso o atraso na menstruação fosse superior a 5 dias, deveria realizar um teste de gravidez.<sup>11, 12</sup>

#### Caso Clínico II

Utente do género feminino dirigiu-se à farmácia solicitando um medicamento para a filha de 16 anos, que se encontrava com diarreia desde o dia anterior. Questionei se a filha apresentava febre ou vómitos ou se estava a tomar algum medicamento, ao que me respondeu



negativamente. Questionei ainda se as dejeções diarreicas apresentavam sangue e se mais algum familiar apresentava aquele quadro clínico, ao qual a utente respondeu novamente pela negativa, explicando que não conseguia identificar nenhuma causa específica para a diarreia da filha. Perante as respostas apresentadas e a sintomatologia, recomendei Imodium Rapid® (2 mg de loperamida), comprimidos orodispersíveis, explicando que a filha deveria tomar 2 comprimidos como dose inicial, e 1 comprimido após cada dejeção diarreica, sendo a dose máxima 8 comprimidos por dia. Alertei que caso não existisse melhoria dos sintomas em 2 dias, ou agravamento do quadro clínico era necessário recorrer ao médico.<sup>13</sup>

Informei ainda sobre a importância da reposição de fluídos e eletrólitos de forma a prevenir a desidratação e para ter em atenção a alimentação, evitando alimentos com muita fibra e gordura.

### Caso Clínico III

Utente do género masculino, com cerca de 60 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando algo para a tosse. Em conversa referiu que tinha tosse persistente há alguns dias, que intensificava à noite, interferindo com o seu sono. Questionei se sentia expetoração, ao que respondeu afirmativamente, e que sentia dificuldade em eliminá-la. Perguntei, ainda, se sofria de alguma patologia ou se tomava alguma medicação, ao que me respondeu que não. Quanto à forma farmacêutica o utente referiu que não tinha preferência. Perante as respostas apresentadas recomendei a toma de Fluimucil® 4%, solução oral (acetilcisteína 40 mg/ml), uma vez que a acetilcisteína iria exercer ação mucolítica, ajudando a fluidificar o muco e, portanto, facilitar a eliminação das secreções brônquicas. Indiquei que a posologia adequada seria 15 ml, uma vez por dia, de preferência à noite, e que se não senti-se melhorias após 4 dias de toma, que era necessário recorrer ao médico.<sup>14</sup>

Alertei, ainda, para a importância da hidratação através da ingestão de água e para manter a lubrificação da garganta, e que a elevação da cabeceira da cama poderia ajudar a promover a libertação da expetoração e a ter uma noite mais tranquila.

### Caso Clínico IV

Utente do género feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando algum produto para as bolhas e lesões cutâneas que lhe apareceram no pulso e que lhe davam muita comichão. Ao observar o pulso da utente verifiquei que as lesões se encontravam bastante vermelhas, mas sem exsudato, indicando inflamação. Questionei a utente se tinha usado algum acessório novo, ao que me respondeu que tinha usado um relógio novo nos dias anteriores.

Assim, conclui que as lesões eram características de uma dermatite de contacto devido ao contacto com algum alergénio presente na composição do novo relógio, e, portanto, teria de parar de o utilizar. Para o alívio do prurido intenso recomendei a toma de um anti-histamínico oral de 2ª geração, a cetirizina (Cetix® 10 mg comprimidos para chupar); 1 comprimido por dia, informando que não iria sentir efeitos adversos como a sonolência.<sup>15</sup> Para o tratamento das lesões aconselhei o uso de um corticosteroide tópico, Pandermil® pomada (10 mg de hidrocortisona), para ajudar a reduzir a inflamação da pele. Indiquei que deveria aplicar a pomada 2 vezes ao dia sobre as lesões e que se passado 7 dias não obtivesse melhorias, era necessário recorrer ao médico.<sup>16</sup>

Frisei, ainda, que a utente deveria higienizar o local com água e um produto sem sabão e fragâncias, a utilização de um creme emoliente para alternar com o corticosteroide e, que deveria evitar coçar nas lesões cutâneas.

#### Caso Clínico V

Utente do género feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à farmácia solicitando um produto para as aftas. Em conversa referiu que é recorrente ter aftas quando come alimentos ácidos, como era o caso, mas que normalmente não eram tão dolorosas como neste caso, queixando-se de dificuldade em comer. Uma vez que a utente apresentava aftas localizadas na língua e ao nível da gengiva, aconselhei o uso de um colutório com ácido hialurónico (Isdin Bexident Aftas Colutório®); bochechar com 10 ml, 3 vezes ao dia, durante 1 minuto, e evitar comer ou beber até pelo menos 30 minutos após a sua aplicação. Explicando que o ácido hialurónico iria ajudar na cicatrização das úlceras e na hidratação dos tecidos da mucosa oral, aliviando a dor. Aconselhei a utente a evitar alimentos ácidos e salgados, privilegiando alimentos de textura macia e fáceis de mastigar, de forma a facilitar a cicatrização das úlceras da mucosa oral.<sup>17, 18</sup>

Percebendo os hábitos de higiene oral da utente recomendei, ainda, o uso da escova de dentes CS 1560 *Soft*®, uma vez que se trata de uma escova suave, que iria facilitar na escovagem devido aos filamentos ultrafinos e ao formato pequeno e flexível da cabeça da escova, sem causar dor durante o processo de escovagem diário. Também, expliquei que se tratava de uma escova de transição para quem nunca utilizou a marca Curaprox®, e que após o seu uso (3 meses), deveria trocar para a escova CS 5460 *Ultra Soft*®, sendo esta a escova ideal para uma higiene oral eficaz, uma vez que é composta por muitos filamentos ultrafinos e é muito suave.<sup>19</sup>

**Anexo 3 – Ações de Formação Frequentadas Durante o Estágio Curricular na Farmácia Portela**

<b>Ação de Formação</b>	<b>Data</b>	<b>Local</b>
Curaprox®	22/01	Hotel Pestana Sintra
Reckitt: Strepils®, Nurofen Musc®	03/02	Webinar
Nuxe®	08/02	Farmácia Portela
BioActivo®: vitamina D	09/02	Farmácia Portela
Sanofi: Dulcolax®, Aspegic®	17/02	Farmácia Portela
Gedeon Richter: Drovelis®	22/02	Webinar
Isdin®	24/02	Farmácia Portela
LifeWell Pharmaceutical Healthcare®	25/02	Farmácia Portela
Avene®	08/03	Farmácia Portela
Boiron: Cory Spray®	15/03	Farmácia Portela
Advancis® jointrix	16/03	Webinar
Cantabria Labs®	17/03	Farmácia Portela
Systeme®	23/03	Farmácia Portela
BioActivo®	24/03	Holiday Inn Gaia
BioActivo®: Ginkgo Biloba	08/04	Farmácia Portela
GlaxoSmithKline: Paradontax®, Corega®, Vibrocil®	21/04	Farmácia Portela
Tilman®	28/04	Farmácia Portela

## **Parte II**

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

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.



**CENTRO  
HOSPITALAR**  
VILA NOVA DE GAIA|ESPINHO

Sob Orientação do Dr. Pedro Carvalho

## **Lista de Abreviaturas**

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CHVNGE – Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

CRN – Centro de Reabilitação do Norte

E.P.E. – Entidade Pública Empresarial

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF – Serviços Farmacêuticos

SNS – Serviço Nacional de Saúde

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

## **I. Introdução**

A farmácia hospitalar representa um dos múltiplos serviços integrantes dos hospitais, sendo essencial para a prestação de cuidados de saúde aos cidadãos, por isso, cabe ao farmacêutico hospitalar exercer todas as atividades ligadas à gestão, seleção e aprovisionamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, assim como a sua preparação e distribuição, fornecendo a informação clínica, científica e até financeira necessária.<sup>1,2</sup> Desta forma, o farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar de saúde exercendo um papel fundamental na terapêutica medicamentosa administrada e nos cuidados de saúde prestados ao doente em meio hospitalar, promovendo, ainda, ações de investigação científica.<sup>3</sup>

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece ao estudante finalista a possibilidade da realização de um estágio nos diversos ramos profissionais que o farmacêutico domina, para além da farmácia comunitária, no âmbito da unidade curricular “Estágio Curricular” que ocorre no 2º semestre do 5º ano. Assim, tive a oportunidade de realizar um estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E. (CHVNGE), durante o período de 2 de maio a 30 de junho de 2022, perfazendo um total de 280 horas, sob a orientação do Dr. Pedro Carvalho.

O presente relatório tem como objetivo avaliar de forma crítica e objetiva o estágio curricular realizado nos SF do CHVNGE, seguindo o modelo de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

## **2. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.**

No âmbito da política de revitalização do Serviço Nacional de Saúde (SNS) foi criado o CHVNGE, que resulta da fusão do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e do Hospital Nossa Senhora da Ajuda de Espinho, com natureza de Entidade Pública Empresarial (E.P.E.), pelo Decreto-Lei n.º 50 – A/2007, de 28 de fevereiro.<sup>4</sup> Mais tarde, em 2017, o Decreto-Lei n.º 95/2018 transferiu a gestão do Centro de Reabilitação do Norte (CRN) para a alçada do CHVNGE, tornando-a a quarta unidade gerida por este Centro Hospitalar.<sup>5,6</sup> Assim, atualmente, o CHVNGE é constituído por 4 unidades:

- Unidade I: conhecida como Hospital Eduardo Santos Silva, localizada no Monte da Virgem, em Vila Nova de Gaia. É constituída por vários edifícios que disponibilizam a maioria das especialidades Médico-Cirúrgicas do CHVNGE e o Serviço de Urgência Polivalente.

- Unidade II: conhecida como Hospital Comendador Moreira de Barros, localizada no centro da cidade de Vila Nova de Gaia. É um hospital monobloco onde se encontram instalados os Serviços de Ortopedia, Ginecologia/Obstetrícia, Pediatria, Neonatologia e Cirurgia Pediátrica.
- Unidade III: conhecida como Hospital Nossa Senhora da Ajuda, localizado na cidade de Espinho. É onde se encontram instaladas a Unidade de Cirurgia de Ambulatório e a Unidade de Cuidados Continuados.
- Unidade IV: conhecida como CRN Dr. Ferreira Alves, localizada em Valadares. É responsável pela prestação de cuidados de saúde de Medicina Física e Reabilitação na região Norte.

O CHVNGE é um dos principais centros hospitalares do Norte do país, sendo reconhecido a nível nacional como hospital de referência devido à capacidade de resposta em toda a linha de cuidados de saúde, desde o doente agudo, passando pelos cuidados médico-cirúrgicos e até aos cuidados continuados e de reabilitação.

## **2.1. Serviços Farmacêuticos**

Os SF do CHVNGE encontram-se sob a direção da farmacêutica Dra. Luísa Rocha, e a sua equipa é composta por farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos, que têm como objetivo comum o correto funcionamento das várias fases do circuito do medicamento e produtos farmacêuticos no hospital.

Os SF do CHVNGE encontram-se organizados em diversos setores funcionais: Distribuição Clássica, Distribuição em Dose Unitária, Circuitos Especiais (Estupefacientes e Hemoderivados), Validação, Farmácia de Ambulatório, Nutrição Parentérica, Citotóxicos e Ensaio Clínicos, com diferentes horários, de forma a ser possível a realização de todas as atividades interligadas à terapêutica medicamentosa dos utentes do centro hospitalar, tendo por base as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.<sup>7</sup>

## **3. Análise SWOT**

A análise SWOT relativa ao estágio curricular realizado nos SF do CHVNGE, permite avaliar a nível interno e externo as atividades realizadas. A nível interno a análise SWOT pretende avaliar os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), e a nível externo as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), (Tabela I).

**Tabela I** – Análise SWOT relativamente ao estágio curricular realizado no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.

<b>PONTOS FORTES</b>	<b>PONTOS FRACOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organização do plano de estágio.</li> <li>• Estágio em duas unidades.</li> <li>• Aquisição e consolidação de conhecimentos.</li> <li>• Setor dos Citotóxicos.</li> <li>• Sistema Informático.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio observacional.</li> <li>• Acompanhamento por diferentes farmacêuticos.</li> <li>• Distanciamento farmacêutico – doente.</li> </ul>
<b>OPORTUNIDADES</b>	<b>AMEAÇAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparação de bolsa parentérica.</li> <li>• Setor dos Citotóxicos.</li> <li>• Distinção no mercado de trabalho.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de reconhecimento do farmacêutico hospitalar.</li> <li>• Excesso de trabalho burocrático.</li> <li>• Ausência de formações e conferências.</li> </ul>

### **3.1. Pontos Fortes**

#### **3.1.1. Organização do Plano de Estágio**

No início do estágio em farmácia hospitalar foi definido pelo meu orientador um plano de estágio individual que me permitiu ter contacto com todas as áreas de atividade dos SF do CHVNGE, possibilitando-me contactar com várias atividades realizadas pelo farmacêutico hospitalar (Anexo 1).

Desta forma, iniciei o meu estágio na Distribuição Clássica, onde o objetivo principal do farmacêutico neste setor é garantir o uso racional do medicamento e a sua distribuição pelos vários serviços do centro hospitalar, sendo necessário efetuar pedidos de compra com base em indicadores de gestão e faltas registadas diariamente. Seguidamente contactei com os Circuitos Especiais, no que diz respeito aos medicamentos Estupefacientes e Hemoderivados. Para o fornecimento de estupefacientes e psicotrópicos é necessária uma requisição própria – Anexo X, onde consta o nome do doente, a quantidade pedida, o serviço e assinatura do médico prescriptor (Anexo 2). Para os hemoderivados é, também, necessária a requisição através de um modelo próprio “Medicamentos Hemoderivados – Requisição/ Distribuição/ Administração”, constituído por duas vias, a Via Farmácia e a Via Serviço (Anexo 3). Para o fornecimento destes medicamentos o farmacêutico hospitalar tem de preencher devidamente



o quadro C com informação respeitante ao lote e ao Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL).<sup>8</sup>

Na Farmácia de Ambulatório pude contactar com os doentes com os medicamentos utilizados em diferentes doenças, identificando quais as patologias abrangidas pelos regimes excepcionais de comparticipação.<sup>9</sup>

Passando depois pelo setor da Validação, onde o farmacêutico hospitalar tem a responsabilidade de validar as prescrições médicas de cada serviço e detetar possíveis erros ou interações medicamentosas, contribuindo para que o tratamento do doente seja o melhor e o mais adequado.

No setor dos Citotóxicos pude perceber a importância do farmacêutico hospitalar na análise e validação das prescrições médicas, sendo necessário a realização de cálculos de dose e confirmação da ativação dos protocolos, para que a preparação dos medicamentos citotóxicos dentro da câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) funcione sem perturbações (Anexo 4).

Posteriormente, passei pelo setor dos Ensaio Clínicos sendo elucidada sobre todos os procedimentos relativos ao circuito do medicamento experimental e dispositivos médicos.

Por fim, terminei o meu estágio no setor da Nutrição Parentérica onde o farmacêutico hospitalar é responsável pela preparação das bolsas de nutrição parentérica, preparação de injeções intravítreas para o serviço de Oftalmologia e, ainda, preparação de fármacos de substituição enzimática dentro da câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), (Anexo 5).

### **3.1.2. Estágio em Duas Unidades**

O meu estágio nos SF do CHVNGE realizou-se essencialmente na Unidade I, que representa a unidade principal deste centro hospitalar, onde acompanhei as atividades diárias do farmacêutico hospitalar nos diferentes setores dos SF e o seu papel integrante numa equipa multidisciplinar. No entanto, durante uma semana o meu estágio decorreu na Unidade IV, o CRN, que tem um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde de Medicina Física e de Reabilitação em casos de intervenção mais complexos e prolongados. Neste centro de reabilitação pude constatar todas as tarefas que têm de ser asseguradas pelo único farmacêutico hospitalar da instituição, passando pela Validação e Dose Unitária, Circuitos Especiais de Estupefacientes e cedência de Gases Medicinais.

