



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Inês Diogo Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inclusão de Fitoterápicos na Terapêutica Oncológica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo, da Dra. Florbela Braga e do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha, 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

Inês Diogo Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inclusão de Fitoterápicos na Terapêutica Oncológica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo, da Dra. Florbela Braga e do Professor Doutor Artur Manuel Bordalo Machado Figueirinha, 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, Inês Diogo Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º2017270495, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia Intitulada "Inclusão de Fitoterápicos na Terapêutica Oncológica" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 setembro de 2022.

Inês Diogo Oliveira

(Inês Diogo Oliveira)

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos meus pais, Custódia e Vieira, por me guiarem e apoiarem.  
Tudo o que sou e fiz deve-se a vocês.*

*À família que me acompanhou e olhou por mim.*

*Aos amigos da Enfarmília, que nos dias azuis e nos cinzentos foram o arco-íris.  
Obrigada pelas páginas escritas no nosso livro de experiências.*

*Aos amigos dos Tanques, que continuarão a ser os grãos de areia da praia do meu coração.*

*À Dra. Florbela Braga e equipa dos Serviços Farmacêuticos do IPOFG pela oportunidade de enriquecimento académico.*

*À Dra. Capitolina e Farmácia Figueiredo pelos ensinamentos de Farmácia Comunitária.*

*Ao Professor Doutor Artur Figueirinha, por toda a disponibilidade e aconselhamento.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação que me acompanhará na profissão.*

*A Coimbra, a eterna cidade que viverá em mim.*

## ÍNDICE

D5FH9 ÷ Ì F 9@5Hê F ÷C ` 89`9GHã ; ÷C `9A : 5FA ã 7 ÷5 ` C GD#H5@5F

---

ABREVIATURAS.....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
1.1 Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial.....	9
2. ANÁLISE SWOT .....	10
2.1 Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ).....	10
Organização do Plano de Estágio.....	10
Duração do EC .....	12
2.2 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	13
Formação contínua e pesquisa de conteúdos .....	13
Visita ao Hospital de Dia .....	13
2.3 Ameaças ( <i>Threaths</i> ).....	14
Plano Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica.....	14
3. CONCLUSÃO .....	14
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	15
5. ANEXOS.....	16
ANEXO 1 – Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção da Gravidez.....	16
ANEXO 2 – Requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	17
ANEXO 3 – Requisição de Medicamentos Hemoderivados Via Farmácia.....	18

## PARTE II Ì RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

---

ABREVIATURAS.....	20
1. INTRODUÇÃO .....	21
1.1 FARMÁCIA FIGUEIREDO .....	21
2. ANÁLISE SWOT .....	22
2.1 Pontos Fortes ( <i>Strenghts</i> ).....	22
Localização e Heterogeneidade de Utentes.....	22
Responsabilidade social .....	22
Equipa técnica.....	23
Aprendizagem sequencial.....	23
Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia .....	23
2.2 Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ).....	24
Medicamentos Manipulados .....	24
2.3 Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ).....	25
Formações.....	25

Preparação Individualizada da Medicação (PIM) .....	25
2.4 Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	25
Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) .....	25
3. CASOS CLÍNICOS .....	26
4. CONCLUSÃO .....	29
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30
6. ANEXO .....	31

## **PARTE III – "INCLUSÃO DE FITOTERÁPICOS NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA"**

---

ABREVIATURAS .....	34
RESUMO .....	35
ABSTRACT .....	35
1. INTRODUÇÃO .....	36
2. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS DERIVADOS DE PLANTAS .....	38
2.1 Alcaloides Da Vinca .....	40
2.2 Taxanos .....	41
2.3 Epipodofilotoxinas.....	42
2.4 Derivados Da Camptotecina .....	43
3. O USO DE FITOTERÁPICOS PARA O ALÍVIO DA SINTOMATOLOGIA ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA .....	46
3.1 Náuseas e Vômitos .....	47
3.2 Obstipação e Diarreia .....	49
3.3 Anemia e Fadiga.....	51
3.4 Depressão e Ansiedade .....	53
4. CONCLUSÃO .....	55
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56

# **PARTE I**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR**

Instituto Português De Oncologia Do Porto Francisco Gentil, EPE

## **ABREVIATURAS**

---

**DIDDU:** Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

**DT:** Distribuição Tradicional

**EC:** Estágio Curricular

**FA:** Farmácia de Ambulatório

**FFUC:** Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FH:** Farmácia Hospitalar

**IPOPFG:** Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SF:** Serviços Farmacêuticos

**SWOT:** *Strenghts, Weaknessess, Opportunities, Threats*

**UCQ:** Unidade Centralizada de Quimioterapia

**UEC:** Unidade de Ensaio Clínicos

**UPE:** Unidade de Preparação de Estéreis

**UPNE:** Unidade de Preparação de Não Estéreis



## **I. INTRODUÇÃO**

---

O Farmacêutico é vital para o funcionamento da complexa estrutura hospitalar. Na equipa multidisciplinar, o Farmacêutico Hospitalar tem alargado a sua atividade e conhecimento profissional para além do ciclo do medicamento (seleção, aquisição, produção, distribuição, armazenamento), passando também a incluir e focar cada vez mais o doente e os resultados em saúde. Aqui, o farmacêutico é inegavelmente dotado de uma elevada responsabilidade na terapêutica, quer seja no uso racional do medicamento ou na adesão à mesma, mas também assegurando que a prescrição é dirigida ao doente correto, com o fármaco e dose corretos, bem como a via e horário de administração.

No âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) realizei parte da unidade curricular “Estágio Curricular” nos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOPFG).

### **1.1 Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial**

O IPOPFG, inaugurado a 1974, é uma instituição de referência no tratamento e investigação do cancro que tem como missão “a prestação de cuidados de saúde, em tempo útil, centrados no doente, não descurando a prevenção, a investigação, a formação e o ensino no domínio da oncologia com o objetivo de garantir elevados níveis de qualidade, humanismo e eficiência” [1], assentando essa missão sobre cinco vetores: Qualidade, Integridade, Pessoas, Excelência e Comunidade.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) desta instituição, localizados nos piso 0 e -1, segundo o Artigo 56.º do Regulamento Interno do IPOPFG são responsáveis por quatro pontos essenciais: “Garantir a distribuição de medicamentos pelos vários serviços; Efetuar a correta armazenagem e participar na gestão adequada de *stocks* de medicamentos; Articular com a comissão de farmácia e terapêutica, nomeadamente na manutenção do formulário em uso na instituição, pareceres para a introdução de novos medicamentos e divulgação sobre medicamentos; Participar na investigação e ensino” [2].

A equipa dos SF é composta por vários profissionais: Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais, liderados pela Dra. Florbela Braga e que se distribuem por seis áreas distintas: a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Distribuição Tradicional, a Farmácia de Ambulatório (FA), a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Farmacotecnia, onde se insere a

Unidade de Preparação de Estéreis (UPE) e Não Estéreis (UPNE) e, por fim, a Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), englobando assim a produção, a gestão e distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

Durante estes dois meses de estágio fui acompanhada pela incrível equipa dos SF que me guiaram nos diferentes departamentos de forma a conseguir realizar autonomamente várias tarefas que me dotaram de conhecimentos úteis para o meu futuro profissional.

Segue-se uma análise do estágio curricular (EC) no IPOPFG que reflete os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças em formato de análise SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*.

## **2. ANÁLISE SWOT**

---

### **2.1 Pontos Fortes (*Strenghts*)**

#### Organização do Plano de Estágio

Os estágios que decorrem nos SF do IPOPFG são coordenados em colaboração com a Escola Portuguesa de Oncologia do Porto aliando assim a vertente prática baseada na forte vertente teórica. Este facto espelha-se não só nos estágios, mas também na atividade diária do Farmacêutico Hospitalar, pois, como referido acima, os SF ao se dividirem em 6 áreas distintas, mas com funções interdependentes, obrigam o farmacêutico a espelhar vastos conhecimentos e competências especializadas.

Devido ao plano de estágio, tive a oportunidade de passar pela maioria dos setores, dedicando quase 2 semanas a todos eles, ponto positivo extremamente relevante, uma vez que pude percecionar a logística do funcionamento dos SF na sua globalidade, compreender o circuito do medicamento neste hospital especializado e verificar as tarefas que o Farmacêutico Hospitalar tem em cada um dos setores.

De seguida, apresento um cronograma simplificado dos setores por onde passei durante o estágio em questão.

Com a forte orientação e transmissão de conhecimento por parte da notória equipa dos SF, que se mostrou sempre disponível no esclarecimento de qualquer dúvida, consegui realizar várias atividades de forma autónoma nos demais setores, o que culminou numa visão integrada das rotinas de um serviço farmacêutico hospitalar.

Iniciei na FA, que representa o último contacto entre o hospital e o doente, uma vez que corresponde ao local onde são servidos gratuitamente todos os doentes do IPOPFG que não se encontram internados. A dispensa exclusivamente feita por um farmacêutico é

condicionada pelo Formulário de Ambulatório do hospital e pela prescrição eletrónica do médico autorizado, onde o objetivo final é assegurar a adesão à terapêutica ao fazer a educação ao doente, mas também a farmacovigilância. Neste setor, após fazer atualização da lista com as informações gerais dos medicamentos do ambulatório, a partir da qual retive conhecimentos sobre os fármacos existentes e correspondentes indicações e posologias, passei a observar os vários atendimentos, onde percecionei que informações deverão ser dadas ao doente, mas também quais as condutas obrigatórias na presença de alguns fármacos, como por exemplo, na dispensa de talidomida existe a obrigatoriedade de apresentação de Justificação Clínica e o Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção da Gravidez (Anexo I).

Na UCQ, a mais recente dos SF, pude contactar com a vertente mais ligada a citotóxicos injetáveis e anticorpos monoclonais endovenosos destinados aos doentes do Hospital de Dia, aos doentes de internamento do IPOPFG e aos doentes do Centro Hospitalar do Médio Ave. Aqui consegui compreender a dinâmica entre a validação de prescrições de protocolos de quimio ou imunoterapia e a consequente distribuição dos citotóxicos, papéis da responsabilidade do farmacêutico. Esta unidade conta com 1 farmacêutico que faz a validação de forma permanente a partir do Hospital de Dia. Este fator promove o contacto multidisciplinar, principalmente com a equipa de enfermagem, levando a melhores cuidados ao doente e à otimização do circuito do citotóxico.

À UPNE e UPE dediquei, ao contrário das restantes unidades, apenas 1 semana para cada, devido ao escasso tempo de estágio. Na UPE pude observar a preparação de manipulados dentro da Sala Limpa, que segue as ISO 5 e ISO 6, nomeadamente misturas de analgesia de aguda e crónica e bolsas de nutrição parentérica individualizada, percecionando os pontos críticos para a esterilidade. A UPNE é o local onde são preparados todos os medicamentos manipulados do hospital cujas formulações ou não se encontram disponíveis no mercado ou não são adequadas ao perfil clínico do doente, sendo por isso, muito direcionada à população pediátrica. Nesta pude auxiliar na realização de xaropes pediátricos seguindo as fichas de preparação previamente redigidas por um farmacêutico.

A DIDDU é responsável pela distribuição diária (24h) de doses unitárias a doentes internados em 13 serviços clínicos do IPOPFG. Neste setor o Farmacêutico é responsável por validar as prescrições médicas, através do sistema online, verificando a concordância entre medicamentos prescrito, vias de administração, forma farmacêutica e posologia, tendo em conta o histórico clínico do doente e, finalizada esta verificação detalhada, são separados os medicamentos a distribuir. Para além desta validação, é também responsável por todos os medicamentos sujeitos a legislação especial- estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados,

epoetinas e hormonas de crescimento e por prestar informação passiva, sempre que solicitado por outros profissionais de saúde, como por exemplo, incompatibilidade de fármacos, diluições e doses recomendadas. Durante as semanas nesta unidade, pude acompanhar o processo de validação e fazer controlo de stocks e dispensa tanto de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos como de hemoderivados, mediante apresentação respetiva do Anexo X (Anexo 2) da Portaria n.º 981/98, de 8 de junho [3] e Via Farmácia (Anexo 3) e Via Serviço.

A UEC é responsável pelo circuito do medicamento experimental, nomenclatura atribuída à forma farmacêutica “testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada”[4]. Este setor, de acesso restrito, permite a realização de ensaios clínicos e estabelecer um sistema de controlo especial do medicamento em investigação que cumpra os objetivos do protocolo do ensaio clínico em questão, no entanto a distribuição destes medicamentos ocorre na FA, geralmente acompanhados por um diário de registos de tomas. Infelizmente, devido a infeção por SARS-CoV 2 apenas passei uma manhã neste setor, onde li o dossier “Manual de Procedimentos da Unidade de Ensaio Clínicos”.

Consoante o descrito acima, podemos concluir que apenas devido à eximia organização dos serviços farmacêuticos é possível o bom plano de estágio existente. Com este, pude verificar que embora seccionado, têm funções interdependentes, o que para além de resultar numa maior segurança do doente e do farmacêutico, permitem o êxito dos serviços farmacêuticos. Ao fim de dois meses concluo que para além de me elucidar sobre a atividade profissional do farmacêutico hospitalar, o estágio possibilitou-me um primeiro contacto, repleto de novos conhecimentos e desafios, com a vertente oncológica, consciencializando-me para a exigência quanto aos conhecimentos e competências que um farmacêutico nesta área deve possuir.

### Duração do EC

Apesar de podermos alargar a Unidade Curricular “Estágio Curricular” a mais de que uma vertente, o estágio em Farmácia Hospitalar com a duração de dois meses não permite uma aprendizagem gradual e cimentada dos conhecimentos específicos inerentes à área hospitalar. Em cada novo setor reserva-se um período de tempo apenas à adaptação, que consiste no apoio teórico para a compreensão do funcionamento base do departamento,

muitas vezes através da leitura dos manuais e períodos de observação. No entanto, devido ao curto período de EC em FH, senti que quando estava mais ambientada ao setor, isto é, ao interiorizar a mecânica das funções e a iniciar a realização de pequenas tarefas de forma autónoma, tinha de transitar para outro setor, ou seja, o tempo de adaptação acaba por ocupar a quase totalidade do período de estágio. Assim sendo, de modo a alongar a permanência em cada setor para a aquisição de mais conhecimento necessários à profissão hospitalar, seria necessário aumentar o tempo reservado ao estágio em FH para além das 280h que estão destinadas.

