

U.PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Farmácia Cristo Rei

Bruno Filipe Martins Ferreira

M

2019-2020

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante



Farmácia Cristo Rei

11 de maio a 12 de agosto de 2020

Bruno Filipe Martins Ferreira

Orientadora: Dra. Ana Maria Maciel Araújo Ferreira de Miranda Cruz

Tutora FFUP: Susana Isabel Pereira Casal Vicente

outubro 2020

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro que o presente relatório é da minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras de atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2 de outubro de 2020.

Bruno Filipe Martins Ferreira

AGRADECIMENTOS

Embora o relatório seja, pela sua finalidade académica, um trabalho individual, há contributos de natureza diversa que não podem e nem devem deixar de ser realçados. Gostaria, por este facto, de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade, em especial:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, devo cada um dos desafios, ensinamentos e oportunidades de crescimento ao longo destes anos. Agradeço também a todos os docentes e não docentes que se cruzaram comigo em todas as etapas do meu percurso, em especial à Professora Doutora Paula Andrade, coordenadora do grupo de investigação na área da Farmacognosia, pela oportunidade de poder integrar o seu laboratório de investigação, fazendo-me crescer, aprender e perceber o que realmente significa ser investigador.

À Dra. Ana Maria Cruz, Diretora Técnica da Farmácia Cristo Rei e orientadora deste estágio profissionalizante, pelo seu empenho, compreensão e dedicação demonstrados. Por todo o apoio que me deu ao longo da realização do estágio, assim como pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a sua orientação. A sua exigência e espírito crítico foram para mim um forte estímulo e contributo no desenvolvimento de conhecimentos ao longo deste período.

À Comissão de Estágios, em especial à minha tutora Professora Doutora Susana Casal, por todo o apoio, disponibilidade de esclarecer qualquer dúvida e paciência demonstrados ao longo da realização deste relatório.

À colaboração de todos os elementos da equipa da Farmácia Cristo Rei, em particular à Dra. Ana Rita Silva, Dra. Vânia Ribeiro e Luísa Sousa, por toda a disponibilidade apresentada para qualquer dúvida que surgisse e por todo o rigor e conhecimentos transmitidos.

À Joana Cerca, colega estagiária, por toda a ajuda, preocupação, empenho e amizade demonstrados.

Também não poderia deixar de agradecer à minha família e amigos pela força e carinho que sempre me prestaram ao longo de toda a minha vida académica, que sem dúvida foram uma peça essencial para o meu sucesso.

A todos os que comigo viveram estes 5 anos,
O meu mais sincero obrigado!

RESUMO

O estágio curricular profissionalizante é a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, funcionando como uma ponte entre o percurso académico e o profissional, permitindo aos estudantes o contacto com o mundo farmacêutico e a possibilidade de integrar uma equipa de profissionais de saúde, onde serão postos à prova todos os conhecimentos adquiridos ao longo de 5 anos.

O presente relatório descreve, de forma sucinta, a minha aprendizagem com as atividades desenvolvidas durante o meu estágio de 3 meses em farmácia comunitária, nomeadamente na Farmácia Cristo Rei, no Porto.

Este retrata, numa primeira parte, a realidade da Farmácia Cristo Rei, o seu funcionamento interno, o circuito do medicamento numa farmácia comunitária, bem como as regras e procedimentos inerentes à profissão farmacêutica, assentes nas boas praticas de farmácia comunitária. São descritos os procedimentos de *backoffice*, como a gestão de *stocks*, aquisição e receção de encomendas e os procedimentos para dispensa de medicamentos e de produtos de saúde, assim como os serviços farmacêuticos prestados. Apresenta também uma perspetiva pessoal, com referência a experiências/situações com que me deparei durante o estágio.

Relativamente à segunda parte do relatório estão descritos os dois projetos que tive oportunidade de desenvolver na Farmácia Cristo Rei, nomeadamente o projeto I alusivo aos panfletos e poster acerca do tema “Perturbações do Espetro do Autismo (PEA)”, direcionados aos utentes da farmácia e o projeto II referente à formação interna dirigida para a equipa da farmácia, que aborda o tema “Stress Oxidativo e a Disfunção Mitocondrial nas Doenças Neurodegenerativas”. A escolha destes projetos partiu, essencialmente, da pertinência dos assuntos para o contexto farmacêutico e social atuais.

Em suma, o relatório que agora apresento, vem expor todo o trabalho a que me propus, apresentando detalhadamente todos os aspetos que considerei pertinentes de serem partilhados, que contribuirão para acrescentar conhecimento, não só a mim como também aos utentes e à equipa da farmácia.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ANEXOS	VII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	VIII
Parte I – Atividades desenvolvidas durante o estágio	1
1. Introdução.....	1
2. Organização física e funcional da farmácia	1
2.1. Localização geográfica e horário de funcionamento.....	1
2.2. Recursos humanos	2
2.3. Organização do espaço da FCR	2
2.3.1. Espaço físico exterior	2
2.3.2. Espaço físico interior	3
2.4. Sistema Informático.....	6
3. Gestão de <i>stock</i> , Encomendas e Aprovisionamento	6
3.1. Gestão de <i>stock</i>	6
3.2. Gestão de Encomendas.....	7
3.2.1. Fornecedores e aquisição de produtos	7
3.2.2. Realização da encomenda aos distribuidores grossistas	7
3.2.3. Realização da encomenda diretamente aos laboratórios	8
3.2.4. Receção e conferência de encomendas	8
3.3. Armazenamento de encomendas	9
3.4. Controlo de prazos de validade.....	9
3.5. Gestão de devoluções.....	10
4. Dispensa clínica de medicamentos e produtos de saúde.....	10
4.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM).....	11
4.1.1. Prescrição médica	11
4.1.2. Validação da prescrição médica	12
4.1.3. Regimes de comparticipação de medicamentos e subsistemas de saúde	12
4.1.4. Conferência de receituário e Faturação	12
4.1.5. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes.....	13
4.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	13
4.2.1. Automedicação e aconselhamento farmacêutico	13
4.3. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	14
4.3.1. Medicamentos de uso veterinário	14
4.3.2. Produtos cosméticos, de higiene (corporal / oral / capilar) e de puericultura	14
4.3.3. Suplementos alimentares/diatéticos	15
4.3.4. Dispositivos médicos.....	15
4.3.5. Medicamentos homeopáticos.....	15
4.3.6. Produtos fitoterápicos.....	15

5. Cuidados de saúde prestados.....	16
6. Outros serviços prestados.....	16
6.1. VALORMED	16
6.2. Recolha de radiografias	16
Parte II – Projetos desenvolvidos durante o estágio.....	17
7. Projeto 1 - Perturbações do Espectro do Autismo (PEA)	17
7.1. Enquadramento prático	17
7.2. Enquadramento teórico	17
7.2.1. Epidemiologia	18
7.2.2. Rastreio	18
7.2.3. Diagnóstico.....	18
7.2.4. Sinais e Sintomas.....	20
7.2.5. Causas	21
7.2.6. Fisiopatologia	21
7.2.7. Comorbilidades	23
7.2.8. Fatores de risco.....	23
7.2.9. Tratamento	24
7.2.10. Intervenções farmacológicas.....	26
7.2.11. Perspetivas futuras.....	27
7.2.12. O papel do farmacêutico?	27
7.3. Objetivos.....	28
7.4. Métodos.....	29
7.5. Resultados e Conclusão	29
8. Projeto 2 – Formação Interna.....	30
8.1. Enquadramento prático	30
8.2. Enquadramento teórico	30
8.2.1. Stress oxidativo e a disfunção mitocondrial	30
8.2.2. Stress oxidativo e as doenças neurodegenerativas	33
8.2.3. Doença de Alzheimer (AD) e sua fisiopatologia.....	33
8.2.4. Doença de Parkinson (PD) e sua fisiopatologia.....	34
8.2.5. Fitoquímicos no combate às doenças neurodegenerativas.....	34
8.2.6. Corema album (L.) D. Don na prevenção de doenças neurodegenerativas	35
8.2.7. Abordagens terapêuticas promissoras.....	36
8.3. Objetivos.....	37
8.4. Métodos.....	38
8.5. Resultados e Conclusão	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	46

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1- Questionário M-CHAT-R para Despiste Precoce de Autismo com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F).....	46
Anexo 2- Panfleto sobre a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)	47
Anexo 3- Poster sobre a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) afixado na montra de exposição da FCR.....	47
Anexo 4- Apresentação PowerPoint sobre o tema “Stress Oxidativo e a Disfunção Mitocondrial nas Doenças Neurodegenerativas” dirigida para a equipa da FCR.	47

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

•NO	Radical óxido nítrico
4-HNE	Hidroxinonenal
AD	Doença de Alzheimer
ADP	Adenosina difosfato
ANF	Associação Nacional de Farmácias
APA	Associação Americana de Psiquiatria
ARS	Administração Regional de Saúde
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Aβ	Proteína β -amilóide
CAT	Catalase
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNP	Código Nacional do Produto
DA	Dopamina
DCI	Denominação Comum Internacional
DCM	Dispensa Clínica de Medicamentos
DIM	Delegado de Informação Médica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DT	Direção Técnica
EGCG	Galhato de epigalhocatequina
ESDM	<i>Early Start Denver Model</i>
FADH₂	Dinucleótido de flavina e adenina forma reduzida
FC	Farmácia Comunitária
FCR	Farmácia Cristo Rei
FEFO	<i>First Expired, First Out</i>
FF	Forma Farmacêutica
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
GSSG	Glutathione oxidada
GST	Glutathione S-transferase

H₂O₂	Peróxido de hidrogénio
HO·	Radical hidroxilo
HPV	Vírus do Papiloma Humano
JASPER	<i>Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation</i>
M-CHAT	<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>
MDA	Malondialdeído
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia
mtDNA	Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NADH	Dinucleótido de β-nicotinamida e adenina
NFT	Emaranhados neurofibrilares
NOS	Óxido nítrico sintase
O₂^{·-}	Radical anião superóxido
OAA	Oxaloacetato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD	Doença de Parkinson
PEA	Perturbações do Espectro do Autismo
PF	Produtos Farmacêuticos
PGD/SOE	Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação
P_i	Fosfato inorgânico
PIC	Preço Inscrito na Cartonagem
PKU	Fenilcetonúria
POC	Perturbação Obsessiva Compulsiva
PUFA	Ácidos gordos polinsaturados
PV	Prazo de Validade
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
QI	Quociente Intelectual

RNS	Espécies reativas de nitrogénio
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAMS	Serviços de Assistência Médico-Sociais
SFARI	<i>Simons Foundation Autism Research Initiative</i>
SI	Sistema Informático
SNC	Sistema Nervoso Central
SNc	Substância negra compacta
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SOD	Superóxido dismutase
SSRI	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TDHA	Transtorno do Défice de Atenção com Hiperatividade

Parte I – Atividades desenvolvidas durante o estágio

1. Introdução

Atualmente, em muitas áreas do território nacional, a Farmácia Comunitária (FC) representa a primeira estrutura de saúde de livre e rápido acesso à população em geral na prestação de cuidados de saúde, através dos serviços oferecidos e pelas intervenções farmacêuticas associadas. Ciente da importância da FC para a sociedade atual, como estudante e profissional de saúde, não poderia concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas sem a realização deste estágio profissionalizante, que me permitiu adquirir experiência e competências práticas necessárias para o futuro, além de consolidar os conhecimentos teóricos obtidos ao longo dos nove semestres de aprendizagem teórica.

O relatório que se segue diz respeito ao estágio curricular realizado na Farmácia Cristo Rei (FCR), no Porto, durante o período de 11 de maio a 12 de agosto de 2020, sob a orientação da Dra. Ana Maria Cruz. As atividades farmacêuticas em que estive inserido no decorrer do estágio estão listadas na tabela 1.

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular.

Atividades desenvolvidas	maio	junho	julho	agosto
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento de encomendas				
Controlo de prazos de validade				
Atendimento ao público				
Preparação dos projetos				
Projeto 1- Perturbação do Espectro do Autismo				
Projeto 2- Formação interna				

2. Organização física e funcional da farmácia

2.1. Localização geográfica e horário de funcionamento

A FCR localiza-se na Praça D. Afonso V, nº 55 G, na freguesia de Lordelo do Ouro e Massarelos, no distrito do Porto. A farmácia encontra-se numa zona com uma grande área residencial em redor e com um conjunto de espaços comerciais e de restauração de grande afluência e boa acessibilidade.

O horário de funcionamento da farmácia é de segunda a sexta-feira, das 8:30h às 21h e sábado das 9h às 21h, permanecendo encerrada aos domingos e feriados. Excecionalmente, tem ainda os dias de serviço permanente estipulados de acordo com a escala emitida pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e a respetiva Administração Regional de Saúde (ARS)

do Norte, em colaboração com as restantes farmácias da área, mantendo-se em funcionamento desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte. Nestes casos, o atendimento é efetuado após a solicitação através de uma campainha e um postigo de atendimento, assegurando a segurança do farmacêutico de serviço, de acordo com o estabelecido na portaria nº 277/2012 de 12 de setembro de 2012 [1]. *Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de fazer diversos turnos de trabalho, tais como: 10h-13h e 14h-18h ou 09h-13h e 14h-17h, com 1 hora de almoço. Estes horários permitiram-me o contacto com diferentes utentes que se dirigiram à farmácia, em função da altura do dia. Para além disso, neste período de estágio, de 3 meses, a FCR não realizou serviços permanentes conforme estipulado pela ANF e ARS Norte devido à situação de pandemia do COVID-19, além de que o seu horário de funcionamento sofreu algumas alterações, no decorrer desse período, no sentido de cumprir o plano de contingência COVID-19. Efetivamente, no início do estágio o horário de funcionamento era das 09h-19h (segunda a sábado), sendo que voltou ao horário normal algumas semanas depois.*

2.2. Recursos humanos

A equipa da FCR é constituída por três de profissionais de saúde (farmacêuticas) e uma administrativa, assegurando, assim, o bom funcionamento da farmácia e a fidelização e satisfação dos utentes. De acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto [2], a direção técnica (DT) da FCR é assegurada por uma farmacêutica, a Dra. Ana Maria Cruz e o restante quadro farmacêutico é composto pelas farmacêuticas substitutas Dra. Ana Rita Silva e Dra. Vânia Ribeiro. O quadro não farmacêutico é constituído pela Luísa Sousa, responsável pela administração da farmácia. Para além da equipa anteriormente mencionada, a FCR também é constituída por outros profissionais que realizam serviços não farmacêuticos, nomeadamente de podologia pela Dra. Sofia Costa, de nutrição/dietética pela Dra. Marisa Rego. *O meu estágio coincidiu com a presença de uma estagiária da Universidade Fernando Pessoa, Joana Cerca, tendo sido uma boa referência e um grande apoio no decorrer desta experiência profissional.*

2.3. Organização do espaço da FCR

2.3.1. Espaço físico exterior

A FCR está inserida no rés do chão de um prédio habitacional, rodeada de passeio, sem qualquer obstáculo, garantindo a facilidade de acesso a todos os utentes com mobilidade reduzida, de acordo com os requisitos legais e orientações enunciadas no manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) direcionados para a Farmácia Comunitária [3]. De acordo com o Regime Jurídico das FC, a FCR está identificada pela presença de um letreiro bem visível com a inscrição “Farmácia Cristo Rei” e o símbolo da “cruz verde” luminoso, com mensagem variável (temperatura ambiente, hora local e horário de funcionamento), quando o estabelecimento está em serviço. Na porta de entrada encontram-se afixadas informações referentes ao horário de funcionamento, à direção técnica, à calendarização das farmácias de serviço da zona e o símbolo indicativo de que a FCR pertence ao grupo Farmácias Portuguesas. Existe ainda um postigo

para o exterior que permite o atendimento nas noites de serviço permanente e uma máquina de venda automática de preservativos no seu lado direito. Na fachada exterior da farmácia existem montras, completamente envidraçadas, permitindo a divulgação de painéis publicitários apelativos, geralmente referentes a medicamentos não sujeitos a receita medica (MNSRM) ou produtos de dermocosmética, além de serviços farmacêuticos disponíveis e respetivos preços.