Assim, foi possível vivenciar diferentes experiências, conseguindo detetar as discrepâncias entre os SF de unidades hospitalares com dimensões e serviços muito díspares (equipa dos SFs do CRN é apenas composta por um farmacêutico e dois técnicos de diagnóstico e

terapêutico). Também, me possibilitou compreender a interligação e dependência que existe entre o CRN e a unidade principal do CHVNGE.

### **3.1.3. Aquisição e Consolidação de Conhecimentos**

Durante o meu estágio no SFs do CHVNGE foi possível adquirir novos conhecimentos e, também, relacioná-los com conteúdos teóricos lecionados durante o plano curricular do MICF. Ao longo dos dois meses de estágio, coloquei em prática conceitos de várias unidades curriculares, tais como Farmacologia, Farmácia Clínica, Microbiologia, Virologia, Farmácia Hospitalar, Assuntos Regulamentares do Medicamento, de forma transversal por todos os setores de atividade dos SF. É de ressaltar, que a unidade curricular Farmácia Hospitalar forneceu-me bases fundamentais sobre todas as etapas envolvidas no circuito do medicamento a nível hospitalar, desde a gestão, aprovisionamento, distribuição, validação e dispensa, assim como todas atividades inerentes ao farmacêutico hospitalar, facilitando a minha integração como estagiária.

Enquanto observei o processo de validação de prescrições médicas detetei a importância do farmacêutico hospitalar e da sua intervenção na equipa multidisciplinar de um hospital e a necessidade de um profissional de saúde especialista no medicamento que seja capaz de conhecer os fármacos mais utilizados em cada patologia e os que necessitam de justificação, as doses utilizadas, as contraindicações e efeitos adversos, de forma a prestar os melhores cuidados de saúde aos doentes.

Na Farmácia de Ambulatório verifiquei que é crucial saber os fármacos utilizados em cada estadio das doenças, educar o doente sobre potenciais efeitos adversos e cuidados especiais a ter devido ao tratamento a que está sujeito, sendo, ainda, necessário perceber a adesão do doente à terapêutica e promover a farmacovigilância.

Desta forma, a aquisição/consolidação de novos conhecimentos e a sua aplicação na prática, tornou-se mais acessível uma vez que a base de muitos conhecimentos teóricos já existia previamente, devido à formação adquirida durante o MICF.

### **3.1.4. Setor dos Citotóxicos**

No setor dos Citotóxicos pude acompanhar e ser parte ativa de todos os processos a realizar de forma cronológica, para que se consigam preparar os citotóxicos a ser utilizados em contexto de Hospital de Dia. Inicialmente verificam-se os agendamentos para aquele dia, validam-se prescrições e protocolos (cálculo da dose terapêutica), emitem-se rótulos e prepara-se a pré-medicação. São preparados mapas do material necessário e dos citotóxicos

a ser preparados naquele dia e coloca-se na antecâmara. Os citotóxicos são preparados na CFLV (para proteção do operador) pelos técnicos de diagnóstico e terapêutica sob a supervisão de um farmacêutico hospitalar de acordo com os agendamentos dos tratamentos do Hospital de Dia e com o tipo de medicamento, tendo em conta a sua estabilidade.

No decorrer do meu estágio pude compreender os passos a seguir para a validação de cada protocolo e os fármacos utilizados em cada estadio de cancro, pude ajudar na preparação da pré-medicação, nos mapas de material e observar a preparação de citotóxicos dentro da CFLV.

### **3.1.5. Sistema Informático**

No CHVNGE o processo clínico do doente encontra-se disponível em um sistema informático que interliga todos os profissionais de saúde, havendo áreas reservadas e específicas para cada um deles. Este sistema informático permite reunir toda a informação clínica relevante do doente e anotações diárias efetuadas pelos profissionais de saúde responsáveis, funcionando como uma importante ferramenta de gestão e organização de informação clínica, assim como forma de comunicação entre os diferentes intervenientes da equipa de saúde.

Nos SF este sistema informático é uma mais-valia, pois torna possível aceder à ficha do doente de uma forma rápida e eficaz, e esclarecer pequenas dúvidas relativamente ao perfil farmacoterapêutico do doente, facilitando a validação das prescrições médicas e diminuindo o risco de erros de medicação, promovendo um melhor cuidado de saúde ao doente. É, também, através deste sistema informático que se registam os consumos de medicação de cada doente e de cada serviço, permitindo um melhor controlo de inventários e racionalização de medicamentos. Assim, o sistema informático pode ser considerado uma ferramenta integrante do circuito do medicamento, facilitando muitas das atividades de um farmacêutico hospitalar num centro hospitalar de grandes dimensões.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Estágio Observacional**

O estágio curricular em farmácia hospitalar permitiu-me obter novos conhecimentos, no entanto, em praticamente todas as áreas dos SF do CHVNGE o estágio foi essencialmente observacional, não existindo autonomia para a realização das tarefas exigidas. Isto deve-se,

essencialmente, à responsabilidade, atenção e aos conhecimentos necessários para a realização das atividades farmacêuticas, os quais o estagiário ainda não possui.

### **3.2.2. Acompanhamento por Diferentes Farmacêuticos**

No início do meu estágio foi-me atribuído um orientador, no entanto, na passagem por cada setor dos SF do CHVNGE era acompanhada por um farmacêutico diferente, o que me permitiu contactar com diferentes perspetivas de trabalho e aprender com as suas experiências. Contudo, por vezes sentia alguma falta de orientação e dificultava o meu processo de aprendizagem quando a mesma tarefa era realizada de formas distintas.

### **3.2.3. Distanciamento Farmacêutico – Doente**

No CHVNGE o único contacto que o farmacêutico tem com o doente é na Farmácia de Ambulatório. O farmacêutico não participa nas visitas médicas, em conjunto com outros profissionais de saúde (médicos, nutricionistas, enfermeiros) que são realizadas aos doentes. Porém, o farmacêutico deveria ser incluído nestas visitas para que as equipas multidisciplinares sejam constituídas por profissionais de saúde especialistas em todas as áreas, e para que todos possam participar ativamente na decisão do melhor plano terapêutico do doente. A meu ver é algo que tem de ser reestruturado para que o farmacêutico hospitalar possa ter um papel mais ativo na terapêutica administrada ao doente e possua mais informação no momento da validação das prescrições médicas, sendo necessário um maior contacto entre o doente e o farmacêutico.

## **3.3. Oportunidades**

### **3.3.1. Preparação de Bolsa Parentérica**

Neste estágio foi-me dada a oportunidade de preparar uma bolsa de nutrição parentérica para um adulto, primeiramente reconstituindo a bolsa (as bolsas são tripartidas: lípidos, glucose e aminoácidos), e depois, procedendo à sua aditivção com oligoelementos, previamente medidos por um técnico de diagnóstico e terapêutica, obedecendo a todos os cuidados que as preparações estéreis exigem dentro da CFLH (proteção da bolsa de nutrição artificial).

Nesta área da Nutrição Parentérica a farmacêutica encarregue deu-me a oportunidade de fazer as medições dos oligoelementos, através de uma simulação com água, de forma a pôr

em prática os conhecimentos adquiridos durante a observação da preparação das diferentes bolsas.

### **3.3.2. Setor dos Citotóxicos**

Durante o meu estágio no setor dos Citotóxicos tive a oportunidade de observar à realização do procedimento para a dessensibilização à carboplatina. As reações de hipersensibilidade a fármacos citotóxicos são relativamente frequentes, principalmente nos grupos de fármacos das platinas (carboplatina, oxaliplatina, cisplatina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), podendo levar à suspensão de terapêuticas de 1ª linha.<sup>10</sup> Na ausência de uma alternativa terapêutica válida e mais eficaz, desenvolveram-se protocolos de dessensibilização à carboplatina, que permitem a reintrodução deste fármaco de forma segura. Assim, pude observar todo protocolo efetuado para este caso, que consistia em diluições graduais da dose de fármaco a administrar ao doente até se atingir a dose diária programada (a velocidade de perfusão do fármaco também é menor).

Neste setor, tive também oportunidade de observar o trabalho de pesquisa que teve de ser efetuado para se conseguir proceder ao cálculo da área de superfície corporal em um indivíduo adulto amputado, e conseqüentemente, o cálculo da dose terapêutica de fármaco citotóxico a administrar (Anexo 6).

### **3.3.3. Distinção no Mercado de Trabalho**

Considero que a realização de um estágio em farmácia hospitalar me possibilitou a aquisição de novos conhecimentos permitindo-me obter experiência relativamente a um dos ramos profissionais que o farmacêutico domina. Também pude compreender o quão multifacetado este profissional de saúde tem de ser e a constante busca de atualização de conhecimentos em saúde que tem de possuir. Apesar de o estágio apenas ter a duração de dois meses, acredito que constituirá uma mais-valia e me tenha permitido obter bases fundamentais para o futuro profissional, diferenciando-me no mercado de trabalho.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Falta de Reconhecimento do Farmacêutico Hospitalar**

Durante o decorrer do meu estágio nos SF do CHVNGE foi evidente por parte de alguns profissionais de saúde e serviços a relutância em aceitar as intervenções sugeridas pelo

farmacêutico hospitalar. Contudo, cabe ao farmacêutico sensibilizar os profissionais de saúde para o seu importante papel e relevância na equipa multidisciplinar de saúde, demonstrando que as suas intervenções acrescentam valor e são adequadas, contribuindo para um melhor tratamento prestado ao doente.

Assim, considero ser necessário uma reestruturação das equipas multidisciplinares de saúde, dando mais autonomia ao farmacêutico hospitalar no que diz respeito à terapêutica administrada ao doente, pois é o profissional de saúde especialista do medicamento. Sendo, também, indispensável reorganizar as funções desempenhadas por cada profissional de saúde, por exemplo, no que diz respeito à reconciliação terapêutica que deve ser desempenhada por farmacêuticos e que irá constituir uma mais-valia para o doente.

No entanto, constata-se que a reduzida oferta de emprego a nível hospitalar e a dificuldade em entrar neste setor impossibilitam estas alterações, detetando-se um número insuficiente de farmacêuticos hospitalares presentes em cada hospital, o que acarreta uma elevada carga de trabalho muita responsabilidade, deixando pouco tempo livre para outras intervenções farmacêuticas. É, por isso, importante investir no setor da saúde e renovar as equipas multidisciplinares com um maior número de profissionais de saúde capacitados.

#### **3.4.2. Excesso de Trabalho Burocrático**

Em todas as áreas dos SF foi possível constatar o excesso de trabalho burocrático que cada atividade farmacêutica acarreta, o que limita o tempo do farmacêutico hospitalar para se concentrar nas tarefas principais, que deveriam ser focadas, essencialmente, no medicamento e no doente. Desta forma, este excesso de burocracia e documentação constitui um obstáculo à atividade farmacêutica, sendo, por isso, algo que, na minha opinião, deveria ser revisto e simplificado.

#### **3.4.3. Ausência de Formações e Conferências**

Durante os dois meses do estágio em farmácia hospitalar não existiu qualquer tipo de ação de formações ou conferência uma vez que nos encontrávamos em período pandémico devido à COVID-19. No entanto, este tipo de atividades é muito importante para a obtenção de novos conhecimentos e aquisição de informação sobre as mais atuais terapêuticas disponíveis, de forma a melhorar os conhecimentos de cada profissional de saúde.

#### **4. Conclusão**

A realização do estágio nos SF do CHVNGE permitiu-me compreender o papel fundamental do farmacêutico hospitalar enquanto profissional responsável pelo medicamento e produtos farmacêuticos, mas também como prestador de cuidados de saúde. Este estágio em Farmácia Hospitalar possibilitou-me conhecer de forma muito mais aprofundada o circuito integrado e a comunicação que tem de existir entre todos os intervenientes do circuito do medicamento, promovendo a consolidação dos conteúdos teóricos adquiridos durante os 5 anos do MICEF.

Devido à complexidade de serviços prestados no CHVNGE pude contactar com um elevado número de patologias, algumas até raras, e diferentes medicamentos permitindo-me alcançar novos conhecimentos que contribuirão, de certeza, para o meu futuro profissional.

O papel ativo do farmacêutico hospitalar nas equipas multidisciplinares de saúde e a sua opinião relativamente à terapêutica administrada ao doente é de elevada relevância contribuindo para o melhor bem-estar e saúde dos doentes, sendo essencial a comunicação e interligação entre os diferentes profissionais de saúde. Cabe a nós, como futuros farmacêuticos, demonstrar o valor da profissão e o quão relevante é a nossa ação na melhoria de cuidados prestados ao doente.

Tenho a agradecer a todos os membros da equipa dos SF do CHVNGE por toda a disponibilidade e pelos conhecimentos transmitidos durante o estágio, que contribuirão para o meu crescimento, tanto a nível profissional e científico, como a nível pessoal, e que serão, com certeza, uma mais-valia no meu futuro como farmacêutica.

## 5. Bibliografia

1. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de Fevereiro de 1962 - Regulamento geral da Farmácia Hospitalar**. Diário do Governo, 1ª Série. N.º 40. (1962) p.164-166.
2. BROU, M. H. L.; FEIO, J. A. L.; MESQUITA, E.; RIBEIRO, R. M. P. F.; BRITO, M. C. M.; CRAVO, C.; PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde. ISBN 972-8425-63-5. (2005) p.1-69.
3. Ordem dos Farmacêuticos - **Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais**. [Acedido 27 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
4. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 50-A/2007, de 28 de fevereiro**. Diário da República, 1ª Série, 2º Suplemento. N.º 42. (2007) p.26-29.
5. Ministério da Saúde - **Decreto-Lei n.º 95/2018, de 23 de novembro - Proceda à transferência da gestão do Centro de Reabilitação do Norte - Dr. Ferreira Alves para o Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, E. P. E**. Diário da República, 1ª Série. N.º 226. (2018) p. 5368-5369.
6. CHVNGE - **Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E**. [Acedido a 28 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.chvng.pt/>
7. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 2015. [Acedido a 16 de junho de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
8. INFARMED I. P. - **Autorização de Utilização de Lote – CAUL**. [Acedido a 17 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>
9. INFARMED I. P. - **Regimes Excepcionais de Comparticipação**. [Acedido a 18 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comparticipacao>
10. CAIADO, J.; RODRIGUES, T.; PEDRO, E.; COSTA, L.; BARBOSA, M. P. - **Dessensibilização a fármacos em oncologia: Experiência de um Serviço de Imunoalergologia**. Revista Portuguesa de Imunoalergologia. 17 (2009) 57-74.