## **2.2 Oportunidades (*Opportunities*)**

### Formação contínua e pesquisa de conteúdos

Os Farmacêuticos têm como responsabilidade assegurar que os doentes retiram o maior benefício terapêutico dos seus tratamentos, sendo esta responsabilidade pautada pela excelência do exercício profissional. Para tal, a formação continua é um requisito e dever inerente à profissão devido aos constantes avanços tecnológicos e científicos.

Durante o meu estágio foram vários os momentos que me proporcionaram novos conhecimentos: desde a leitura dos manuais de procedimentos de cada sector, por forma a inteirar o funcionamento e legislação à exploração de informação específica relativamente a, por exemplo, medicamentos experimentais e protocolos de oncologia. Para além desta forma de aprendizagem, como os SF são incentivados a apostar na formação continua, existem regulares formações para os profissionais de saúde e aquando do estágio tive oportunidade de assistir à Formação de Gestores de Risco dada pelos Farmacêuticos aos restantes profissionais e à Formação sobre *Venclexta* (Venetoclax) dada por agentes de informação médica do grupo *Abbvie Genetch*.

### Visita ao Hospital de Dia

O Hospital de Dia destina-se à administração de terapêutica oncológica, dentro dos quais quimioterapia, imunoterapia e hormonoterapia são as mais comuns. em regime de ambulatório O facto de ter visitado o Hospital de Dia acompanhado pelo farmacêutico permanente neste serviço, permitiu-me verificar a administração dos protocolos, previamente validados e distribuídos pela UCQ, e compreender a fase final do ciclo do medicamento.

No entanto, a visita ao hospital de dia não constitui por si só uma oportunidade, mas sim a própria existência de um farmacêutico permanente no serviço. Com este fator, constato que a vertente de farmácia clínica, tão pouco desenvolvida em Portugal, constitui uma crescente e necessária evolução, que beneficia o farmacêutico, pela dignificação da profissão,

a equipa multidisciplinar, por contar com um especialista do medicamento, mas acima de tudo, o doente, uma vez que com a proximidade, a monitorização e intervenção para prevenir e detetar problemas relacionados com a terapêutica é muito mais eficaz.

### **2.3 Ameaças (*Threats*)**

#### Plano Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica

O plano curricular de MICF dota o aluno de uma sólida formação laboratorial, uma variada formação teórica e a unidade “Estágio Curricular” é definitivamente uma mais-valia para o estudante, visto que é o primeiro contacto com a realidade profissional. No entanto, o facto da vertente prática ser reservada ao segundo semestre do último ano, faz com que o aluno, futuro profissional farmacêutico, careça de algumas ferramentas nos primeiros passos no mercado farmacêutico, que se traduzem essencialmente por falta do desenvolvimento das *soft skills*. Para além da lacuna supramencionada, de notar que MICF reflete-se em várias saídas profissionais para além de farmácia comunitária, como é o caso de farmácia hospitalar, em que o aluno apenas tem noções gerais do enquadramento do SF hospitalar, adquiridas pela unidade curricular “Farmácia Hospitalar”. O exercício hospitalar especializado como no IPOFG enaltece a necessidade de aumentar o destaque em temáticas especializadas, como por exemplo, terapêuticas oncológicas e nutrição parentérica. Pelas razões descritas, é da minha opinião, que o plano curricular deveria receber uma reformulação para que venha ao encontro das variadas necessidades da realidade profissional.

### **3. CONCLUSÃO**

---

No que toca ao EC considero que este permite ir além dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, constituindo uma boa conexão entre a formação do MICF e a entrada no mercado de trabalho.

O estágio em Farmácia Hospitalar na instituição de referência como o IPOFG, destacou-se como uma excelente oportunidade para adquirir novos conhecimentos científico-humanísticos, munindo-me para o breve futuro farmacêutico. A partir desta experiência, cimenta-se a noção que o farmacêutico é um profissional que prima pela excelência, centrando sempre o doente na sua atividade para que os melhores cuidados farmacêuticos sejam proporcionados, quer em termos de segurança quer em termos de qualidade.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FRANCISCO GENTIL - **Institucional**. [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://ipoporto.pt/nos-ipo/institucional/>.
2. INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FRANCISCO GENTIL - Regulamento Interno. Porto: 2013. [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.ipoportor.pt/dev/wpcontent/uploads/2017/08/Regulamento-Interno-Homologado2.pdf>.
3. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Portaria n. 981/98, de 8 de Junho**. Diário da República, 1998. [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.o+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>.
4. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n. 21/2014 da Investigação Clínica, alterada pela Lei n. 73/2015. Diário da República**, 2014. [Acedido a 2 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/21-2014-25344024>.

## 5. ANEXOS

### ANEXO I – Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção da Gravidez.

#### Formulário de autorização de prescrição do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene®

22003

O preenchimento deste formulário pelos médicos e farmacêuticos é obrigatório para CADA prescrição de todos os doentes tratados com o Thalidomide Celgene.  
O formulário preenchido deve permanecer na farmácia, de forma a documentar a compliance do Programa de Prevenção de Gravidez Thalidomide Celgene.  
Este formulário poderá ser solicitado para fins de auditoria e o seu duplicado com a informação relativa à categoria de risco do doente e condições de prescrição e dispensa, deve ser devolvido à Celgene.  
As secções *Indicação Terapêutica* e *Idade* só devem ser preenchidas se o doente tiver consentido a sua recolha no Formulário de Início de Tratamento.

Hospital/Instituição: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Indicação Terapêutica: \_\_\_\_\_ Posologia: \_\_\_\_\_

Assinale no quadrado correspondente à categoria de risco do doente e confirme a realização do respectivo aconselhamento

Médico prescriptor

Mulher sem potencial para engravidar  
 Homem

O doente foi aconselhado relativamente ao risco teratogénico do tratamento com o Thalidomide Celgene e compreende a necessidade de utilização de um preservativo em caso de actividade sexual com uma mulher com potencial para engravidar que não esteja a utilizar um método eficaz da prevenção da gravidez?

Mulher com potencial para engravidar

A doente foi aconselhada relativamente ao risco teratogénico do tratamento com o Thalidomide Celgene e à necessidade de evitar a gravidez e tem estado a utilizar um método eficaz de prevenção da gravidez durante pelo menos 4 semanas?

Data do último teste de gravidez

Resultado negativo no último teste de gravidez?

Farmácia

Dispensa ocorre nos 7 dias após a data de prescrição

Dispensa da medicação para 4 semanas no caso das doentes com potencial para engravidar

Confirmação do médico prescriptor

Li e compreendi as informações da Pasta de Informações para Profissionais de Saúde do Thalidomide Celgene e confirmo que o/a doente assinou o Formulário de Início de Tratamento.

Primeiro nome e apelido do médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico prescriptor: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Confirmação da farmácia

Nota: a data da prescrição tem de coincidir com a data constante neste formulário de autorização de prescrição. Não dispensar medicação a menos que o teste de gravidez seja negativo e tenha sido feito até três dias antes da data de prescrição.

Confirmo que o Formulário de autorização de prescrição está adequadamente preenchido, que a dispensa ocorre nos sete dias após a data de prescrição, e que li e compreendi o livro de Informações para Profissionais de Saúde do Thalidomide Celgene.

Farmacêutico:

Primeiro nome e apelido do farmacêutico: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Para mais informações contacte o Departamento Médico da Celgene em Portugal • Telefone: +351 210 044 300 • Fax: +351 210 044 301 • Email: celgene.portugal@celgene.com

PPG Thalidomida 2ª versão



## ANEXO 2 – Requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.

### ANEXO X

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

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

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

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto.	Entregue por (ass. Legível) _____
Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____	Data ____ / ____ / ____ N.º Mec. _____	N.º Mec. _____ Data ____ / ____ / ____
		Recebido por (ass. Legível) _____
		N.º Mec. _____ Data ____ / ____ / ____

## ANEXO 3 – Requisição de Medicamentos Hemoderivados Via Farmácia.

Número de série \_\_\_\_\_ VIA FARMÁCIA

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

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

HOSPITAL \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_  
*(Nome legível)*

N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

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

Identificação do doente  
*(nome, B. I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)*

**QUADRO A**

Apor etiqueta autocolante, cédula ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

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

Hemoderivado \_\_\_\_\_ **QUADRO B**  
*(Nome, forma farmacéutica, via de administração)*

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

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

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* **QUADRO C**

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 nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

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

**I. Instruções relativas à documentação:**

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

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

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

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

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) 

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

# **PARTE II**

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia Figueiredo

## **ABREVIATURAS**

---

**BO:** *Back Office*

**EC:** Estágio Curricular

**FC:** Farmácia Comunitária

**FF:** Farmácia Figueiredo

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM:** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM:** Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PIM:** Preparação Individualizada da Medicação

**PVP:** Preço de Venda ao Público

**SWOT:** *Strenghts, Weaknessess, Opportunities, Threats*

**VIH:** Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. INTRODUÇÃO

---

A essência da profissão farmacêutica, em farmácia comunitária (FC), transcende a simples venda de medicamentos.

O Farmacêutico ocupa a linha da frente na prestação de cuidados de saúde primários, uma vez que recolhe a informação dada pelo utente, avaliando-a para, conseqüentemente, dar um eficaz e adequado aconselhamento. A saúde pública e qualidade de vida da população irão, por isso, derivar das competências do acto farmacêutico em causa.

O Mestrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) dota-nos do conhecimento para tal, mas é no estágio curricular (EC) que aprendemos a aplicá-lo. Esta aprendizagem não se baseia somente no conhecimento relativo ao medicamento e promoção do uso correto do mesmo, mas também nas competências de marketing e gestão farmacêutica, áreas que contactamos nas vivências diárias de uma FC.

O presente relatório tem como objetivo espelhar, sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), as aprendizagens no âmbito da Unidade Curricular “Estágio Curricular” realizado sob a orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho na Farmácia Figueiredo (FF) com início a 10 de março e término a 21 de junho, o que perfeitamente fez 648 horas.

### I.1 FARMÁCIA FIGUEIREDO

A FF, fundada em 1928 pelo Dr. José Figueiredo, localiza-se hoje na Rua da Sofia, na baixa de Coimbra e tem como principal missão a dispensa humanizada do medicamento permitindo a educação em saúde e pautando-se pelo rigor e proximidade ao utente no aconselhamento personalizado e especializado.

O espaço contempla 5 andares: o piso -1 é relativo a todas as atividades de *Back Office* (BO) e ao armazenamento da quase-totalidade dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM); no piso 0, repleto de lineares de cosmética e *produtos over-the-counter*, situa-se o atendimento ao público; no piso 1, para além de uma zona de armazenamento, decorrem determinações bioquímicas e consultas de podologia; o piso 2 contempla dois gabinetes: um recebe as consultas de nutrição e dermocosmética e o outro testes rápidos de antigénio COVID-19; por último, no piso 3, encontra-se o gabinete da Diretora Técnica e um laboratório, onde ocorre a preparação individualizada da medicação.

A equipa técnica da FF é composta por 4 Farmacêuticas, incluindo a Diretora Técnica, e 1 Técnica Auxiliar de Farmácia. Conjuntamente fizeram o acompanhamento desde o início, transmitindo conhecimento para que pudesse alcançar autonomia e adquirir diversas competências profissionais e pessoais que me acompanharão na profissão farmacêutica.

## **2. ANÁLISE SWOT**

---

### **2.1 Pontos Fortes (Strengths)**

#### Localização e Heterogeneidade de Utentes

A FF ao situar-se na Rua da Sofia, rua turística de Coimbra, encontra-se inserida numa zona de comércio com rápido acesso a transportes públicos, consultórios médicos, um lar de terceira idade e associações de solidariedade, refletindo-se no elevado tráfego populacional à qual se expõe.

A localização torna-se então uma variável responsável pela heterogeneidade dos utentes que frequentam esta farmácia. Dentro desta diversidade podemos dividi-los em utentes habituais e utentes de passagem. Os utentes habituais fidelizados à farmácia, possuem ficha de cliente que auxilia o farmacêutico no atendimento e aconselhamento, aumentando a relação de confiança entre o utente e o profissional de saúde. Os utentes de passagem refletem-se em, por exemplo, turistas, os quais procuram aconselhamentos e dispensa de medicamentos para situações pontuais que não exigem consulta médica.

Sendo assim, o contacto com a panóplia de utentes e situações de aconselhamento foi fulcral para o desenvolvimento da minha capacidade de adaptação no atendimento face ao utente presente, tendo em conta a literacia, personalidade, limitações e situação económica do mesmo.

#### Responsabilidade social

O ponto forte acima mencionado está diretamente ligado à elevada responsabilidade social que a FF possui. Programas como “Troca de Seringas” (5) e “Valormed” são constantes nesta farmácia e assumem-se simultaneamente como meios que educam e garantem a segurança da população, uma vez que tratam de problemáticas como a prevenção do VIH e a gestão sustentável dos resíduos farmacêuticos.

Para além destes programas, durante o meu estágio, pude fazer parte da dinamização de serviços de prevenção de obesidade impulsionados pela Apoteca Natura através da realização de inquéritos à população sobre os seus hábitos alimentares e de sedentarismo (Anexo I). À semelhança deste, a prevenção também é um ponto recorrente nas campanhas existentes nesta farmácia, o que demonstra a preocupação dos farmacêuticos aqui presentes pelo bem estar dos seus utentes.

### Equipa técnica

A competente equipa desde logo me fez sentir incluída e demonstrou disponibilidade em esclarecer qualquer questão que colocasse sobre os mais variados temas: arrumação de medicamentos, funcionamento das funções do BO, uso correto do SIFARMA®, mas também em termos de aconselhamento farmacêutico, controlo de psicotrópicos e estupefacientes e de toda a dinâmica envolta no espaço farmacêutico. É importante referir que a equipa, para além de toda a orientação, fez-me entender o quão importante é a comunicação e o trabalho em grupo para o bom funcionamento das atividades inerentes à FC.

### Aprendizagem sequencial

Na FF o estagiário começa por contactar com funções relacionadas com o BO: arrumação de MSRM e MNSRM, receção de encomendas, organização de reservas faturadas e não faturadas, etc.

Todas tarefas executadas no BO permitem compreender o circuito a que o medicamento está sujeito dentro da farmácia desde o momento em que chega na encomenda até ao momento em que é dispensado no atendimento. Assim, visto que é a base da logística farmacêutica, é importante dominar o BO para que, com uma visão mais ampla do funcionamento da farmácia, possamos garantir um célere e capacitado atendimento. Simultaneamente com as atividades inseridas no BO, o estagiário também passa pela gestão de lineares e monstros, faturação, entre outras atividades.