2.3.2. Espaço físico interior

De acordo com os requisitos estabelecidos no artigo 29.º referente às instalações na farmácia comunitária no Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto [4], as farmácias devem dispor de instalações adequadas, de forma a garantir a “segurança, conservação e preparação dos medicamentos”, assim como a “acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal” [4]. Na FCR, a segurança do estabelecimento está garantida através de equipamento com sistema de alarme, circuito de videovigilância, sistema de deteção de incêndio e extintores. Por outro lado, para garantir um acondicionamento seguro dos medicamentos, bem como a concordância com o estabelecido no ponto 5 do artigo 34º do decreto-lei 171/2012 [5], sondas de temperatura designadas de termohigrómetro, efetua medições frequentes de temperatura e humidade, em vários locais da farmácia, tais como na área de atendimento, na área de receção de encomendas, no frigorífico e no armazém [5].

No que concerne ao seu interior, a FCR apresenta um espaço tranquilo, espaçoso, limpo, bastante iluminado e bem arejado. Esta encontra-se dividida em dois pisos, compostos por divisões diferentes, para fins distintos, sendo que no piso 0, ao nível da rua, situa-se a zona de atendimento ao público (*frontoffice*), a zona de apoio ao atendimento (*backoffice*) e de armazenamento de pequenos stocks / gestão de encomendas e, por fim, o gabinete de atendimento personalizado. Relativamente ao piso -1, ao nível do subsolo, localiza-se o armazém, o laboratório, o escritório, as instalações sanitárias e a sala de arrumos.

Segue a descrição dos diferentes espaços da FCR:

- **Zona de atendimento ao público (*frontoffice*):** trata-se um espaço amplo, com boa luminosidade, design moderno, apelativo e desimpedido de expositores, de modo a facilitar a circulação dos utentes. Junto à porta de entrada da farmácia, do lado direito, está disponível um tensiómetro e uma balança para determinação do peso, ambos devidamente calibrados, funcionando de forma gratuita para o utente. Além disso, neste espaço também existe uma rampa para os utentes com mobilidade condicionada (idosos, utentes portadores de deficiência ou com carrinhos de bebé) e uma escada para o acesso direto ao balcão de atendimento. Neste trajeto até ao balcão de atendimento, os utentes atravessam uma grande área onde estão expostos parte dos produtos de dermocosmética, separados por marcas comerciais, gamas e ação terapêutica. Além disso, também estão visíveis linerares com artigos de puericultura e produtos para bebé. *De modo a cumprir as orientações recomendadas pelo plano de contingência no âmbito da pandemia COVID-19, durante o meu estágio os utentes da FCR não*

tinham a permissão para se aproximarem destes lineares, tendo sido esta área bloqueada com uma fita de barreira.

A zona de atendimento propriamente dita é constituída por três postos de atendimento, equipados cada um com um computador com acesso ao sistema informático (SI) Sifarma 2000® e o novo módulo de atendimento (Sifarma.MA), um leitor ótico de código de barras, uma impressora de talões e de etiquetas da posologia e um terminal de multibanco. Junto às impressoras existe um dispositivo de chamada urgente (botão de pânico) que permite a ligação direta para a esquadra da polícia mais próxima.

Imediatamente atrás dos postos de atendimento encontram-se lineares de exposição de produtos de venda livre (maioritariamente sazonais), dispositivos médicos, dermocosmética, suplementos vitamínicos, produtos de higiene oral e higiene íntima e alguns packs promocionais, de forma a captar a atenção do utente aquando do atendimento. Atrás do balcão existem gavetas onde se situam os produtos com maior rotatividade, nomeadamente anti-inflamatórios comuns (formas orais ou sistemas transdérmicos), antigripais, antiácidos, laxantes e produtos de higiene oral, cujo objetivo é facilitar o acesso ao farmacêutico, e reduzir, assim, o tempo de atendimento. *Durante o meu estágio apenas estavam operacionais dois postos de atendimento, uma vez que na FCR somente era permitido a entrada simultânea de dois utentes, de forma a cumprir as orientações recomendadas pelo plano de contingência no âmbito da pandemia COVID-19.*

- Zona de apoio ao atendimento (*backoffice*) e de armazenamento de pequenos stocks / gestão de encomendas: trata-se de uma pequena divisão, imediatamente posterior ao balcão de atendimento, no qual são guardados alguns documentos relativos à receção de encomendas (originais e duplicados), notas de devolução, pedido de manipulados, registos de temperatura, dinheiro para as caixas dos atendimentos e algum material de escritório. Trata-se, assim, de uma zona de apoio, com objetivo de desmaterializar a zona de atendimento. Ainda inserida no *backoffice* da farmácia encontramos a área dedicada à gestão de encomendas, especificamente na realização de pedidos e receção destas, assim como eventuais devoluções aos fornecedores. Esta zona dispõe de um computador com acesso ao Sifarma 2000® e ao Sifarma.MA, um leitor ótico de código de barras, uma fotocopiadora multifunções, com scanner e fax, uma impressora de etiquetas para a marcação dos produtos de venda livre e um telefone de serviço.

Uma vez que neste local se rececionam as encomendas, é aqui que se encontra o sistema de gavetas deslizantes para o armazenamento dos produtos farmacêuticos (PF) disponíveis na farmácia, estando estes agrupados por forma farmacêutica (FF) e por ordem alfabética, separando-se sempre por dosagem e quantidade contida na embalagem, colocados por ordem crescente. Todos os PF são armazenados segundo o método FEFO (*first expired, first out*) a fim de garantir um *stock* de produtos com prazos de validade confortáveis e seguros para a sua dispensa, isto é, que as embalagens com um prazo de validade mais curto são as primeiras a ser dispensadas. Nas primeiras gavetas encontram-se os MSRM com FF sólidas, exceto os inaladores que também são armazenados nesta ordem. De seguida, existem gavetas

correspondentes aos colírios, formulações semissólidas, formulações injetáveis, produtos homeopáticos e do Protocolo da Diabetes *Mellitus* (tiras e lancetas para medição do nível de glucose sanguínea), saquetas, xaropes, suspensões orais, pensos e ligaduras, soros e desinfetantes, luvas, medicamentos de uso externo e veterinários, champôs, e por fim suplementos alimentares/vitamínicos. Para além disso, existem também gavetas onde são colocados os medicamentos faturados e não faturados pelos utentes, ou seja, os medicamentos reservados. Nesta divisão existe ainda um frigorífico destinado ao armazenamento de PF que requerem acondicionamento a temperaturas baixas (entre 2°C e 8°C), como é o caso da insulina, alguns colírios e vacinas. Este encontra-se organizado por ordem alfabética do nome da substância ativa ou nome comercial, sendo que na última prateleira são colocados os medicamentos reservados e encomendas que se encontrem pendentes.

- **Gabinete de atendimento personalizado:** contíguo à zona de atendimento ao público, este espaço encontra-se reservado a alguns procedimentos ou atendimentos em privado com o farmacêutico, garantindo, assim, a discrição e a confidencialidade. Este gabinete está equipado com todos os materiais e dispositivos necessários à determinação de parâmetros bioquímicos, tais como o colesterol total e a glicemia, mas também de parâmetros fisiológicos, tal como a pressão arterial. Além disso, tem uma marquesa, uma mesa, duas cadeiras, uma balança para determinação do peso do bebé, um lavatório e todo o material médico necessário à administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), bem como à limpeza e tratamento de feridas de ligeira gravidade e curativos menores. Na FCR também se realizam as consultas de podologia e nutrição neste espaço, dada a privacidade que é possível usufruir entre utente e profissional.

- **Armazém:** nesta divisão encontram-se armazenados os *stocks* de produtos excedentes que não encontram espaço disponível nos lineares ou nas gavetas deslizantes do *backoffice*. No caso dos “medicamentos de marca” estes estão alfabeticamente separados, enquanto que os medicamentos genéricos estão armazenados numa prateleira superior no *backoffice*. Adicionalmente, encontra-se também aqui armazenado material de escritório e lineares de exposição sazonal.

- **Laboratório:** Na FCR não se procede à preparação de produtos e medicamentos manipulados por ser economicamente pouco viável. Todavia, a farmácia cumpre os requisitos impostos na Portaria nº 594/2004, de 2 de julho e com a Deliberação nº 1500/2004, 7 de dezembro [6, 7], tendo nas suas instalações obrigatoriamente um laboratório, devidamente equipado com uma bancada de trabalho e de lavagem, material de laboratório para a manipulação de medicamentos e um sistema de ventilação para regular a temperatura e a humidade.

- **Escritório, Instalações sanitárias e Sala de arrumos:** o escritório trata-se da divisão destinada ao armazenamento de certos documentos administrativos, por exemplo documentos

relacionados com a contabilidade e secretariado da farmácia. As instalações sanitárias são destinadas à equipa da FCR, assim como a sala de arrumos, que está equipada com todo o material necessário para a limpeza e rotina da farmácia.

2.4. Sistema Informático

Na FCR, o SI utilizado é o Sifarma 2000®, associado ao Sifarma.MA, com um *layout* mais apelativo, moderno e intuitivo, desenvolvido pela *Glintt*®. A nível de encomendas, permite a sua criação, receção, devolução de produtos, controlo de *stocks* e de prazos de validade. No atendimento, dá-nos a possibilidade de consultar facilmente a informação científica relativamente a um medicamento (indicações terapêuticas, interações, posologia, contraindicações, reações adversas e precauções) e a sua disponibilidade nos fornecedores. Permite-nos também criar a ficha de cliente com o registo de todas as suas compras e, dessa forma, aceder ao seu histórico farmacoterapêutico, aumentando a qualidade do nosso atendimento, ao torná-lo mais personalizado. Além disso, permite-nos dar continuidade ao medicamento da mesma marca ou laboratório de uma forma mais simplificada, aumentando a adesão à terapêutica e diminuindo a possibilidade de erros de tomas. *Em relação ao SI considero que foi relativamente fácil de utilizá-lo, especialmente o Sifarma.MA, dado que nestes 3 meses de estágio foi o SI que maioritariamente utilizei. Devido a esta situação, em alguns momentos, tive dificuldade de utilizar corretamente algumas funcionalidades do Sifarma 2000®, pelo que durante certos atendimentos tive de solicitar ajuda, antes de continuar as operações. Todavia, tive um excelente acompanhamento da equipa da FCR, permitindo chegar ao final do estágio com uma maior confiança na utilização deste SI. Relativamente a vantagens do SI, considero que a mais importante é a possibilidade de verificação dos medicamentos antes de terminar a venda, diminuindo bastante os erros na dispensa. Por exemplo, na minha primeira semana de atendimento, aconteceu ter ido buscar um medicamento com uma dosagem diferente, pois a embalagem era exatamente igual. Foi-me possível detetar o erro durante a verificação, revelando a importância deste passo no serviço prestado. Relativamente a desvantagens, considero o tempo de espera em algumas operações informáticas o maior problema, além de alguns constrangimentos observados em certos procedimentos no Sifarma.MA, como por exemplo na gestão de encomendas.*

3. Gestão de stock, Encomendas e Aprovisionamento

3.1. Gestão de stock

A farmácia comunitária, enquanto espaço de cuidados de saúde e de dispensa de medicamentos e produtos de saúde, tem de garantir *stocks* correspondentes às necessidades da comunidade na qual se insere, de forma a diminuir o risco de descredibilização na capacidade administrativa da farmácia em atender as necessidades dos seus utentes. Para isso, é necessária uma correta e controlada gestão de todo o *stock*, evitando ruturas, mas também a acumulação de produtos que dificilmente serão escoados e imobilização do capital, garantindo a sustentabilidade da farmácia. Assim, todos os produtos disponibilizados na farmácia devem ter

parametrizados um *stock* mínimo e máximo no SI, que são variáveis e definidos tendo em conta a rotatividade do produto. Para trabalhar a gestão de *stocks* de forma eficaz e racional, sempre que há uma falha de um produto, seja qual for o motivo, esta deverá ser registada em impresso próprio. Posteriormente, é necessária uma verificação dos *stocks* físicos procedendo-se à alteração dos mesmos, a nível informático, caso seja necessário. Quando um produto atinge o seu *stock* mínimo, automaticamente é sugerida uma proposta de encomenda diária, que será depois avaliada e validada pelo farmacêutico responsável de compras. *Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar a gestão de stocks de alguns produtos na farmácia, nomeadamente de assistir à contagem física dos produtos, de modo a verificar se os stocks coincidiam com os stocks informáticos, além de aumentar ou diminuir a quantidade de produtos a nível do SI. No que toca à aprovação da proposta diária de encomenda, não tive envolvimento direto nesta atividade por ser uma tarefa tratada fora do meu horário de trabalho.*

3.2. Gestão de Encomendas

3.2.1. Fornecedores e aquisição de produtos

Na elaboração de um pedido de encomenda, a farmácia pode optar por encomendar diretamente ao laboratório, por intermédio de Delegados de Informação Médica (DIM), ou ao(s) armazenista(s). As principais vantagens em adquirir os produtos diretamente ao laboratório são: maior proximidade com o responsável de vendas, que permite transmitir pessoalmente o *feedback* dos utentes em relação ao produto; acesso a condições económicas favoráveis por negociação direta; e possibilidade de efetuar encomendas pontuais de determinado grupo de produtos ou quando um produto está sujeito a rateio, sendo difícil a sua obtenção através do distribuidor. Por outro lado, os distribuidores grossistas em relação aos laboratórios são: mais rápidos na entrega; há uma maior facilidade de realização de encomendas; e há possibilidade de aquisição de medicamentos de vários laboratórios e produtos de saúde de diferentes marcas.

Os distribuidores grossistas que fornecem a FCR são a *Alliance Healthcare®* e a *Plural®*. É de salientar que a farmácia se encontra inserida no grupo de compras *HealthPorto®*, que permite a obtenção de condições comerciais mais favoráveis, através do distribuidor *Alliance Healthcare®*.

3.2.2. Realização da encomenda aos distribuidores grossistas

Diariamente, na FCR são realizados diferentes tipos de encomendas aos distribuidores grossistas: **diária**, **instantânea** e por **“Via Verde”**.

A proposta da **encomenda diária** é efetuada automaticamente pelo Sifarma 2000®, com base nos *stocks* mínimos e máximos estabelecidos para cada produto. O colaborador responsável pelo envio deste tipo de encomenda deverá analisar a encomenda gerada e adaptar às necessidades da farmácia. Numa fase posterior, a proposta de encomenda é validada e enviada ao fornecedor.