## 6. Anexos

### Anexo I – Organização do Plano de Estágio no CHVNGE

Semana	2/05 6/05	9/05 13/05	16/05 20/05	23/05 27/05	30/05 03/06	6/06 10/06	13/06 17/06	20/06 24/06	27/06 30/06
Distribuição Clássica	3 dias								
Circuitos Especiais: Psicotrópicos e Hemoderivados	2 dias								
Farmácia de Ambulatório		x							
Validação e Dose Unitária			x						
CRN				x					
Gases Medicinais, Soros e Comissões Técnicas					1 dia				
Aquisições e Aprovisionamento					1 dia				
Citotóxicos					3 dias	x			
Ensaio Clínicos							x		
Nutrição Parentérica								x	x

### Anexo 2 – Modelo de Requisição de Estupefacientes: Anexo X

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

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_ SERVIÇO SALA Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto  Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto  Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível)  Data ____/____/____ N.º Mec. _____  Recebido por (ass. legível)  Data ____/____/____ N.º Mec. _____
--	--	--

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**



## Via Farmácia

*Número de série* \_\_\_\_\_ VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos (\*) )

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>     <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	<b>Quadro A</b>
---	---	-----------------

<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(A preencher pelo médico)</i>		<b>Quadro B</b>
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		

<b>REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (*)</b> <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

(\*) *Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

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

**I. Instruções relativas à documentação:**  
A requisição, constituída por 2 vias (*VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO*), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.  
**VIASERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.  
**VIAFARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da *viafarmácia*, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**  
*a)* Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.  
*b)* Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

# Anexo 4 – Protocolo dos Citotóxicos

Data: 2021/10/04  
Hora: 09:59:34

**Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE**

**Mapa de Produção - Protocolos de Citotóxicos**

Nome: [Redacted] Data Prescrição: 2021/08/25  
 Serviço: Oncologia Médica - HD Data Nasc.: 1960/12/03  
 Idade Resp.: [Redacted] Cartão: [Redacted]  
 Altura: 159 cm = Peso: 57 kg = Superfície: 1.58 m<sup>2</sup> = Cama: [Redacted]  
 Diagnóstico: ca da próstata  
 Prescrito por: [Redacted]

\* 3 0 2 8 2 3 0 0 \*

**PRÓSTATA DOCETAXEL (DOENÇA HORMONO-SENSÍVEL)**

2021/10/06 Hora: [Redacted] Ciclo/Dia: 6 / 1 Id. Prep: 105072

Medicamento: DOCETAXEL 118.5 MG (75 MG/m<sup>2</sup>)+Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol Inj SACO 250 ml 250 ML

Medicamento	Via Adm	Dose	Volume	Qtd
D4184 Docetaxel 80 mg/4 ml Sol inj Fr 4 ml IV	IV	118.5MG	5.9 ML	2
<i>Obs : AGULHA. Dose &lt; 192mg - diluição em NaCl 0,9% 250ml. Dose &gt; 192mg - diluição em NaCl 0,9% 500ml. Conc. final &lt; 0,74mg/ml. (PVC-free)</i>				
D4854 Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol Inj SACO 250 ml	IV	250.0ML	250.0 ML	1
<i>Obs : (NOTA: Faz 10 mg de prednisolona via oral (D1-D21)-prescrita para farmácia comunitária)</i>				

*AGULHA 21G*

Preparações:  
*= BSA / = Dose =*

Farmacêutico: [Redacted] Técnico: [Redacted] Auxiliar: [Redacted]

*C5 em 15/09/2021*  
*↓ 21G ✓*  
*C6*

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Medicamento: DOCETAXEL 118.5 MG (75 MG/m<sup>2</sup>)+Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol Inj SACO 250 ml 250 ML


Medicamento	Via Adm	Dose	Volume
DOCETAXEL	IV	118.5MG	5.93
Cloreto de sódio 9 mg/ml	IV	250 ML	250

Duração: 60 MINUTO Volume total: 255.93  
 Débito: 255.9 ML/HORA  
 Estabilidade: 8 horas Conservação: TEMPERATURA - 25°C  
 Observações: Conc. Max. 0.74 mg/ml

Farmacêutico: [Redacted] Técnico: [Redacted]

CHVNG/E, E.R.E.  
 Data de tratamento: [Redacted]  
 Validado por: [Redacted]  
 Conferido por: [Redacted]  
 Preparado por: [Redacted]  
 Farmacêutico: [Redacted]  
 Técnico: [Redacted]  
 Libertado por: [Redacted]

## Anexo 5 – Requisição de Nutrição Artificial


 DE VILA NOVA DE GAIA  
**REQUISIÇÃO DE NUTRIÇÃO ARTIFICIAL**

SERVIÇO: SNIP  
 CAMA: 5

Idade: \_\_\_\_\_ anos    Altura: \_\_\_\_\_ cm    Peso actual: \_\_\_\_\_ Kg    Peso Habitual: \_\_\_\_\_ Kg

Diagnóstico: pos op oclusão intestinal

**Dados Clínicos Relevantes:**

<input type="checkbox"/> Diabetes Tipo _____	<input type="checkbox"/> Outras situações :	<input type="checkbox"/> Diarreia	<input type="checkbox"/> Intolerâncias/Alergias
<input type="checkbox"/> HTA		<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/> Glúten
<input type="checkbox"/> I. Hepática		<input type="checkbox"/> Jejum prolongado	<input type="checkbox"/> Lactose
<input type="checkbox"/> I. Respiratória		<input type="checkbox"/> Anorexia	
<input type="checkbox"/> I. Cardíaca		<input type="checkbox"/> Desidratação	
<input type="checkbox"/> I. Renal		<input type="checkbox"/> Oclusão	
		<input type="checkbox"/> Fístula	
		<input type="checkbox"/> Ventilação assistida	

**Dados Laboratoriais:**

Hemoglobina _____	Ureia _____	Creatinina _____	Sódio _____
Albumina _____	Proteínas totais _____	Glicose _____	Potássio _____

**Tubo digestivo funcional**

```


    graph TD
        A[ Tubo digestivo funcional] -- Não --> B[ Nutrição Parentérica]
        A -- Sim --> C[ Alimentação Oral]
        B --> D[ < 7 dias]
        B --> E[ > 7 dias]
        D --> F[ NP periférica]
        E --> G[ NP total]
        C --> H[ Ingestão Suficiente]
        C --> I[ Ingestão + Suplementos]
        H --> J[ Nutrição Entérica]
        I --> J
    
```

**NUTRIÇÃO ENTÉRICA**

<input type="checkbox"/> Total	<input type="checkbox"/> Por Sonda
	Tipo: _____
	<input type="checkbox"/> Via Oral
<input type="checkbox"/> Suplemento	<input type="checkbox"/> Proteico
	<input type="checkbox"/> Calórico
	<input type="checkbox"/> Outros

**NUTRIÇÃO PARENTÉRICA**

<input type="checkbox"/> Total
<input checked="" type="checkbox"/> Suplementar
<input type="checkbox"/> Veia Periférica
<input checked="" type="checkbox"/> Veia Central

 Mod. SD-108

**Anexo 6 – Cálculo da Área de Superfície Corporal em Adultos Amputados (Setor dos Citotóxicos)**

SWOG  
ONCOLOGY RESEARCH PROFESSIONAL (ORP) MANUAL  
VOLUME I

TECHNICAL REFERENCES AND FORMULAS	APPENDIX E	REVISED: OCTOBER 2014
--------------------------------------	------------	-----------------------

**Calculation of Body Surface Area in Adult Amputees<sup>1</sup>**

$BSA (M^2) = BSA - [(BSA) \times (\%BSA_{part})]$

BSA = body surface area  
 $M^2$  = meters squared  
 $BSA_{part}$  = body surface area of amputated body part (see below)

Surface Area of Body Parts		
	WOMEN	MEN
Hand + 5 fingers	2.65%	2.83%
Lower arm	3.80%	4.04%
Upper arm	5.65%	5.94%
Foot	2.94%	3.15%
Lower leg	6.27%	5.99%
Thigh	12.55%	11.80%

NOTE: Dose reductions may not be necessary in all amputee patients. Metabolism and clearance of a drug does not necessarily change in amputee patients. Use professional judgment when deciding to reduce drug doses.

DuBos 1.528 m<sup>2</sup>

$BSA_{part} = 1.52 - [(1.52 \times (5.99))] =$

<sup>1</sup> Colangelo PM, Welch DW, Rich DS, et al: Two methods for estimating body surface area in adult amputees. Am J Hosp Pharm 41:2650-2655, 1984.

Appendix E - Page 2
ORP Manual, Volume 1
Version 1.0

$BSA_{part} = 1.52 - 0.91 = 1.42 \text{ mL}$

# **Parte III**

## **Monografia**

“Osteoartrose e Potencial das Plantas Medicinais como Terapêutica Complementar”

Sob Orientação da Professora Doutora Maria da Graça Ribeiro Campos

## **Lista de Abreviaturas**

ACR – *American College of Rheumatology* (Colégio Americano de Reumatologia)

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide

COX-1 – Cicloxigenase-1

COX-2 – Cicloxigenase-2

DRM – Doença Reumática e Musculoesquelética

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EULAR – *European League Against Rheumatism* (Liga Europeia Contra o Reumatismo)

GSH – Glutathiona Peroxidase

HMPC – *Committee on Herbal Medicinal Products* (Comité de Medicamentos à Base de Plantas)

IL-1 $\beta$  – Interleucina-1 $\beta$

IL-6 – Interleucina-6

iNOS – Sintase Indutível do Óxido Nítrico

KL – Kellgren-Lawrence

LPS – Lipopolissacarídeo

MEC – Matriz Extracelular

MMP – Metaloprotease

NF- $\kappa\beta$  – Fator Nuclear- $\kappa\beta$

NO – Óxido Nítrico

OA – Osteoartrose

OARSI – *Osteoarthritis Research Society International* (Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose)

PAC – Proantocianidina

PGE2 – Prostaglandina E2

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio



TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

VAS – Escala Visual Analógica

WOMAC – *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis*

## Resumo

A osteoartrose é a doença reumática mais prevalente na população, afetando milhões de pessoas a nível mundial. Visto o envelhecimento ser um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento desta doença, é de esperar que a prevalência da osteoartrose continue a crescer, devido ao aumento da esperança média de vida. A osteoartrose é uma doença crónica degenerativa que afeta as articulações, resultando em destruição da cartilagem e dos outros tecidos associados à articulação, tendo por base mecanismos de inflamação e *stress oxidativo*, resultando em alterações funcionais irreversíveis associadas a dor, rigidez articular e limitação de movimentos, diminuindo a qualidade de vida destas pessoas.

Não há cura para esta doença e a terapêutica farmacológica disponível apenas atua a nível sintomático, aliviando a dor. No entanto, os fármacos utilizados estão associados a vários efeitos adversos e toxicidade devido ao seu uso a longo prazo, sendo necessário novas abordagens terapêuticas para a doença. Desta forma, as plantas medicinais, atuando de forma mais suave, são uma opção promissora devido aos seus constituintes fitoquímicos, e possível ação na progressão e prevenção desta doença.

**Palavras-chave:** Osteoartrose, Inflamação, *Stress oxidativo*, Terapêutica, Plantas medicinais.

## **Abstract**

Osteoarthritis is the most prevalent rheumatic disease in the population, affecting millions of people worldwide. Since aging is one of the main risk factors for the development of this disease, it is expected that the prevalence of osteoarthritis will continue to grow, due to the increase in life expectancy. Osteoarthritis is a chronic degenerative disease that affects the joints, resulting in cartilage degradation and other tissues associated with the joint, based on mechanisms of inflammation and oxidative *stress*, resulting in irreversible functional changes associated with pain, stiffness around the joint and loss of function, decreasing the quality of life of these patients.

There is no cure for the disease and the pharmacological therapy available only acts at the symptomatic level, relieving pain. However, the drugs used are associated with several adverse effects and toxicity due to their long-term use, requiring new therapeutic approaches. In this way, medicinal plants are a promising option due to their phytochemical constituents, and possible action in the progression and prevention of this disease.

**Keywords:** Osteoarthritis, Inflammation, Oxidative *stress*, Therapeutics, Medicinal plants.

## I. Introdução

As doenças reumáticas e musculoesqueléticas (DRMs) representam o grupo de doenças mais frequentes nos países desenvolvidos, constituindo, mundialmente, uma das principais causas de morbidade e incapacidade, afetando milhões de pessoas. Assim, as DRMs têm um impacto significativamente negativo na saúde pública, representando um encargo elevado para os sistemas de saúde.<sup>1,2</sup>

Este problema foi reconhecido pela Organização das Nações Unidas e pela Organização Mundial de Saúde declarando a “Década do Osso e da Articulação”, de 2000 a 2010, de forma melhorar a literacia da população sobre estas doenças e consciencializar sobre o seu impacto na qualidade de vida, para além de promover investigação científica e a melhoria nos cuidados de saúde dos doentes.<sup>3</sup>

A osteoartrose (OA) é a doença reumática mais prevalente na população, afetando mais de 300 milhões de pessoas a nível mundial. A sua frequência aumenta com a idade, portanto, é de esperar que o envelhecimento da população e as mudanças no estilo de vida promovam um aumento contínuo nas pessoas afetadas por esta patologia.<sup>4</sup>

A OA é uma doença degenerativa crónica onde existe destruição progressiva da articulação. Neste processo de destruição articular, existe essencialmente lesão na cartilagem, no entanto, é sabido que todas as estruturas articulares estão envolvidas na fisiopatologia da doença, nomeadamente, o osso subcondral, a membrana sinovial, a cápsula articular, os ligamentos e os músculos adjacentes.<sup>5</sup> Os danos irreversíveis que ocorrem na articulação levam a dor articular, rigidez e limitação dos movimentos, sendo, por isso, considerada a maior causa de incapacidade e redução de qualidade de vida, nas pessoas acima dos 60 anos, de entre todas as DRMs.<sup>6,7</sup>

No que diz respeito ao tratamento da OA, as terapêuticas convencionais utilizadas apenas atuam a nível sintomático, isto é, no principal sintoma associado à doença, a dor articular. Ainda não existe nenhum tratamento que interfira na progressão da doença, prevenção ou reversão dos seus danos. Estas abordagens terapêuticas convencionais trazem efeitos adversos associados quando utilizadas a longo prazo, portanto a investigação científica tem procurado, cada vez mais, encontrar novas terapêuticas.<sup>7</sup>

Atualmente, a utilização de produtos à base de plantas e os seus constituintes fitoquímicos têm despertado muito interesse como terapêutica complementar da OA, uma vez que demonstram atuar na fisiopatologia desta doença sem cura.<sup>5</sup> Desta forma, o uso de plantas medicinais poderá ser uma opção terapêutica de grande interesse no tratamento e prevenção

da OA, sendo essencial comprovar a sua eficácia e segurança através de evidência científica robusta com ensaios clínicos adequados e validados.<sup>8</sup>

## 2. Osteoartrose

### 2.1. Epidemiologia e Prevalência

A OA afeta mundialmente mais de 300 milhões de pessoas, sendo uma doença caracterizada por um processo de evolução longo, o que acarreta despesas muito elevadas aos sistemas de saúde. Devido à tendência crescente do desenvolvimento de OA nos indivíduos mais idosos, é estimado que em 2030, a OA seja o principal motivo de incapacidade nos indivíduos com mais de 60 anos.<sup>9</sup>

De forma a conseguir atuar e prevenir no impacto negativo desta doença e de outras DRMs em Portugal, a Direção Geral de Saúde, em 2011, desenvolveu o estudo *EpiReumaPt/ReumaCensus*, tendo como principal objetivo determinar a prevalência das DRMs em Portugal e obter dados rigorosos e representativos da população geral (Tabela I).<sup>10, 11</sup>

**Tabela I** – Prevalência das doenças reumáticas em Portugal de setembro de 2011 a dezembro de 2013 (Adaptado de<sup>11</sup>).