Só após esta função de BO estar cimentada no estagiário, o mesmo pode iniciar a aprendizagem no atendimento e aconselhamento.

### Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia

Em oposição a muitas farmácias, a FF distingue-se pela variedade de produtos que apresenta aos seus utentes, apostando em terapias não convencionais como a fitoterapia, aromaterapia e homeopatia. Com a crescente procura por parte dos utentes, este facto permite a fidelização, uma vez que, para além de existir dificuldade na obtenção destes produtos, muitos deles regressam à farmácia para adquiri-los novamente devido ao feedback positivo que experienciaram.

Estas temáticas, ao não serem muito abordadas no MICF constituem um entrave ao aconselhamento do profissional farmacêutico, pelo que o facto da FF investir nestas formas de terapia munuiu-me com conhecimentos gerais sobre as mesmas que serão úteis para a minha atividade profissional.

## **2.2 Pontos Fracos (Weaknesses)**

### Medicamentos Manipulados

A manipulação de medicamentos em FC consiste na preparação de medicamentos com requisitos específicos, composição e/ou dosagem, para determinado utente, colmatando a falha da não existência no mercado farmacêutico.

Embora exista um pequeno laboratório na FF, a prática de manipulação de medicamentos é quase ou totalmente nula, sendo que a mesma recorre ao outsourcing. Por esta razão, não tive oportunidade de incluir a realização de medicamentos manipulados no EC.

### Receitas manuais

Nos dias que correm, a maioria das receitas que passam na farmácia comunitária são receitas eletrónicas, o que facilita a leitura da prescrição e cedência dos fármacos, para além de evitar a ocorrência de erros neste processo. Ainda assim, a desmaterialização da receita ainda não é completa, isto é, ainda ocorre o uso de receitas manuais, as quais me deparei durante o meu estágio. Nestas, a perceção dos fármacos prescritos, devido à ilegibilidade da caligrafia, e o procedimento de validação constituíram as minhas maiores dificuldades. No entanto, nestas situações, contei com a orientação da equipa de modo a confirmar a correta cedência do fármaco e validação das receitas.

### Aconselhamento de MNSRM

A farmácia comunitária é, na maioria das vezes, o primeiro local de saúde a que o utente recorre para solicitar aconselhamento para o alívio ou supressão de queixas de saúde passageiras. Para estas, o farmacêutico, após avaliação, assume um papel em que aconselha o MNSRM mais adequado para a mesma.

Nestas situações, após o utente expor as suas queixas de saúde, o farmacêutico deverá aconselhar de forma célere um MNSRM para o alívio ou tratamento das mesmas e informar que, caso a situação não melhore, deverá recorrer a um médico para a prescrição de MSRM.

Devido à pouca prática, que atrasava a celeridade do atendimento, vastidão do mercado de MNSRM e dificuldade de associação dos princípios ativos ao nome do medicamento, tive que recorrer várias vezes à ajuda por parte da equipa para conseguir aconselhar o MNSRM mais adequado para utente, fator que considero um ponto fraco. No entanto, à medida que o tempo passava, fui adquirindo um maior conhecimento ao ouvir a realizar mais atendimentos que incluíam os MNSRM com maior rotatividade na FF, o que foi atenuando esta dificuldade e, de forma gradual, dotando-me de autonomia para o aconselhamento do utente



## 2.3 Oportunidades (*Opportunities*)

### Formações

A formação contínua, constitui uma obrigação profissional do farmacêutico, em virtude dos constantes avanços científico-tecnológicos, para garantir que o utente retira o maior benefício terapêutico do aconselhamento. Nesta linha de pensamento, ao longo do estágio, foi-me dada a oportunidade de assistir a algumas formações, que me dotaram de conhecimentos sobre várias gamas de produtos farmacêuticos, medicamentos, 8 suplementos e dispositivos médicos (Pranarôm, Apoteca Natura e Tecnilor), bem como de novas atualizações de medicamentos, como por exemplo, a nova formulação orodispersível da contraceção hormonal de emergência Postinor ODIS 1500 (9).

### Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

A PIM é um serviço farmacêutico que otimiza o uso adequado dos medicamentos, através do reacondicionamento, assegurando os vetores: paciente correto, medicamento correto, dose correta e tempo correto. Este serviço é uma mais-valia para utentes e respetivos cuidadores, uma vez que é de utilização intuitiva e garante o bom uso do medicamento e a adesão à terapêutica.

Durante o meu estágio, após familiarizar-me com a Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação (14), pude realizar este serviço de forma autónoma, ponto forte e diferenciador da minha aprendizagem, ficando mais ciente das características organolépticas dos medicamentos e da realidade de polimedicação dos utentes de terceira idade, que obrigada a terapêutica correta.

## 2.4 Ameaças (*Threats*)

### Locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

O setor do medicamento confina-se maioritariamente à FC, no entanto, a competitividade aumentou exponencialmente quando a venda de MNSRM se alastrou para outras superfícies que não as farmácias. Estes locais de venda de MNSRM tornam-se duplamente uma ameaça financeira e de saúde pública. Por um lado, as farmácias são incapazes de competir a nível de preços, uma vez que estes praticam um PVP bastante competitivo, mas a questão que, na minha opinião, é problemática, é o facto da dispensa destes medicamentos não ser feita por pessoal especializado na área do medicamento, o que leva muitas vezes à automedicação irresponsável, por não existir um aconselhamento personalizado, seguro e confiável como existe nas farmácias.

### Falta de medicamentos/medicamentos esgotados

Na FC a falta de medicamentos, fator extrínseco à farmácia, é um assunto recorrente que ocorre por razões várias: problemas de fabrico, alterações inesperadas do padrão de consumo ou decisão da empresa de deixar de comercializar. Este assunto é controverso, uma vez que põe simultaneamente em causa o desempenho da farmácia e a saúde do utente. No que toca à farmácia comunitária na sua generalidade, a não existência de certos fármacos pode levar a alguns inconvenientes: dificuldade de relação com o utente pela insatisfação do mesmo e, por vezes, perda de clientes quando não se consegue fornecer os produtos solicitados. O utente, o maior lesado neste assunto, ao não conseguir obter a medicação que necessita, pode ter um atraso no início de uma terapêutica ou até abandonar a mesma. Nestes casos, o farmacêutico deverá, em primeiro lugar, contactar o laboratório e o armazenista de referência para solucionarem a falha, o que presenciei variadas vezes na FF. Dada a impossibilidade, poderá contornar a situação através de: aconselhamento de fármacos com a mesma substância ativa e até da mesma classe (excetuando impossibilidade imposta pelo médico prescritor), que muitas vezes não é bem recebida pelo utente, por haver fidelização à marca/laboratório; incentivo do utente a voltar à farmácia noutra oportunidade; contacto da linha 1400, por parte do farmacêutico, linha gratuita que orienta para uma farmácia que contenha o medicamento em falta, sendo assim capaz de dar resposta ao pedido do mesmo. (3)(12)

### **3. CASOS CLÍNICOS**

---

**CASO I - Utente dirige-se à FF por ter “dor tipo choque” no cotovelo, referindo-se à mesma como uma “tendinite”. Diz ter feedback positivo do Spidifen® 400mg (10) através de várias colegas do escritório e, por isso, solicita-o.**

As atividades laborais repetitivas como, por exemplo, trabalhar muitas horas seguidas ao computador, como é o caso, são muitas vezes acompanhadas pela sobrecarga no cotovelo, resultando em inflamação e dor. Posto isto, questionei qual a duração dos sintomas e se já tinha recorrido a alguma terapêutica, à qual respondeu que duravam à 1 semana e que não tinha tomado nada por falta de tempo. Como medida não farmacológica aconselhei a utente a fazer compressas de gelo como forma de alívio e como medida farmacológica aconselhei um anti-inflamatório em gel (Voltaren Emulgel®) (11), por atuar através do mecanismo de ação do diclofenac como anti-inflamatório e analgésico, mas também através da massagem aquando da aplicação pelo seu efeito suavizante e refrescante. Informei a utente que deverá aplicar o gel 3-4 vezes por dia na zona afetada e lavar as mãos de seguida. Alertei-a que caso não melhore os sintomas após 1 semana deverá interromper a terapêutica e ser avaliada por um médico.

## **CASO II - Utente dirige-se à FF e solicita gotas auriculares Otosynalar N<sup>®</sup> (7).**

Questionei o utente se tinha receita para o mesmo, visto que o fármaco em questão combina corticosteróides e antibiótico na sua formulação, sendo, por isso, um MSRM, ao qual o utente responde que não precisava porque “é só para a cera”.

O Otosynalar N<sup>®</sup> tem indicação para o tratamento de otites ou outras situações inflamatórias associadas à presença de infeção bacteriana, não se aplicando de todo à situação. Deste modo, aconselhei a compra de Otoceril<sup>®</sup> (6), MNSRM indicadas para a remoção do cerúmen do canal auditivo externo. Informei o utente que deveria inclinar a cabeça aquando da administração das 3-5 gotas e, de seguida, tapar o canal auditivo com uma bola de algodão, de modo a evitar que o líquido escorra. Expliquei que deveria deixar o fármaco atuar durante 10-30 minutos e fazer a terapêutica durante 2-5 dias.

## **CASO III - Utente liga para a FF, explica que faz tratamento com isotretinoína para o acne e tem de usar um protetor solar para proteger a pele. Diz que já tem um, mas fica com “sensação de pele oleosa” e nota que “as borbulhas estão mais reativas”. Diz que vai passar na FF para a compra de um novo protetor solar.**

Face às gamas apresentadas de protetores apresentadas na FF (*Eucerin*, *Nuxe*, *Caudalie* e *A-Derma*) e, visto que a pele exigia uma marca com alguns cuidados (sem perfumes, por exemplo) optei por indicar as marcas *Eucerin* e *A-Derma*, ambas com gamas solares específicas de pele oleosa/ com tendência acneica (*Eucerin Sun Gel-Creme Oil Control* (4) e *PROTEGER AC* (1), respetivamente),

Após várias questões sobre preferências de características dos produtos dermocosméticos, a utente preferiu o protetor solar da marca *A-Derma*, por ter também uma ação calmante pela aveia da sua constituição.

## **CASO IV - Utente dirige-se à farmácia e pede “comprimidos ou algo aliviar a comichão nas partes íntimas”.**

Quando questionada, a utente refere que era a primeira vez, estando sintomática há 1 dia. Na situação de vaginites(13)(2), é necessário diferenciar candidíase vaginal de vaginose bacteriana, uma vez que, devido às etiologias, têm tratamentos diferentes. Assim, após a utente mencionar que o corrimento não é de cor branca e apresenta mau odor, pude descartar a candidíase vaginal (caracterizada por corrimento vaginal branco, grumoso e inodoro), única vaginite que pode ser tratada sem recorrer a MSRM. Deste modo, aconselhei a utente a consultar um médico especialista, uma vez que poderá tratar-se de vaginose bacteriana, que segue uma terapêutica sujeita a receita médica. Além disso, informei a utente que poderia

utilizar formulações para repor a microbiota e o pH vaginal e utilizar geles de banho indicados para a zona genital, produtos disponíveis na farmácia, a qual recusou.

**CASO V - Utente dirige-se à farmácia com receita de colquicina, referindo que pretende “levantar o medicamento para os problemas de coração”.**

Face à idade do utente e, por a colquicina estar indicada para o tratamento e prevenção da gota e para o tratamento da doença de Behçet (8), informo o utente que o fármaco prescrito é para o alívio da dor e os efeitos anti-inflamatórios relacionados com a gota, pensando que o mesmo se encontra confuso em relação à sua terapêutica. O utente insiste que a colquicina é para “os problemas do coração”, tendo-se dirigido imediatamente à FF, após consulta com o médico “do coração”. Nesta situação, ao notar a assertividade do utente, procuro auxílio com a farmacêutica disponível e, após uma pequena pesquisa, ambas verificamos que a colquicina tem indicação *off-label* para a pericardite aguda (15). Ao ter mais de 70kg, a posologia indicada ao utente 0,5mg duas vezes por dia, informação dada ao utente e procedendo à dispensa do fármaco.

#### 4. CONCLUSÃO

---

A FC terá sempre na sua essência como missão fundamental: cuidar dos utentes. Aqui o Farmacêutico não é só o profissional do medicamento, ocupando também o lugar do profissional que promove o bem-estar do utente, avaliando e monitorizando a saúde do mesmo e fazendo a educação da terapêutica para garantir a efetividade e segurança, para além de assumir o papel do farmacêutico gestor, com conhecimentos de gestão e marketing. O Farmacêutico é, como podemos verificar, um profissional multifacetado e bastante especializado, no qual o EC tem um papel preponderante no início da aprendizagem e percepção desse facto.

Na FF pude verificar a pluralidade da profissão, a sua importância e valor e o impacto que tem na sociedade, nos seus utentes. Neste local, deparei-me com vários desafios, inerentes às atividades do farmacêutico comunitário, e pude constatar as minhas dificuldades iniciais e verificando também a minha evolução contínua ao longo do período do estágio, uma vez que a equipa me dotou de ensinamentos e ferramentas que me acompanharão na vida profissional e pessoal.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS - **Prevenção da Sida - Programa de Troca de Seringas nas Farmácias**. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: [http://www.afplp.org/xfiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile185.pdf](http://www.afplp.org/xfiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile185.pdf)
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação**. 2018) 1–21. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
3. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Spidifen EF® 400mg**. 2021. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
4. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Voltaren Emulgel® 10mg/g gel**. 2021. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
5. INFARMED - **Oto- Synalar N®: Folheto Informativo**. 2012. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
6. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO- Ocerilmax®**. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
7. EUCERIN - **Eucerin: Sun | Eucerin Sun Gel-Creme Oil FPS 50+| Protector Solar**. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.eucerin.pt/produtos/sun-protection/sun-gel-creme-oil-control-toque-seco-fps-50-plus>.
8. A-DERMA - **SPF 50+ fluido solar rosto matificante | Aderma**. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.aderma.pt/p/spf-50-fluido-solar-rosto-matificante>
9. MENDES, ANA PAULA - **Candidíase vulvovaginal-Manifestações e tratamento**. Centro de Informação do Medicamento (CIM). 2020) 10–12.
10. ÁGUAS, FERNANDA; PEREIRA DA SILVA, DANIEL - **Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais**. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. 2012) 1–52.
11. INFARMED - **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Colchicine® 1mg**. 2019. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
12. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Medicamentos Frequentemente Sujeitos a Prescrição Off-Label**. Centro de Informação do Medicamento (CIM). 2020).