Por outro lado, é possível encomendar um medicamento ou produto que está indisponível na farmácia, através de uma **encomenda instantânea**, via Sifarma 2000® ou via

telefónica, diretamente com o armazenista. Este tipo de encomenda surge normalmente numa situação de atendimento ao balcão quando o produto pedido não existe em *stock* ou não há em quantidade suficiente, correspondendo, assim, a reservas dos utentes. Neste tipo de encomenda é possível conferir de imediato a hora de chegada do produto à farmácia. *Ao longo do meu período de estágio, este tipo de encomenda foi o que mais frequentemente realizei de forma autónoma, tendo conseguido coordenar, com sucesso, o tempo de chegada dos produtos com as necessidades dos utentes. Perto do final do estágio tive a oportunidade de realizar algumas encomendas por via telefónica, o que para mim representa um grande progresso, dado que no início do estágio tinha muito receio desse tipo de tarefa.*

As encomendas instantâneas podem também ser realizadas por uma via excecional de acesso a medicamentos rateados, ou seja, medicamentos com disponibilidade reduzida, designada “**Via Verde**”. Nesta situação apenas podem ser dispensados medicamentos através uma prescrição médica válida, contribuindo para manter o *stock* de alguns medicamentos mais difíceis de obter junto dos armazenistas e que se encontram esgotados pelas vias normais de aquisição.

3.2.3. Realização da encomenda diretamente aos laboratórios

Estas encomendas, usualmente, são realizadas presencialmente no decorrer da visita dos DIMs ou eventualmente por via telefónica ou *e-mail*, havendo a elaboração de uma nota de encomenda. Esta situação ocorre essencialmente com produtos de dermocosmética que são apresentados à farmácia com alguns descontos interessantes, conforme o volume da encomenda. As compras são efetuadas segundo o público alvo de cada farmácia e permite um preço distinto, uma vez que não envolve o acréscimo da venda ao armazenista (PVA).

3.2.4. Receção e conferência de encomendas

Na FCR, a receção e conferência de encomendas é executada três vezes por dia para as encomendas do armazenista *Alliance Healthcare®* (8:30h, 15:30h, 19h) e duas vezes para a *Plura®* (10:30h, 14:30h). Os produtos são enviados em caixas de cartão ou em “banheiras”, sendo que aqueles que necessitam de refrigeração chegam em “banheiras” com cor diferente, revestidas com esferovite e gelo no seu interior, de modo a manter as condições de armazenamento adequadas, sendo estes os primeiros a ser conferidos e armazenados no frigorífico. Toda a encomenda vem acompanhada pela fatura original e o seu duplicado ou com as guias de remessa. A fatura original é colocada na capa do respetivo distribuidor e o duplicado é usado para dar entrada no SI, normalmente o Sifarma.MA. Para iniciar este processo, o colaborador seleciona, no menu “Receção de Encomendas”, a encomenda que quer dar entrada, através do código que lhe está associado. Depois de aberta a encomenda, coloca-se o número da fatura e o valor final. De seguida, procede-se à leitura do código de barras de todos os produtos através do leitor ótico ou, de forma manual, pelo Código Nacional do Produto (CNP). Durante a receção é importante verificar a integridade de todos os produtos e confirmar ou alterar os prazos de validade (PV), se necessário, sendo que prevalece a validade mais curta. Além

disso, deve ser conferido o preço de venda à farmácia (PVF), possíveis descontos e bonificações e o preço inscrito na cartonagem (PIC) para os MSRM. Em relação aos produtos de venda livre, o preço de venda ao público (PVP) é definido pela farmácia, tendo em conta as margens de lucro, havendo um ajuste do mesmo, conforme necessário. No final, certifica-se que a quantidade total de produtos e valor final que aparece no SI corresponde ao descrito na fatura e procede-se à impressão das etiquetas dos produtos sem PIC, assim como do documento com os detalhes da receção. Após o encerramento da receção da encomenda, os *stocks* dos produtos rececionados são atualizados automaticamente no SI. No caso de uma encomenda ser composta por medicamentos estupefacientes e/ou psicotrópicos, os mesmos fazem-se acompanhar de uma requisição específica, que deve ser assinada pelo fornecedor, farmacêutico responsável, reenviada (duplicado) mensalmente ao fornecedor e arquivada (original) na farmácia durante 3 anos. *Apesar do processo de receção e verificação das encomendas ser da responsabilidade da administrativa, durante o meu período de estágio tive a oportunidade de aprender e realizar sempre que necessário esta tarefa. Tal permitiu-me entrar em contacto com diversos medicamentos e produtos de saúde, além de familiarizar-me com a vertente mais relacionada com a gestão de encomendas, em particular reclamação de produtos em falta ou danificados. A maior dificuldade que senti no início do estágio, relativamente a esta tarefa, foi definir o PVP dos produtos de venda livre, no entanto com a prática fui sentindo cada vez mais confiante.*

3.3. Armazenamento de encomendas

Como já foi descrito anteriormente, os produtos que se encontrem devidamente rececionados e etiquetados são armazenados nos devidos lugares, alfabeticamente, da menor para a maior dosagem e segundo o método FEFO. O *stock* excedente é armazenado no piso inferior da farmácia. *O processo de armazenamento de encomendas foi a primeira tarefa que executei no estágio e tornou-se uma atividade diária, o que me permitiu o contacto com os produtos de maior rotação na farmácia e a familiarização com os nomes comerciais, dosagens e FF, melhorando a qualidade dos meus atendimentos ao balcão.*

3.4. Controlo de prazos de validade

De forma a garantir que os medicamentos e produtos de saúde estejam em bom estado de conservação, assim como de assegurar que nenhum produto seja dispensado depois do PV, é fundamental controlar os PV de todos os produtos existentes da farmácia, sendo este processo realizado em duas ocasiões: a) diariamente, no momento da receção e conferência de encomendas, uma vez que o PV é sempre atualizado no SI para a validade mais curta; b) mensalmente, no qual é emitida uma listagem de todos os produtos cujo PV expire dentro de três meses. No caso dos medicamentos de uso veterinário (MUV) e os produtos pertencentes ao programa *Diabetes Mellitus*, os PV devem ser conferidos seis e cinco meses antes de caducarem, respetivamente. Os produtos cujos PV estão próximos de caducar, devem ser separados e devolvidos aos fornecedores.

3.5. Gestão de devoluções

Quando se receciona uma encomenda e se verifica um medicamento não encomendado, uma embalagem danificada, número de unidades enviadas e pedidas não correspondentes, prazos de validade quase a terminar, produtos de um lote retirado do mercado, suspensão da comercialização por parte do INFARMED ou outra anomalia, o produto deve ser devolvido ao fornecedor dessa respetiva encomenda. Para isso, recorre-se ao Sifarma 2000®, selecionando o armazenista dessa encomenda, o produto a devolver, o motivo da devolução, a quantidade e o número da fatura associada. Deste procedimento resulta uma nota de devolução (impressa em triplicado), ficando uma via na farmácia e as restantes assinadas e carimbadas para acompanhar o produto a devolver. A resposta à devolução surge dias mais tarde e, caso seja aceite, pode ser regularizada através do envio de uma nota de crédito para a farmácia ou por troca de produtos. Caso não seja aceite a devolução, o produto é devolvido à farmácia, constituindo, assim, uma quebra do produto. *Durante o estágio presenciei e realizei a devolução de vários produtos e a sua posterior regularização.*

4. Dispensa clínica de medicamentos e produtos de saúde

A dispensa clínica de medicamentos (DCM) trata-se de um “*serviço clínico em que o farmacêutico avalia o processo de uso da farmacoterapia, disponibiliza a medicação e informa, de modo personalizado, o doente ou o cuidador sobre o processo de uso dos medicamentos*” [8]. O farmacêutico, com todos os seus conhecimentos técnico-científicos, poderá suportar decisões no ato da DCM, uma vez que enquanto profissional de saúde tem o dever de incentivar o uso racional do medicamento e garantir que a terapêutica a ser instituída ao doente (farmacológica ou não farmacológica) apresenta eficácia, qualidade e segurança. *No decorrer do estágio tive a oportunidade de contribuir para o uso seguro do medicamento em diversos momentos. Por exemplo, quando estava perante um utente com uma prescrição médica de Eutirox® (levotiroxina) tentava sempre perceber se o utente já tinha trocado para a nova formulação deste medicamento. Neste processo de monitorização explicava ao utente que o Eutirox® “antigo” tinha sofrido uma alteração na sua formulação, nomeadamente a remoção do excipiente lactose, e que, por sua vez, era importante tomar unicamente a nova formulação, dado que a levotiroxina tinha uma margem terapêutica estreita. Como seria de esperar o utente não sabia muito bem se já tinha trocado para a nova formulação, no entanto tentei resolver esse problema ao mostrar a caixa da nova formulação, dando como referência a presença de uma borboleta. Caso a resposta fosse que ainda não tinha trocado para a nova formulação eu recomendava ao utente para terminar a caixa antiga, e após isso começar a tomar o “Eutirox® da caixa com a borboleta”. Além disso, incentivava o utente a informar o seu médico que tinham iniciado a nova formulação, reforçando, assim, a necessidade de uma monitorização adicional durante esse período de transição. Por outro lado, se a resposta fosse que já tinha trocado, o meu dever era não dispensar a fórmula antiga. Uma outra situação em que tive de informar o utente sobre o processo de uso seguro de um medicamento, de modo a evitar possíveis efeitos adversos graves e garantir a*

máxima eficácia, foi quando atendi uma utente com a prescrição médica de Pylera® (Subcitratato de bismuto potássico + Metronidazol + Tetraciclina). Nesta situação instruí a utente sobre a impossibilidade de tomar este medicamento juntamente com leite, uma vez que a tetraciclina presente na composição ativa interage com o cálcio presente no leite, diminuindo, assim, a sua eficácia. Além disso, informei a utente para evitar a exposição à luz solar, já que o medicamento causa fotossensibilidade.

4.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

De acordo com o Estatuto do Medicamento, os MSRM são medicamentos que: podem constituir um risco para a saúde do doente, se forem utilizados sem vigilância médica; podem ser utilizados para fins diferentes daqueles a que se destinam; têm na sua composição substâncias ou preparações à base dessas substâncias cuja atividade ou reações adversas devam ser monitorizadas; e são destinados a serem administrados por via parentérica [9]. Deste modo, a apresentação de uma prescrição médica para a dispensa desta categoria de medicamentos é indispensável.

4.1.1. Prescrição médica

A prescrição de medicamentos inclui obrigatoriamente a denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, seguida da forma farmacêutica, dosagem, tamanho da embalagem e posologia. Atualmente, em Portugal, estão disponíveis três tipos de prescrições médicas: **prescrição eletrónica desmaterializada** (o número da receita, o código da dispensa e de direito de opção são enviados através de SMS ou email para o utente); **prescrição eletrónica materializada** (prescrição impressa); e **prescrição manual** (em papel) [10].

- **Prescrição eletrónica desmaterializada:** Neste tipo de prescrição é possível prescrever, no máximo, duas unidades do mesmo medicamento, caso se trate de uma situação aguda, tendo neste caso validade de 30 dias. Por outro lado, podem ser prescritas seis embalagens, caso se trate de uma doença crónica, com uma validade de 6 meses [10].

- **Prescrição eletrónica materializada:** Este tipo de receita tem um prazo de trinta dias após a data da sua emissão. Esta prescrição pode ser realizada com três vias da mesma receita, tendo validade de seis meses. Apenas os medicamentos para tratamentos prolongados é que poderão ser prescritos neste tipo de receitas. Além disso, poderão ser prescritos quatro medicamentos diferentes e só duas embalagens de cada um [10].

- **Prescrição manual:** este tipo de receita é apenas permitido em determinadas situações, tais como: falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição no domicílio ou outras situações com um máximo de 40 receitas mensais. Além disso, têm a limitação de prescrição até quatro medicamentos ou produtos de saúde diferentes, em receitas distintas, não podendo o número de embalagem prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens. As receitas manuais, tal como cada linha da receita eletrónica, são válidas por 30 dias [10].

4.1.2. Validação da prescrição médica

Nesta fase é importante que o farmacêutico analise a conformidade dos diferentes critérios de validação para cada tipo de prescrição, de modo a garantir que não existem erros de prescrição. No caso da receita manual, esta não pode estar rasurada, tem de ter vinheta, assinatura e o local de prescrição do médico prescriptor, ser escrita a caneta azul ou preta, ter validade e uma cruz na alínea correspondente à razão pelo qual o médico recorreu à prescrição manual. Por outro lado, quando se trata de receitas eletrónicas desmaterializadas, caso a validade já tenha sido ultrapassada, o SI emite um alerta, não deixando prosseguir a dispensa.

4.1.3. Regimes de comparticipação de medicamentos e subsistemas de saúde

A comparticipação de medicamentos está dependente da demonstração técnico-científica do seu valor terapêutico ou de vantagem económica, sendo que esta pode ser feita através de um **regime geral** ou de um **regime especial**. No **regime geral**, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos é fixada de acordo com os seguintes escalões: Escalão A- 95%; Escalão B- 69%; Escalão C- 37%; Escalão D- 15% do PVP. Estes escalões variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem, e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias, caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida [11]. No **regime especial**, quando se trata de pensionistas, deve estar mencionada a letra R na prescrição, sendo que a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15% [11] [12]. Também existem outros medicamentos e produtos de saúde, como por exemplo os manipulados, que são comparticipados pelo Estado em 30% do seu preço, caso cumpram os requisitos descritos no Despacho nº18694/2010 [13] e os produtos de saúde de autocontrolo da Diabetes *mellitus*, como por exemplo as tiras-teste, que são contemplados com uma comparticipação de 85% do seu PVP, sendo que as agulhas, seringas e lancetas possuem uma comparticipação de 100% [14]. Para além do Sistema Nacional de Saúde (SNS), existem vários subsistemas, públicos ou privados. A nível privado, aqueles mais comuns são: Serviços de Assistência Médico-Sociais (SAMS); EDP-SÃVIDA, para trabalhadores da EDP; *Multicare®*; *Médis®*, entre outros. *Quando iniciei o atendimento, não estava familiarizado com os descontos e comparticipações especiais, assim como da importância da verificação dos dados dos cartões com os planos de comparticipação e das receitas. Com a ajuda da equipa consegui ganhar autonomia nestes procedimentos administrativos.*

4.1.4. Conferência de receituário e faturação

Na FCR, no final de cada dia, as receitas materializadas são conferidas, de modo a confirmar a dispensa correta, carimbadas, datadas e assinadas posteriormente. Após isso, as receitas são separadas com base no tipo de plano de comparticipação e lote, com um máximo de 30 receitas, por ordem crescente. No final de cada mês, através do SI é criado o “Verbete de Identificação do Lote” dos lotes completos até então. No último dia de cada mês procede-se ao

fecho da faturação, sendo que as receitas comparticipadas pelo SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) da ARS Norte e as receitas de outros regimes de comparticipação são enviadas à ANF, de forma a serem processadas pela respetiva entidade competente. Deste processo, a farmácia recebe o valor de comparticipação, sendo que as receitas que não se encontrarem em conformidade são devolvidas à farmácia, sem o valor da comparticipação associado.