Patologia	Prevalência Geral	Prevalência Género Feminino	Prevalência Género Masculino
Lombalgia	26,4%	29,6%	22,8%
Fibromialgia	1,7%	3,1%	0,1%
Osteoartrose do Joelho	12,4%	15,8%	8,6%
Osteoartrose da Mão	8,7%	13,8%	3,2%
Osteoartrose da Anca	2,9%	3,0%	2,9%
Osteoporose	10,2%	17,0%	2,6%
Patologia Periarticular	15,8%	19,1%	12,0%
Artrite Reumatóide	0,7%	1,1%	0,3%
Espondilartrites	1,6%	2,0%	1,2%
Lúpus Eritematoso Sistémico	0,1%	0,2%	0,04%
Polimialgia Reumática	0,1%	0,1%	0,06%
Gota	1,3%	0,08%	2,6%

Com este estudo identificou-se a OA como a terceira doença reumática com maior prevalência em Portugal, a seguir à lombalgia e à patologia periarticular. Relativamente à

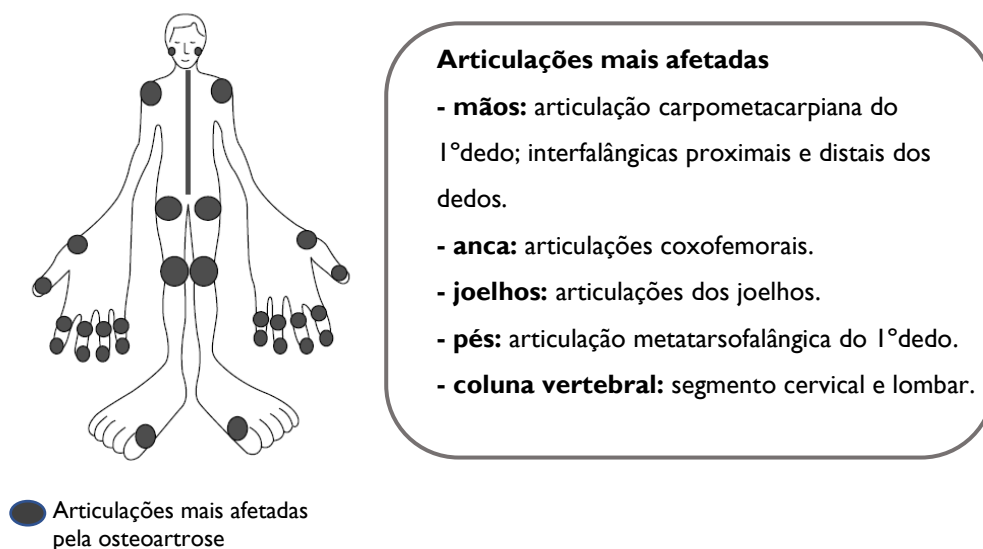
localização desta patologia, determinou-se que a OA do joelho é a mais frequente, conseguindo, ainda, aferir-se que a OA afeta mais mulheres do que homens.<sup>11</sup>

Adicionalmente, detetou-se que a taxa global de subdiagnóstico foi de cerca de 15%, permitindo identificar a OA como uma patologia, muitas vezes, subdiagnosticada na medida que, ainda é vista como uma consequência natural do envelhecimento e não como uma doença.<sup>11</sup> Estes dados alertam para o elevado impacto negativo da OA a nível económico, social e de saúde pública.<sup>10, 12</sup>

## 2.2. Etiologia

A OA é uma doença multifatorial resultando na lesão e desgaste irreversível da articulação, que ocorre quando determinado fator desencadeia o desequilíbrio entre os processos de catabolismo e o anabolismo de matriz da cartilagem, favorecendo o catabolismo, e, portanto, a destruição e degeneração progressiva da cartilagem, afetando todos os constituintes associados à articulação.<sup>9</sup>

Pode afetar uma ou mais articulações sinoviais, sendo as mais afetadas, essencialmente, as dos joelhos, anca, mãos, coluna vertebral (lombar e cervical) e pés (Figura 1).<sup>13</sup>



**Figura 1** – Articulações mais afetadas pela osteoartrose (Adaptado de<sup>2, 14</sup>).

Esta patologia pode se classificada como primária (idiopática) ou secundária. A OA primária refere-se à degeneração e mudanças que ocorrem na cartilagem e articulação sem uma causa conhecida. Este tipo de OA progride lentamente, agravando-se com o envelhecimento da articulação e não pode ser associada a nenhuma outra doença.<sup>7</sup>

Relativamente à OA secundária, esta tem uma causa identificável, podendo ser associada a uma condição clínica, doença específica ou lesão traumática que contribui para a degradação da cartilagem articular. Este tipo de OA não está associado diretamente ao envelhecimento, uma vez que pode ocorrer em qualquer idade.<sup>7</sup>

### **2.3. Fisiopatologia**

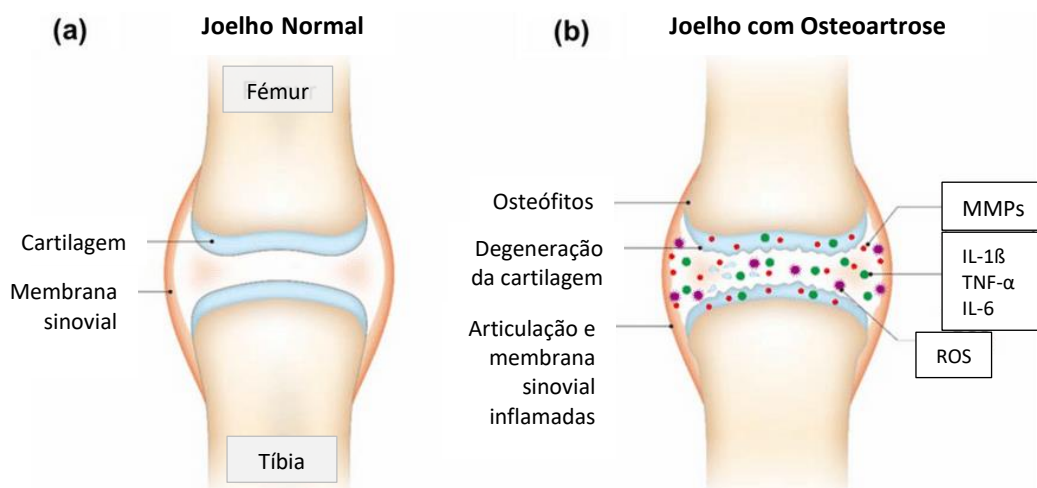
A OA é uma doença degenerativa que engloba toda a articulação e tecidos envolventes, sendo o aspeto fundamental desta patologia a destruição da cartilagem articular devido a um desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo da cartilagem, e devido a um processo de inflamação (Figura 2).<sup>15</sup>

A cartilagem articular desempenha o seu papel como tecido amortecedor, cobrindo as extremidades dos ossos, onde estes se unem, reduzindo a superfície de fricção e atrito entre as articulações sinoviais. Este tecido é composto por um único tipo de células, os condrócitos, que são responsáveis pela síntese dos diferentes componentes da matriz extracelular (MEC).<sup>7</sup>

A MEC é composta essencialmente por água (cerca de 70%) e por componentes orgânicos, tais como, colagénio (essencialmente colagénio tipo II), proteoglicanos e glicoproteínas. É devido à MEC que a cartilagem exerce as suas propriedades biomecânicas na articulação e possui uma elevada capacidade de resistência de carga, permitindo o amortecimento e o fácil deslizamento entre as superfícies ósseas.<sup>5, 16</sup>

No entanto, durante a progressão da OA, os condrócitos sofrem alterações devido a vários mediadores pro-inflamatórios e citocinas, criando-se um desequilíbrio entre o anabolismo e o catabolismo, favorecendo o catabolismo e as enzimas proteolíticas, as metaloproteases (MMPs), responsáveis pela destruição da cartilagem. Este desequilíbrio na homeostase leva à perda de proteoglicanos e desorganização das fibras de colagénio tipo II da MEC, e, portanto, ocorre a degradação da cartilagem articular.<sup>14, 16, 17</sup>

Associada à perda de cartilagem e alteração funcional dos condrócitos, o osso imediatamente por baixo da cartilagem (osso subcondral) sofre espessamento dando origem à esclerose subcondral, ocorrendo, também, crescimento anormal para as extremidades, desenvolvendo-se formações ósseas periféricas denominadas osteófitos e, ainda, formação de quistos subcondrais. Consequentemente, o espaço interarticular diminui, promovendo a fricção entre as superfícies ósseas, o que resulta em inflamação de todos os tecidos adjacentes à articulação.<sup>9, 15</sup>



**Figura 2** – Representação esquemática de um joelho saudável e um joelho com osteoartrose, descrevendo as principais estruturas da articulação e os mediadores associados à degradação da articulação, como as enzimas proteolíticas denominadas metaloproteases (MMPs), as espécies reativas de oxigênio (ROS) e os mediadores inflamatórios: interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) (Adaptado de<sup>9</sup>).

### 2.3.1. Inflamação

São vários os estudos realizados que caracterizam o papel relevante da componente inflamatória durante todas as fases de progressão da OA, comprovando que na base desta patologia estão associados vários mediadores pro-inflamatórios, sendo os de maior importância, a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6). Estes mediadores estão presentes no líquido sinovial e são responsáveis pela degeneração da cartilagem e inflamação da membrana sinovial e de todos os constituintes envolventes da articulação durante a OA.<sup>5</sup>

A IL-1 $\beta$  tem um papel integrante em várias vias de sinalização responsáveis pela expressão e ativação de vários mediadores pro-inflamatórios, como é o caso das vias de sinalização da ciclooxigenase-2 (COX-2) e da sintase indutível do óxido nítrico (iNOS). A estimulação exagerada da COX-2 e da iNOS conduz à produção excessiva dos seus produtos, como prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO), respetivamente, moléculas que vão estimular o dano da articulação contribuindo para o estado inflamatório associado à OA.<sup>5, 6, 9</sup>

A IL-1 $\beta$  está, também, fortemente associada à ativação da via de sinalização do fator nuclear- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) envolvido na expressão de vários genes ligados à resposta inflamatória. Além disso, esta interleucina é responsável pelo aumento da expressão de enzimas proteolíticas, as MMP-1 e MMP-13, promovendo a destruição da cartilagem.<sup>1, 5, 6, 9</sup>

O TNF- $\alpha$  é outro potente mediador pro-inflamatório, que em conjunto com a IL-6, ativam as vias de sinalização que promovem a morte celular e apoptose dos condrócitos, inibindo a



síntese dos componentes da MEC, tais como proteoglicanos e colagénio, contribuindo para a degeneração da cartilagem e o estado inflamatório crónico associado à OA.<sup>5,6</sup>

### 2.3.2. Stress Oxidativo

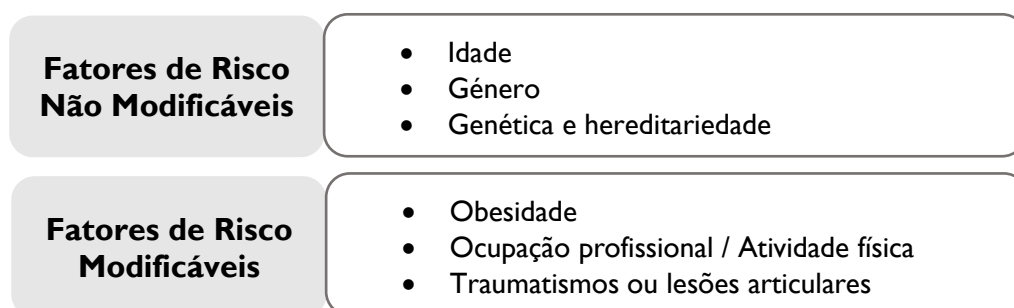
Mais recentemente, diversos estudos revelam existir uma associação entre a progressão da OA, o *stress* oxidativo e as espécies reativas de oxigénio (ROS). Sempre que existem desequilíbrios no metabolismo, muitas vezes causados por *stress* mecânico, no caso da OA, o estado de *stress* oxidativo é favorecido, e conseqüentemente, existe produção excessiva de ROS.<sup>5</sup>

Verificaram-se níveis elevados de ROS nos doentes com OA. Estas espécies são consideradas um dos maiores contribuidores para a degradação dos condrócitos e deterioração da cartilagem, uma vez que afetam a produção de colagénio e proteoglicanos da MEC, favorecendo o estado de inflamatório associado à OA.<sup>6,9</sup>

Constatou-se, também, que os doentes com OA apresentavam níveis mais baixos das enzimas antioxidantes, tais como a superóxido dismutase, glutathione peroxidase (GSH) e a catalase, conseqüentemente, estes doentes estão mais predispostos a elevados níveis de ROS, que contribuem para a fisiopatologia da OA.<sup>6,9</sup>

### 2.4. Fatores de Risco

A OA é uma doença complexa envolvendo todos os constituintes associados à articulação, que se desenvolve pela associação de variados fatores. Estes fatores de risco podem ser divididos em fatores não modificáveis ou modificáveis (Figura 3).<sup>18</sup>



**Figura 3** – Representação esquemática dos fatores de risco não modificáveis e modificáveis associados à osteoartrose.

## **2.4.1. Fatores de Risco Não Modificáveis**

### **2.4.1.1. Idade**

A idade é um dos principais preditores de desenvolvimento de OA, visto que com o envelhecimento há alterações anatomofisiológicas irreversíveis a nível articular (desgaste articular) que favorecem o aparecimento desta doença. Com o avançar da idade ocorre senescência celular, assim como diminuição da atividade dos condrócitos, promovendo a degeneração da cartilagem.<sup>7, 19</sup> Assim, verifica-se um aumento da prevalência de OA com o aumento da idade.<sup>18</sup>

### **2.4.1.2. Género**

Os estudos evidenciam que o género feminino tem maior probabilidade de desenvolver OA em relação ao género masculino.<sup>7</sup>

O aumento da incidência da OA em mulheres pós-menopausa, colocou em causa o envolvimento dos estrogénios na patogénese da OA<sup>19</sup>. Estudos *in vitro* e *in vivo*, em modelos animais e humanos, demonstraram vários efeitos do estrogénio nos diferentes componentes associados às articulações, promovendo a produção de proteoglicanos pelos condrócitos, logo na pós-menopausa esta estimulação hormonal diminuiu.<sup>18</sup>

### **2.4.1.3. Genética e Hereditariedade**

Vários estudos descrevem existir uma forte componente hereditária nesta patologia, assim como, o envolvimento de determinadas alterações genéticas e polimorfismos na predisposição para desenvolver OA, essencialmente OA da anca e do joelho.<sup>18, 19</sup>

Alterações genéticas nos genes que codificam para a proteína do colagénio e para os recetores da vitamina D estão a ser estudados, pois parece existir uma forte associação ao desenvolvimento precoce de OA.<sup>18, 19</sup>

## **2.4.2. Fatores de Risco Modificáveis**

### **2.4.2.1. Obesidade**

Existe evidência científica comprovando que a obesidade é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de OA.<sup>7, 19</sup> A associação entre excesso de peso corporal e

OA está reportada na literatura, essencialmente para o desenvolvimento de OA do joelho e da anca devido à sobrecarga existente sobre estas articulações.<sup>18</sup>

Muitos estudos revelaram existir correlação entre índice de massa corporal muito alto e elevada percentagem de gordura corporal com o desenvolvimento de OA, particularmente devido ao tecido adiposo que promove a produção de mediadores inflamatórios responsáveis pela degeneração da cartilagem, favorecendo, também, estados de *stress* oxidativo, que desempenham um papel central na patogénese da OA.<sup>18</sup>

#### **2.4.2.2. Ocupação Profissional / Atividade Física**

Existe evidência científica que relaciona o uso repetido e excessivo da articulação, assim como o mau posicionamento continuado (em desportos de alta competição e ocupações que obriguem a movimentos repetitivos como ajoelhar e agachar) com uma maior probabilidade de desenvolver OA, principalmente do joelho e da anca, devido à sobrecarga a que a articulação é sujeita durante longos períodos de tempo.<sup>7, 19</sup>