## 6. ANEXO

### ANEXO I – Inquérito Apoteca Natura de Avaliação do Sedentarismo “Promova a Sua Saúde”.

Teste concluído em Figueiredo



#### Promova a sua Saúde Serviço de prevenção



“Promova a sua Saúde” é um serviço promovido pela **Apoteca Natura** em colaboração com **SIMSE** e **SIMG**, que visa sensibilizar as pessoas para a importância do movimento para evitar problemas relacionados com o sedentarismo. O questionário tem 3 objetivos:

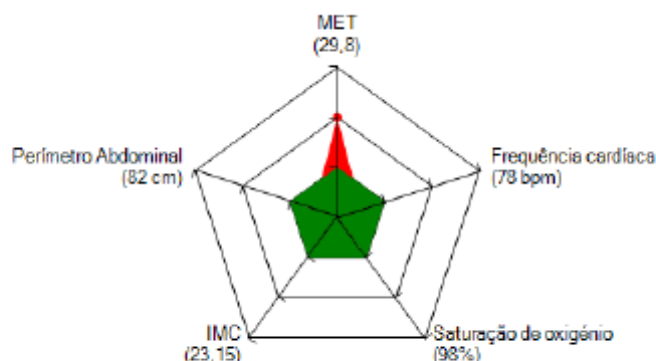
- **Estimar os MET** consumidos durante o dia de acordo com os seus hábitos (o MET é equivalente a um consumo de oxigénio de 3,5 ml por kg de peso corporal, por minuto, e expressa o consumo energético durante o movimento. Para cada atividade, e não exclusivamente para as atividades desportivas, é possível identificar um valor de MET específico para apurar o consumo de energia individual);
- **Identificar o objetivo de MET ideal** fornecendo também aconselhamento de como alcançá-lo;
- **Identificar quaisquer fatores e risco** para a realização de atividade física segura, incluindo a medição da saturação de oxigénio no sangue e a frequência cardíaca com o oxímetro de pulso.

Atenção! O questionário não tem fins de diagnóstico e não substitui, de forma alguma, a opinião do médico.

#### Fatores de risco para reportar ao médico

Devido ao histórico familiar de Diabetes ou problemas cardiovasculares, recomendamos que consulte o seu Farmacêutico para realizar o questionário para a prevenção cardiovascular da Apoteca Natura.

#### Mapa da forma física



Com base nas suas respostas, a estimativa do seu MET é 29,8 (MET) indicativo um estilo de vida muito sedentário o que é um fator de risco que pode levar a problemas cardíacos, circulatórios e muito mais. O seu índice de massa corporal é 23,15 (IMC): de acordo com a tabela do Ministério da Saúde, indica uma condição de peso normal. Seria ótimo atingir um consumo de 37 e aumentando a sua atividade física para melhorar sua saúde no geral.

#### Atividade física recomendada

45 minutos de bicicleta ergométrica ou bicicleta 3 vezes por semana. Se não gosta de andar de bicicleta escolha outra atividade física (como caminhar, dançar, nadar, jogar ténis...) mas deve começar sempre devagar (aquecimento) até obter um aumento da frequência cardíaca e da respiração; no final do exercício reduza lentamente a intensidade da atividade realizada (fase de arrefecimento), de modo a retomar à frequência cardíaca inicial e à respiração. O uso de instrumentos apropriados, como pedómetro/velocímetro/frequencímetro são importantes para monitorizar a atividade e podem também ser uma ajuda valiosa sob o perfil motivacional.

Além da atividade física, é importante identificar, no seu dia-a-dia, todas as oportunidades para a prática de exercício, por exemplo alargar os passeios com o cão, ir para o trabalho de bicicleta ou a pé, fazer um esforço para utilizar as escadas, evitando o uso do elevador e as escadas rolantes

Se dispensa muito tempo no computador ou a ver televisão, deve fazer pausas a cada 2 horas para realizar movimentos simples, como manter-se em pontas de pés e fletir as pernas para melhorar a circulação.

#### Plantas úteis

Enfrentar um ritmo de atividade física mais intensa, com o auxílio de substâncias naturais com ação energizante, tônica e adaptogénica como é o caso do ginseng, Guaraná e Eleutherococcus, possivelmente associada à ação antioxidante dos frutos vermelhos (alto conteúdo em cianidina-3-glicosídeo).

## Resumo das respostas

Idade	23
Género	M
Peso	75
Altura	180
IMC	23,15
Perímetro Abdominal	82
Saturação de oxigénio	98
Frequência cardíaca	78
<b>Profissão</b>	Estudante
Quantos dias por semana?	5
Quanto tempo é o seu dia de trabalho, em média?	8
Como definiria o seu trabalho do ponto de vista físico?	Sedentário
Em que meios de transporte se desloca para o trabalho, principalmente?	De carro/mota
Quanto tempo demora? (ida e volta)	15 minutos
<b>Quando vai às compras, transporta sacos ou pacotes?</b>	Sim
Quantas vezes por semana?	2
Gastos - Quanto tempo é que usa de cada vez?	30 minutos
Como é que definiria o seu esforço?	Ligeiro
<b>Realiza tarefas domésticas (limpar, engomar, cozinhar, etc...)? (não como trabalho)</b>	Sim
Quantas vezes por semana?	3
Gastos - Quanto tempo é que usa de cada vez?	1 Ara
Como é que definiria o seu esforço?	Ligeiro
<b>Cuida de crianças, idosos e/ou pessoas com deficiência?</b>	Não
<b>Faz jardinagem ou trabalhos agrícolas durante o seu tempo livre? (não como trabalho)</b>	Sim
Quantas vezes por semana?	1
Gastos - Quanto tempo é que usa de cada vez?	2 Horas
Como é que definiria o seu esforço?	Ligeiro
<b>Selecione a atividade física que pratica. (é possível selecionar mais do que uma)</b>	
<b>(o desporto não deve ser considerado como atividade laboral mas sim em «outra profissão»)</b>	
Caminhada	
Quantas vezes por semana?	2
Gastos - Quanto tempo é que usa de cada vez?	2 Horas
Como é que definiria o seu esforço?	Ligeiro
<b>Toma medicamentos para a hipertensão ou sabe que tem hipertensão?</b>	Não
<b>Sofre de problemas cardiovasculares, diabetes ou teve algum episódio de altos níveis de glicose no sangue?</b>	Não
<b>Existe histórico de diabetes ou problemas cardiovasculares na família? Se sim, quem?</b>	Pais, irmãos, irmãs ou filhos



# **PARTE III**

## **MONOGRAFIA**

**“INCLUSÃO DE FITOTERÁPICOS NA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA”**

## **ABREVIATURAS**

---

**5-HT3:** *5-hydroxytryptamine 3 receptor*

**I0-DAB:** *I0-desacetilbaccatina III*

**ADME:** *Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção*

**ADN:** *Ácido Desoxirribonucleico*

**AV:** *Alcalóides da Vinca*

**CYP:** *Cytochrome*

**EMA:** *European Medicines Agency*

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**HMPC:** *Committee on Herbal Medicinal Products*

**INFARMED:** *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP*

**M3:** *Recetores Muscarínicos Glandulares/ Músculo liso*

**NVIQ:** *Náuseas e Vômitos Induzidos pela Quimioterapia*

**PTX:** *Paclitaxel*

**TAX:** *Taxanos*

**VBL:** *Vimblastina*

**VCR:** *Vincristina*

## **RESUMO**

---

O crescente número de casos oncológicos constitui uma preocupação para a sociedade, sendo que com o avançar da terapêutica e a diminuição da mortalidade, o ponto fulcral da mesma seja o prolongamento da vida, mas também o aumento da qualidade de vida do doente oncológico. Alguns dos fármacos usados em quimioterapia tiveram a sua origem em plantas, logo, com o avançar da terapêutica para campos complementares, é intuitivo incluir a fitoterapia como uma das opções. Assim sendo, o uso de fitoterápicos para o alívio da sintomatologia associada à quimioterapia é um campo que desperta interesse tanto para profissionais como para doentes, estando a sua viabilidade condicionada pela fragilidade do doente oncológico e pelas interações dos fitoconstituintes.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

---

Cancro; Quimioterapia; Medicina complementar; Fitoterapia; Interações.

## **ABSTRACT**

---

The increasing number of oncological cases is a concern for society, so, with the advancement of therapy and the decrease in mortality, the focal point of it is the prolongation of life, but also the increase in the quality of life of the cancer patient. Some of the drugs used in chemotherapy had their origins in plants, so, with the advancement of therapeutics into complementary fields, it is intuitive to include phytotherapy as one of the options. Therefore, the use of herbal medicines for the relief of symptoms associated with chemotherapy is a field that arouses interest both for professionals and for patients, but its viability is conditioned by the fragility of the cancer patient and by the phytoconstituents interactions.

## **KEYWORDS:**

---

Cancer; Chemotherapy; Complementary Medicine; Phytotherapy; Interaction.

## I. INTRODUÇÃO

---

Atualmente, os principais problemas de saúde já não se prendem apenas com patologias agudas ou doenças infecciosas, mas também com doenças crônicas, que persistem, recidivam e requerem terapêuticas por longos períodos.

A doença oncológica constitui a principal causa de morte no mundo, sendo que segundo dados do *The Global Cancer Observatory*, no ano de 2020, registaram-se cerca de 4.4 milhões de novos casos de cancro na Europa, prevendo-se que em 2040 esse número subirá até aos 5.32 milhões de casos (1). O início da utilização de substâncias fitoterápicas para o tratamento do cancro, está historicamente descrito e remonta às civilizações egípcias e gregas (2). Desde então, a ciência já percorreu um grande caminho tanto no diagnóstico como no tratamento, imprimindo uma nova perspectiva no combate desta doença crónica. As terapias ditas convencionais, tais como, a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, são indubitavelmente responsáveis pelo aumento da sobrevida e têm vindo a desenvolver-se ou através da descoberta de novos fármacos ou através da exploração de novas maneiras de utilizar os fármacos já existentes. Com as terapêuticas convencionais e complementares, o cancro passa muitas vezes de doença rapidamente fatal, para doença crónica (3).

A quimioterapia, outrora o último recurso, ao ser eficaz na erradicação de células cancerígenas, é indubitavelmente responsável por um aumento da sobrevida numa variedade de neoplasias e tem um papel preponderante na cura, prolongamento da vida e alívio de sintomas. Esta terapia conta com a utilização de substâncias químicas com atividade citotóxica, ou seja, expõe um determinado nível celular da população tumoral, e não só, a um fármaco letal, em dose suficiente e por um período adequado, de modo a conseguir interromper o ciclo celular, culminado na morte da célula. O ciclo celular divide-se em interfase, que, por sua vez, se subdivide em Fase G1, S e G2, e mitose, sendo que os agentes quimioterapêuticos ciclocelulares podem exercer o seu efeito citotóxico direcionado a uma fase particular do ciclo, mais comumente na fase S (período de preparação para a divisão celular) ou, por outro lado, inespecificamente na célula em repouso ou em divisão – agentes quimioterapêuticos ciclocelular específicos e agentes quimioterapêuticos ciclocelular não específico. Os efeitos sentidos pelo alvo da terapêutica são também sentidos pelas células consideradas saudáveis, uma vez que é uma terapêutica pouco diferenciadora, pelo que a terapêutica antineoplásica acarreta efeitos colaterais, como por exemplo as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, diarreias, reações de hipersensibilidade, acabando também por conferir alguma toxicidade ao doente (4).

O doente oncológico tem uma vivência sobrecarregada após o choque do diagnóstico.

Para além de fatores como a dor e o stress da terapêutica, das restrições do desempenho físico e intelectual, as limitações nas atividades diárias, a estigmatização social, o lidar com situações que põem em risco a vida ou que vão diminuir a esperança de vida, estes têm ainda de lidar com a agressividade da terapêutica antineoplásica obrigatoriamente complementada com medicação que controla os efeitos colaterais frequentemente persistentes e marcados. Nesta linha de pensamento, as terapias complementares têm sido cada vez mais utilizadas como apoio às convencionais, mas também tem surgido terapêuticas alternativas, com o objetivo de substituir as convencionais. Assim sendo, muitos doentes recorrem às mesmas na esperança da melhoria do bem-estar físico, psicológico e/ou emocional (5).

## 2. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS DERIVADOS DE PLANTAS

As plantas medicinais têm sido utilizadas desde a antiguidade. Atualmente, devido à extensa investigação e aos avanços tecnológicos, várias plantas medicinais foram avaliadas, revelando que muitos dos seus constituintes corroboram o uso popular, estando associados à resposta farmacológica e ao potencial medicamentoso de diversas espécies vegetais.

Uma das áreas que utiliza moléculas constituintes das plantas medicinais, como forma eficazmente estabelecida de terapêutica, é a oncologia, representando cerca de 60% dos agentes anticancerígenos usados atualmente (6). Neste campo, a procura por terapêuticas é urgente e o uso das plantas medicinais demonstra-se cada vez mais promissor, dada a oportunidade de estudo da grande variedade de compostos, estruturas químicas e bioatividade das plantas, mas também pelo facto de haver uma grande biodiversidade, que implica um baixo custo de aquisição. Estes fatores estimulam o interesse pelo estudo de fármacos vegetais, como fonte de novos fitoterápicos ou até de novas utilizações para os fármacos já estabelecidos.

**Tabela I-** Tabela adaptada de *Natural Products in Anticancer Therapy* (3)

II: Disseminação local e regional extensa do carcinoma; III: Disseminação local do carcinoma limitada; IV: Metástase do carcinoma.