4.1.5. Medicamentos Psicotrópicos e Estupefacientes

Os Psicotrópicos e Estupefacientes são medicamentos controlados, pois atuam ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), pelo que podem induzir adição física e psicológica. Todo o circuito e gestão destes fármacos devem ser controlados, de forma a não potenciar o uso abusivo ou *off-label* decorrentes do seu consumo. Conforme o Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, os Psicotrópicos e os Estupefacientes de tabelas específicas, só podem ser dispensados mediante apresentação de receita médica do modelo em vigor. Os restantes Psicotrópicos de outras tabelas podem ser dispensados mediante apresentação do modelo normal de receita médica [15]. Durante a dispensação clínica destes medicamentos, para além do procedimento geral da dispensa de medicamentos ou produtos farmacêuticos, o SI requer algumas informações relativas ao médico prescritor, ao doente ou representante, caso não seja o próprio a levantar, com base no documento de identificação (nome, morada, idade, número e validade do cartão de cidadão). No final da dispensa é emitida uma fatura para o utente e um documento de Psicotrópico, que é anexado à cópia da receita (no caso das receitas manuais) [16]. *Durante o período de estágio, tive oportunidade de dispensar Palexia retard® (comprimidos de libertação prolongada de tapentadol) e MST® (comprimidos de libertação prolongada de morfina).*

4.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM, vulgarmente conhecidos como medicamentos de venda livre, são habitualmente utilizados no tratamento ou alívio de sintomas de problemas de saúde menores e de baixa gravidade, sem necessidade de apresentação de prescrição médica, consequentemente, de fácil aquisição. Estes medicamentos poderão ser dispensados por aconselhamento farmacêutico ou numa situação de automedicação.

4.2.1. Automedicação e aconselhamento farmacêutico

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a automedicação é definida como a seleção e o uso de medicamentos pelos indivíduos, no sentido de tratarem doença ou sintomas autorreconhecidos [17]. Esta prática poderá constituir um verdadeiro problema de saúde pública, principalmente em algumas faixas etárias, tal como os idosos, sendo o farmacêutico um elemento chave no aconselhamento farmacêutico, de forma a promover o uso correto do medicamento e alertar para os possíveis erros. Quando um utente se dirige à farmácia e expõe uma situação, cabe a este profissional de saúde perceber o quadro em questão, através de um pequeno questionário clínico, a fim de compreender os sintomas, a sua duração, outras patologias

associadas e medicação que o utente já toma. Além disso, deve perceber se é uma situação pontual ou recorrente, sendo que neste último caso deverá aconselhar o utente a dirigir-se ao médico. Perante casos mais complexos, cabe ao farmacêutico encaminhar diretamente ao clínico. Quando a situação se encontra avaliada, o farmacêutico poderá dispensar o MNSRM que considere mais adequado, informando o utente sobre a sua posologia, possíveis interações e efeitos adversos, cuidados a ter e medidas não farmacológicas que pode adotar.

De forma a garantir um maior controlo e aconselhamento diferenciado no ato de dispensa, surgiram os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), que são medicamentos que embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada à intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa. *Visto que os MNSRM são a área de maior destaque do aconselhamento farmacêutico e sendo esta uma tarefa de grande responsabilidade para com o utente, durante o período de estágio senti algumas dificuldades e também um pouco de falta de confiança nesta tarefa, recorrendo, na maioria das vezes, às farmacêuticas para me auxiliarem e ensinarem para os atendimentos seguintes. Com o decorrer do tempo, senti uma ligeira melhoria e o processo foi ficando um pouco mais fácil e natural, no entanto considero que necessito de trabalhar mais nesta área para o meu futuro profissional. Na FCR apercebi-me que o perfil da maioria dos utentes era de indivíduos altamente informados, sendo que isso refletiu imenso na prática de automedicação. Uma situação que assisti num atendimento foi um caso de um pai que me pediu que dispensasse para o seu filho adolescente o ibuprofeno 400 mg para tratar uma dor de ouvidos, sendo que esta não melhorou com a toma prévia de paracetamol 500 mg. Perante esta situação perguntei se o filho tinha febre e a duração da dor. A resposta do pai foi que o filho não tinha febre, mas a dor já durava há mais de 5 dias. Visto que a dor não diminuía com a toma do analgésico e que era uma situação persistente aconselhei o pai a recorrer ao médico.*

4.3. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

4.3.1. Medicamentos de uso veterinário

A FCR tem à disposição dos seus utentes alguns produtos de veterinária, sendo que os mais solicitados são os desparasitantes de uso externo (*Frontline®*) e interno (*Drontal®* e *Milbemax®*), estes últimos sujeitos a receita médica veterinária. A nível destes, existem diferentes métodos, desde pipetas e coleiras a comprimidos. Cabe-nos a nós, farmacêuticos, perceber qual será a melhor opção e ir de encontro àquilo que o utente procura.

4.3.2. Produtos cosméticos, de higiene (corporal / oral / capilar) e de puericultura

Uma grande percentagem dos utentes da FCR procura a farmácia para adquirir um produto de dermocosmética. Assim, a farmácia aposta numa oferta ampla e variada de marcas, entre as quais destaco *La Roche-Posay®*, *Uriage®*, *Bioderma®*, *Vichy®*, *Filorga®*, *Ducray®*, *ISDIN®*, *Neutrogena®*, *Martiderm®*, *Lierac®*, *Caudalie®*, entre outras. No que diz respeito aos produtos de higiene, a farmácia dispõe de geles de banho hipoalergénicos; geles de lavagem

para a higiene íntima (por exemplo, *Uriage gin*®, *Saforelle*® e *Lactacyd*®); champôs (por exemplo *Phyto*®, *Klorane*® e *Ecophane*®), sendo que há uma maior procura de produtos anti queda em específico; sabonetes e desodorizantes. A nível de higiene oral, a FCR aposta em marcas como *Elgydium*®, *Bexident*®, entre outras. No que concerne a produtos de puericultura, a FCR é bastante procurada para a compra de fraldas e de papas e leites das marcas *Nutribén*®, *Aptamil*® e *Nestlé*®. Para além disso, também dispõe produtos como biberões, tetinas, chupetas, produtos de higiene do bebé e toalhas. *No que diz respeito ao aconselhamento destes produtos, durante o estágio senti algumas dificuldades, dado que não tinha formação suficiente nesta área. No entanto, procurei informar-me sempre que possível junto das farmacêuticas e da colega estagiária.*

4.3.3. Suplementos alimentares/diatéticos

Os suplementos mais procurados pelos utentes da FCR são: probióticos para restabelecer a flora intestinal (por exemplo, *Atyflor*®); comprimidos para combater a queda de cabelo (por exemplo, *Cistitone*® e *Cystiphane*®); ampolas bebíveis para combater a fadiga e o cansaço (por exemplo, *Sargenor*®); comprimidos para manter a saúde articular (por exemplo, *Condrotil*® e *Optimus*®); multivitamínicos (por exemplo, *Centrum*®, *Viterra*® e *Bioactivo*®); cápsulas/comprimidos para melhorar a função cognitiva (por exemplo, *Acutil*®, *Primus*®, *Neurofil*®, *Cerebrum*®, *Absorvit*® e *Win-Fit*®) e cápsulas para o alívio dos sintomas da menopausa (por exemplo, *Estrofito*® e *Climater*®). Em relação a produtos diatéticos, a FCR dispõe da linha de alimentação *Easyslim*®.

4.3.4. Dispositivos médicos

A FCR dispõe ao consumidor ligaduras, compressas, alguns produtos de ortopedia (pulsos elásticos e joelheiras elásticas), meias de compressão, dispositivos de controlo da glicemia (lancetas, agulhas e seringas), frascos de colheita de urina, termómetros, aparelhos de medição da tensão arterial e glicemia, óculos de correção, preservativos masculinos, testes de gravidez, fraldas para incontinência urinária, gelo instantâneo, luvas, entre outros.

4.3.5. Medicamentos homeopáticos

A FCR possui medicamentos homeopáticos da marca *Boiron*®, como por exemplo, o *Oscillococcium*® utilizado para estados gripais, o *Stodal*® utilizado para o alívio da tosse, o *Homeovox*® utilizado para a rouquidão, perda de voz e laringites, o *Arnigel*® utilizado para a fadiga muscular e contusões e o *Sedatif PC*® utilizado para estados ansiosos e perturbações ligeiras do sono.

4.3.6. Produtos fitoterápicos

Na FCR, os produtos fitoterápicos mais solicitados por parte dos utentes são aqueles utilizados no alívio de distúrbios gastrointestinais (*Cholagutt A*®, *Doce Alívio*®, *Bekunis*® e *CarboActiv*®) e em perturbações menores do sono e ansiedade (*Valdispert*®).

5. Cuidados de saúde prestados

Conforme o estabelecido na Portaria n.º 1429/2007 de 2 novembro [18], a FCR faz prestação de serviços à comunidade, tais como a medição da pressão arterial e determinação do peso corporal (gratuitamente); determinação de parâmetros bioquímicos (glicemia capilar e colesterol total); administração de vacinas não incluídas no PNV; consultas de podologia (mensalmente) e de nutrição (semanalmente). *Durante o meu período de estágio não tive a oportunidade de realizar a prestação destes serviços farmacêuticos, de forma a cumprir o plano de contingência direcionado para as farmácias no âmbito da pandemia COVID-19. Apesar de não ter contactado diretamente com os utentes na realização desta atividade farmacêutica, posso afirmar que a determinação mais solicitada no dia a dia da FCR é, sem dúvida, a PA, uma vez que tive diversos utentes a direcionar-se à farmácia somente para perguntar se era possível realizar essa determinação.*

6. Outros serviços prestados

6.1. VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos, fundada em 1999, que visa a recolha das embalagens vazias, medicamentos que já não estejam a ser utilizados ou que estejam fora de prazo, sendo responsável pela correta gestão dos resíduos, a fim de preservar o meio ambiente. Estes produtos são colocados num contentor de cartão fornecido pela *Alliance Healthcare®*. Quando completos, são fechados e segue-se um procedimento semelhante a qualquer outra dispensa, sendo a fatura assinada, carimbada e colocada no respetivo caixote, para posterior recolha pelo distribuidor [19, 20]. *Durante o estágio, pude observar que são vários os utentes que nos entregam a sua medicação fora de prazo, demonstrando que estão bastante sensibilizados e familiarizados com este programa. Por exemplo, durante um atendimento tive a oportunidade de auxiliar um utente na identificação dos prazos de validade caducados de vários medicamentos.*

6.2. Recolha de radiografias

A FCR realiza a recolha de radiografias com mais de 5 anos ou que já não apresentem valor de diagnóstico, no sentido de promover a reciclagem destes resíduos para a obtenção de prata, para ser vendida no mercado de metais preciosos, evitando a sua deposição na natureza, com consequências a longo prazo na destruição de áreas naturais. Estas serão posteriormente recolhidas, anualmente, pela Assistência Médica Internacional (AMI) [21].

Parte II – Projetos desenvolvidos durante o estágio

7. Projeto 1 - Perturbações do Espectro do Autismo (PEA)

7.1. Enquadramento prático

Atualmente, os indivíduos diagnosticados com Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) ainda são frequentemente sujeitos a estigma, violações dos direitos humanos e discriminação, incluindo a privação injusta de cuidados de saúde, de educação e oportunidades de se envolver e participar ativamente nas suas comunidades. Lamentavelmente, ainda persistem conceitos erróneos e mitos sobre esta perturbação enraizados na nossa sociedade, sendo assim relevante o papel do farmacêutico em promover o entendimento desta doença por parte da população. De facto, muitos dos desafios incapacitantes associados à PEA surgem quando estes indivíduos não têm o apreço, a compreensão e a ajuda necessária que lhes permitem sentir-se confortáveis num mundo não autista.

Optei por abordar este tema neste projeto, pois representa para mim algo muito especial, dado que tenho um irmão a quem foi diagnosticada esta doença. Efetivamente, a vontade de querer aprofundar os meus conhecimentos científicos e colocá-los em prática num projeto na farmácia Cristo Rei foram as principais motivações para a escolha do tema.

7.2. Enquadramento teórico

Leo Kanner, em 1943, introduziu pela primeira vez o termo autismo na literatura médica para definir uma síndrome específica de início precoce em crianças com relações sociais e emocionais comprometidas [22]. Atualmente, o termo autismo é reconhecido mundialmente como Perturbação do Espectro do Autismo (PEA), classificado como uma perturbação do desenvolvimento, conforme definido no DSM-5 [23], pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), atualmente utilizado na prática clínica Portuguesa, e no CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão) pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

A PEA é uma perturbação do neurodesenvolvimento, com forte componente hereditário e heterogénea, que, na grande maioria dos casos, tem origem pré-natal e geralmente surge durante a primeira infância (idade inferior ou igual a 5 anos). Trata-se uma perturbação crónica e, como tal, persiste ao longo de toda a vida do indivíduo e apresenta um grau muito variado de comprometimento funcional. Afeta o funcionamento mental e conseqüentemente os comportamentos humanos essenciais, como a interação social, a comunicação de ideias e sentimentos, os relacionamentos interpessoais e a autorregulação.

O autismo é descrito como uma Perturbação do "Espectro", porque há uma grande variação no tipo e na gravidade dos sintomas. Alguns indivíduos podem viver de forma independente, outros têm deficiências graves e requerem cuidados e apoio ao longo de toda a vida. Além disso, o nível de funcionamento intelectual é extremamente variável.

De acordo com o DSM-5 [23], a PEA é caracterizada por diferenças persistentes na comunicação, relacionamentos interpessoais e interação social em diferentes ambientes; e comportamento, padrões, atividades e interesses restritos e repetitivos.

7.2.1. Epidemiologia

Estudos na Ásia, Europa e América do Norte identificaram indivíduos com PEA com uma prevalência média entre 1% e 2%. A nível europeu a prevalência estimada varia entre 0,3% a 1,16%. Com base em estudos epidemiológicos realizados nos últimos 50 anos, a prevalência de PEA parece estar a “aumentar” globalmente. Contudo, esse aumento aparenta corresponder a mudanças nas práticas de notificação, a uma maior consciencialização e ao aumento dos critérios de diagnóstico, do que efetivamente um real aumento da prevalência. De facto, um estudo realizado na Dinamarca concluiu que a maior parte do incremento da prevalência de PEA entre os anos de 1980 e 1991 no país foi devido, maioritariamente, a mudanças nos critérios de diagnóstico [24, 25].

Além disso, a PEA ocorre em todos os grupos étnicos, raciais e socioeconómicos, no entanto o seu diagnóstico está longe de ser totalmente uniforme entre esses grupos, uma vez que as crianças brancas são consistentemente diagnosticadas com maior frequência do que crianças negras ou hispânicas [24, 26, 27].

Por último, os indivíduos do sexo masculino têm 4,5 vezes mais probabilidade de ter diagnóstico de PEA do que indivíduos do sexo feminino da mesma idade. Na verdade, os indivíduos do sexo feminino têm não apenas menor probabilidade de apresentar sintomas evidentes, mas também maior possibilidade de “camuflar” os seus défices sociais, dificultando o seu diagnóstico oportuno. Da mesma forma, preconceitos de género e expectativas sociais estereotipadas, como por exemplo a tranquilidade ou a timidez numa menina são consideradas “normais” na sociedade, podem também influenciar negativamente o diagnóstico de PEA [28].

7.2.2. Rastreio

Com o objetivo de rastrear as perturbações no espectro do autismo na população pediátrica em Portugal, recorre-se ao questionário referente ao desenvolvimento e comportamento intitulado “*Modified Checklist for Autism in Toddlers*- Revisto com Entrevista de Seguimento” (M-CHAT - R/F) (**Anexo 1**), na idade de 18 e 24 meses [24, 29-31]. Em geral, este instrumento de rastreio pode ser mais útil para identificar possíveis sinais e sintomas de PEA em populações de alto risco, como por exemplo, em crianças com irmãos mais velhos diagnosticados com PEA, sendo que as crianças que apresentarem problemas relacionados ao seu desenvolvimento durante esse processo de rastreio serão encaminhadas para uma avaliação diagnóstica posterior [30, 31].

7.2.3. Diagnóstico

Presentemente, várias perturbações que costumavam ser diagnosticadas separadamente, nomeadamente a Perturbação autista, a Perturbação global do

desenvolvimento sem outra especificação (PGD/SOE) e a síndrome de Asperger foram combinadas num diagnóstico único designado "Perturbação do Espectro do Autismo" (PEA) [28] [32].