#### **2.4.2.3. Traumatismos ou Lesões Articulares**

Os traumatismos ou lesões articulares favorecem zonas de fricção e atrito entre as superfícies ósseas, promovendo uma distribuição desigual das cargas a nível articular, propiciando a degradação da cartilagem e estados inflamatórios, aumentando marcadamente o risco de desenvolvimento de OA.<sup>7, 19</sup>

### **2.5. Diagnóstico**

O diagnóstico da OA é baseado em dois tipos de critérios, clínicos e radiológicos.<sup>16</sup>

Os doentes com OA apresentam manifestações clínicas com sinais e sintomas típicos desta patologia, tais como: dor articular (mecânica – intensifica-se ao longo do dia devido à mobilização articular e diminui com o repouso), rigidez articular (de curta duração), atrofia muscular, inchaço e edema, limitação nos movimentos, crepitação nos movimentos, derrames articulares, deformação e desalinhamento articular (em fases avançadas de OA).<sup>7, 9, 20</sup>

Além desta avaliação clínica é necessário recorrer a exames imagiológicos complementares, uma vez que, apesar de se tratar de uma doença muito comum, o seu diagnóstico pode ser complicado devido à semelhança de manifestações clínicas com outras doenças reumáticas.<sup>16</sup> Além disso, vários estudos revelaram que, muitas vezes, não há correlação entre os sintomas

e sinais clínicos que os doentes apresentam e o estadió que a doença apresenta nos exames radiológicos.<sup>7</sup>

Assim, há determinados achados radiológicos que têm de ser analisados e que são característicos desta patologia, nomeadamente diminuição do espaço articular devido à perda de cartilagem, esclerose subcondral, presença de osteófitos e de quistos subcondrais.<sup>7,6</sup> Através da avaliação destas características é possível avaliar a presença de OA, assim como a sua gravidade, utilizando o sistema de classificação de Kellgren-Lawrence (KL) que divide esta patologia em 5 graus:<sup>7, 17</sup>

- Grau 0: Sem OA – Não se verificam características associadas à OA.
- Grau 1: OA duvidosa – Estreitamento do espaço articular duvidoso e possível presença de pequenos osteófitos.
- Grau 2: OA mínima – Estreitamento do espaço articular presente, mas sem severidade e existência de osteófitos bem definidos.
- Grau 3: OA moderada – Estreitamento do espaço articular bem definido, esclerose subcondral moderada, presença de vários osteófitos moderados e possível deformação do contorno ósseo.
- Grau 4: OA severa – Estreitamento do espaço articular muito marcado, esclerose subcondral severa, presença de múltiplos osteófitos bem definidos e grandes, e deformação do contorno ósseo bem definida.

Podem ainda ser necessários outros exames complementares de diagnóstico de forma a excluir outras patologias ou até para confirmar o estadió da OA, no entanto não se recorre a análises laboratoriais como forma de diagnóstico, uma vez que, normalmente, se apresentam normais em doentes com OA.<sup>7, 16</sup>

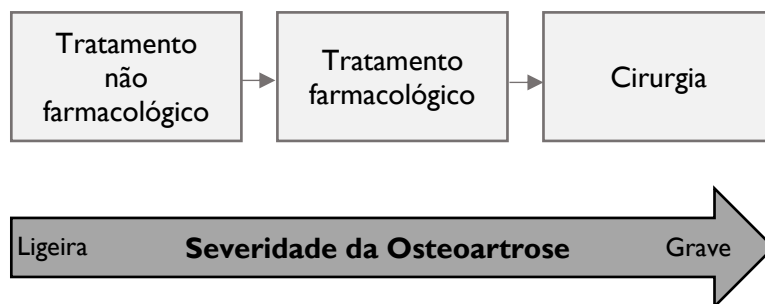
### **3. Tratamento da Osteoartrose**

A OA ainda não tem cura, apesar da sua elevada prevalência na sociedade, assim, o seu tratamento passa por medidas não farmacológicas e farmacológicas de forma a melhorar os sintomas associados a esta patologia.<sup>7, 9</sup>

Os objetivos principais da abordagem terapêutica da OA são aliviar a dor, diminuir a rigidez articular, aumentar a mobilidade das articulações atingidas, evitar a atrofia dos músculos associados às articulações afetadas e impedir o agravamento das lesões já existentes.<sup>7, 9, 21</sup>

Várias instituições formularam *guidelines* para a OA, de forma a uniformizar os tratamentos disponíveis para esta doença a nível global e promover a investigação clínica para novas abordagens terapêuticas.<sup>9, 16</sup>

É recomendado de acordo com as *guidelines* da Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose (OARSI) seguir uma ordem específica no tratamento da OA (Figura 4), tendo em conta a severidade da doença: iniciar o tratamento por abordagens não farmacológicas, seguidamente adicionar o tratamento farmacológico e, em casos muito graves e refratários à terapêutica recorrer à cirurgia, tendo em consideração que se trata de uma doença crónica.<sup>9,17,22</sup>



**Figura 4** – Representação esquemática da ordem de tratamento da osteoartrose a seguir de acordo com a Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose (Adaptado de<sup>17</sup>).

Visto o tratamento desta patologia crónica e prevalente ser apenas a nível sintomático, a comunidade científica investiga ativamente novas abordagens e alvos terapêuticos, de forma a diminuir a progressão, ou até mesmo prevenir a OA, melhorando a qualidade de vida destes doentes e diminuindo o impacto que esta doença acarreta para a sociedade.<sup>7, 23</sup>

### 3.1. Tratamento Não Farmacológico

Os estudos demonstram que o tratamento não farmacológico da OA é essencial nos resultados a médio e longo prazo, revelando melhorias na sintomatologia destes doentes e na sua qualidade de vida, no entanto é essencial a educação e a participação ativa do próprio doente no seu regime de tratamento, de forma a se obter resultados.<sup>9, 24, 25</sup>

#### 3.1.1. Dieta e Perda de Peso

São muitos os doentes com OA e excesso de peso ou obesidade, por isso a manutenção da dieta e a perda de peso representam uma das principais medidas a ser seguidas por estes doentes, de forma a diminuir a sobrecarga presente sobre as articulações e melhorar a dor articular.<sup>7, 17</sup>

### **3.1.2. Atividade Física / Medicina Física e de Reabilitação**

A prática de atividade física, incluindo hidroterapia, medicina física e de reabilitação demonstraram elevado potencial na melhoria da limitação de movimentação associada aos doentes com OA, uma vez que permitem fortalecer os músculos peri-articulares e diminuir a abrasão entre os ossos da articulação, por consequência, ajudam na diminuição da dor e da inflamação.<sup>7,9</sup>

Apesar da atividade física mostrar benefícios, essencialmente, na OA do joelho, a adesão ao regime de exercícios é difícil de manter e, conseqüentemente, limita a sua efetividade a longo prazo, sendo difícil saber com clareza o seu papel na progressão da OA num período de tempo prolongado, revelando a importância do envolvimento do doente no próprio tratamento.<sup>9,17</sup>

### **3.2. Tratamento Farmacológico**

A OARSI, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) elaboraram *guidelines* com recomendações relativamente à abordagem terapêutica a ser considerada para a OA, de acordo com a fase evolutiva da doença. As abordagens terapêuticas são muito semelhantes entre si nas várias *guidelines* disponíveis, existindo apenas alguma heterogeneidade associada a diferenças geográficas e farmacoterapia disponível (Tabela 2).<sup>17,26</sup>

A terapêutica farmacológica que existe para a OA atua apenas a nível sintomático, e pode ser de aplicação tópica, sistémica, intra-articular ou peri-articular, tendo em consideração a localização das zonas do corpo afetadas pela patologia.<sup>7</sup>

**Tabela 2** – Resumo das *guidelines* da Sociedade Internacional de Pesquisa da Osteoartrose (OARSI), do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) no tratamento farmacológico da osteoartrose (OA) (Adaptado de <sup>17</sup>).

<b>Intervenção farmacológica</b>	<b>OARSI<sup>27, 28</sup></b>	<b>ACR<sup>25</sup></b>	<b>EULAR<sup>29, 30</sup></b>
Paracetamol	I	I	I
AINEs orais	I	I	2
AINEs tópicos	I (OA do joelho)	2 (OA do joelho)	I (OA do joelho)
Opióides (tramadol)	2	2	2
Corticosteróides intra-articular	2 (OA do joelho e anca)	2 (OA do joelho e anca)	2 (OA do joelho e anca)
Ácido hialurónico intra-articular	NTI	NR	2
Sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina	NTI	NR	2
Capsaicina tópica	2 (OA do joelho)	2 (OA do joelho)	2 (OA do joelho)

**Legenda:** I – Primeira linha de tratamento; 2 – Segunda linha de tratamento; NTI – Não tem informações; NR – Não recomendado; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides.

### 3.2.1. Paracetamol

O paracetamol é o analgésico considerado como primeira linha no tratamento na OA, na maioria das *guidelines*, demonstrando ser eficaz na redução dor ligeira a moderada, sendo o fármaco de eleição quando existem contraindicações para a toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).<sup>7, 26</sup>

A dose diária máxima recomendada, em Portugal, é 4 g por dia, correspondendo a posologias divididas de 1g a cada 6 horas<sup>4, 31</sup>. No entanto, este fármaco pode causar hepatotoxicidade quando usado de forma prolongada ou em doses elevadas, especialmente em indivíduos com comorbilidades associadas, logo é necessário precaução no seu uso especialmente em doentes com comorbilidades associadas.<sup>9, 22</sup>

### 3.2.2. Anti-inflamatórios Não Esteróides

O uso de AINEs como diclofenac, ibuprofeno e naproxeno, é muito recomendado no tratamento da OA, uma vez que estes fármacos atuam tanto ao nível da dor como da inflamação.<sup>9</sup> No entanto, estão associados a efeitos adversos significativos a nível gastrointestinal, cardiovascular e renal, assim o seu uso deve ser feito durante um período de tempo curto e a dose deve ser monitorizada de forma a se estabelecer a dose mínima eficaz.

Os idosos são um grupo etário com muitas comorbilidades associadas, logo o uso destes fármacos tem de ser realizado sempre sobre monitorização.<sup>7, 22</sup>

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) alerta para um especial cuidado no uso de diclofenac durante um longo período de tempo e em doses elevadas, uma vez que este fármaco revelou aumentar o risco cardiovascular de forma similar aos inibidores seletivos da COX-2.<sup>4,32</sup>

De forma a reduzir os riscos associados ao uso de AINEs, têm sido recomendadas formulações tópicas, em casos específicos da OA (OA do joelho), no entanto os resultados têm revelado eficácia apenas no alívio da dor ligeira.<sup>25, 27, 29</sup>

### **3.2.3. Opióides**

O uso de opióides, como o tramadol, é apenas considerado devido à ineficácia das outras terapêuticas ou quando a dor severa afeta a qualidade de vida e paciente não apresenta critérios para cirurgia.<sup>7, 25</sup> Estes fármacos podem ser considerados tratamento farmacológico de última linha e estão associados a vários efeitos adversos, nomeadamente, náuseas, obstipação, risco de quedas especialmente em doentes idosos, toxicidade e dependência, e por isso, não devem ser utilizados de forma prolongada.<sup>9</sup>

### **3.2.4. Corticosteróides**

O uso intra-articular de corticosteróides tem sido cada vez mais estudado, uma vez que ao ser administrado localmente tem um efeito direto na articulação e menos efeitos sistémicos.<sup>16</sup>

A injeção intra-articular de corticosteróides é uma opção terapêutica quando se trata de OA com uma componente inflamatória muito grave associada ou em casos de derrame articular, porém, apesar de existirem melhorias efetivas na redução da dor e inflamação, a sua eficácia é a curto-prazo e limitada.<sup>25, 27, 29</sup>

### **3.2.5. Ácido Hialurónico**

O ácido hialurónico é responsável pelas propriedades viscoelásticas do líquido sinovial, assim a injeção intra-articular de ácido hialurónico tem como objetivo restabelecer estas propriedades viscoelásticas às articulações afetadas pela OA.<sup>16, 26</sup> No entanto, os estudos realizados nos doentes submetidos a viscosuplementação com ácido hialurónico não são conclusivos na sua eficácia no alívio da dor e melhoria da função da articulação.<sup>22, 25</sup>



### **3.2.6. Sulfato de Glucosamina e Sulfato de Condroitina**

O sulfato de glucosamina e o sulfato de condroitina parecem ter ação sobre a cartilagem, promovendo a produção dos seus componentes e permitindo retardar a evolução estrutural da OA, promovendo o alívio da dor a longo prazo, contudo não há consenso na literatura relativamente à sua eficácia no tratamento da OA.<sup>25, 26</sup>

### **3.2.7. Capsaicina**

O uso de capsaicina tópica está associada ao alívio sintomático da dor ligeira a moderada na OA, especialmente OA do joelho.<sup>4, 26</sup> A sua utilização geralmente é bem tolerada, porém pode causar reações de hipersensibilidade locais, e o seu uso não é recomendado na OA da mão devido ao risco de contaminação ocular.<sup>25</sup>

A aplicação tópica de capsaicina é, muitas vezes, utilizada como terapêutica coadjuvante, sendo associada a AINEs orais. Contudo, o uso tópico de capsaicina é colocado em causa devido à profundidade da articulação, desta forma os estudos científicos realizados não chegam a um consenso.<sup>25, 29</sup>

## **4. Plantas com Potencial Terapêutico no Tratamento da Osteoartrose**

Atualmente o tratamento disponível para a OA atua apenas a nível sintomático, essencialmente ao nível da dor articular, não existindo nenhum tratamento que diminua a sua progressão ou que a possa tratar.<sup>33</sup> Assim, a OA trata-se de uma doença crónica, de elevada prevalência a nível mundial com tendência crescente e que não tem cura.<sup>34</sup>

A terapêutica farmacológica utilizada, muitas vezes, mostra-se ineficaz e tem associada efeitos adversos e toxicidade devido ao seu uso a longo prazo, levando à deterioração do estado de saúde do doente.<sup>33,35</sup> Devido à inexistência de tratamento eficaz para esta patologia, os estudos revelam que muitos doentes recorrem ao uso de suplementos contendo extratos de plantas, muitas vezes, sem eficácia e segurança comprovada e que podem interagir com os medicamentos utilizados na terapêutica convencional, colocando em risco a sua vida.<sup>36, 37</sup> Deste modo, a necessidade de novas abordagens terapêuticas apropriadas e seguras a longo prazo para o tratamento da OA é urgente.<sup>33,35</sup>

Inúmeros estudos experimentais revelaram que os compostos fitoquímicos de determinadas plantas poderão interagir sobre os processos catabólicos associados à destruição da cartilagem, sobre a inflamação e sobre o stress oxidativo associado à fisiopatologia da OA, revelando potencial terapêutico no tratamento desta doença.<sup>35,38</sup> As

plantas e os seus compostos fitoquímicos poderão atuar em múltiplos alvos, funcionando como terapêutica complementar na OA, sendo por isso uma opção terapêutica promissora com a possibilidade de enquadrar extratos de compostos bioativos que tenham menos efeitos adversos associados.<sup>33, 39</sup>

No entanto, é necessário que estas plantas sejam sujeitas a testes farmacológicos, toxicológicos e ensaios clínicos rigorosos, de forma a ser comprovada a sua qualidade, eficácia e segurança e, assim, passem a ser parte integrante do tratamento da OA.<sup>33,40</sup>

Para isso, a nível europeu, o Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), parte integrante da EMA, desenvolveu entre as várias monografias de plantas medicinais, algumas que têm indicação tradicional validada neste contexto. Estas monografias descrevem o parecer científico do HMPC sobre os medicamentos à base de plantas, incluindo dados sobre a segurança, eficácia e qualidade (a sua composição, o seu modo de utilização, as indicações terapêuticas e advertências).<sup>41</sup>

Os estudos abordados nesta revisão bibliográfica focam-se sobre as plantas: *Harpagophytum procumbens* DC., *Salix* spp., *Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L., *Fraxinus excelsior* L. e *Fraxinus angustifolia* Vahl, *Ribes nigrum* L. e *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., cuja as monografias disponíveis pela EMA enquadradas no seu uso tradicional para o alívio de dores articulares ligeiras.