### Agentes Anticancerígenos derivados de Plantas

COMPOSTO	TIPO DE CANCRO	ESTÁDIO
<b>Vincristina</b>	Leucemia, linfoma, cancros da mama, pulmão e sólidos pediátricos, entre outros.	Fase III/IV
<b>Vimblastina</b>	Mama, linfoma, cancro das células germinativas e renal.	Fase III/IV
<b>Paclitaxel</b>	Cancro do ovário, mama, pulmão, bexiga, cabeça e pescoço.	Fase III/IV
<b>Docetaxel</b>	Cancro da mama e pulmão.	Fase III
<b>Topotecano</b>	Cancro pediátrico, ovário, pulmão.	Fase II/III
<b>Irinotecano</b>	Cancro do pulmão e colorretal.	Fase II/III

O estadiamento do cancro condiciona o objetivo do tratamento e o estabelecimento das estratégias terapêuticas. Só após este procedimento se escolhe a terapêutica mais eficaz na erradicação oncológica. Os agentes anticancerígenos derivados de plantas, estabelecidos na terapêutica, são capazes de induzir a morte celular através de vários mecanismos de ação que interferem ativamente no ciclo celular, isto é, estes agentes quimioterapêuticos exercem o seu maior efeito citotóxico durante uma fase particular do ciclo celular, sendo por isso denominados de ciclocelular específicos (4).

O ciclo celular inclui 2 fases: a interfase e a mitose, fase M. A interfase, a fase celular com mais atividade metabólica e crescimento celular, subdivide-se em 4 fases: a fase G<sub>0</sub>, a fase de repouso; a fase G<sub>1</sub>, fase de intensa atividade, uma vez que ocorre a síntese de RNA e de proteínas; fase S, onde ocorre a duplicação do ADN para preparação da divisão celular e a fase G<sub>2</sub>, que corresponde ao período pré-mitótico. Por fim, na mitose ou fase M, onde ocorre prófase, prometáfase, metáfase, anáfase e telófase, surgem duas células-filha idênticas à célula parental. (7)

Os fármacos antineoplásicos derivados de plantas atuam na fase S, G<sub>2</sub> ou M, sendo por isso que os seus mecanismos de ação incidem sobre a interação com as topoisomerases do ADN ou a interação com os microtúbulos.

As topoisomerases do ADN são enzimas responsáveis pelo desenrolar e/ou relaxar do ADN, aumentando ou diminuindo o seu grau de torção, para que processos como a replicação, transcrição e recombinação da cromatina do ADN possam ocorrer, sendo, por isso, um importante alvo farmacológico pertencente às fases S e G<sub>2</sub>. As topoisomerases dividem-se em dois tipos principais: as que conseguem clivar uma cadeia de ADN e as que conseguem clivar duas cadeias de ADN, denominadas de Topoisomerases I e II, respetivamente (8). A enzima dímica, Topoisomerase II, obtém energia através da clivagem momentânea de ambas as cadeias de ADN, levando ao relaxamento de torção do ADN, o que permite a replicação e transcrição dos cromossomas durante a mitose. Se a função de religação do ADN feita por esta enzima for inibida, o ADN permanece permanentemente clivado, ativando a via da apoptose. A topoisomerase I difere da II por ser monomérica e não necessitar de energia para funcionar. Esta altera a conformação do ADN ao clivar uma cadeia simples do ADN. Aqui o grupo tirosil da topoisomerase I ataca o grupo fosforil do ADN, ligando-se ao mesmo através da quebra da ligação fosfodiéster pelo seu grupo, ocorrendo simultaneamente a rotação da cadeia livre de ADN. Esta última, após a rotação, ataca a ligação fosfotirosina entre ADN-Topoisomerase I, libertando a enzima para o próximo ciclo de clivagem (8).

Os fármacos antineoplásicos derivados de plantas que atuam na fase M são essencialmente antimitóticos que podem destabilizar ou estimular a polimerização dos microtúbulos. Os fármacos podem destabilizar os microtúbulos do fuso acromático por cristalização das proteínas do mesmo, impedindo o alinhamento equatorial dos cromossomas e, conseqüente, divisão celular ou podem estimular a polimerização dos microtúbulos, mas inibem a despolimerização, resultando em bloqueio da mitose na transição da metáfase para anáfase com indução de apoptose (4).

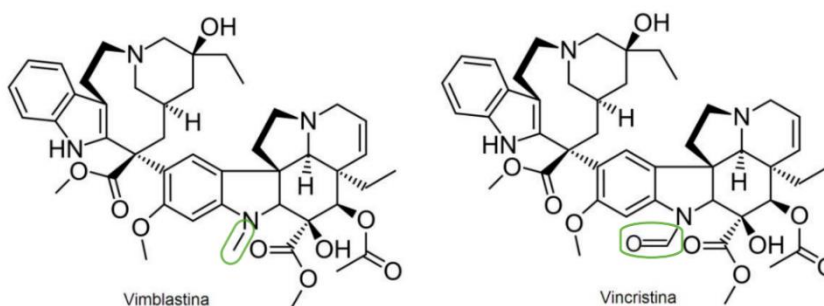
## 2.1 Alcaloides Da Vinca

A partir das folhas da *Catharantus roseus* (*Vinca rosea*) conseguiram isolar-se mais de 150 alcaloides, no entanto os que apresentam um maior interesse farmacológico são os alcalóides bisindólicos, que surgem da união de alcaloides indólicos e di-hidroindólico. Estes correspondem aos conhecidos alcaloides da vinca (AV), os primeiros agentes antimitóticos derivados de plantas medicinais a serem introduzidos como uma terapêutica farmacológica (6). Entre as principais vias antineoplásicas, o efeito antimitótico, isto é, aquele que impede a mitose das células tumorais, possui grande interesse, uma vez que evita o crescimento anormal das células cancerígenas, interferindo com a contínua e desregulada divisão do tumor.

O estudo científico da Vinca e das propriedades dos seus alcaloides iniciou-se em 1945. Em primeiro lugar, identificaram-se a vimblastina (VBL) e a vincristina (VCR), substâncias aprovadas pela FDA como anticancerígenas em 1961 e 1963, respetivamente, surgindo mais tarde os seus derivados semissintéticos: vindesina e vinorelbina.

As diferentes estruturas dos AV condicionam a toxicidade e atividades anticancerígenas característica de cada um deles (4).

A VBL e VCR, embora semelhantes, diferem na estrutura da parte di-hidroindólica ao terem um N-substituinte diferente (-CH<sub>3</sub> e -CHO, respetivamente delimitadas pelo círculo verde da Figura 1). Esta diferença estrutural traduz-se numa diferença nas propriedades farmacológicas (9).



**Figura 1** – Diferença entre as estruturas químicas da Vimblastina (VBL) e Vincristina (VCR)

A VBL impede a metáfase, uma vez que se liga à tubulina e inibi a formação dos microtúbulos, tendo por isso várias indicações antineoplásicas: Carcinoma da Mama que não responde a outras terapêuticas; Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin; Linfoma Linfocítico e Histiocítico; Cancro Testicular; Sarcoma de Kaposi e Coriocarcinoma Resistente. A administração é intravenosa, sendo intervalada semanalmente, com uma dose máxima semanal entre 5,5mg/m<sup>2</sup> e 7,4mg/m<sup>2</sup>, calculada em função da área de superfície corporal, através de tabelas e régua de cálculo para a sua obtenção, em função do peso e altura do doente, para



impedir efeitos toxicológicos hematológicos (10).

A VCR, por ter um mecanismo mais alargado, isto é, por atuar tanto na fase M, através da inibição dos microtúbulos, como na fase S, pela inibição das purinas com conseguinte impedimento da duplicação do ADN, tem mais indicações anticancerígenas que o fármaco anterior, incluindo, para além de doenças malignas como o cancro, doenças não malignas, como trombocitopenias autoimunes refratárias e síndrome hemolítico. Esta substância, administrada via intravenosa com uma posologia de 1,4mg/m<sup>2</sup> até à posologia máxima semanal de 2mg, apresenta uma toxicidade neuronal mais grave que a anterior e, por atuar em mais tipos de doenças oncológicas, provoca mais tipos de toxicidade (11).

## 2.2 Taxanos

Entre 1960 e 1982, o *National Cancer Institute* levou a cabo um projeto de investigação no qual se testaram variadas amostras de planta, com o objetivo de encontrar novas substâncias antineoplásicas. Neste estudo, descobriu-se e isolou-se com sucesso o Paclitaxel (PTX), um diterpeno do grupo dos taxanos (TAX), a partir da casca do *Taxus brevifolia*, confirmando-o como anticancerígeno (2).

Nos antimitóticos estimulantes da polimerização dos microtúbulos inserem-se os TAX, que incluem o PTX e o derivado semissintético docetaxel, aprovados em 1992 e 1996, respetivamente (9).

O PTX foi isolado da casca planta *Taxus Brevifolia* em 1976, no entanto, só passados 16 anos foi aprovado pela FDA, devido ao ciclo de crescimento lento da árvore em questão e ao facto da substância se apresentar numa baixa quantidade na casca. Além disso, o PTX apresenta baixa solubilidade em água, o que dificultou a formulação do fármaco. Estes três pontos

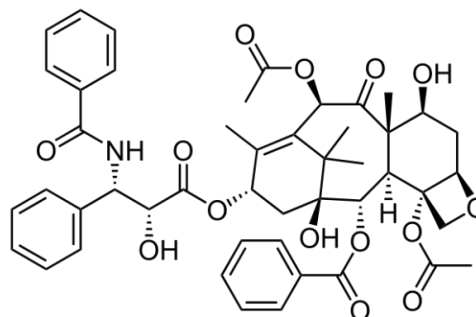


Figura 2 – Estrutura Química do Paclitaxel

apresentaram-se como um entrave à investigação, desenvolvimento do fármaco e consequente aprovação e comercialização. Atualmente, a obtenção do PTX, bem como do docetaxel, é feita semissinteticamente, a partir da molécula 10-desacetilbaccatina III (10-DAB), que surge das folhas de outra espécie do género *Taxus*, o *Taxus baccata* (12).

O PTX tem um espectro de indicação terapêutica extenso no que toca a tumores sólidos (ovário, mama, pulmões, cabeça e pescoço, por exemplo), sendo que atua ao nível da fase G2/M do ciclo celular, impedindo a mitose, de forma ordenada, das células carcinogénicas, o que leva à apoptose. Este tratamento exige uma pré-medicação, antes da administração

intravenosa de 175mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, com corticosteróides, anti-histamínicos e bloqueadores dos recetores H<sub>2</sub>, de modo a diminuir o risco de ocorrências de reações relacionadas com a administração. Este fármaco, para além de estar associado a reações de hipersensibilidade, daí a utilização da pré-medicação, demonstra ter como principal efeito adverso as reações hematotológicas como anemia, mielodepressão doselimitante e neutropenia (13).

Tanto o PTX como o docetaxel apresentam um problema marcante: a baixa solubilidade que leva à toxicidade e, por vezes, à resistência farmacológica. Para colmatar este obstáculo, surgiram novas estratégias de administração utilizando nanopartículas de albumina, em formulações que evitem as reações adversas de hipersensibilidade e aumentem a eficácia. Um exemplo deste tipo de formulação é o Abraxane, que consiste na junção de PTX em nanopartícula e albumina, ultrapassando as barreiras mencionadas anteriormente (14).

### 2.3 Epipodofilotoxinas

A podofilotoxina, substância que se deposita nas paredes da célula vegetal denominada lignana, é extraída da planta *Podophyllum peltatum*, usada extensivamente na medicina tradicional como laxante ou fármaco para as mais variadas doenças como gonorreia e tuberculose. No entanto, devido aos seus extensos efeitos de toxicidade gastrointestinal e neuronal e supressão da medula óssea, esta lignana apenas foi utilizada para produzir novos análogos semissintéticos que provocassem menos toxicidade. Com este intuito, foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica Sandoz, em 1970, os derivados semissintéticos etopósido e tenipósido que foram instituídos como terapêutica antineoplásica 15 anos depois (15).

Os semissintéticos, as epipodofilotoxinas, embora surjam da podofilotoxina, possuem mecanismo diferente, ou seja, ao contrário da substância original que tem a sua ação na fase M, exercem o mecanismo na fase S e G<sub>2</sub>, estimulando a topoisomerase II a clivar o ADN.

O etopósido apresenta indicação clínica para várias doenças oncológicas, sendo que apresenta uma maior atividade contra: cancro testicular e da bexiga, dos ovários e útero, mama e cancro de células pequenas do pulmão, atuando ainda no Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin, Leucemia Mieloide Aguda, Neoplasia Trofoblástica Aguda e Neoplasia Trofoblástica Gestacional. O fármaco perfundido por via intravenosa (30 a 60 minutos de

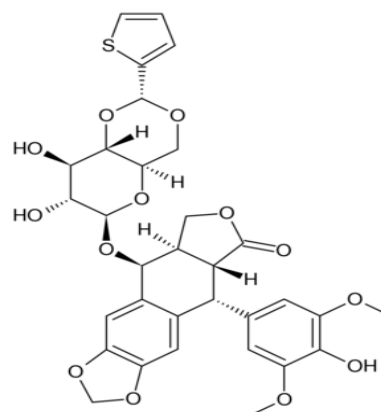
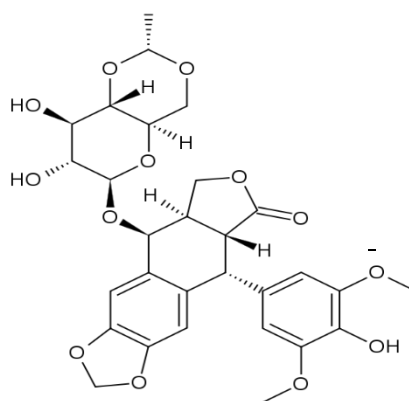


Figura 2 – Estrutura Química do Etopósido

perfusão) deverá ser administrado seguindo um dos esquemas terapêuticos: 50-100mg/m<sup>2</sup>/dia nos primeiros cinco dias ou 100-200mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 1,3 e 5 a cada 3-4 semanas. A administração deve ser sempre precedida de avaliação do perfil hematológico, uma vez que os efeitos secundários mais marcantes destes fármacos são os hematológicos, tal como neutropenia (16).

O tenipósido, para além do mecanismo de interação com a topoisomerase II, interrompe e bloqueia irreversivelmente o ciclo celular, uma vez que diminui a respiração celular, impedindo a produção de energia necessária à célula. Esta substância não se encontra comercializada em Portugal, uma vez que a Autorização de Introdução no Mercado do único medicamento comercializado foi revogada em 2010 (17).