Nas formas mais graves de PEA há um défice acentuado nos padrões de interação social, uma perturbação grave da linguagem e comportamentos estereotipados e interesses restritos. A esta condição associa-se ainda uma perturbação do desenvolvimento intelectual, que pode ser de nível ligeiro a grave. Por outro lado, nas formas menos graves, antigamente designadas de síndrome de Asperger, a perturbação da interação social é normalmente menos acentuada, a restrição de interesses e a adesão a rotinas são menos expressivas, a aquisição da linguagem pode ter decorrido dentro dos padrões da normalidade e não se verifica uma alteração quantitativa do valor médio do quociente intelectual (QI) global [30].

Atualmente, ainda não existem biomarcadores clinicamente validados, nem exames laboratoriais (bioquímicos, genéticos), eletrofisiológicos, de imagem ou outros que possibilitem, ou pelo menos sugiram, o diagnóstico de PEA [30]. Efetivamente, a avaliação diagnóstica de PEA é realizada com base na avaliação de um conjunto de sinais e sintomas agrupados em áreas semiológicas, que compreende uma entrevista clínica detalhada do desenvolvimento e comportamento do indivíduo (normalmente obtida através dos pais), juntamente com a observação médica das interações do indivíduo com adultos familiares, geralmente os pais, e adultos desconhecidos durante uma combinação de avaliações estruturadas e não estruturadas [26, 30].

Embora exista heterogeneidade substancial entre e dentro dos indivíduos ao longo do seu desenvolvimento, um conjunto de características diagnósticas básicas, nomeadamente a capacidade de comunicação e de interação social e comportamentos e interesses restritos e repetitivos pode ser identificado com segurança por médicos especialistas treinados [29].

Visto que muitos dos sintomas associados à PEA são comuns a outras perturbações, nomeadamente Síndrome de Cornelia de Lange, Síndrome de Down, Síndrome do X Frágil, Síndrome de Landau-Kleffner, Síndrome de Lesch-Nyhan, Fenilcetonúria (PKU) não tratada, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Rett, Síndrome de Tourette, Esclerose Tuberosa e Síndrome de Williams, alguns exames médicos adicionais devem ser realizados para auxiliar no diagnóstico correto de PEA [28, 29].

Nos dias de hoje, embora a idade média do diagnóstico de PEA permaneça entre os 4 e 5 anos de idade, não é invulgar a existência de pessoas jovens e adultos com PEA a quem nunca foi feito esse diagnóstico formal, dado o aumento da dificuldade de diagnóstico nos adultos em relação às crianças [29]. De facto, segundo os critérios do DSM-5, é reconhecido que o diagnóstico tardio, isto é, o diagnóstico após a primeira infância, pode ocorrer em indivíduos que receberam um acompanhamento médico precoce intensivo [23].

Em suma, o diagnóstico e a intervenção dirigidas precoces são extremamente importantes e possibilitam uma melhoria no prognóstico, sendo que crianças diagnosticadas e tratadas no início da vida, têm uma maior probabilidade de ter sucesso escolar e, eventualmente, viver de forma independente [30].

7.2.4. Sinais e Sintomas

A intensidade dos primeiros sinais e sintomas varia muito de indivíduo para indivíduo e também com a idade [33, 34]. Efetivamente, os sinais e sintomas não necessitam de estar obrigatoriamente presentes nos primeiros 3 anos de vida do indivíduo, anteriormente assim exigido pelo DSM-4, havendo assim o reconhecimento de que nem todos os indivíduos revelam indícios nos primeiros meses de vida, sendo possível que a manifestação de PEA não seja completamente aparente até ao meio da infância, adolescência ou até mesmo na idade adulta. Além disso, nem todos os indivíduos com PEA apresentam a totalidade dos sinais, ao passo que muitos indivíduos sem PEA podem revelar alguns. Por esse motivo a avaliação profissional é crucial [33].

- Os comportamentos de comunicação / interações sociais podem incluir [27]:

- Pouco ou inconsistente contato visual;
- Tendência a não ouvir as pessoas;
- Não responder ou demorar a responder ao chamamento;
- Perturbação na aquisição e desenvolvimento da fala e, nomeadamente, aos 24 meses não dizer espontaneamente frases de duas palavras;
- Uso idiossincrático e estereotipado de palavras ou frases;
- Vocalização escassa ou monótona;
- Dificuldade de interpretação de conteúdos não explícitos da comunicação;
- Expressões faciais, movimentos e gestos que não correspondem ao que está a ser dito;
- Ausência de atenção conjunta, como por exemplo não demonstrar curiosidade ou partilha de interesse com outrem;
- Pouca ou nenhuma expressão facial calorosa, alegre e envolvente;
- Pouco ou nenhum gesto, como por exemplo apontar, mostrar ou acenar;
- Dificuldade em entender os sentimentos de outrem;
- Ausência de iniciativa na interação social;
- Preferência por jogos estruturados e previsíveis do que jogos espontâneos ou imaginativos;
- Preferência por brincadeiras solitárias, em vez de brincadeiras cooperativas com outras crianças.

- Os comportamentos restritivos / repetitivos podem incluir [27]:

- Repetição de comportamentos ou comportamentos incomuns, como por exemplo repetir a mesma palavra ou sons;
- Interesse intenso e duradouro em determinados tópicos, como números e factos, ou em determinados objetos ou partes dos mesmos;
- Incómodo com pequenas mudanças na rotina, incluído a introdução de novos alimentos na dieta;
- Hipo ou hipersensibilidade a informações sensoriais, como luz, ruído, textura ou temperatura. Nestes indivíduos o processamento sensorial atípico tem sido bem

documentado, sendo que em alguns deles verifica-se um prazer especial em certos tipos de estimulação sensorial, particularmente nas modalidades tátil e luminosa, por exemplo o toque de determinadas texturas ou a observação continuada de determinados brilhos ou reflexos.

Para além dos sinais e sintomas mencionados anteriormente, as alterações da marcha (por exemplo, a ausência de balanceio alternado dos braços, postura rígida com pouca flexibilidade do tronco, marcha em bicos de pés) e as alterações do controlo motor (por exemplo, balanceamentos do corpo, tiques vocais, dificuldade na alternância de movimentos) também são habituais nestes indivíduos [30].

7.2.5. Causas

Até ao momento, a etiologia da PEA ainda não foi elucidada, no entanto as evidências científicas atuais sugerem que esta origem é multigénica, multifatorial e heterogénea, existindo uma relação entre os diferentes genes presentes e entre estes e o meio ambiente, que pode provocar alterações no normal desenvolvimento cerebral em indivíduos geneticamente suscetíveis, em particular na arquitetura e conectividade cerebral, no sistema límbico e nos lobos corticais, especificamente o lobo frontal e temporal, juntamente com outras malformações cerebrais subtis [22, 24, 35, 36]. Efetivamente, a relação entre os fatores genéticos e os fatores ambientais, tais como exposição a metais pesados, a drogas ou toxinas, infeções virais e desequilíbrios metabólicos, entre outros, é considerada a chave principal na compreensão da fisiopatologia da PEA, sendo esta perturbação considerada um dos distúrbios neuropsiquiátricos mais heterogéneos geneticamente [37].

Para além disso, os recentes dados epidemiológicos são conclusivos de que não há nenhuma correlação entre a PEA e a existência de intolerâncias alimentares, o uso de determinadas vacinas, especificamente a vacina NMR contra o sarampo, papeira e rubéola, e a exposição (pré ou pós-natal) a agentes externos, nomeadamente álcool, tabaco ou metais pesados. A qualidade da relação mãe/bebé, a educação, ou o estatuto socioeconómico também não têm nenhuma influência na origem da PEA [30].

7.2.6. Fisiopatologia

7.2.6.1. Contribuição da genética

De acordo com uma meta-análise envolvendo estudos com gémeos monozigóticos demonstrou-se que a herdabilidade estimada da PEA varia entre 40% e 90% aproximadamente, corroborando na hipótese de que a genética tem uma contribuição particularmente significativa no surgimento de PEA [22, 26, 29, 35]. Atualmente, o banco de dados para genes relacionáveis ao autismo “SFARI” (Simons Foundation Autism Research Initiative) já identificou 1089 genes e 2291 variantes estruturais, como sendo clinicamente significativos, suscetíveis ou conhecidos na contribuição do risco de um indivíduo desenvolver PEA [35]. Muitos dos defeitos genéticos associados à PEA codificam proteínas que são relevantes em diversos processos e vias biológicas, tais como na regulação da expressão genética, particularmente nos processos de desregulação transcricional e de *splicing* ou em alterações nos mecanismos epigenéticos,

especificamente na metilação do DNA e na acetilação de histonas, na remodelação da cromatina, na comunicação neuronal sináptica, na função dos neurónios e dos neurotransmissores e no neurodesenvolvimento [22].

Curiosamente, estudos recentes revelaram que cerca de 20% dos genes implicados na PEA também são genes relacionáveis ao cancro, como por exemplo o gene supressor de tumor PTEN (homólogo da fosfatase e da tensina), contribuindo assim para o interesse não apenas nos riscos para o desenvolvimento de cancro em indivíduos com PEA, mas também na possibilidade do uso de agentes quimioterápicos no tratamento de PEA [22, 24].

Embora a genética claramente desempenhe um papel na etiologia da PEA, a expressão fenotípica da suscetibilidade genética permanece extremamente variável, além de que outras condições médicas também se relacionam com esta suscetibilidade, tornando assim difícil encontrar variantes genéticas específicas unicamente para esta perturbação [24].

7.2.6.2. Contribuição do Stress oxidativo

Recentemente, várias evidências científicas sugerem que o desequilíbrio do estado redox celular e o stress oxidativo têm um papel integrante na fisiopatologia de uma série de doenças neuropsiquiátricas, especialmente na PEA [37]. De facto, o stress oxidativo, associado à disfunção mitocondrial, foi relatado não apenas em estudos que examinaram biomarcadores periféricos, como no sangue e na urina, mas também naqueles presentes no tecido cerebral de pacientes com PEA [35, 37].

De acordo com a literatura, crianças diagnosticadas com PEA são consideradas mais vulneráveis ao fenómeno de stress oxidativo devido a diversos fatores, nomeadamente: capacidade antioxidante endógena reduzida, dado que a atividade enzimática de enzimas antioxidantes, tais como a catalase (CAT), a superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase (GPx) está diminuída. Além disso, os níveis de glutatona reduzida (GSH) estão diminuídos, ao passo que os níveis de glutatona oxidada (GSSG) estão aumentados, tendo assim como consequência a diminuição da proporção GSH/GSSG, essencial na manutenção do estado redox celular; capacidade antioxidante exógena reduzida, em virtude da diminuição dos níveis plasmáticos de vitamina C, vitamina E e vitamina A, além da diminuição dos níveis séricos de zinco e selénio; e a peroxidação lipídica encontra-se significativamente aumentada [37].

Para além dos fatores anteriormente mencionados, as interações entre fatores genéticos e ambientais também podem potencializar o aumento do stress oxidativo, visto que foram identificados nestas crianças polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo da glutatona, nomeadamente nos genes GPx1 (glutatona peroxidase 1) e GST (glutatona S-transferase), além de genes envolvidos em vias de desintoxicação [37].

Embora os mecanismos pelos quais o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial exacerbam ou induzem o desenvolvimento de PEA durante o neurodesenvolvimento ainda estejam longe de serem totalmente elucidados, a literatura atual sugere que a disfunção mitocondrial juntamente com a acumulação de metais de transição podem levar à formação excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) e nitrogénio (RNS), que por sua vez induz um

desequilíbrio entre a produção de espécies reativas e a capacidade do organismo de as neutralizar, induzindo um estado de stress oxidativo. Como resultado do aumento do stress oxidativo ocorre uma série de eventos indesejáveis, tais como a degradação oxidativa de lípidos, proteínas e DNA, além de alterações no processo inflamatório, resultando em danos no tecido cerebral, modificação da resposta imunológica, inibição da metionina sintetase, envolvida no processo de metilação do DNA, com conseqüente desregulação epigenética, contribuindo, assim, para o aumento da suscetibilidade de se desenvolver PEA [37].

7.2.7. Comorbilidades

Além das características centrais da PEA, as perturbações coocorrentes são amplamente reconhecidas. De facto, desde tenra idade até à vida adulta, os indivíduos com PEA são mais propensos a sofrer de comorbilidades psiquiátricas e neurológicas, incluindo a perturbação de ansiedade, a perturbação de hiperatividade e défice de atenção, as perturbações do humor, em particular a perturbação depressiva, as perturbações do comportamento, especificamente a perturbação obsessiva compulsiva (POC), e epilepsia, do que a população em geral [24, 30]. Recentemente, uma meta-análise demonstrou que a prevalência ao longo da vida para adultos com PEA é de 42% para qualquer perturbação de ansiedade e 37% para qualquer perturbação depressiva [24].

Alem disso, estes indivíduos podem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de outras condições crónicas não transmissíveis, em particular a obesidade, devido a fatores de risco comportamentais, tais como inatividade física e más preferências alimentares [24, 29].

Outras condições médicas coocorrentes também incluem distúrbios gastrointestinais, especificamente diarreia, obstipação, restrição alimentar, refluxo e distúrbios do sono [24, 28].

Evidências crescentes sugerem que os indivíduos com PEA apresentam mortalidade prematura e aumento do risco de automutilação, e possivelmente suicídio, embora os mecanismos envolvidos ainda não tenham sido elucidados [22, 29].

7.2.8. Fatores de risco

- Ter irmão/s com PEA [24, 27, 29, 36];
- Síndromes genéticas diagnosticadas, em particular síndrome de Down, síndrome do X frágil e síndrome de Rett [22, 29];
- Idade materna e paterna avançada [24, 29];
- Exposição pré-natal a xenobióticos com propriedades teratogénicas, nomeadamente a talidomida, o ácido valpróico e o misoprostol [24, 36];
- Fatores obstétricos, tais como sangramento uterino, baixo peso ao nascer (peso inferior a 1500 g), parto prematuro (idade gestacional inferior a 32 semanas), curto intervalo entre gestações e baixo índice de Apgar¹ [29, 36];
- Trauma durante o parto, especialmente hipoxia [29].

¹ Teste que avalia o grau de adaptação do bebé à vida extrauterina.

7.2.9. Tratamento

Até à data, os recentes desenvolvimentos na compreensão dos modelos biológicos de PEA têm levado à identificação de diversos potenciais alvos psicofarmacológicos, no entanto ainda não existem terapêuticas (farmacológicas ou não farmacológicas) “curativas” para as manifestações nucleares desta perturbação [30].

Pelo facto da PEA ser uma condição de neurodesenvolvimento heterogénea, diferentes intervenções poderão ser necessárias em diversos momentos ao longo da vida do indivíduo. Além disso, este terá de ter um acompanhamento individualizado, de acordo com a sua situação clínica e contexto individual, procurando sempre encontrar o tratamento mais adequado e com melhores resultados clínicos, não havendo, desta forma, uma única estratégia universal de tratamento [30].