#### **4.1. *Harpagophytum procumbens* DC. (raízes)**

*Harpagophytum procumbens* DC. (harpagófito) é uma planta herbácea, vulgarmente conhecida como garra do diabo que pertence à família das *Pedaliaceae*. A parte utilizada são as raízes secundárias secas, que contêm maior quantidade dos seus constituintes bioativos, os glucoiridoides (harpagósido, harpágido e procumbido), fitoesteróis, ácidos terpénicos e flavonoides.<sup>35, 40, 42, 43</sup>

Vários estudos associam a atividade farmacológica do *H. procumbens* DC. aos glucoiridoides, essencialmente ao harpagósido, verificando-se ação na redução da inflamação e da dor, por isso pode constituir uma boa terapêutica na OA e de outras DRMs.<sup>40, 42, 44</sup>

Estudos *in vitro* com extratos hidroalcoólicos de raízes de *H. procumbens* DC. demonstraram ação condroprotetora e anti-inflamatória. Estas ações podem ser explicadas devido à diminuição dos mediadores pro-inflamatórios IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , por consequência, redução na inflamação, assim como, atuação na redução dos níveis das enzimas MMPs.<sup>35, 39, 40</sup>

Estudos conduzidos em coelhos utilizando extratos aquosos de raízes secas de *H. procumbens* DC, demonstraram ter efeito analgésico e anti-inflamatório dose-dependente, mas quando se utilizou extrato purificado de harpagósido não se verificou atividade analgésica ou

anti-inflamatória eficaz, sugerindo que estas ações são conferidas por processos complexos que envolvem vários constituintes fitoquímicos da planta e não por um componente isolado.<sup>39,45</sup>

Relativamente ao seu efeito em humanos, a eficácia e tolerância do *H. procumbens* DC. no tratamento da OA do joelho e da anca foi investigada em um ensaio clínico de dupla-ocultação, randomizado e multicêntrico. Neste estudo, 122 doentes foram tratados com cápsulas contendo 435 mg de *H. procumbens* DC. (9,5 mg de harpagósido em pó liofilizado), seis vezes ao dia, durante quatro meses, enquanto o grupo controle foi tratado com 100 mg de diacereína por dia.<sup>46, 44</sup> Os resultados foram avaliados utilizando a escala visual analógica (VAS) da dor e o índice de Lequesne, revelando melhorias significativas na dor em ambos os grupos, não existindo diferenças significativas na eficácia entre os dois tratamentos.<sup>47</sup> No entanto, os doentes que tomaram *H. procumbens* DC. reportaram menos efeitos adversos que o grupo controle.<sup>1, 48, 49</sup>

Outro ensaio clínico foi realizado em 60 doentes com OA do joelho (grau 1 e 2 da classificação KL) de forma a avaliar a eficácia do harpagófito na redução da dor comparativamente ao meloxicam (AINE). Os doentes foram randomizados em dois grupos, e ao grupo A de doentes (n=30) foram administradas cápsulas contendo 480 mg de *H. procumbens* DC. durante um mês, enquanto o grupo B (n=30) teve como terapêutica 15mg de meloxicam durante 10 dias.<sup>50</sup> Os resultados foram avaliados com base na VAS da dor e no índice *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis (WOMAC)*, revelando melhorias na dor e na função articular nos dois grupos de forma semelhante. Sendo possível concluir que o uso do harpagófito durante um mês e o uso de meloxicam durante dez dias, afetam de forma semelhante as pontuações da VAS e do WOMAC, revelando, ainda, que o harpagófito poderá ser uma opção mais segura para doentes com comorbidades em que é limitado o uso de AINEs.<sup>51</sup>

O uso do *H. procumbens* DC. é autorizado pela EMA e possui autorização de mercado segundo medicamento de uso tradicional, existindo sob o nome comercial Harpadol Arkocápsulas<sup>®</sup>, para o tratamento da dor articular ligeira. Contem 435 mg de *H. procumbens* DC. na forma de pó, sendo aconselhada a toma de 6 cápsulas por dia.<sup>52</sup>

O uso do harpagófito pode estar associado a alguns efeitos adversos, tais como sintomas gastrointestinais e reações de hipersensibilidade e pode inibir a atividade do CYP2C19, levando à alteração farmacocinética de fármacos metabolizados por esta via.<sup>23, 43, 53</sup>

## 4.2. *Salix* spp (cascas)

O salgueiro, como é vulgarmente conhecido, ou salgueiro de casca roxa (*Salix purpurea* L.), salgueiro frágil (*Salix fragilis* L.), dependendo da espécie a que pertence, é uma árvore pertencente à família *Salicaceae*.<sup>54</sup> A parte mais utilizada é a casca dos ramos jovens por ter maior quantidade dos seus constituintes ativos, glicosídeos fenólicos (salicina, salicortina), ácidos fenólicos e flavonóides.<sup>22, 39, 40</sup>

O principal composto associado à atividade anti-inflamatória desta planta é a salicina, composto que ao sofrer metabolização origina derivados do ácido salicílico, que demonstram ter ação inibitória sobre a COX-2, e, portanto, diminuição de prostaglandinas.<sup>22, 40, 55, 56</sup>

Estudos *in vitro* utilizando monócitos humanos demonstraram que os extratos etanólicos de casca de salgueiro exercem ação inibitória sobre os mediadores pro-inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , assim como inibição na COX-2, diminuindo a síntese de prostaglandinas.<sup>57, 58</sup>

Sharma *et al.* conduziram um estudo em ratos com OA induzida de forma a avaliar o potencial da *Salix nigra* L. sobre a inflamação e o stress oxidativo envolvido nesta patologia. Detetou-se inibição da COX-2 e diminuição significativa das prostaglandinas, com diminuição na inflamação. Além disso, o extrato etanólico de cascas de *Salix nigra* L. demonstrou efeito favorável sobre o stress oxidativo, com aumento dos níveis de GSH e proteção contra os radicais livres e as ROS, sugerindo que o envolvimento dos vários constituintes fitoquímicos da planta na ação anti-inflamatória e antioxidante, sendo os polifenóis os principais candidatos para este papel antioxidante.<sup>39,59</sup> Assim, a ação dos compostos da casca de salgueiro sobre a inflamação e o stress oxidativo poderão ser muito relevantes no tratamento da OA.<sup>44, 55, 60</sup>

Schmid B. *et al.* analisaram a eficácia e a tolerabilidade dos extratos etanólicos de casca de *Salix* spp (*S. daphnoides* L. e *S. purpurea* L.) no tratamento da OA do joelho e da anca. No ensaio clínico duplo-cego e randomizado, foi comparado o uso dos extratos, equivalentes a 240 mg de salicina/dia (n=39) em relação ao placebo (n=39), durante duas semanas. Os resultados observados foram analisados através do índice WOMAC, revelando que o salgueiro teve efeito na redução da dor, mas apenas de forma moderada, comparativamente com o placebo.<sup>61, 62</sup>

Outro ensaio clínico, duplamente oculto e randomizado, foi realizado comparando a mesma dose de salicina, 240 mg/dia (n=43), com um fármaco padrão, neste caso diclofenac, 100 mg/dia (n=43) e ainda com placebo (n=41), em doentes com OA, do joelho e anca, e artrite reumatóide, durante 6 semanas. Os resultados obtidos revelaram que o extrato etanólico de cascas de *Salix* spp é mais eficaz que o placebo na redução da dor (eficácia na dor ligeira a

moderada), no entanto, menos eficaz que o diclofenac, utilizando a VAS de dor e o índice WOMAC como avaliação.<sup>44,63</sup>

Assim, é necessário a realização de mais estudos, de forma a conseguir obter evidência científica concordante com a possível intervenção do salgueiro na fisiopatologia da OA.<sup>39, 64</sup>

No entanto, é importante perceber os efeitos secundários, nomeadamente o impacto a nível do estômago entre outros efeitos adversos gastrointestinais, uma vez que os extratos contêm essencialmente salicina que sofre hidrólise e resulta em ácido salicílico.<sup>40, 44, 54</sup>

O uso concomitante de extratos de *Salix* spp com medicamentos antiagregantes e anticoagulantes é contraindicado pois pode existir interação.<sup>65</sup> Também não deve ser utilizado em pessoas com idade inferior a 18 anos, durante a gravidez, amamentação ou em pessoas com hipersensibilidade a salicilatos.<sup>54</sup>

#### **4.3. *Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L. (partes aéreas e floridas)**

*Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L. são vulgarmente conhecidas por urtiga maior e urtiga menor respetivamente, e são plantas herbáceas que pertencem à família *Urticaceae*.<sup>66</sup>

As partes utilizadas correspondem às partes aéreas e floridas sendo os principais constituintes: ésteres de ácido cafeico, flavonoides, polissacarídeos e sais minerais.<sup>40,67,68</sup>

Shakibaei *et al.* demonstraram o potencial anti-inflamatório dos extratos de *Urtica dioica* L.. No seu estudo *in vitro* utilizando condrócitos caninos e extratos etanólicos de folhas de *U. dioica* L. revelou-se que os compostos dos extratos desta planta têm uma ação fundamental na inibição da IL-1 $\beta$  e todas as vias inflamatórias associadas, inclusive na expressão de enzimas proteolíticas (MMP-1 e MMP-13), para além disso, suprimem a ativação dos fatores de transcrição do NF- $\kappa$ B, fator crítico para a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória. Assim, a urtiga poderá exercer um considerável efeito na inflamação e na inibição da degradação da cartilagem associada à OA.<sup>40, 69</sup>

Há cerca de 10 anos foi realizado um estudo em ratos *Wistar* com o objetivo de avaliar a atividade anti-inflamatória dos extratos de *U. dioica* L.. Os resultados revelaram uma diminuição acentuada do estado inflamatório nos ratos, com inflamação aguda (edema da pata induzido por carragenina), a que se administrou o extrato hidroalcoólico de folhas de *U. dioica* L..<sup>70</sup>

Randall *et al.* estudaram a eficácia da *U. dioica* L. na OA, através de ensaio clínico, duplamente oculto e randomizado. A investigação envolveu 27 doentes com OA da mão (polegar e dedo indicador) comparando a eficácia de *U. dioica* L. (n=13) em relação ao placebo (n=14). Durante uma semana os doentes aplicavam topicamente, uma vez por dia, folhas de

*U. dioica* L. na zona com dor, seguindo-se um período de *washout* de 5 semanas. Os resultados foram avaliados no fim da 1ª primeira semana de tratamento com o extrato de *U. dioica* L., no fim da 1ª semana do período de *washout* e no fim das 5 semanas do período de *washout*, recorrendo à VAS da dor. Verificou-se uma diminuição significativa da dor no fim da 1ª semana de tratamento relativamente ao placebo, no entanto na avaliação realizada no fim da 1ª e 5ª semana de *washout* a diferença relativamente ao placebo foi pouco significativa. Alguns dos doentes tiveram erupções cutâneas devido ao uso do extrato tópico de urtiga.<sup>49,71, 72</sup>

O mesmo grupo de investigação foi responsável por outro ensaio clínico, analisando a eficácia de *U. dioica* L. em doentes com OA do joelho (n=21), comparativamente ao placebo (*U. galeopsifolia* L.) (n=21), durante 16 semanas. Os doentes aplicavam topicamente folhas de *U. dioica* L., uma vez por dia na zona com dor, durante uma semana. Os resultados foram avaliados utilizando a VAS e o índice WOMAC, recolhendo-se dados ao fim da 1ª semana de tratamento, na 8ª e na 16ª semana. Os resultados de ambos os grupos revelaram melhorias significativas na dor, no entanto o grupo de tratamento não foi mais eficaz que o grupo controlo. Além disso, 2 doentes do grupo de tratamento queixaram de erupções cutâneas na zona de aplicação.<sup>49, 73</sup>

Relativamente aos efeitos adversos associados ao uso destes extratos é de destacar os problemas gastrointestinais e as reações cutâneas. Não devem ser usados em crianças com menos de 12 anos nem em grávidas.<sup>66</sup>

Mais estudos são necessários para se poder esclarecer devidamente o mecanismo de ação e possível efeito na OA, de forma que se confirmem os efeitos terapêuticos referidos nos estudos *in vitro* relativamente aos mediadores pro-inflamatórios.<sup>68</sup>

#### **4.4. *Fraxinus excelsior* L. e *Fraxinus angustifolia* Vahl (folhas)**

*Fraxinus excelsior* L. e *Fraxinus angustifolia* Vahl são vulgarmente conhecidos por freixo-europeu e freixo-comum respetivamente, e são árvores que pertencem à família *Oleaceae*.<sup>40,74</sup>

As partes utilizadas correspondem às folhas, ricas em constituintes como cumarinas (esculina, fraxetina), iridoides, secoiridoides e flavonoides.<sup>40, 75</sup>

Estudos *in vitro* utilizando cartilagem articular derivada das articulações de bovinos, permitiu deduzir que os extratos etanólicos de folhas de *F. excelsior* L. poderão exercer ação na OA, uma vez que mostraram ter efeito na diminuição da expressão de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e COX-2, contribuindo fortemente para a diminuição dos mediadores pro-inflamatórios associados à OA.<sup>76</sup>

Um estudo realizado em ratos injetados com lipopolissacarídeo (LPS), revelou que a esculina, cumarina isolada de extratos aquosos das folhas de *F. excelsior* L. ou *F. angustifolia* Vahl, ajudou a suprimir a resposta inflamatória induzida pelo LPS, reduzindo os níveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , além de diminuir a produção de NO nos macrófagos.<sup>77</sup>

Assim, é necessária mais evidência científica e a realização de estudos em humanos de forma a perceber se os resultados obtidos nos estudos *in vitro* e em animais se irão verificar nos humanos. Também neste caso é indispensável a realização de estudos mais robustos antes de se tirarem ilações relativamente ao possível papel anti-inflamatório do freixo no tratamento na OA.<sup>76, 77</sup>

#### **4.5. *Ribes nigrum* L. (folhas)**

*Ribes nigrum* L. conhecido vulgarmente por groselha preta é um arbusto pertence à família *Glossulariaceae*. As partes que são utilizadas são as folhas, ricas em constituintes como proantocianidinas (PACs), flavonoides, derivados do ácido hidroxicinâmico.<sup>40, 78, 79</sup>

Os extratos aquosos de folhas de *R. nigrum* L. quando submetidos a estudos *in vitro* utilizando culturas de condrócitos humanos, revelaram ter efeito sobre a atividade da cicloxigenase-1 (COX-1) e COX-2, interferindo na produção de determinadas prostaglandinas, essencialmente na diminuição da PGE2 e, por consequência, diminuição de outros mediadores pro-inflamatórios. Verificando-se, também, aumento da síntese de colagénio tipo II e proteoglicanos, associando estas alterações essencialmente às PACs, inferindo-se a possível ação anti-inflamatória e protetora da cartilagem de *R. nigrum* L em pessoas com OA.<sup>40, 80, 81</sup>

Garbacki *et al.* avaliaram o efeito anti-inflamatório das PACs presentes em extratos aquosos de folhas de *R. nigrum* L., conduzindo um estudo em ratos com inflamação aguda (edema da pata induzido por carragenina). Verificando-se diminuição do mediador pro-inflamatório TNF- $\alpha$ , inibição da libertação de IL-1 $\beta$  e nenhum efeito sobre a IL-6, de acordo com a dose de PACs utilizada (efeito dose-dependente).<sup>40, 82</sup>