**Figura 3** – Estrutura Química do Tenipósido

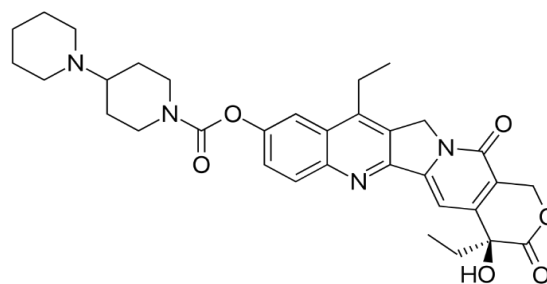
## 2.4 Derivados Da Camptotecina

O *National Cancer Institute*, através de programas de *screening*, obteve um extrato de *Camptotheca acuminata*, a partir da casca, folhas e frutos, com atividade citotóxica contra leucemia e tumores sólidos. Com o passar do tempo, conseguiu-se isolar a camptotecina a partir do extrato e identificá-la como a substância responsável pela atividade atrás descrita, no entanto, a primeira formulação do fármaco contendo camptotecina tinha uma elevada e imprevisível toxicidade. Assim, apenas em 1996, se conseguiu obter, através do processo semissintético, dois análogos da camptotecinas com ação farmacológica antineoplásica aprovada: o irinotecano e o topotecano (18).

À semelhança do grupo de fármacos anteriormente descrito, os derivados da camptotecina interferem com o ciclo celular da célula cancerígena através da interação com a topoisomerase, neste caso, a topoisomerase I.

As camptotecinas e derivados são considerados inibidores da topoisomerase, uma vez que estabilizam o complexo ADN-topoisomerase I, ou seja, estes induzem reversivelmente a clivagem formada, o que provoca danos no ADN, impedindo a capacidade de replicação da célula, ativando consequentemente a apoptose.

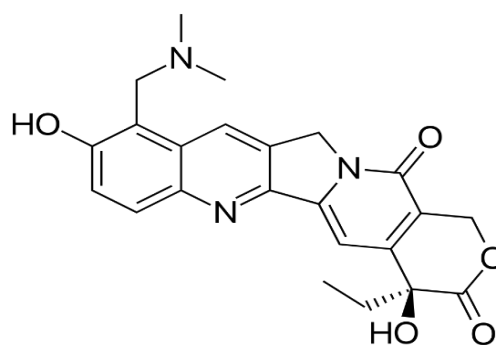
O irinotecano é na realidade um pró-fármaco. Este ao ser metabolizado por carboxilesterases dá origem a um potente análogo da camptotecina, o SN-38. A principal indicação terapêutica é o tratamento do carcinoma colorretal. Quando em monoterapia, este fármaco, perfundido



**Figura 4** – Estrutura Química do Irinotecano

intravenosamente, deve seguir a posologia de 350mg/m<sup>2</sup> durante 30-90min de 3 em 3 semanas. As reações adversas descritas como muito frequentes prendem-se no campo hematológico e do sistema nervoso, sendo que o síndrome colinérgico (diarreia, náuseas e vômitos, cólicas abdominais, sudorese, mal-estar geral, hipersalivação, distúrbios visuais) é relatado frequentemente (19).

O topotecano é indicado para o carcinoma metastático do ovário e recidivas de cancro do pulmão de células pequenas. A posologia do mesmo varia consoante o tratamento a fazer, reiterando sempre a análise previa do hemograma, uma vez que reações hematotóxicas, tal como a neutropenia, são muito frequentes.



**Figura 5** – Estrutura Química do Topotecano

Na Tabela II apresentam-se, de forma resumida, as principais características dos fármacos antineoplásicos derivados de plantas referidos neste capítulo.

Tabela I - Tabela Resumo dos Fármacos Antineoplásicos Derivados de Plantas

Tabela Resumo Dos Fármacos Antineoplásicos Derivados De Plantas					
CLASSE	Alcaloídes da Vinca		Taxanos	Epipodofilotoxinas	Derivados da Camptotecina
PLANTA	<i>Catharanthus roseus</i>		<i>Taxus brevifolia</i> <i>Taxus baccata</i>	<i>Podophyllum peltatum</i>	<i>Camptotheca acuminata</i>
FÁRMACOS	Vinblastina	Vincristina	Paclitaxel	Etopósido	Irinotecano Topotecano
MECANISMO	Inibição dos microtúbulos.	Inibição dos microtúbulos e inibição das purinas.	Estimulação da polimerização dos microtúbulos e inibição da despolimerização.	Inibição da topoisomerase II.	Estabilização do complexo ADN-Topoisomerase I.
TIPO DE CANCRO	Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin; Linfoma Linfocítico e Histiocítico; Cancro Testicular; Sarcoma de Kaposi; Coriocarcinoma Resistente e Carcinoma da Mama que não responde a outras terapêuticas.	Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin; Carcinoma da Mama; Leucemias crônicas; tumores sólidos; Trombocitopenias Autoimunes Refratárias; Síndrome Hemolítico.	Tumores Sólidos: Ovário, Mama, Pulmões, Cabeça e Pescoço, etc.	Cancro Testicular, Bexiga, Ovarios, Útero, Mama e Cancro de Células Pequenas do Pulmão; Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin; Leucemia Mieloide Aguda; Neoplasia Trofoblástica Aguda; Neoplasia Trofoblástica Gestacional.	Carcinoma Metastático do Ovário e Recidivas de Cancro do Pulmão de Células Pequenas.
POSOLOGIA	IV 5,5-7,4mg/m <sup>2</sup> intervalada semanalmente.	IV 1,4-2mg/ m <sup>2</sup> /semana.	IV 175mg/m <sup>2</sup> durante 3 horas Associação com corticosteroides, anti-histaminicos e bloqueadores dos recetores H2.	IV durante 30-60min: 50-100mg/m <sup>2</sup> /dia nos primeiros cinco dias ou 100-200mg/m <sup>2</sup> /dia nos dias 1,3 e 5 a cada 3-4 semanas.	Varia consoante o tratamento a fazer.
PRINCIPAIS EFEITOS TOXICOLÓGICOS	Hematológicos (Mielodpressão, neutropenia doselimitante).	Neurológicos (Neuropatia periférica doselimitante).	Hematológicos (Anemia, mielodpressão doselimitante e neutropenia).	Hematológicos (Neutropenia).	Hemato e neurológicas (Síndrome colinérgico).

### 3. O USO DE FITOTERÁPICOS PARA O ALÍVIO DA SINTOMATOLOGIA ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA

---

Como explicitado acima e seguindo o conhecimento geral, a terapêutica quimioterápica é bastante agressiva para o doente oncológico, uma vez que não diferencia células tumorais de células saudáveis. Assim sendo, existe alguma sintomatologia comum derivada da quimioterapia que depende da especificidade dos fármacos, da dose e da sensibilidade individual de cada pessoa. Estas manifestações, tal como as náuseas e vômitos, obstipação e diarreia, anemia, afetam a qualidade de vida do doente oncológico, resultando, por vezes, em depressão e ansiedade. Estes e muitos outros sintomas estão associados à redução da qualidade de vida pelo decréscimo da capacidade funcional, o que leva os doentes a recorrerem a outras formas de terapêutica (4).

As medicinas complementares e alternativas, segundo o *National Center for Complementary and Integrative Health*, definem-se como práticas de cuidados de saúde que se destacam das terapêuticas convencionais, podendo dividir-se em complementares, se forem usadas em simultâneo com a convencional, ou alternativas, se a substituir (20). Dentro destas terapêuticas, as mais utilizadas são a fitoterapia, tratamentos dietéticos, meditação, hipnoterapia e homeopatia. Este tipo de terapêuticas têm assumido uma visibilidade crescente, sendo que se estima que 30%-70% dos doentes de cancro adiram às mesmas, dentro das quais a fitoterapia apresenta um papel preponderante (21).

A fitoterapia refere-se à utilização de produtos de origem vegetal com atividade suave ou moderada, com uma margem terapêutica relativamente ampla, que dá lugar a um tratamento menos agressivo, sendo útil em afeções leves ou moderadas, assim como afeções crónicas.

A fitoterapia é publicitada como segura, por se basear na utilização de produtos naturais, no entanto, ao ser utilizada por doentes com cancro, apresenta um risco de ocorrência de interações, uma vez que estes são, a maioria das vezes, polimedicados, visto que, para além da terapêutica citotóxica, que apresenta uma margem terapêutica de segurança pequena, também recebem tratamento contra a sintomatologia e possíveis comorbilidades (22). As interações entre os medicamentos e plantas medicinais podem ter origem farmacocinética ou farmacodinâmica. Quando falamos em alterações na absorção, interferências no padrão de distribuição e alterações/competição nas vias metabólicas e excretoras, isto é, quando se altera a ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), referimo-nos a interações de origem farmacocinética. Para as interações farmacodinâmicas, já nos referimos à competição por sítios de ligação no recetor do fármaco, ou seja, a capacidade

do fármaco se ligar ao recetor e respetivos efeitos pós- recetor que podem alterar o ambiente fisiológico.

Nas interações farmacocinéticas podemos observar dois mecanismos muito comuns que consistem na indução ou inibição de enzimas metabólicas, resultando em duas situações opostas: farmacotoxicidade resultante da inibição de enzimas metabólicas e consequente acumulação do fármaco, ou falha terapêutica por indução enzimática que leva ao metabolismo mais acelerado do fármaco. Nas interações farmacodinâmicas, o que ocorre é o efeito agonista ou antagonista dos efeitos farmacológicos da terapêutica instituída (23). Para além da interação planta-citotóxico, ainda existe a problemática da qualidade do próprio produto à base de plantas, visto que, a adulteração, através da substituição e/ou adição de outras plantas, bem como a contaminação, propositada ou acidental, com outras plantas (contaminação cruzada), com metais pesados, pesticidas e herbicidas e micotoxinas, são ocorrências muito frequentes. Apesar destas considerações, os doentes oncológicos continuam a recorrer a várias alternativas ao tratamento convencional, quer seja pela esperança de cura, quer pela melhoria do estado físico, psicológico e/ou emocional (5).

Face aos pontos negativos supramencionados, o Comité dos Medicamentos à base de plantas (HMPC) garante a segurança de substâncias e preparações à base de plantas, uma vez que tem como função compilar e avaliar os dados científicos das mesmas, garantindo uma harmonização do mercado europeu.

Segue-se uma análise da sintomatologia derivada da quimioterapia e da eficácia e segurança de alguns produtos fitoterápicos por doentes oncológicos para o alívio dessa sintomatologia.

### **3.1 Náuseas e Vômitos**

As náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são dos efeitos colaterais mais reconhecidos e associados à quimioterapia citotóxica. Estes sintomas, para além de comprometerem a qualidade de vida do doente oncológico, por levar a disfunções fisiológicas e perda de capacidades físicas, também comprometem a adesão à terapêutica.

O conceito de náusea difere do vômito, uma vez que a náusea se refere ao desconforto abdominal subjetivo associado à vontade de vomitar, comumente descrita como o “enjoo”, enquanto o vômito é um evento físico altamente específico que resulta na expulsão forçada do conteúdo gástrico (24).

Existem duas áreas distintas do Sistema Nervoso Central envolvidas no mecanismo destes sintomas: a zona de gatilho quimiorrecetora e o centro do vômito. Os antineoplásicos

induzem emese por aumentarem a libertação de serotonina no tubo gastrointestinal, ativando os recetores 5-HT<sub>3</sub> e estimulando a zona do gatilho, o que conseqüentemente envia mensagens ao centro de vômito. No entanto, existem vários fatores que condicionam o risco de emese, afetando mais o sexo feminino, idades inferiores a 50 e pacientes com baixo consumo de álcool. Além disso, os regimes de quimioterapia variam na sua emetogenicidade, isto é, variam na capacidade de levar a NVIQ, dependendo dos agentes utilizados, a dose e a via de administração. Sendo que a NVIQ já é dada como adquirida, a terapêutica farmacológica contra a mesma já é profilática. Aqui incluem-se os antagonistas dos recetores 5-HT<sub>3</sub>, dos recetores da neuroquinina-I e da dopamina, corticosteroides e benzodiazepinas (25). Embora eficazes na NVIQ aguda, não conseguem controlar adequadamente a NVIQ antecipatória e a tardia, isto é, aquelas que surgem entre 24h a 5 dias após a quimioterapia ou as que ocorrem após um ciclo de quimioterapia acionadas por elementos externos, respetivamente (26).

Como terapia complementar, surge aqui a oportunidade de utilizar o *Zingiber officinale* Roscoe, *rhizoma*, isto é, o rizoma do gengibre. Este é considerado pelo HMPC como um medicamento à base de plantas de uso tradicional e de uso bem estabelecido. No que toca ao uso tradicional, o rizoma de gengibre tem duas indicações: o alívio sintomático de náusea provocada pelo movimento e o tratamento sintomático espasmódico de queixas gastrointestinais. Relativamente ao uso bem estabelecido, esta planta medicinal, pertencente ao grupo farmacoterapêutico de outros antieméticos, está indicada para a prevenção de náuseas e vômitos (27). Os extratos do gengibre atuam seguindo um mecanismo, que não está devidamente estabelecido, em que o gingerol, principal ativo do gengibre, atua como antagonista de certos recetores muscarínicos (M<sub>3</sub>) e 5-HT<sub>3</sub> (*5-hydroxytryptamine 3 receptor*), bloqueando o reflexo do vômito por inibição destes na via aferente vagal e acelerando o tempo de esvaziamento gástrico. Assim sendo, embora esteja indicado para náuseas e vômitos de movimento, o mecanismo de atuação assemelha-se ao do ondansetron, fármaco eficaz na profilaxia da emese aguda (28).

No que toca à capacidade anti-emética em NVIQ existem vários estudos que abordam a atividade do gengibre e dos gingeróis, no entanto são poucos os que abordam o caso específico da oncologia. Num estudo com um total de 576 pacientes, Ryan *et al.* (29) concluiu que a suplementação diária de 0,5g-1g de gengibre ajuda significativamente na redução da severidade da NVIQ em doentes oncológicos adultos. Através de um estudo com 100 mulheres, Panahi *et al.* (30) indica que a adição de 1,5 g de gengibre à terapêutica anti-emética estabelecida em pacientes com cancro da mama avançado submetidos a quimioterapia, está associada à diminuição da prevalência da NVIQ. Li *et al.* (31) conduziu um estudo com 178 doentes cujos resultados espelharam que o uso do gengibre como terapêutica antiemética não



produz melhoria na incidência e gravidade da NVIQ em pacientes com cancro do pulmão sujeito a terapêuticas baseadas em cisplatina.