Idealmente, as intervenções terapêuticas não farmacológicas, nomeadamente as intervenções comportamentais, devem ser iniciadas o mais rápido possível após o diagnóstico e têm como principal objetivo ajudar os indivíduos com PEA a utilizar da melhor forma as suas competências e pontos fortes e também a melhor conviverem com as suas especificidades [22, 29, 38]. Em relação à terapêutica farmacológica, quando necessária, o seu principal objetivo é o tratamento exclusivo de comorbilidades, nomeadamente psiquiátricas, comportamentais e neurológicas, para além de sinais e sintomas disruptivos [30]. Este tratamento é bastante desafiador devido à considerável variabilidade na apresentação desta doença e comorbilidades que ocorrem simultaneamente, além do facto de os indivíduos com PEA serem tipicamente mais vulneráveis aos efeitos adversos dos agentes psicofarmacológicos do que os seus pares com desenvolvimento neurotípico da mesma idade [22]. Numa revisão sistemática verificou-se um uso generalizado de medicamentos prescritos para PEA, com uma prevalência média de 41,9% em crianças e 61,5% em adultos, sendo os antipsicóticos atípicos frequentemente os mais prescritos, seguido por medicamentos estimulantes e não estimulantes para a TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade) e, por último, antidepressivos [38].

No que toca a abordagens terapêuticas complementares, procuradas por diversos pais, sabe-se que até ao momento não existem evidências clínicas fortes, sendo que por vezes estas práticas poderão ser perigosas.

7.2.9.1. Intervenções comportamentais

- **Para crianças e adolescentes com PEA:** As intervenções em crianças em idade pré-escolar concentram-se em melhorar as principais manifestações da PEA, podendo incluir sessões que incentivam a comunicação e a interação entre os pais e filhos [22, 38]. Efetivamente, a intervenção comportamental intensiva precoce trata-se de um tratamento bem estabelecido nestas crianças e é baseado nos princípios da análise comportamental aplicada. Se for administrada ao longo de um período de vários anos, numa média de 20 a 40 horas por semana, pode providenciar benefícios substanciais para os principais sintomas de PEA, particularmente em termos de habilidades de comunicação [22]. Realmente, esta intervenção precoce é vista como uma prioridade, uma vez que muitas das crianças com PEA lutam diariamente para

conseguirem comunicar e interagir com os seus pares, restringindo muitas vezes as suas oportunidades de aprendizagem. Assim, os resultados destas intervenções incluem diversas mudanças nestas crianças, especialmente no aumento da disponibilidade de aprendizagem e uma maior compreensão dos seus comportamentos pelos pais. Além disso, a intervenção realizada nos anos pré-escolares, uma idade em que há um aumento da plasticidade cerebral, pode levar a benefícios adicionais, embora essa teoria ainda não tenha sido empiricamente suportada [29].

Em alguns estudos, tais como o programa JASPER (*Joint Attention Symbolic Play Engagement and Regulation*), que recorre a intervenções de baixa intensidade mediadas pelos pais, em que estes são treinados para se tornarem mais sincronizados com os sinais e estilo de comunicação dos seus filhos, facilitando, assim, um envolvimento mais natural nas brincadeiras e atividades quotidianas dos mesmos, demonstraram um aumento do envolvimento, da atenção conjunta e da comunicação social nas crianças em idade pré-escolar em comparação com um grupo de controlo [29].

Um outro programa, que utiliza uma abordagem de maior intensidade e de maior abrangência, é o ESDM (*Early Start Denver Model*), que combina abordagens comportamentais e de desenvolvimento. O ESDM é ministrado por terapeutas, aproximadamente 15 horas por semana e, como parte desse programa, os pais são treinados para melhorar a comunicação social e a interação com os seus filhos. Um ensaio, em pequena escala, demonstrou melhorias no desenvolvimento infantil, principalmente nos domínios da linguagem e da comunicação após 2 anos de tratamento utilizando esta metodologia terapêutica [29].

Por outro lado, as intervenções em crianças e adolescentes em idade escolar, para além das componentes terapêutica e pedagógica, os modelos de intervenção também devem assentar no treino da autonomia e da socialização em contexto ambiental e comunitário [30]. Nesse sentido, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) poderá beneficiar estes jovens na medida em que possibilitará ajudá-los a entender os vínculos entre os pensamentos, emoções, sensações físicas e o comportamento. Com algumas modificações, nomeadamente, possibilidade de inclusão dos pais, aumento da duração das sessões, utilização de mais materiais visuais e enfoque essencialmente na compreensão dos próprios estados emocionais, esta intervenção pode ajudar no tratamento da ansiedade [22, 29, 39].

-Para adultos com PEA: À medida que os indivíduos com PEA progridem para a idade adulta, o foco do tratamento é promover a independência, como por exemplo o apoio na procura e manutenção de emprego, para além de abordar questões de saúde mental que ocorrem simultaneamente [29]. Apesar do baixo número de estudos de intervenção para orientar as opções de tratamento nesta faixa etária, existem algumas evidências que apoiam a eficácia da abordagem TCC numa ampla variedade de domínios, particularmente no contexto do tratamento da ansiedade e da POC, além de apoiar estes adultos com dificuldades relacionadas a uma história de vitimização. Todavia, em contraste com a população em geral, a TCC ainda não se mostrou eficaz no tratamento da depressão nestes indivíduos. Além disso, ainda não está claro se as intervenções para melhorar as habilidades sociais podem ser generalizadas para outros

ambientes e situações sociais, isto é, se as habilidades aprendidas no contexto do tratamento são usadas pelos participantes com colegas ou no trabalho [29].

7.2.10. Intervenções farmacológicas

De acordo com a norma 002/2019, “Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espectro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto”, de 23/04/2019 [30]:

a) No controlo das alterações graves do comportamento, nomeadamente irritabilidade, agitação, autoagressão e acessos de raiva devem ser prescritos **antipsicóticos atípicos**:

- Como primeira linha, **risperidona**, via oral, na dose inicial 0,25 mg/dia, na idade igual ou superior a 5 anos;

Em três ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, em jovens de 5 a 16 anos com PEA, demonstraram uma redução de mais de 50% no score da escala de comportamentos aberrantes-ABC (Aberrant Behavior Checklist), sendo que a magnitude de resposta foi maior quando a irritabilidade foi classificada como moderada a grave [22].

- Na ausência de eficácia ou intolerância à risperidona deve ser prescrito **aripiprazol** na dose inicial de 2,5 mg/dia.

Em ambos os tratamentos estão associados eventos adversos, incluindo sedação, risco de distúrbios do movimento e ganho de peso. O fármaco **antidiabético metformina** demonstrou limitar o ganho de peso nestes pacientes, possivelmente ampliando o seu uso seguro [29].

b) No controlo da impulsividade, na diminuição da instabilidade emocional e na redução do número e gravidade de episódios disruptivos, devem ser prescritos **estabilizadores do humor**:

- Como primeira linha, **valproato de sódio**, na dose inicial de 80 mg de 12h/12 horas, **exceto na mulher em idade fértil**;
- Como segunda linha, **topiramato**, na dose inicial de 25 mg/dia com titulação individual;
- **Carbamazepina** na dose inicial de 100 mg/dia no indivíduo com maior heteroagressividade e na mulher em idade fértil.

c) Nas situações de comorbilidade, como ansiedade, depressão e POC devem ser prescritos **inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI)**:

- **Sertralina** na dose inicial de 25 mg/dia na perturbação da ansiedade social e depressão no adulto e na POC em idade igual ou superior a 6 anos;
- **Fluoxetina** na dose inicial de 10 mg/dia em idade igual ou superior a 8 anos;
- **Fluvoxamina** na dose inicial de 25 mg/dia em adultos.

d) Em situações de comorbilidade, como TDAH deve ser prescrito:

- Como primeira linha, o fármaco estimulante **metilfenidato**, a partir dos 6 anos, na dose inicial de 5 mg em duas tomas/dia;

- Como segunda linha, o fármaco não estimulante **atomoxetina**, em idade igual ou superior a 6 anos, na dose inicial de 0,5 mg/Kg/dia.

e) Em situações de agitação psicomotora grave que não cede a monoterapia deve ser prescrita **clonidina** no adulto, **com exceção na mulher durante o período de aleitamento**, na dose inicial de 0,15 mg numa toma/dia, associada ao antipsicótico ou estabilizador do humor;

f) Em situações de insónia persistente deve ser prescrito:

- Como primeira linha, **melatonina exógena**, sob a forma de suplemento alimentar, por via oral, na dose inicial 1 mg, à noite;
- Na ausência de eficácia de melatonina, **risperidona**, por via oral, à noite na dose inicial 0,25 mg/dia, na idade igual ou superior a 5 anos.

h) Não foi identificada qualquer evidência de benefício para os sintomas nucleares de PEA a utilização de regimes alimentares especiais e restritivos, incluindo dietas (como por exemplo a exclusão de caseína ou de glúten da dieta) e administração de suplementos alimentares, particularmente de ácidos gordos. Além disso, as intervenções com secretina, agentes quelantes, oxigénio hiperbárico e neuro *feedback* também não devem ser prescritas.

7.2.11. Perspetivas futuras

Recentemente, as estratégias terapêuticas têm se concentrado no neuropéptido oxitocina, o qual modula o comportamento social em espécies de mamíferos. Uma mutação no gene NLGN3, responsável por codificar para uma proteína da superfície celular neuronal, foi associada ao comprometimento da sinalização da oxitocina nos neurónios dopaminérgicos, resultando em respostas comportamentais alteradas em ratinhos. O tratamento de ratinhos *knockout* para o gene NLGN3 utilizando um inibidor altamente específico para cinases que interagem com a MAP cinase (proteína cinase ativada por mitogénios) redefiniu a tradução do mRNA e restaurou a sinalização da oxitocina, e, por conseguinte, as respostas de interação social. No entanto, ainda não está claro se os fatores de risco genéticos predis põem os indivíduos à PEA como resultado de modificações da sinalização ocitocinérgica [29, 36, 38].

7.2.12. O papel do farmacêutico?

Atualmente, os farmacêuticos comunitários e clínicos encontram-se bem posicionados para serem um recurso valioso em cuidar e servir a população diagnosticada com PEA.

Os farmacêuticos comunitários, como profissionais de saúde com enorme visibilidade e acessibilidade, devido à localização física das farmácias no coração dos bairros, ao longo horário de funcionamento das mesmas, e à possibilidade de visitá-las sem marcação de consulta, encontram-se na linha da frente na interação com as famílias e / ou cuidadores desta população especial. No ambiente de farmácia comunitária, os farmacêuticos podem desempenhar um papel vital: na deteção de sinais e sintomas sugestivos de PEA, facilitando o diagnóstico precoce desta perturbação, ao encaminhar, de imediato, os indivíduos às autoridades de saúde apropriadas; na sensibilização do público em relação a esta doença, e, conseqüentemente, redução da

estigmatização associada; na formulação de formas farmacêuticas alternativas, tais como produtos farmacêuticos manipulados, para atender às necessidades individuais destes indivíduos; na orientação dos familiares e / ou cuidadores a encontrar recursos profissionais relevantes disponíveis na sua comunidade; fornecer informações técnico-científico corretas e atualizadas acerca da doença e do tratamento; e ajudar estes indivíduos a utilizar corretamente os seus medicamentos, de modo a obter os melhores resultados, evitando uma farmacoterapia desnecessária e / ou inadequada [40].

Devido à complicada etiologia neurobiológica da PEA, uma intervenção farmacêutica tradicional pode ser insuficiente para iniciar o tratamento ideal para esta população vulnerável. Neste sentido, nos últimos anos, têm surgido farmacêuticos clínicos especializados na área da Psiquiatria, na Tailândia, com o objetivo de identificar, resolver e prevenir problemas relacionados ao medicamento (PRM), em particular reações adversas a medicamentos (RAMs), interações medicamentosas e reduzir a gravidade dos sintomas comportamentais disruptivos. Nesta intervenção mais direcionada aos pacientes com PEA, os cuidados farmacêuticos incluem a intervenção do farmacêutico na seleção dos medicamentos e dose adequados com base nas pontuações no *score* da escala de comportamentos aberrantes-ABC, monitorização da terapia medicamentosa e fornecer aconselhamento individualizado sobre os medicamentos aos familiares/cuidadores em cada visita [41].

Num estudo randomizado, prospetivo, publicado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Chiang Mai, avaliou-se a importância dos farmacêuticos especializados em psiquiatria no tratamento de pacientes com PEA. Ao longo de oito semanas, os pacientes foram randomizados numa proporção de 1:1 para um farmacêutico especializado em psiquiatria ou um farmacêutico não especializado para avaliar o regime de farmacoterapia atual destes pacientes. Como resultado deste estudo, verificou-se que a prevalência de PRM diminuiu 52% no grupo de intervenção Vs. 16% no grupo de controlo. Além disso, o *score* da escala de comportamentos aberrantes-ABC diminuiu de 26,7 para 9,8 no grupo de intervenção Vs. 24,0 para 17,7 no grupo de controlo [41].

Em suma, a colaboração dos farmacêuticos com outros profissionais de saúde pode aumentar os resultados positivos nestes pacientes ao detetar erros de medicação, desenvolver protocolos de medicação e até mesmo promover perceções positivas sobre os medicamentos, que levam ao aumento da adesão da terapêutica [42].

7.3. Objetivos

Os principais objetivos pretendidos para este projeto foram: alertar os utentes da farmácia para a problemática relacionada à PEA; transmitir conhecimentos e informações técnico-científicas recentes e pertinentes sobre essa perturbação; esclarecer o significado de ser “autista”; e fornecer algumas dicas e sugestões através das quais os utentes podem apoiar estes indivíduos, principalmente em momentos de dificuldade.

7.4. Métodos

Perante a situação da pandemia do COVID-19 houve a necessidade de encontrar o meio de comunicação mais adequado para a realização do projeto, tendo em consideração aspetos relacionados com a segurança do utente, em particular a evitação do contacto próximo com estes e a diminuição do tempo de exposição aos mesmos. Posto isto, resolvi recorrer à entrega de panfletos informativos no final de cada atendimento, durante 1 semana (do dia 6 agosto ao dia 12 de agosto), onde tive a oportunidade de elucidar os utentes sobre vários assuntos, tais como a definição de PEA, a sua prevalência, o diagnóstico, as causas, os sinais e sintomas, as comorbilidades, o tratamento e, por último, dicas como ajudar estes indivíduos (**Anexo 2**). Para além disso, também afixei na montra de exposição para a rua da farmácia as duas páginas do panfleto, impresso em tamanho A3, para permitir aos utentes que se encontravam na fila de espera e outras pessoas que passassem ao lado da montra a leitura da informação, incentivando, de forma indireta, o utente a querer saber mais sobre a PEA no momento do atendimento (**Anexo 3**). No fundo, a estratégia desta última abordagem foi proporcionar aos utentes uma forma de aproveitar o “tempo morto” na fila com a informação que queria que fosse transmitida, além de aumentar o alcance da minha intervenção, atendendo à grande movimentação na rua ao longo do dia, motivada pela existência de um café bastante frequentado pelos moradores e trabalhadores da zona.

7.5. Resultados e Conclusão

Relativamente aos resultados da intervenção farmacêutica considero que foram relativamente aceitáveis, visto que consegui cumprir o objetivo de entregar todos os 50 panfletos impressos rapidamente. Tal não era expectável, já que durante o mês de agosto a farmácia sofre uma redução significativa da afluência, devido ao gozo das férias de verão de grande parte dos utentes ser fora da sua área de residência.