Desta forma, a realização de um maior número de estudos é crucial para compreender a ação anti-inflamatória destes extratos, assim como a sua ação protetora sobre a cartilagem, analisando quais os mecanismos de ação e os constituintes fitoquímicos responsáveis por estas ações. A ausência de estudos em humanos não permite tirar conclusões sobre o benefício dos extratos preparados com folhas de *R. nigrum* L. na OA, embora se, apresentam como uma possível contribuição para o tratamento de esta doença degenerativa crónica.<sup>80, 81</sup>

#### 4.6. *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (partes aéreas e floridas)

*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. conhecida vulgarmente como ulmária é uma planta herbácea pertencente à família *Rosaceae*. As partes utilizadas correspondem às partes aéreas e floridas, que são caracterizadas pelo seu elevado conteúdo em flavonoides (nomeadamente quercetina), elagitaninos, glicósidos vários e derivados do ácido salicílico.<sup>40, 83, 84</sup>

Drummond *et al.* determinaram o potencial anti-inflamatório do extrato aquoso das folhas e partes floridas de *F. ulmaria* (L.) Maxim., incubando linhas celulares THPI (linha celular de monócitos humanos isolados de doentes com leucemia) com diferentes concentrações, e medindo os níveis de interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e o TNF- $\alpha$ . Os resultados revelaram redução significativa dos níveis dos mediadores pro-inflamatórios IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e uma redução de IL-6 apenas nos extratos de maiores concentrações.<sup>85</sup>

O grupo de Samardzic *et al.* estudou também, o potencial anti-inflamatório de um extrato similar ao anterior, mas neste caso utilizaram linhas celulares THPI e, verificou que os compostos no extrato de ulmária produziam inibição (cerca de 50%) sobre a COX-2, diminuindo, principalmente, a produção de PGE2.<sup>86</sup>

Assim, os resultados de ambos os estudos *in vitro* demonstraram as propriedades anti-inflamatórias dos extratos aquosos desta planta, uma vez que interferem na produção dos mediadores pro-inflamatórios, envolvidos em muitas doenças, como a OA.<sup>87</sup>

A administração oral de infusões, contendo flores liofilizadas de *F. ulmaria* (preparadas com 1 mg de fármaco / 20 mL de H<sub>2</sub>O fervente, durante 30 minutos), em ratos *Wistar* com inflamação aguda (edema da pata induzido por carragenina) permitiu avaliar a atividade analgésica e anti-edema dos compostos extraídos. Os resultados revelaram um efeito analgésico, dose-dependente, e efeito muito pouco significativo na redução do edema.<sup>88</sup>

No entanto, não há literatura relativamente a ensaios clínicos reportando o uso deste fármaco vegetal nem os efeitos clínicos na OA.<sup>89</sup> Contudo, os resultados obtidos em estudos *in vitro* e também com animais revelam atividade anti-inflamatória e analgésica, podendo ser uma opção promissora no tratamento da OA, sendo, então, necessário mais evidência científica de forma a caracterizar o seu potencial efeito como terapêutica desta doença.<sup>40, 87</sup>



## 5. Discussão de Resultados

O uso de produtos contendo extratos de fármacos vegetais é cada vez mais utilizado por pacientes com DRMs, incluindo a OA, devido, por vezes há pouca eficácia dos tratamentos convencionais e aos efeitos adversos associados à sua utilização. Segundo os estudos *in vitro* e em animais realizados, são várias os fármacos vegetais que poderão contribuir para o tratamento da OA, uma vez que mostraram ter ação anti-inflamatória, analgésica, antioxidante e condroprotetora, atuando sobre vários mediadores integrantes nesta patologia crónica (Tabela 3). Esta possível opção de tratamento poderá também contribuir para o alívio da sintomatologia associada à OA, uma vez que já existem vários estudos com resultados promissores relativamente à sua ação sobre a fisiopatologia da doença, constituindo uma nova abordagem terapêutica, interferindo positivamente na redução da progressão e até na prevenção, revelando, ainda, menos efeitos adversos que os atuais protocolos farmacológicos.<sup>22, 39</sup>

No entanto, ainda é escassa a evidência científica sobre o uso destes fármacos como terapêutica complementar da OA e são poucos os ensaios clínicos realizados. Sendo, por isso, fundamental a realização de estudos em humanos e ensaios clínicos robustos para obtenção de evidência científica de qualidade relativamente à eficácia e segurança do uso de extratos com plantas medicinais, e informação que permita inferir sobre a sua utilização no tratamento da OA, assim como o mecanismo de ação associado.<sup>35, 39</sup>

Um dos problemas mais evidentes é a dificuldade na avaliação e comparação de resultados entre diferentes estudos e a utilização de diferentes índices e escalas para analisar os efeitos obtidos, sendo necessário elaboração de padrões, nomeadamente nos critérios a ser usados para avaliação de resultados.<sup>39, 40</sup>

Outra dificuldade muito relevante na avaliação de resultados obtidos é a extensa variedade de constituintes fitoquímicos presentes em extratos da mesma planta, dificultando a comparação de resultados entre estudos, e indicando que as ações farmacológicas se devem a um processo complexo entre os constituintes fitoquímicos e não, apenas, a um constituinte isolado, atuando em vários alvos ao mesmo tempo. Sugerindo, que uma das abordagens terapêuticas promissoras do tratamento da OA poderá passar por formulações com mais do que um extrato de plantas, obtendo-se, assim ações farmacológicas em diferentes alvos ao mesmo tempo.<sup>5, 40</sup>

**Tabela 3** – Principais atividades verificadas nos estudos *in vitro* e em animais.

Fármaco Vegetal	Estudos <i>in vitro</i>		Estudos em animais	
	Bioatividade	Tipo de extrato	Bioatividade	Tipo de extrato
<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. (Raízes)	Anti-inflamatória <sup>35,39</sup> Condroprotetora <sup>35,39</sup>	Hidroalcoólico	Anti-inflamatória <sup>39,45</sup> Analgésica <sup>39,45</sup>	Aquoso
<i>Salix</i> spp (Casca) s)	Anti-inflamatória <sup>57,58</sup>	Etanólico	Anti-inflamatória <sup>39,59</sup> Antioxidante <sup>39,59</sup>	Etanólico
<i>Urtica dioica</i> L. e <i>U. urens</i> L. (Partes aéreas e floridas)	Anti-inflamatória <sup>40,69</sup> Condroprotetora <sup>40,69</sup>	Etanólico	Anti-inflamatória <sup>70</sup>	Hidroalcoólico
<i>Fraxinus excelsior</i> L. e <i>F. angustifolia</i> L. (Folhas)	Anti-inflamatória <sup>76</sup>	Etanólico	Anti-inflamatória <sup>77</sup>	Aquoso
<i>Ribes nigrum</i> L. (Folhas)	Anti-inflamatória <sup>80,81</sup> Condroprotetora <sup>80,81</sup>	Aquoso	Anti-inflamatória <sup>82</sup>	Aquoso
<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (Partes aéreas e floridas)	Anti-inflamatória <sup>85</sup>	Aquoso	Analgésica <sup>88</sup>	Aquoso

## 6. Conclusão

Segundo os estudos epidemiológicos mais recentes a OA é uma doença degenerativa crónica que afeta milhões de pessoas, representando um impacto elevado a nível social, económico e a nível dos Sistemas Nacionais de Saúde, diminuindo consideravelmente a qualidade de vida destes doentes em várias partes do mundo.

Tendo em conta a tendência crescente de desenvolvimento desta doença, devido ao envelhecimento da população e às mudanças no estilo de vida é crucial encontrar terapêuticas eficazes e que consigam atuar na prevenção e progressão da doença, e não apenas na sintomatologia, como os fármacos disponíveis até agora. Pelo que a validação científica de produtos contendo extratos de fármacos vegetais, parece ser também, uma opção promissora no tratamento desta patologia, atuando não só na sintomatologia, mas na fisiopatologia da doença. No entanto, a evidência científica relativamente ao uso de plantas medicinais neste caso ainda é escassa, sendo necessário a realização de mais estudos e ensaios clínicos com maior robustez que validem claramente a eficácia e a segurança desta possibilidade terapêutica, muito em especial os de longo prazo.

Assim, e acompanhando o que também é recomendado pela Direção Geral de Saúde há cerca de 10 anos, os farmacêuticos, enquanto profissionais de saúde, devem promover o conhecimento relativamente ao impacto e as consequências da OA na qualidade de vida, pois estamos perante uma doença, muitas vezes, subdiagnosticada entendida como um processo fisiológico do envelhecimento, em que poderá ser possível contribuir para a prevenção, mas essencialmente para retardar a sua progressão, contribuindo para uma maior eficácia dos sistemas de Saúde Pública.

## 7. Bibliografia

1. MOBASHERI, A. - **Intersection of Inflammation and Herbal Medicine in the Treatment of Osteoarthritis**. Current Rheumatology Reports. ISSN 15233774. 14 (2012) 604-616.
2. Direção Geral da Saúde - **Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas**. Lisboa. ISSN: 9726751268 (2005) 1-92.
3. WOOLF, A. D.; PFLEGER, B. - **Burden of major musculoskeletal conditions**. Bulletin of the World Health Organization. ISSN 00429686. 81 (2003) 646-656.
4. KLOPPENBURG, M.; BERENBAUM, F. - **Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy**. Osteoarthritis and Cartilage. ISSN 15229653. 28 (2020) 242-248.
5. SIRŠE, M. - **Effect of Dietary Polyphenols on Osteoarthritis - Molecular Mechanisms**. Life. ISSN 20751729. 12 (2022) 1-18.
6. FARZAEI, M. H.; FARZAEI, F.; GOOSHE, M.; ABBASABADI, Z.; REZAEI, N.; ABDOLGHAFFARI, A. H. - **Potentially effective natural drugs in treatment for the most common rheumatic disorder: osteoarthritis**. Rheumatology International. ISSN 1437160. 35 (2015) 799-814.
7. ABRAMOFF, B.; CALDERA, F. E. - **Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options**. Medical Clinics of North America. ISSN 15579859. 104 (2020) 293-311.
8. PAUL, A. K.; JAHAN, R.; Paul, A.; MAHBOOB, T.; TOHMINA, A. B.; JANNAT, K.; HASAN, A.; VEERANOT, N.; WILAIRATANA, P.; PEREIRA, M. L.; WIART, C.; RAHMATULLAH, M. - **The Role of Medicinal and Aromatic Plants against Obesity and Arthritis: A Review**. Nutrients. ISSN 20726643. 14 (2022) 1-38.
9. ABDEL-AZIZ, M. A.; ASMED, H. M. S.; EL-NEKEETY, A.; ABDEL-WAHHAB, M.A. - **Osteoarthritis complications and the recent therapeutic approaches**. Inflammopharmacology. 29 (2021) 1653-1667.
10. RODRIGUES, A. M.; GOUVEIA, N.; COSTA, L. P.; EUSÉBIO, M.; RAMIRO, S.; MACHADO, P.; MOURÃO, A. F.; SILVA, I.; LAIRES, I.; SEPRIANO, A.; ARAÚJO, F.; COELHO, P. S.; GONÇALVES, S.; ZHAO, A.; FONSECA, J. E.; ALMEIDA, J. M. C.; TAVARES, V.; SILVA, J. P. A.; BARROS, H.; CEROL, J.; MENDES, J.; CARMONA, L.; CANHÃO, H.;

BRANCO, J. C - **EpiReumaPt- the study of Rheumatic and Musculoskeletal diseases in Portugal: a detailed view of the methodology**. Acta Reumatologica Portuguesa. ISSN 0303464. 40 (2015) 110-124.

11. Direção Geral da Saúde - **EpiReumaPt: Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal**. 2013 [Acedido a 27 de março de 2022]. Disponível na Internet: [http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico\\_resultados\\_epireumapt.pdf](http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf)

12. LUCAS, R.; MONJARDINO, M. T. - **O Estado da Reumatologia Em Portugal**. Observatório Nacional das Doenças Reumáticas. (2010) 66-77.

13. FERNANDES, A. L.; RIBEIRO, C.; SEQUEIRA, G. - **OSTEOARTROSE - O que precisa saber**. Sociedade Portuguesa de Reumatologia [Acedido a 28 de março de 2022]. Disponível na Internet: [https://spreumatologia.pt/wp-content/uploads/2019/12/02\\_Osteoartrose%203.pdf](https://spreumatologia.pt/wp-content/uploads/2019/12/02_Osteoartrose%203.pdf)

14. CALLAN, M. - **The Rheumatology Handbook**. 1ª Ed. London: Imperial College Press, 2012. ISBN 978-1-84816-320-1. p. 132-142.

15. SCHULZE-TANZIL, G. - **Experimental Therapeutics for the Treatment of Osteoarthritis**. Journal of Experimental Pharmacology. ISSN 11791454. 13 (2021) 101-125.

16. JANG, S.; LEE, K.; JU, J. H. - **Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN 1422-0067. 22 (2021) 1-15.

17. ARDEN, N.; BLANCO, F. J.; COOPER, C.; GUERMAZI, A.; HAYASHI, D.; HUNTER, D.; JAVAID, M. K.; RANNOU, F.; REGINSTER, J.; ROEMER, F. W. - **Atlas of Osteoarthritis**. 1ª Ed. London: Springer Healthcare, 2014. ISBN 978-1-910315-15-6.

18. BORTOLUZZI, A.; FURINI, F.; SCIRÈ, C. A. - **Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors**. Autoimmunity Reviews. ISSN 18730183. 17 (2018) 1097-1104.

19. JOHNSON, V. L.; HUNTER, D. J. - **The epidemiology of osteoarthritis**. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. ISSN 15321770. 28 (2014) 5-15.

20. INSTITUTO PORTUGUÊS DE REUMATOLOGIA - **Artrose ou osteoartrose** [Acedido a 30 de março de 2022]. Disponível na Internet: [www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=212](http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=212).

21. NARCISO, L.; CAPELA, S.; FERNANDES, S.; SEIXAS, M. I.; CRUZ, M. C.; FONSECA, J.

E. C. - **Manual informativo para o doente com osteoartrose.** Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas. (2016).

22. HENROTIN, Y.; MOBASHERI, A. - **Natural Products for Promoting Joint Health and Managing Osteoarthritis.** Current Rheumatology Reports. ISSN 15346307. 20 (2018) 1-9.

23. CHARLIER, E.; DERoyer, C.; CIREGIA, F.; MALAISE, O.; NEUVILLE, S.; PLENER, Z.; MALAISE, M.; SENY, D. - **Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA).** Biochemical Pharmacology. ISSN 18732968. 165 (2019) 49-65.

24. National Institute for Health and Care Excellence - **Osteoarthritis: care and management.** 2014 [Acedido a 3 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177/chapter/Recommendations#non-pharmacological-management-2>

25. KOLASINSKI, S.; NEOGI, T.; HOCHBERG, M. C.; OATIS, C.; GUYATT, G.; BLOCK, J.; CALLAHAN, L.; COPENHAVER, C.; DODGE, C.; FELSON, D.; GELLAR, K.; HARVEY, W. F.; HAWKER, G.; HERZIG, E.; KWOH, C. K.; NELSON, A. E. - **2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.** Arthritis and Rheumatology. ISSN 23265205. 72 (2020) 220-233.

26. CUTOLO, M.; BERENBAUM, F.; HOCHBERG, M.; PUNZI, L.; REGINSTER, J. - **Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis.** Seminars in Arthritis and Rheumatism. ISSN 1532866 44 (2015) 611-617.