Um ensaio *in vitro* feito com extrato aquoso de gengibre mostra que este inibe, de forma variável, as isoformas da enzima CYP 450 (2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) (32), pelo que este fitoterápico irá interagir com antineoplásicos metabolizados por estas coenzimas, como por exemplo, o etopósido, o paclitaxel, a vimblastina e a vinorelbina, todos eles metabolizados pela isoforma 3A4 da CYP 450 (33). Outro estudo *in vitro* mostrou que o 6-gingerol tem efeitos inibitórios na glicoproteína-p em células de carcinoma epidérmico humano multirresistente à sobreexpressão da glicoproteína-p, pelo que pode interagir com fármacos que sejam substratos da glicoproteína-p (34), por exemplo o docetaxel, o etopósido e o topotecano (33). Consoante os estudos existentes e apresentados, podemos concluir que o rizoma de gengibre se apresenta como um risco em doentes oncológicos devido à possível dupla inibição CYP 450-glicoproteína-p.

Sendo assim, embora o rizoma do gengibre tenha indicação aprovada para náuseas e vômitos de movimento e possam existir alguns estudos clínicos que comprovem a eficácia do mesmo na NVIQ, não existe evidência clínica suficiente que comprove este fator (28), nem segurança para o doente oncológico, como descrito acima.

### **3.2 Obstipação e Diarreia**

Obstipação e diarreia são complicações frequentes da quimioterapia. A diarreia é definida como a frequência excessiva de evacuações com fezes sem formato ou líquidas, sendo um efeito adverso frequentemente descrito nas quimioterapias pelo tratamento em si, ansiedade ou modificação do regime alimentar. A etiologia desta pode dever-se a três mecanismos comuns: aumento da carga osmótica, aumento da secreção/diminuição da absorção e diminuição do tempo de contacto/área de superfície.

O trato gastrointestinal, ao ser constituído por células de rápida divisão, é vulnerável à terapêutica citotóxica pela sua inespecificidade e, embora a fisiopatologia não seja completamente entendida, alterações funcionais e estruturais estão presentes, como por exemplo a mucosite (inflamação da mucosa acompanhada pela atrofia e descamação celular), aumento da motilidade e alterações da microflora intestinal, sendo que o aumento da secreção/diminuição da absorção é o principal mecanismo (12,35,36).

A diarreia não constitui uma doença, é apenas um sintoma, pelo que o tratamento é apenas sintomático. Normalmente, a diarreia é auto-limitada, passando ao final de 48h, mas deverá ser acompanhada de reposição hidroelectrolítica para corrigir a desidratação que provoca. Para esta sintomatologia, embora existam medicamentos à base de plantas indicados

pelo HMPC contra a diarreia, não existem estudos clínicos na situação específica da oncologia.

A obstipação é reconhecida clinicamente como a redução da frequência de movimentos intestinais e o aumento da consistência das fezes. Não é fácil distinguir a obstipação induzida pela quimioterapia da obstipação secundária derivada de terapêuticas instituídas para controlar outros sintomas que surgem dos fármacos citotóxicos. Estudos revelam que alguns fármacos citotóxicos levam à perda neuronal mesentérica, trânsito intestinal diminuído e à inibição das contrações intestinais (37).

Este efeito adverso também pode vir do uso dos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> como profilaxia para as náuseas e vômitos ou do uso de opiáceos para a dor, que ao se ligarem aos recetores  $\mu$  do intestino causam retardamento do esvaziamento gástrico, redução do peristaltismo e da secreção intestinal. Assim sendo, o doente oncológico com obstipação necessita de avaliação médica para definir os fatores que estão por detrás deste efeito (18).

Como medidas não farmacológicas, o doente oncológico poderá aumentar a ingestão de água, mastigar bem os alimentos, praticar exercício físico, dentro das possibilidades, e consumir fibras que sejam adequadas ao plano nutricional (38).

Caso a situação se prolongue por vários dias existem várias plantas com efeito laxante com várias categorias: laxantes de contacto, laxantes formadores de massa, laxantes lubrificantes ou laxantes osmóticos. No entanto, todos apresentam um problema comum: ao interferirem com o trânsito intestinal irão alterar a absorção da terapêutica instituída, o que se apresenta como um obstáculo. Sendo assim, os laxantes formadores de massa apresentam uma vantagem em relação aos de contacto, porque não irritam os enterócitos já debilitados pela terapêutica instituída.

Sementes de psílio (*Plantago afra* L. e *Plantago indica* L.) são laxantes mucilaginosos, bastante procurados pelos utentes, com uso bem estabelecido para a indicação do tratamento de obstipação, isto é, são consideradas medicamento à base de plantas elo HMPC (39). Este tipo de laxantes, por serem ricos em substâncias hidrófilas de tipo mucilaginoso, incrementam o volume fecal por aprisionamento de água, hidratando as fezes e produzindo um efeito lubrificante sobre a mucosa intestinal, para além de estimularem a atividade motora por distensão do colón, mimetizando os mecanismos fisiológicos para promover a evacuação. Os agentes formadores de massa normalmente são recomendados como terapia inicial para doentes oncológicos que não consomem fibra de forma adequada, com sintomas de obstipação leve a moderados, mas com função gastrointestinal normal (40). As sementes de psílio estão mais indicadas doentes que mantenham uma boa hidratação (41) e que não recebam concomitantemente fármacos como os opióides ou os alcalóides da vinca, uma vez que estes diminuem a motilidade intestinal, o que com a formação da massa poderá levar à obstrução.

No entanto, são muito úteis para doentes colostomizados (42).

A preparação sólida oral de sementes de psílio em pó irá ter uma ação num período de 12h-72h e, segundo Jorge Avila (42)(43), deverá seguir a seguinte posologia: 1 colher dissolvida em 250ml de líquido, até 4 vezes por dia. Esta planta medicinal deverá ser tomada 30 min a 1h antes da toma de outros fármacos via oral, de modo a evitar alterações na absorção (44). Se a obstipação se prolongar por vários dias, e se for acompanhada por dores abdominais, abdómen dilatado e vômitos, o doente oncológico deverá consultar o médico assistente, uma vez que poderá tratar-se de um problema mais grave (38).

### **3.3 Anemia e Fadiga**

A medula óssea é responsável pela hematopoiese, isto é, pela formação das células sanguíneas (eritrócitos, glóbulos brancos e plaquetas).

No entanto, quase todos os citotóxicos exercem a sua função nas células da medula óssea, reduzindo o número das mesmas, o que resulta em mielossupressão. A medula óssea, ao estar suprimida, é incapaz de repor as células sanguíneas, o que leva à diminuição do número de eritrócitos, glóbulos brancos e plaquetas, o que provoca anemia, neutropenia e trombocitopenia, respetivamente. Este fator obriga o constante controlo dos índices hematológicos (23,38).

A anemia induzida por quimioterapia pode surgir a partir de vários mecanismos: em terapêuticas à base de platina, em que existe uma supressão direta das células hematopoiéticas das células da medula óssea, bem como efeitos nefróticos nas células produtoras de eritropoietina dentro do rim; em terapias com cisplatina, ao existir dano renal tubular, há um défice de eritropoietina; terapias que incluem agentes antimitóticos também podem ser mielossupressores, uma vez que afetam as células de rápida divisão celular, afetando assim a eritropoiese. Todos estes mecanismos levam à anemia provocada por quimioterapia, causando sintomatologia como fadiga, vertigens, perda de apetite e falta de concentração (36,45,46).

O tratamento convencional para combater a anemia, nestas situações, inclui a transfusão de concentrado de eritrócitos e o uso de agentes hematopoiéticos como as eritropoietinas.

Para combater a falta de energia, fadiga, que advém da anemia, muitos doentes refugiam-se na fitoterapia, recorrendo a preparações de rizoma de Ginseng. Usualmente como infusão de raiz ou em preparações líquidas ou sólidas para ingestão oral.

O *Panax ginseng* é uma planta medicinal com uso tradicional para sintomas de astenia como fadiga e fraqueza (47). O ginseng é constituído por compostos distintos, sendo que o tipo de composto com atividade biológica mais pronunciada são saponinas triterpénicas

denominadas de ginsenoides. Estes, juntamente com polissacarídeos e poliacetilenos e outros compostos, são responsáveis por uma melhor utilização intracelular de oxigénio, mas também influenciam o metabolismo hormonal e de neurotransmissores. Face a estes fatores, o INFARMED aprovou um medicamento fitoterápico com o extrato padronizado de *Panax ginseng*, a Ginsana, com a indicação de aumentar as capacidades físicas e intelectuais (48). Os tratamentos feitos com esta planta não poderão ultrapassar os 3 meses e deverão ser seguidos por um longo período de descanso, uma vez que o uso prolongado apresenta mais malefícios que benefícios, como por exemplo, o síndrome de abuso do ginseng, que tem sintomatologia semelhante ao abuso de corticosteroides (49).

Uma vez que a população alvo em causa apresenta algumas particularidades, de modo a verificar a eficácia do ginseng contra a fadiga e astenia derivadas do cancro, tem que se conduzir estudos específicos.

Numa revisão sistemática (50), analisaram-se quatro estudos sobre o impacto do *Panax ginseng* e do *Panax quinquefolium* na fadiga relacionada com o cancro. Com períodos de intervenção de 2 a 8 semanas e doses de 800 a 2000mg, 3 dos 4 estudos reportam resultados significativos na melhoria da fadiga ao recorrer às espécies de ginseng referidas anteriormente. No entanto, embora os estudos sejam promissores na eficácia, o tamanho e composição da amostra não são abrangentes.

Numa outra revisão sistemática sobre o tratamento de fadiga induzida pelo cancro com ginseng americano (*Panax quinquefolium*) (51) concluiu-se que o uso de 2000mg de ginseng em cápsula duas vezes ao dia, pode prevenir o aumento da mesma, numa terapêutica com a duração de 8 semanas. Nesta, no entanto, reiteram que não existem robustez suficiente que demonstre a eficácia do *Panax quinquefolium* no caso particular da fadiga induzida pelo cancro, uma vez que não conseguem associar o tipo de ginseng à eficácia dos resultados. Outras revisões sistemáticas sobre as intervenções das medicinas alternativas e complementares na fadiga relacionada com o cancro (52), obtêm as resultados semelhantes: resultados promissores, mas que necessitam de mais pesquisa científica.

Num estudo com 290 pacientes oncológicos sobre a eficácia do *Panax quinquefolius* no alívio da fadiga relacionada com o cancro (53) verificaram-se melhorias na fadiga de pacientes oncológicos. Os doentes utilizaram suplementação com cápsulas, 2 vezes ao dia, de 2000mg/dia, num período de oito semanas, não apresentando interações com a quimioterapia que incluam fármacos como o tamoxifeno, doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, 5-fluoracil e metotrexato.

A literatura (54) tem mostrado que o ginseng apresenta um perfil inibitório das enzimas metabólicas CYP3A4 e CYP2C9 que está diretamente correlacionado com o teor de

ginsenoides. Assim, quimioterápicos como a o docetaxel e a capecitabina ao serem metabolizados, respetivamente por estas enzimas, irão ter a sua ação alterada na medida em que irá haver falha terapêutica (33) (49). Embora existam estudos científicos muito favoráveis para o uso de ginseng contra a fadiga induzida pelo cancro, a maioria recai sobre o mesmo resultado: a robustez da evidência clínica é baixa, para além de que este fitoterápico interage metabolicamente com a quimioterapia dos doentes oncológicos.

### 3.4 Depressão e Ansiedade

Com o impacto de um diagnóstico com risco de vida é natural o paciente experienciar intenso stress emocional. Para além do choque inicial, ter uma doença neoplásica, está para além do desgaste físico, sendo que o psicológico dos doentes oncológicos também fica bastante afetado, seja pela agressividade do tratamento, restrições físicas e intelectuais, limitações diárias, estigma social, etc. Sentimentos de choque, tristeza, raiva e medo são reações normais que acompanham o diagnóstico e, normalmente, desaparecem após 2 semanas a partir do primeiro contacto com a doença, demonstrando a resiliência dos doentes oncológicos. Estas emoções podem reaparecer durante a progressão da doença, no entanto, caso a situação emocional não demonstre progresso após as 2 semanas referidas, podemos estar perante um diagnóstico de depressão, muitas vezes motivada pela ansiedade. Estes estados emocionais têm efeitos negativos na qualidade de vida do paciente, adesão ao tratamento, relacionamento com cuidadores e restante vida social e pode ter efeitos na própria saúde (56).

Segundo estudos, dentro da população de doentes oncológicos, 15% sofre de depressão major, 20% depressão *minor* e 10% de ansiedade, sendo que 2/3 dos pacientes que têm depressão, também têm sintomas de ansiedade. Estes números têm como base diversos fatores: prognósticos, os níveis de dor, a perceção da imagem corporal, perdas inerentes ao tratamento, expetativas de ultrapassar a doença, os efeitos na vida social, os efeitos neuropsiquiátricos derivados do cancro.

Como tratamento convencional, na primeira linha para a depressão, encontram-se os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (57). Como tratamento complementar fitoterápico, os doentes procuram na Valeriana o alívio de sintomas de ansiedade.

Segundo o HMPC, a *Valeriana officinalis* L., *radix*, isto é, a raiz de valeriana tem indicação terapêutica para o alívio de tensão nervosa e distúrbios de sono, tanto como uso bem estabelecido, como uso tradicional, sendo que esta planta também foi aprovada em Portugal pelo INFARMED como um medicamento fitoterápico para as mesmas indicações (58,59). Devido ao início gradual de ação, a raiz de valeriana deverá ser tomada durante 2-4 semanas

para obter um tratamento ideal. Os efeitos farmacológicos da valeriana são atribuídos aos constituintes voláteis, aos monoterpenos, valepotriatos e sesquiterpenos. Estudos indicam que alguns destes constituintes atuam diretamente no cérebro, outros inibem a degradação do GABA, ambos resultando em alguma sedação benzodiazepina-like, o que leva a uma considerável quebra do stress diário (60).

No que toca a estudos clínicos que associem a *Valeriana officinalis* L. *radix* com a ansiedade derivada da quimioterapia, a quantidade é parca, surgindo na pesquisa o que se descreve de seguida. Um ensaio clínico em fase III randomizado com 277 participantes (61) foi conduzido com o objetivo primário de avaliar o efeito da valeriana na melhoria da qualidade de sono de doentes oncológicos e objetivo secundário em avaliar a segurança e efeito sobre a ansiedade submetidos. Com base nos resultados obtidos, não se comprova que a valeriana seja útil para a melhoria do sono em doentes oncológicos submetidos a terapêuticas antineoplásicas, no entanto denota-se uma melhoria na inquietação diária e fadiga secundária. Em termos de toxicidade, não houve diferenças significativas entre os efeitos reportados pelo grupo placebo e o submetido ao tratamento com valeriana.