Para além disso, destes 50 utentes envolvidos diretamente com a minha intervenção fiquei com a sensação de uma boa recetividade para esta iniciativa, o que me permitiu ter uma postura mais confortável e confiante na transmissão da informação. De facto, a maioria dos utentes aceitou receber a informação no final de cada atendimento realizado por mim ou pelas colegas farmacêuticas. Todavia, um utente teve uma atitude bastante interessante que ficou guardada na minha memória. Durante este atendimento, inquiri sobre a sua disponibilidade para receber o panfleto sobre a PEA e a sua resposta foi não estar interessado, uma vez que já era um “especialista” no assunto, dado a sua esposa ser médica especialista em perturbações do neurodesenvolvimento e, por conseguinte, o senhor já tinha várias palestras sobre o assunto durante as reuniões familiares. Apesar de receber um “não”, considerei a atitude do utente positiva, já que demonstrou simpatia para comigo e realmente não estava a recusar receber a informação por falta de interesse.

No que toca a aspetos negativos, considero que nesta intervenção farmacêutica deveria ter apostado na realização de um inquérito para avaliar o nível de conhecimentos acerca desta

perturbação no momento da entrega do panfleto e também deveria ter imprimido mais panfletos para aumentar a dimensão da amostra.

Em suma, considero que a distribuição dos panfletos e a exposição dos mesmos na montra da farmácia se revelaram uma aposta ganha na veiculação de informação e que conseguiu de alguma forma transmitir a ideia de que “o autismo é só uma maneira diferente de perceber o mundo, agora falta o mundo perceber o autismo de forma diferente”.

8. Projeto 2 – Formação Interna

8.1. Enquadramento prático

Atualmente, as doenças neurodegenerativas são consideradas as patologias mais debilitantes que afetam a população humana, particularmente ao nível dos pensamentos, dos movimentos, dos sentimentos, do comportamento cognitivo e da memória de um indivíduo, resultando em incapacidades e deficiências de curto e longo prazo. Nos últimos tempos, devido ao progressivo envelhecimento da população, as doenças neurodegenerativas tornaram-se a quarta principal causa de morte, a seguir às doenças cardíacas, cancro e AVC (acidente vascular cerebral). Embora tenha decorrido um século desde a descoberta das doenças neurodegenerativas e os tratamentos atuais possam ajudar a aliviar alguns sintomas físicos ou mentais inerentes a estas doenças, ainda há necessidade de mais abordagens diagnósticas e de tratamento eficazes para retardar a sua progressão, não havendo ainda uma cura conhecida.

Tendo em consideração a relevância da problemática das doenças neurodegenerativas na sociedade atual resolvi escolher este tema para o desenvolvimento do projeto relativo à formação interna direcionada à equipa da FCR.

8.2. Enquadramento teórico

8.2.1. Stress oxidativo e a disfunção mitocondrial

O envelhecimento traduz um processo complexo, caracterizado pelo declínio progressivo das funções fisiológicas e por um aumento da suscetibilidade a doenças, em especial as neurodegenerativas [43]. Os mecanismos moleculares subjacentes ao processo de envelhecimento ainda permanecem por esclarecer. Até ao momento, várias hipóteses foram sendo propostas para elucidar o processo de envelhecimento, distinguindo-se nas alterações bioquímicas/fisiológicas indicadas como a sua causa. Todavia, a hipótese enunciada em 1956 de Denham Harman e reconhecida por “teoria dos radicais livres” é a mais mencionada [44]. Para enunciar a sua hipótese, este pesquisador considerou a química dos radicais livres e a similitude observável entre o envelhecimento e os efeitos da radiação ionizante, envolvendo mutagénese e cancro. Conforme essa hipótese, os radicais livres gerados durante a respiração aeróbica e por reações que envolvem o oxigénio molecular, catalisadas por metais de transição, em particular o ferro, cobalto e manganês originam danos oxidativos cumulativos que promovem o envelhecimento e as doenças neurodegenerativas associadas. Logo, os radicais livres que promovem o envelhecimento são ROS e a mitocôndria surge como a principal fonte e alvo das ROS [43, 45, 46].

A mitocôndria é geralmente descrita como o maestro da produção de energia, sob a forma de ATP, e da homeostasia celular, dado o seu papel em vários processos metabólicos, como o ciclo de Krebs, a β -oxidação dos ácidos gordos e a fosforilação oxidativa. Adicionalmente, a mitocôndria também desempenha um papel importante em vias de sinalização celular com impacto na regulação dos fluxos de cálcio, da diferenciação celular, do ciclo celular e da apoptose. Este organelo primordial é constituído por duas membranas: uma externa, com aspeto liso, e outra interna formando múltiplas pregas designadas cristas, que delimita o compartimento interno, designado por matriz mitocondrial. A membrana externa é permeável à maioria dos iões e pequenas moléculas, enquanto a membrana interna é mais seletiva, sendo quase impermeável aos iões e moléculas polares. Além disso, a membrana interna suporta o sistema transportador de eletrões, frequentemente designado por cadeia respiratória, e também o sistema fosforilativo, pelo que é o local onde ocorre a fosforilação oxidativa, responsável pela síntese de mais de 90% do ATP produzido pelas células dos mamíferos [43, 47-49].

O processo de síntese de ATP acontece em simultâneo com a oxidação do NADH e do succinato produzidos na matriz mitocondrial durante o ciclo de Krebs. Assim, os eletrões originários do NADH entram na cadeia respiratória através do complexo I e são transportados para a coenzima Q10 (ubiquinona), que sendo solúvel nos lípidos os conduz até complexo III. O complexo II também transporta os eletrões para a ubiquinona. O citocromo *c* é transportador que faz a ligação entre o complexo III e o complexo IV, o qual usa os eletrões para reduzir o oxigénio molecular a água. Assim, os complexos enzimáticos I, III e IV são transmembranares, atuando como bombas de prótons, em que usam a energia das reações de oxidação-redução para bombear prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembranar, contra o seu gradiente de concentração, produzindo um gradiente eletroquímico de prótons. A energia do gradiente eletroquímico de prótons é usada pela FoF1-ATP-sintetase, conhecida por complexo V, para gerar ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico (Pi). Neste processo, os prótons regressam à matriz pela componente da Fo (transmembranar) do complexo V, fazendo girar a sua componente F1 (catalítica), que sintetiza o ATP [43, 47-49].

Apesar da enorme eficiência da fosforilação oxidativa, a organização dinâmica e modular da cadeia respiratória, associada à riqueza de oxigénio molecular nas células, permite a fuga de 1 a 3% de eletrões na cadeia respiratória, especialmente ao nível do complexo I e III, para o oxigénio molecular com a formação do radical anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$) [45]. O $O_2^{\cdot-}$ reage rapidamente com os lípidos membranares formando peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e deixando a molécula lipídica na forma de radical, também com alta reatividade, propagando a reação por via radicais livres. Adicionalmente, o $O_2^{\cdot-}$ também pode ser utilizado pela enzima superóxido dismutase (SOD) para originar H_2O_2 . A reatividade das moléculas de H_2O_2 pode ser anulada pelo sistema antioxidante endógeno, particularmente a enzima catalase e glutathione peroxidase, mas também pode sofrer dismutação catalisada por metais com a produção do radical hidroxilo (HO^{\cdot}), um radical muito reativo, no entanto com um tempo de semivida muito curto, sendo considerado a ROS com maior potencial destrutivo, especialmente ao nível do DNA [50-52].

Para além das ROS, outras espécies reativas relevantes têm impactos fisiológicos extraordinários, principalmente as RNS, em particular o radical óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$), originado através da atividade da enzima óxido nítrico sintase (NOS), a partir do aminoácido arginina. Este radical é muito abundante e funciona como molécula de sinalização numa enorme variedade de processos fisiológicos, como por exemplo na regulação da pressão sanguínea e da resposta imunitária [50, 53]. Porém, o radical óxido nítrico adquire potencial destrutivo quando reage com o $\text{O}_2^{\cdot-}$, com posterior formação do peroxinitrito (ONOO^-), um potente agente oxidante [50, 53, 54].

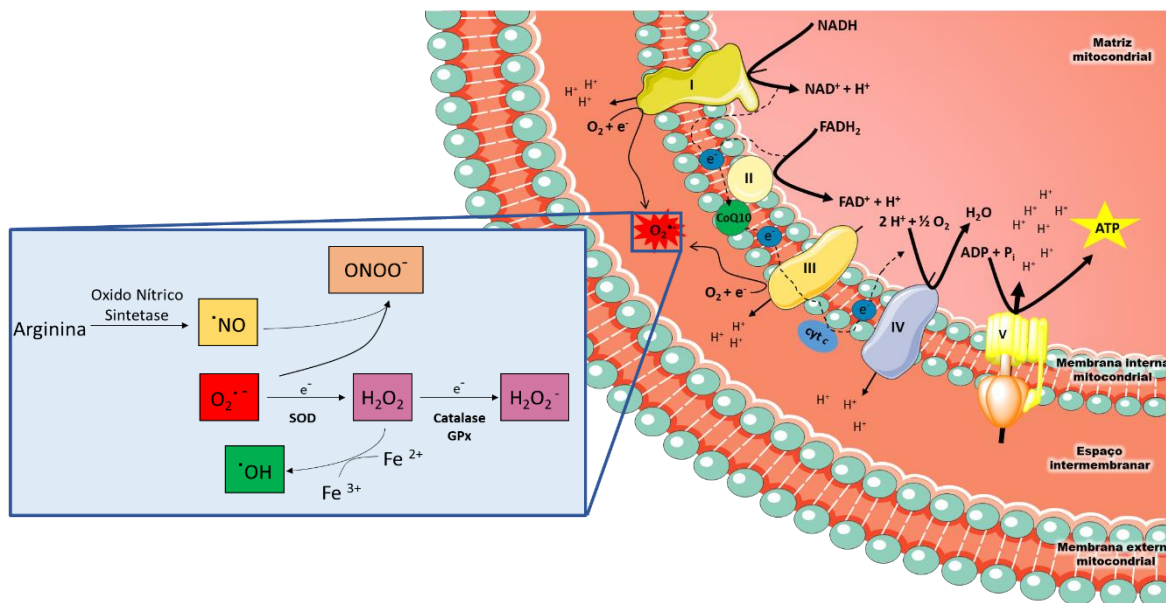


Figura 1- Representação esquemática da fosforilação oxidativa e a formação das ROS ao nível dos complexos I e III. O NADH ativa o sistema respiratório ao nível do complexo I (NADH:ubiquinona oxirredutase) e o FADH₂ ao nível do complexo II (ubiquinona-citocromo-c-oxirredutase). A QoQ10 (coenzima Q10 ou ubiquinona) promove a transferência de eletrões do complexo I ou do complexo II para o complexo III (ubiquinol-citocromo-c-redutase). Cyt c (citocromo c) transfere eletrões do complexo III para o complexo IV (citocromo-c-oxidase), o qual catalisa a redução do oxigénio.

Em condições fisiológicas, níveis baixos/moderados de ROS/RNS exercem um efeito benéfico sobre uma grande variedade de sistemas fisiológicos, pela sua implicação nas vias de sinalização, reparação e diferenciação celular, autofagia/mitofagia mitocondrial, plasticidade sináptica e imunidade [45, 48]. Apesar disso, quando presentes em concentrações altas, num estado de desequilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes com favorecimento dos primeiros, surgem as situações de stress oxidativo/nitrosativo, caracterizadas pela acumulação de componentes celulares oxidados, em particular hidratos de carbono, ácidos nucleicos e lípidos, os quais ativam mecanismos patológicos de sinalização que levam à degeneração celular e à morte das células [50, 53, 54].

Posto que as ROS são geradas predominantemente ao nível da membrana interna da mitocôndria e os fosfolípidos destas membranas são muito ricos em ácidos gordos polinsaturados (PUFA), os quais reagem facilmente com as ROS, as membranas mitocondriais são o primeiro alvo do ataque destes radicais. A interação das ROS com os fosfolípidos membranares favorece uma reação em cadeia auto-perpetuante, conduzindo à peroxidação lipídica [50, 51, 55].

8.2.2. Stress oxidativo e as doenças neurodegenerativas

As evidências experimentais reunidas nas últimas décadas sugerem que o stress oxidativo consequente da disfunção mitocondrial, marcada por perturbações no processo de funcionamento da fosforilação oxidativa, representa um papel central no processo patológico associado às doenças neurodegenerativas [43, 46]. Efetivamente, estas patologias exibem uma patogénese multifatorial complexa, que ainda não está totalmente elucidada [48, 56-58]. Ainda assim, sabe-se que o cérebro é especialmente vulnerável ao stress oxidativo e à disfunção mitocondrial, devido a vários fatores: (i) baixa capacidade de regeneração dos neurónios a partir de células estaminais; (ii) necessidades energéticas elevadas, suportadas pelo metabolismo aeróbio da glicose muito ativo, que consome cerca de 20% oxigénio necessário ao organismo; (iii) níveis relativamente baixos de elementos que constituem o sistema enzimático e não enzimático da defesa antioxidante; (iv) as membranas das células neuronais apresentam maior abundância relativa de PUFA's do que a das células dos restantes tecidos; (v) altos níveis de metais de transição, como por exemplo ferro e cobre, os quais podem catalisar a formação de ROS e RNS na reação de Fenton; (vi) presença de aminoácidos e neurotransmissores excitatórios, em particular o glutamato, cujo metabolismo pode produzir ROS e RNS [43, 48, 59-61].

8.2.3. Doença de Alzheimer (AD) e sua fisiopatologia

Considerando as diversas patologias neurodegenerativas, a doença de Alzheimer é a mais prevalente no Mundo, afetando atualmente cerca de 50 milhões de indivíduos. Adicionalmente, foi estimado que em 2050 esta patologia afete cerca de 152 milhões de indivíduos [62].

As principais características fisiopatológicas relacionadas à AD são a deposição extracelular neurotóxica de polipéptidos de β -amiloide ($A\beta$), também reconhecidos por placas amiloides ou placas senis, e a deposição intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFT), ricos em proteína Tau hiperfosforilada [48, 58, 63, 64]. Vários pesquisadores mostraram que a disfunção mitocondrial e o stress oxidativo associado precedem a formação das placas amiloides e dos NFT, assim como a morte dos neurónios, pelo que são acontecimentos iniciais da cadeia patológica que se alarga também a órgãos periféricos, como por exemplo o músculo-esquelético [65-67]. Igualmente é importante destacar que o stress oxidativo, resultante da disfunção mitocondrial, promove a formação de marcadores da peroxidação lipídica, nomeadamente o 4-hidroxinonenal (4-HNE) e o malondialdeído (MDA), os quais amplificam a expressão e a atividade

da β -secretase, também reconhecida por BACE1, levando ao aumento da produção de polipéptidos de β -amiloide, e consequente formação das placas senis [49, 58, 68, 69]. Estudos *in vitro* revelaram que os agregados β -amiloide estimulam a NOS a produzir o radical $\cdot\text{NO}$, que por sua vez leva a formação de ONOO^- contribuindo para o stress oxidativo no cérebro de indivíduos com AD [70].

8.2.4. Doença de Parkinson (PD) e sua fisiopatologia

A doença de Parkinson (PD) é, por sua vez, a segunda patologia neurodegenerativa mais comum e a mais frequente entre as que afetam a coordenação do movimento, ou seja, o sistema neuromuscular [63, 64, 70]. As principais características fisiopatológicas associadas à PD são a perda específica de neurónios dopaminérgicos na substância negra compacta (SNc) e a acumulação de agregados intracelulares enriquecidos na proteína α -sinucleína, também reconhecidos por corpos de Lewy [57, 59, 70-72]. Embora esta doença tenha uma etiologia desconhecida, várias evidências sugerem que o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial estão envolvidas na sua patogénese [43, 49]. Efetivamente, análises post-mortem do encéfalo de indivíduos com Parkinson revelam uma diminuição da atividade do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial em células de várias regiões do SNC, incluindo na substância negra compacta [68, 70]. Além disso, os neurónios dopaminérgicos estão especialmente expostos ao stress oxidativo, uma vez que as ROS são também produzidas durante o metabolismo da dopamina (DA), originando $\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 e HO^\cdot [48, 49, 73].