27. BANNURU, R. R.; OSANI, M.C.; VAYSBROT, E.E.; ARDEN N.K.; BENNELL K.; BIERMA-ZEINSTRAS, S.M.A.; KRAUS V.B.; LOHMANDER, L.S.; ABBOTT, J.H.; BHANDARI, M.; BLANCO, F.J.; ESPINOSA R.; HAUGEN, I.K.; LIN J.; MANDL, L.A.; MOILANEN, E.; NAKAMURA, N.; SNYDER-MACKLER, L.; TROJIAN T.; UNDERWOOD, M.; MCALINDON, T.E. - **OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis.** Osteoarthritis and Cartilage. ISSN 15229653. 27 (2019) 1578-1589.

28. MCALINDON, T. E.; MCALINDON, T.E.; BANNURU, R.R.; SULLIVAN, M.C.; ARDEN, N.K.; BERENBAUM, F.; BIERMA-ZEINSTRAS, S.M.; HAWKER, G.A.; HENROTIN, Y.; HUNTER, D.J.; KAWAGUCHI, H.; KWOH, K.; LOHMANDER, S.; RANNOU, F.; ROOS, E.M.; UNDERWOOD, M. - **OARSI guidelines for the non-surgical management of**

**knee osteoarthritis.** Osteoarthritis and Cartilage. ISSN 10634584. 22 (2014) 363-388.

29. ZHANG, W.; DOHERTY, M. - **EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: A critique of the methodology.** British Journal of Sports Medicine. ISSN 03063674. 40 (2006) 664-669.

30. KLOPPENBURG, M.; KROON, F.P.B.; BLANCO, F.J.; DOHERTY, M.; DZIEDZIC, K.S.; GREIBROKK, E.; HAUGEN, I. K.; HERRERO-BEAUMONT, G.; JONSSON, H.; KJEKEN, I.; MAHEU, E.; RAMONDA, R.; RITT, M.J.P.F.; SMEETS, W.; SMOLEN, J.S.; STAMM, T.A.; SZEKANECZ, Z.; WITTOEK, R.; CARMONA, L. - **2018 Update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis.** Annals of the Rheumatic Diseases. ISSN 14682060. 78 (2019) 16-24.

31. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Paracetamol, 100mg comprimido.** 2022. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

32. European Medicines Agency - **New safety advice for diclofenac: New measures aim to minimise cardiovascular risks.** 2013. [Acedido a 29 de abril de 2022]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-safety-advice-diclofenac-cmdhendorses-prac-recommendation>

33. TIAN, Z.; ZHANG, X.; SUN, M. - **Phytochemicals Mediate Autophagy Against Osteoarthritis by Maintaining Cartilage Homeostasis.** Frontiers in Pharmacology. ISSN 16639812. 12 (2021).

34. MU, P.; FENG, J.; HU, Y.; XIONG, F.; MA, X.; TIAN, L. - **Botanical Drug Extracts Combined With Biomaterial Carriers for Osteoarthritis Cartilage Degeneration Treatment: A Review of 10 Years of Research.** Frontiers in Pharmacology. ISSN 16639812. 12 (2022) 1-23.

35. PÉREZ-LOZANO, M. L.; CESARO, A.; MAZOR, M.; ESTEVE, E.; BERTEINA-RABOIN, S.; BEST, T. M.; LESPESAILLES, E.; TOUMI, H. - **Emerging Natural-Product-Based Treatments for the Management of Osteoarthritis.** Antioxidants. ISSN 20763921. 10 (2021) 1-27.

36. **Herbal medicines for osteoarthritis.** Drug and Therapeutics Bulletin. ISSN 00126543. 50 (janeiro 2012) 8-12.

37. ZOCHLING, J.; MARCH, L. M.; LASSLEY, H.; CROSS, M.; TRIBE, K.; BROOKS, P. - **Use**

**of complementary medicines for osteoarthritis-a prospective study.** Annals of the Rheumatic Diseases. ISSN 2003010637. 63 (2004) 549-554.

38. SHAH, F. H.; KIM, S. J. - **Therapeutic role of medicinal plant extracts and bioactive compounds in osteoarthritis.** Advances in Traditional Medicine. ISSN 26624060. (2022) 1-8.

39. DRAGOS, D.; GILCA, m.; GAMAN, L.; VLAD, A.; IOSIF, L.; STOIAN, I.; LUPESCU, O. - **Phytomedicine in Joint Disorders.** Nutrients. ISSN 20726643. 9 (2017). 1-18.

40. MAKSIMOVIĆ, Z.; SAMARDŽIĆ, S. - **Herbal Medicinal Products in the Treatment of Osteoarthritis.** Osteoarthritis Biomarkers and Treatments. ISSN 978-1-78985-738-2. (2018) 1-18.

41. European Medicines Agency – **Herbal Medicinal Products** [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products>

42. PANDA, S. K.; Kumari, K.L.; Adhikari, L.; Sahu, P. K.; Pal, A. - **A review on clinical efficacy of traditional plants on osteoarthritis.** International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research. ISSN 2320-5148. 10 (2019) 4040-4053.

43. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **Community Herbal Monograph on Harpagophytum Procumbens Dc. and/or Harpagophytum Zeyheri Decne, Radix.** (2016).

44. CAMERON, M.; CHRUBASIK, S. - **Oral herbal therapies for treating osteoarthritis.** Cochrane Database of Systematic Reviews. ISSN 1469493. 5 (2014).

45. MARIANO, A.; SOTTO, A. D.; LEOPIZZI, M.; GARZOLI, S.; MAIO, V. D.; GULLÌ, M.; VEDOVA, D.; AMMENDOLA, S.; D'ABUSCO, A. S. - **Antiarthritic Effects of a Root Extract from Harpagophytum procumbens DC: Novel Insights into the Molecular Mechanisms and Possible Bioactive Phytochemicals.** Nutrients. ISSN 2072-6643. 12 (2020) 1-16.

46. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento – Artrolyt, 50mg cápsulas.** 2018. [Acedido a 2 maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

47. CHANTRE, P.; CAPPELAERE A.; LEBLAN, D.; CUEDON, D.; VANDERRNANDER, J.; FOURNIE B. - **Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus**



- diacerhein in treatment of osteoarthritis.** *Phytomedicine*. ISSN 09447113. 7 (2000) 177-183.
48. HOCHBERG, M. C. - **Non-conventional treatment of osteoarthritis by herbal medicine.** *Osteoarthritis and Cartilage*. ISSN 10634584. 16 (2008) 1-3.
49. LASLETT, L.; JIN, X.; JONES, G. - **Efficacy and safety of plant-derived products for the treatment of osteoarthritis.** *Botanics: Targets and Therapy*. 5 (2014) 1-20.
50. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento – Meloxicam, 15mg comprimidos.** 2020. [Acedido a 3 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
51. FARPOUR, H. R.; RAJABI, N.; EBRAHIMI, B. - **The Efficacy of Harpagophytum procumbens (Teltonal) in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Active-Controlled Clinical Trial.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 17414288. (2021) 1-8.
52. INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento - Harpadol Arkocápsulas, 435mg cápsulas.** 2010. [Acedido a 4 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
53. Observatório de Interações Planta-Medicamento - **Base de Dados de Interações** [Acedido a 4 de maio de 2022]. Disponível na Internet: [http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start\\_at=30](http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list&search=plantas&start_at=30)
54. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **European Union herbal monograph on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex.** (2017).
55. VLACHOJANNIS, J.; MAGORA, F.; CHRUBASIK, S. - **Willow Species and Aspirin: Different Mechanism of Actions.** *Phytotherapy Research*. ISSN 1099-1573. 25 (2011) 1102-1104.
56. CHRUBASIK, J. E.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S. - **Evidence of Effectiveness of Herbal Antiinflammatory Drugs in the Treatment of Painful Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain.** *Phytotherapy Research*. ISSN 1099-1573. 21 (2007) 675-683.
57. SHARA, M.; STOHS, S. J. - **Efficacy and Safety of White Willow Bark (Salix alba) Extracts.** *Phytotherapy Research*. ISSN 10991573. 29 (2015) 1112-1116.
58. FIEBICH, B. L.; CHRUBASIK, S. - **Effects of an ethanolic Salix extract on the**

**release of selected inflammatory mediators in vitro.** Phytomedicine. ISSN 09447113. 11 (2004) 135-138.

59. SHARMA, S.; SAHU D.; DAS, H. R.; SHARMA, D. - **Amelioration of collagen-induced arthritis by Salix nigra bark extract via suppression of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress.** Food and Chemical Toxicology. ISSN 02786915. 49 (2011) 3395-3406.

60. VLACHOJANNIS, J. E.; CAMERON, M.; CHRUBASIK, S. - **A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain.** Phytotherapy Research. ISSN 1099-1573. 23 (2009) 897-900.

61. SCHMID, B.; LUDTKE, R.; SELBMANN H.K.; KOTTER, I.; TSCHIRDEWAHN, B.; SCHAFFNER, W.; HEIDE, L. - **Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: Randomized placebo-controlled, double blind clinical trial.** Phytotherapy Research. ISSN 0951418. 15 (2001) 344-350.

62. LONG, L.; SOEKEN, K.; ERNST, E. - **Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: A systematic review.** Rheumatology. ISSN 14620324. 40 (2001) 779-793.

63. BIEGERT, C.; WAGNER, I.; LÜDTKE, R.; KÖTTER, I.; LOHMÜLLER, C.; GÜNAYDIN, I.; TAXIS, K.; HEIDE, L. - **Efficacy and Safety of Willow Bark Extract in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Results of 2 Randomized Double-Blind Controlled Trials.** The Journal of Rheumatology. 31 (2004) 21-30.

64. SMITHSON, J.; KELLICK, K. A.; MERGENHAGEN, K. - **Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population.** 1<sup>st</sup> Ed. Academic Press, 2017. ISBN 9780128053362. p.191-198.

65. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **Assessment report on Salix [various species including S. purpurea L., S. daphnoides Vill., S. fragilis L.], cortex.** (2017).

66. Committee On Herbal Medicinal Products, Ema - **Community herbal monograph on Urtica dioica L. and Urtica urens L., herba.** (2008).

67. ASGARPANA, J.; MOHAJERANI, R. - **Phytochemistry and pharmacologic properties of Urtica dioica L.** Journal of Medicinal Plants Research. ISSN 1996-0875. 6 (2012) 5714-5719.

68. CHRUBASIK, J. E. - A comprehensive review on nettle effect and efficacy profiles, Part

I: Herba urticae. **Phytomedicine**. ISSN 09447113. 14:6 (2007) 423–435.

69. SHAKIBAEI, Mehdi; ALLAWAY, D.; NEBRICH, S.; MOBASHERI, A. - **Botanical extracts from rosehip (*Rosa canina*), willow bark (*Salix alba*), and nettle leaf (*Urtica dioica*) suppress IL-1 $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B activation in canine articular chondrocytes**. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. ISSN 1741427. 2012 (2011). 1-16.

70. HAJHASHEMI, V.; KLOOSHANI, V. - **Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models**. Avicenna Journal of Phytomedicine Received. (2012). 1-94.

71. RANDALL, C.; RANDALL, H.; DOBBS, F.; HUTTON, C.; SANDERS, H. - **Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain**. Journal of the Royal Society of Medicine. ISSN 01410768. 93 (2000) 305-309.

72. CAMERON, M.; GAGNIER, J. J.; LITTLE, C. V.; PARSONS, T. J.; BLUMLE, A.; CHRUBASIK, S. - **Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis – Part I: Osteoarthritis**. Phytotherapy Research. ISSN 1099-1573. 23 (2009) 1497-1515.

73. RANDALL, C.; DICKENS, A.; WHITE, A.; SANDERS, H.; FOX, M.; CAMPBELL, J. - **Nettle sting for chronic knee pain: A randomised controlled pilot study**. Complementary Therapies in Medicine. ISSN 09652299. 16 (2008) 66-72.

74. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **Community herbal monograph on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium**. (2012).

75. SARFRAZ, I.; RASUL, A.; JABEEN, F.; YOUNIS, T.; ZAHOOR, M. K.; ARSHAD, M.; ALI, M. - **Fraxinus: A Plant with Versatile Pharmacological and Biological Activities**. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. ISSN 17414288. (2017) 1-12.

76. HOSSEIN, M.; HAJ-ALLAHYARI, S. - **Down regulation of COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in cynoviocyte by essential oil of *Fraxinus excelsior***. International Journal of Contemporary Research and Review. ISSN 0976 –4852. 9 (2018) 20192-20203.

77. LI, W.; WANG, Y.; WANG, X.; HE, Z.; LIU, F.; ZHI, W.; ZHANG; NIU, X. - **Esculin attenuates endotoxin shock induced by lipopolysaccharide in mouse and NO production in vitro through inhibition of NF- $\kappa$ B activation**. European Journal of Pharmacology. ISSN 18790712. 791 (2016) 726-734.

78. STASZOWSKA-KARKUT, M.; MATERSKA, M. - **Phenolic Composition, Mineral Content, and Beneficial Bioactivities of Leaf Extracts from Black Currant (*Ribes nigrum* L.), Raspberry (*Rubus idaeus*), and Aronia (*Aronia melanocarpa*)**. *Nutrients*. ISSN 2072-6643. 12 (2020) 463-477.
79. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **European Union herbal monograph on *Ribes nigrum*, folium** (2017).
80. GARBACKI, N.; ANGENOT, L.; BASSLERR, C.; DAMAS, J.; TITS, M. - **Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity**. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* ISSN 1432-1912. 365 (2002) 434-441.
81. CORBEE, R. J. - **The efficacy of a nutritional supplement containing green-lipped mussel, curcumin and blackcurrant leaf extract in dogs and cats with osteoarthritis**. *Veterinary Medicine and Science*. ISSN 2053-1095. 8 (2022) 1025-1035.
82. GARBACKI, N.; TITS, M.; ANGENOT, L.; DAMAS, J. - **Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats**. *BioMed Central*. 4 (2004) 1-9.
83. Committee On Herbal Medicinal Products, EMA - **Community herbal monograph on *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., herba**. (2011).
84. OLENNIKOV, D. N.; KRUGLOVA, M. Yu. - **A new quercetin glycoside and other phenolic compounds from the genus *Filipendula***. *Chemistry of Natural Compounds*. 49. (2013) 610-616.
85. DRUMMOND, E. M.; HARBOURNE, N.; MARETE, E.; MARTYN, D.; JACQUIER, J.C.; O'RIORDAN, D.; GIBNEY, E. - **Inhibition of Proinflammatory Biomarkers in THP1 Macrophages by Polyphenols Derived From Chamomile, Meadowsweet and Willow bark**. *Phytotherapy Research*. ISSN 1099-1573. 27 (2013) 588-594.
86. SAMARDŽIĆ, S.; ARSENIJEVIC, J.; BOZIC, D.; MILENKOVIC, M.; TESEVIC, V. - **Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench**. *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 0378-8741. 213 (2018) 132-137.
87. FARZANEH, A.; HADJIAKHOONDI, A.; KHANAVI, M.; MANAYI, A.; BAHRAMSOLTANI, R.; KALKHORANI, M. - ***Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.**

**(Meadowsweet): a Review of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology.** Research Journal of Pharmacognosy. 9 (2022) 85-106.

88. SAMARDŽIĆ, S.; TOMIC, M.; PECIKOVA, U.; STEPANOVIC-PETROVIC, R. - **Antihyperalgesic activity of Filipendula ulmaria (L.) Maxim. and Filipendula vulgaris Moench in a rat model of inflammation.** Journal of Ethnopharmacology. ISSN 0378-8741. 193 (2016) 652-656.

89. ClinicalTrials.gov – **Osteoarthritis and Plants** [Acedido a 10 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Osteoarthritis&term=plants&cntry=&state=&city=&dist=>