Embora este fitoterápico possa parecer uma agradável e necessária ajuda para o doente oncológico, a valeriana interage de forma inquietante com fármacos citotóxicos, uma vez que inibe a CYP2C9 e induz da CYP2C19, alterando a metabolização de fármacos como o tenipósido e etopósido,(62) no entanto, não apresenta qualquer alteração no que toca às enzimas CYP3A4,(58) cuja tem grande participação na metabolização da maioria de quimioterápicos.

#### 4. CONCLUSÃO

---

O doente oncológico enfrenta um diagnóstico adverso que acarreta uma multiplicidade de repercussões, sejam elas psicológica ou físicas. Os impactos desta doença crónica podem advir da própria doença neoplásica, mas também dos tratamentos agressivos, sendo que destes últimos, como da quimioterapia, provêm uma panóplia de efeitos secundários e reações toxicológicas, em que outros fármacos são necessários para intervir nesta situação.

Com esta sobrecarga, o doente explora outros campos, tendo em vista, a melhoria do seu estado saúde, mas também da sua qualidade de vida. É aqui, como terapia complementar, que se insere muitas vezes a fitoterapia.

Inúmeras plantas medicinais são aprovadas para as mais variadas indicações, tal como, o *Zingiber officinale* para o alívio sintomático de náuseas, o *Plantago afra* e *Plantago indica* para a obstipação, o *Panax ginseng* e *Panax quinquefolium* para a astenia como fadiga e fraqueza e a *Valeriana officinalis* para o alívio da tensão nervosa e distúrbios de sono. Embora aprovados pela EMA e HMPC para estas indicações, o doente oncológico faz parte de uma população especial para a qual existem escassos estudos de efeitos e interações, tornando insegura a recomendação da fitoterapia. Além disso, devido à carga terapêutica, a probabilidade de existirem interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, principalmente na inibição de enzimas metabólicas, é extremamente elevada, o que poderá levar não só a mais efeitos adversos, como também à falência da terapêutica citotóxica. Com isto, o uso de plantas como medicina complementar ainda tem um grande caminho a percorrer no que toca à quantidade e qualidade de ensaios e estudos clínicos para poder ser considerada uma terapia segura em pessoas não saudáveis.

Os profissionais de saúde serão sempre a primeira assistência do doente oncológico, pelo que cabe ao mesmo aconselhar de melhor forma, não só sobre o seu tratamento oncológico, mas também nas terapias complementares, de modo a melhorar efetivamente a qualidade de vida, sem pôr em causa o seu progresso de tratamento.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY - **Cancer Today - Population Fact Sheets**. World Health Organization, 2021. [Acedido a 12 de julho de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/994-who-europe-euro-fact-sheets.pdf>
2. CABRAL, C.; PITA, J.R. - **Alcalóides – Relevância na Farmácia e no Medicamento**. Coimbra: Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, 2015. [Acedido a 13 de julho de 2022]. Disponível em: [https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio\\_historico\\_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo\\_3exp.pdf](https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_3exp.pdf)
3. ROCHA, A.B.; LOPES R.M.; SCHWARTSMANN G. - **Natural products in anticancer therapy**. *Current Opinion in Pharmacology*. ISSN 14714892. 1:4 (2001) 364–9. doi: 10.1016/S1471-4892(01)00063-7.
4. COSTA, C.; MAGALHÃES H.; FÉLIX R.; COSTA A.; CORDEIRO S. - **O Cancro e a Qualidade de Vida - A quimioterapia e outros fármacos no combate ao cancro**. Vol. I. 2005. ISBN 972-9119-94-5.
5. MENDES E.; TERESA H.M.; PIMENTEL F. - **O uso de terapêuticas à base de palnatas por deontes oncológicos**. *Acta Médica Portuguesa*. 2010;901–8.
6. MARTINO E.; CASAMASSIMA G.; CASTIGLIONE S.; CELLUPICA E.; PANTALONE S.; PAPAGNI F.; *et al.* - **Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead**. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 28(17): 2816–26
7. Cell Cycle. [Acedido a 3 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Cell-Cycle>
8. BUZUN K, BIELAWSKA A, BIELAWSKI K, GORNOWICZ A. - **DNA topoisomerases as molecular targets for anticancer drugs**. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020. 35(1):1781–99. [Acedido a 6 de julho de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32975138/>
9. BRANDÃO H.N.; DAVID J.P.; COUTO R.D.; NASCIMENTO J.A.; DAVID J.M. - **Química e Farmacologia De Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados De Plantas**. *Quim Nov*. 2010;33(6):1359–69.
10. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento-Solblastin 1mg/ml**. 2016.
11. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento-Vincristina**. 2022.
12. ZHU L.;CHEN L. - **Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy**. *Cell Mol Biol Lett*. 2019 [Acedido a 6 de julho de 2022]. Disponível em:



<https://doi.org/10.1186/s11658-019-0164-y>

13. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento-Paclitaxel.** 2020.
14. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento-Abraxane.** 2013.
15. SHAH Z, FAROOQ GOHAR U, JAMSHED I, MUSHTAQ A, MUKHTAR H, ZIA-UI-HAQ M, *et al.* - **Podophyllotoxin: History, Recent Advances and Future Prospects.** *Biomolecules.* 2021;11:603.
16. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento-Etopósido.** 2019.
17. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento-Tenipósido.** 2007.
18. NOBILI S, LIPPI D, WITORT E, DONNINI M, BAUSI L, MINI E, *et al.* - **Natural compounds for cancer treatment and prevention.** *Pharmacol Res.* 2009. 59(6):365–78. [Acedido a 6 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661809000516?via%3Dihub>
19. INFARMED. **Resumo das Características do Medicamento-Irinotecano.** 2022.
20. NCCIH - **Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?** . [Acedido a 13 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
21. CLAIRET AL, BOITEUX-JURAIN M, CURTIT E, JEANNIN M, GÉRARD B, NERICH V, *et al.* - **Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review.** *Med Oncol.* 2019;36(5):1–18.
22. LAURENT V, SAILLARD J, THIERRY M, LEPELLETIER A, FRONTEAU C, HUON JF. - **Anticancer agents and phytotherapy: Interactions that are often unrecognized.** *J Oncol Pharm Pract.* 2021;322–8.
23. FASINU PS, BOUIC PJ, ROSENKRANZ B. **An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions.** *Front Pharmacol.* 2012;3 APR(April):1–19.
24. QUINGLEY EM, HASLER WL. AGA - **Technical Review on Nausea and Vomiting.** *Am Gastroenterol Assoc.* 2001. 120(1):263–86. [Acedido a 8 de julho de 2022]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208736/>
25. AEOP - **Profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) - Recomendações do grupo de trabalho da AEOP.** *Assoc Enferm Oncológica Port.* 2014. Disponível em: <https://www.aeop.pt/ficheiros/5d0136b71aac63026b59bc0991cdecc5.pdf>
26. AWOYAMA BM, CARNEVALI C, CHAMUSCA G, GONÇALVES DC, FIORETI AP, LIMA P, *et al.* - **Efeito antiemético do gengibre (zingiber officinale roscoe) em pacientes em quimioterapia antiemetic effect of ginger (zingiber officinale roscoe)**

in chemotherapy patients Resumo. Rev Ciên Saúde. 2019;37(3):37–44.

27. HMPC - **Community herbal monograph on Zingiber officinale** Community herbal monograph on Zingiber officinale Roscoe ,. Eur Med Agency. 2012;44(March):4–9.
28. HMPC - **Assessment report on Zingiber officinale Roscoe , rhizoma.** EMA/HMPC/577856/2010. Eur Med Agency. 2012;44(March):43.
29. L. RYAN J, E. HECKLER C, A. ROSCOE J, R. DAKHIL S, KIRSHNER J, J. FLYNN P, et al. - **Ginger (Zingiber officinale) reduces acute chemotherapy- induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients.** Support Care Cancer. 2012;
30. PANAHI Y, SAADAT A, SAHEBKAR A, HASHEMIAN F, TAGHIKHANI M, ABOLHASANI E. - **Effect of Ginger on Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.** Vol. 11, Integrative Cancer Therapies. 2012. p. 204–11.
31. LI X, QIN Y, LIU W, ZHOU X, LI Y, WANG L. **Efficacy of Ginger in Ameliorating Acute and Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Among Patients with Lung Cancer Receiving Cisplatin-Based Regimens: A Randomized Controlled Trial.** Integr Cancer Ther. 2018;17(3):747–54.
32. FOSTER BC, VANDENHOEK S, HANA J, KRANTIS A, AKHTAR MH, BRYAN M, et al. - **In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products.** Phytomedicine. 2003;10(4):334–42.
33. SILVA A. - **Interações medicamentosas com antineoplásicos : impacto clínico na segurança do doente.** Universidade de Coimbra; 2016.
34. NABEKURA T, KAMIYAMA S, KITAGAWA S. - **Effects of dietary chemopreventive phytochemicals on P-glycoprotein function.** Biochem Biophys Res Commun. 2005;327(3):866–70.
35. ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, LENNAN E, LEONARD P, WATERS C, et al. - **Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy.** Lancet Oncol. 2014. 15(10):e447–60. [Acedido a 9 de julho de 2022]. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1470204514700063/fulltext>
36. GIBSON RJ, KEEFE DMK. - **Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies.** Support Care Cancer 2006 149. 2006. 14(9):890–900. [Acedido a 8 de julho de 2022]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-006-0040-y>
37. GEWIRTZ DA, AKBARALI H, QIAN L, NURGALI K, MCQUADE RM, STOJANOVSKA V, et al. - **Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments.** 2016. Disponível em:

www.frontiersin.org

38. IPO-PORTO - **Quimioterapia - Guia de Orientação**. 2015. p. 24–8. Disponível em: <https://www.ipoport.pt/dev/wp-content/uploads/2017/08/DSN20150006-IPO-Guia-Quimioterapia-E.01.pdf>
39. HMPC - **Community herbal monograph on *Plantago afra L . et Plantago indica L .*, semen**. Eur Med Agency. 2013. Disponível em: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/plantaginis\\_ovatae\\_semen/34086105enfin.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/plantaginis_ovatae_semen/34086105enfin.pdf)
40. WICKHAM RJ. - **Managing Constipation in Adults with Cancer**. J Adv Pract Oncol. 2017;8(2):149–61.
41. HERNDON CM, JACKSON KC, HALLIN PA. - **Management of opioid-induced gi effects in patients receiving palliative care**. Pharmacotherapy. 2022;22(2):240–50.
42. AVILA JG. - **Pharmacologic treatment of constipation in cancer patients**. Cancer Control. 2004;11(3 SUPPL.):10–8.
43. MELO MM. - **Intervenções Não Farmacológicas de Enfermagem para Controle dos Sintomas Gastrointestinais Decorrentes da Quimioterapia Antineoplástica**. Universidade Federal do Ceará; 2018.
44. HMPC - **Assessment report on *Plantago afra L. et Plantago indica L.*, semen**. Eur Med Agency. 2013;44(May):1–20. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>
45. BRYER E, HENRY D. - **Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice**. Int J Clin Transfus Med. 2018;Volume 6:21–31.
46. RODGERS GM, BECKER PS, BLINDER M, CELLA D, CHANAN-KHAN A, CLEELAND C, *et al.* - **Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia: Clinical Practice Guidelines in Oncology**. J Natl Compr Cancer Netw. 2012;10(5):628–53.
47. HMPC - **Community herbal monograph on *Panax ginseng C.A.Meyer, radix***. Eur Heart J. 2014;44(March 2014):1–8.
48. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento- Ginsana**. 2011.
49. CHMP - **Assessment report on *Panax ginseng C. A. Meyer, radix***. Eur Med Agency. 2014;44(March):5.
50. ARRING NM, MILLSTINE D, MARKS LA, NAIL LM. - **Ginseng as a treatment for fatigue: A systematic review**. Vol. 24, Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2018. p. 624–33.
51. NAJAFI TF, BAHRI N, TOHIDINIK HR, FEYZ S, BLOKI F, SAVARKAR S, *et al.* - **Treatment of cancer-related fatigue with ginseng: A systematic review and meta-analysis**. J Herb Med. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100440>

52. FINNEGAN-JOHN J, MOLASSIOTIS A, RICHARDSON A. - **A Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Interventions for the Management of Cancer-Related Fatigue.** Integr Cancer Ther. 2013;12(4):276–90.
53. SICARD J. - **The role of ginseng in the fight against cancer-related fatigue.** Actual Pharm. 2021;60(602):38–43.
54. BOARD E. - **The Biological Activity of Phytochemicals- Recent Advances in Phytochemistry** 41. Vol. 41. 2011.
55. YEUNG KS, HERNANDEZ M, MAO JJ, HAVILAND I, GUBILI J. - **Herbal medicine for depression and anxiety: A systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance.** Phyther Res. 2018;32(5):865–91.
56. SNYDERMAN D, WYNN D. - **Depression In Cancer Patients.** Prim Care - Clin Off Pract. 2009;36(4):703–19.
57. PITMAN A, SULEMAN S, HYDE N, HODGKISS A. - **Depression and anxiety in patients with cancer.** BMJ. 2018;361(April):1–6.
58. CHMP - **Assessment report on Valeriana officinalis L., radix and Valeriana officinalis L., aetheroleum.** Eur Med Agency. 2016. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2016/04/WC500205373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/04/WC500205373.pdf)
59. CHMP - **European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., flos.** Eur Med Agency. 2016. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf)
60. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento-Valdispert.** 2013.
61. BARTON DL, ATHERTON PJ, BAUER BA, MOORE DF, MATTAR BI, LAVASSEUR BI, *et al.* - **The Use of Valeriana officinalis (Valerian) in Improving Sleep in Patients Who Are Undergoing Treatment for Cancer: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study (NCCTG Trial, N01C5).** J Support Oncol. 2011;9(1):24–31.
62. ARSLAN D, TURAL D, AKAR E. - **Herbal administration and interaction of cancer treatment.** J Palliat Med. 2013;16(11):1466–76.