8.2.5. Fitoquímicos no combate às doenças neurodegenerativas

Os compostos fenólicos são uma classe de metabolitos secundários produzidos pelas plantas que contribuem para defesa da planta contra a predação por insetos e animais herbívoros, e intervêm como agentes supressores de radicais livres, os quais são abundantemente produzidos durante o processo fotossintético [74]. Estes compostos estão presentes numa grande variedade de alimentos, muitas dos quais são comumente utilizados na dieta humana, como por exemplo, frutas, cereais, leguminosas secas, chá, café e vinho [75].

Para além da sua atividade antioxidante, os compostos fenólicos também apresentam muitas outras atividades biológicas, tais como propriedades anti-inflamatórias, cardioprotetoras, vasoprotetoras, antibacterianas, antivíricas, anti-alérgicas, antio-angiogénicas, anticancerígenas e ansiolíticas [76-84]. Tendo em consideração as múltiplas atividades biológicas supramencionadas e as suas propriedades físico-químicas, estes compostos são chamados de moléculas multifuncionais, sendo também usados em vários setores da economia, incluindo as indústrias alimentar, cosmética e farmacêutica [85].

Os polifenóis têm sido considerados os componentes farmacologicamente ativos de muitas formulações usadas na medicina tradicional e também pela indústria farmacêutica. A título meramente exemplificativo, o fármaco à base de plantas resultante de uma fração parcialmente purificada de extrato aquoso de folhas de chá verde de *Camellia sinensis*, foi aprovado em Portugal, no ano de 2015, para o tratamento tópico de verrugas genitais e perianais, sendo

comercializado com o nome de “Veregen”. O seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, no entanto é sugerido que passe pelo efeito inibitório do ciclo celular do HPV (vírus do papiloma humano) exercido essencialmente pelo fitoquímico galhato de epigalhocatequina (EGCG) [75].

No momento atual, os compostos fenólicos, em especial as antocianinas, são alvo de uma atenção mundial na preparação de nutracêuticos vocacionados para a prevenção e modulação de múltiplas doenças crónicas, incluindo as doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, cancro e diabetes [86, 87]. Estudos pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos sustentam a ideia de que estes compostos são eficientes na redução da incidência e da prevalência de doenças neurodegenerativas, incluindo as AD e PD [88]. De facto, antocianinas e extratos ricos em antocianinas, obtidos de fontes naturais, têm visto reconhecidas as suas capacidades para reduzir o stress oxidativo, a inflamação e a degeneração celular induzida por agentes tóxicos [89]. Além disso, também lhes foram validadas a capacidade de aumentar a plasticidade sináptica e melhorar os parâmetros cognitivos, como a aprendizagem, e a memória em animais modelo para a doença de Alzheimer [90]. Efetivamente, um amplo espectro de alvos tem sido mencionado para estes fitoquímicos, fortalecendo a sua utilidade na prevenção e/ou retardamento do processo neurodegenerativo associado ao envelhecimento [90].

8.2.6. *Corema album* (L.) D. Don na prevenção de doenças neurodegenerativas

Corema album (L.) D. Don é uma espécie arbustiva, perene e dioica, com flores pequenas, folhas lineares, oblongas e duras, pertencente à família *Ericaceae* [86, 91-95]. Esta espécie é endémica da costa atlântica da Península Ibérica, crescendo especialmente em zonas costeiras arenosas, tais como dunas e arribas, desde a Galiza até às proximidades do estreito de Gibraltar [93, 96-99]. Existem outras pequenas populações, descritas na literatura, como por exemplo a subespécie *Corema album* subsp. *azoricum* Pinto da Silva, que é endémica das ilhas dos Açores e cresce em campos de lava e de cinzas vulcânicas [93, 94, 99]. As plantas femininas desta espécie produzem flores no início da primavera e pequenos frutos silvestres comestíveis durante o verão, época do ano com temperaturas elevadas, de maior exposição solar e ausência de chuvas [91, 93, 94, 96, 97, 100].

Em Portugal, os frutos do arbusto *Corema album* (L.) D. Don são tradicionalmente conhecidos como Camarinhas. Estas são pequenas bagas esféricas ligeiramente achatadas, que apresentam inicialmente uma cor esverdeada, evoluindo com a maturação para uma coloração totalmente branca, sendo por isso frequentemente comparadas a pérolas [91, 93, 96, 97, 100]. Todavia, algumas bagas maduras podem também apresentar uma ligeira coloração rosa ou translúcidas, sendo possível observar no seu interior três sementes, no mínimo [93]. Tal como muitas outras frutas e bagas, as Camarinhas apresentam uma polpa muito rica em açúcares, tendo deste modo um sabor bastante agradável e revitalizante, denotando um equilíbrio entre o doce e o ácido [93, 97, 99]. Por esse motivo, as populações da península Ibérica que vivem próximo da costa atlântica, têm vindo a consumir as Camarinhas como forma de aperitivo, sobremesas, geleias e licores [92, 93, 96]. Além disso, para algumas populações da Galícia,

Portugal e Andaluzia, as Camarinhas são ou já foram uma importante fonte de rendimento, dado que eram vendidas em mercados locais [96, 98]. Tendo em consideração o seu uso etnofarmacológico, as Camarinhas foram empregues pela medicina tradicional, durante séculos, no tratamento da febre e da enterobiose [93, 96].

Atualmente, extratos das Camarinhas e de outras partes da planta (folhas, flores, caules, entre outros) ainda não são explorados pela indústria farmacêutica e agroalimentar. Efetivamente, até ao momento poucos estudos de caracterização química e de atividade biológica foram realizados relativamente a esta espécie [99]. Contudo, recentemente tem havido um interesse crescente na cultura de *Corema album* (L.) D. Don para que as Camarinhas possam ser comercializadas a nível do mercado mundial de frutos silvestres [98].

O perfil fenólico destas bagas sugere que os seus extratos apresentam uma forte atividade antioxidante, citoprotetora e anticarcinogénica, conferindo proteção contra doenças para as quais o stress oxidativo tem sido implicado, particularmente as doenças neurodegenerativas (Alzheimer e Parkinson) [92, 101]. Efetivamente, alguns estudos já confirmaram que frações enriquecidas de polifenóis presentes em folhas de *C. album* são capazes de modular eventos importantes na patogénese da doença de Parkinson, nomeadamente prevenindo a toxicidade causada pela proteína α Syn, exibindo uma capacidade protetora maior do que aquela proporcionada pela *Ginkgo biloba*, uma espécie globalmente reconhecida pelas suas propriedades benéficas para a saúde [95].

Em conclusão, estas evidências experimentais suportam o uso tradicional de *C. album* como planta medicinal, abrindo novas oportunidades para valorizar o *C. album* e as suas bagas, usando-os para preparar nutracêuticos e alimentos funcionais, e/ou como fonte de fitoquímicos, para o desenvolvimento de novos fármacos.

8.2.7. Abordagens terapêuticas promissoras

As abordagens terapêuticas com vista a remoção e/ou prevenção da formação de ROS/RNS, bem como o incremento e/ou restabelecimento da função mitocondrial são atualmente consideradas promissoras [58]. De facto, os agentes antioxidantes naturais têm revelado em inúmeros estudos pré-clínicos um enorme potencial terapêutico e preventivo, especialmente quando utilizados em estágios iniciais das doenças neurodegenerativas. Por exemplo, o extrato enriquecido em EGCG obtido do chá verde revelou em ensaios clínicos de fase 2 e 3, em indivíduos com AD em estágio inicial, resultados promissores na atividade antioxidante, antiagregação dos polipéptidos A β neurotóxicos e antiapoptótica [56].

As abordagens de direcionamento específico destes antioxidantes e outros agentes farmacológicos para a mitocôndria das células cerebrais revelam-se ainda mais promissoras, na medida em que proporcionariam a diminuição das doses necessárias para maximizar os efeitos benéficos, minimizando efeitos secundários indesejáveis. A título de exemplo temos o oxaloacetato (OAA), um intermediário em várias reações bioquímicas e vias metabólicas, incluindo o ciclo de Krebs e a gliconeogénese. A administração de OAA no modelo animal experimental da AD, durante 2 semanas, demonstrou aumentar os marcadores da biogénese

mitocondrial e promover a expressão de genes codificados pelo mtDNA. Além disso, esse tratamento também obteve efeitos benéficos mais amplos no cérebro, incluindo a ativação da via da insulina, neurogênese e redução de marcadores de neuroinflamação. Todavia, as múltiplas barreiras celulares que os sistemas contendo a molécula ativa têm de atravessar antes de alcançar a mitocôndria das células cerebrais alvo continua um desafio sob intensa investigação [56].

Por último, as investigações recentes também se têm focado na exploração do potencial terapêutico resultante da alteração do metabolismo energético em cérebros de indivíduos com doenças neurodegenerativas, em particular com AD. Efetivamente, tanto o envelhecimento quanto a AD estão associados à diminuição da utilização de glicose no cérebro, enquanto a utilização de cetonas é mantida. Os esforços para explorar as cetonas como fonte de energia estão a ser investigados. Um estudo piloto recente em participantes com AD mostrou uma melhoria cognitiva nos indivíduos que aderiram à dieta cetogénica. Num outro estudo envolvendo a administração do éster cetónico BHB verificou-se uma melhoria dos déficits comportamentais em ratinhos transgénicos 3xTg-AD (modelo experimental nos estudos relacionados à AD). De facto, parece que o BHB tem a capacidade de induzir a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) nos cérebros destes ratinhos, contribuindo, deste modo, para a biogénese mitocondrial e outros benefícios metabólicos [56].

A procura de compostos que podem alterar o metabolismo energético cerebral também inclui a estratégia do “reaproveitamento” de fármacos destinados ao tratamento de diabetes. Um relatório recente defende que os medicamentos antidiabéticos podem ajudar, pelo facto de serem capazes de reverter alterações transcricionais desreguladas na via do recetor de insulina e em genes relacionados com a microvasculatura em cérebros de indivíduos com AD. Estudos pré-clínicos envolvendo a metformina e rosiglitazona demonstram resultados encorajadores, nomeadamente a indução da biogénese mitocondrial, melhoria da memória e diminuição da acumulação de polipéptidos A β em cérebros de ratinhos [56].

8.3. Objetivos

Os principais objetivos pretendidos para esta formação interna foram: aumentar o nível de conhecimento da equipa da farmácia relativamente ao tema das doenças neurodegenerativas, em particular a doença de Alzheimer e de Parkinson; explorar novos conceitos e hipóteses recentes relativamente à etiologia destas doenças, tendo como foco especial o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial associada; expor e interpretar resultados de ensaios biológicos que avaliam a atividade antioxidante e de ensaios em culturas celulares que avaliam o efeito neuroprotetor e a peroxidação lipídica, sendo estes especificamente relacionados com a matriz biológica que investiguei no laboratório de farmacognosia da faculdade; e aumentar a capacidade de interpretação de resultados científicos relativos à área do stress oxidativo e dos efeitos neuroprotetores.

8.4. Métodos

Para a realização da formação interna, optei por desenvolver uma apresentação de 20 minutos no formato PowerPoint, associada a uma explicação em áudio para cada slide da apresentação, que se encontra em anexo. Efetivamente, considero esta alternativa de apresentação a mais adequada para a FCR, dado não ser exequível a reunião de todos os elementos da equipa num único momento. Além disso, acredito que esta ferramenta digital permite a exploração do tema de uma forma mais dinâmica, acessível e interessante para o espectador. Posto isto, providenciei a apresentação para cada elemento da equipa via email e disponibilizei-me para esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Durante a apresentação abordei os seguintes tópicos: o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial; a peroxidação lipídica; as doenças neurodegenerativas associadas ao processo de envelhecimento e também ao stress oxidativo, resultante de perturbações da cadeia respiratória mitocondrial; abordagens terapêuticas promissoras e o papel da espécie *Corema album* (L.) D. Don na prevenção do stress oxidativo, da peroxidação lipídica e os seus efeitos neuroprotetores na linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y (**Anexo 4**).

8.5. Resultados e Conclusão

Relativamente aos resultados da intervenção farmacêutica direcionada para a equipa da farmácia acredito que foram bons e bastante satisfatórios. As colegas farmacêuticas e a aluna estagiária acharam muito interessante o tema abordado, felicitando a oportunidade proporcionada de aprender um pouco mais sobre a etiologia das doenças neurodegenerativas relacionada com a teoria do stress oxidativo associado à disfunção mitocondrial. Efetivamente, abordar esta temática com uma nova perspetiva científica foi uma aposta ganha, já que tive a oportunidade de transmitir o meu gosto pela área da investigação, principalmente pelas doenças neurodegenerativas, e também por perceber que realmente causei um impacto positivo na formação das minhas colegas farmacêuticas.

Em relação a aspetos negativos posso salientar o facto de a maioria dos conhecimentos adquiridos na formação interna não serem diretamente transponíveis para a prática do dia a dia, especialmente durante o atendimento ao balcão. Todavia, foi um risco que tomei de forma consciente, pois acredito que os pontos positivos serão uma mais valia para toda a equipa da farmácia no futuro.

Em suma, considero que este projeto foi bastante enriquecedor tanto para as farmacêuticas da FCR, mas também a nível pessoal, dado que tive a oportunidade de rever a literatura sobre o tema, atualizando os meus conhecimentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante os 5 anos de formação académica, adquirimos conhecimentos essenciais que serão seguramente valorizados num futuro profissional. Todavia, só em contexto profissional, tal como acontece no estágio profissionalizante, é que esses conhecimentos serão colocadas em prática. Efetivamente, a realização deste estágio curricular na FCR foi uma excelente oportunidade de conhecer a realidade profissional que mais farmacêuticos acolhe e contactar com três farmacêuticas e uma administrativa de excelência, que contribuíram, sem dúvida, para o sucesso de aquisição de competências, que nunca seriam possíveis de serem adquiridas unicamente em ambiente académico.

No decorrer destes 3 meses de estágio em farmácia comunitária, considero que o balanço global foi bastante positivo, na medida em que tive a oportunidade de crescer imensamente quer a nível pessoal, quer a nível profissional. De facto, ao longo deste período sinto que venci uns dos principais receios em relação à profissão farmacêutica, nomeadamente o contacto próximo com o utente no momento do atendimento. Realmente, dada a minha característica de personalidade de ser introvertido, a sensação de ter de lidar com qualquer tipo de pessoa era intimidante no início do estágio, no entanto com a ajuda de toda a equipa da FCR e a realização do projeto I, em particular no ato de entrega dos panfletos, consegui aumentar a minha autoconfiança na realização desta atividade essencial no dia a dia de um farmacêutico. Lamentavelmente, acredito que estes 3 meses não foram totalmente suficientes no aperfeiçoamento de todas as competências que um farmacêutico deve possuir, contudo confio que esta fase é apenas o início de uma longa etapa de evolução e desenvolvimento enquanto farmacêutico, onde terei a oportunidade de adquirir constantemente conhecimentos e técnicas para melhorar a minha postura profissional.

Apesar do estágio não corresponder totalmente àquilo que idealizei, maioritariamente devido à pandemia do COVID-19, admito que esta permitiu valorizar ainda mais o papel do farmacêutico de oficina enquanto profissional de saúde. Além disso, desta etapa resultaram novas experiências, opiniões e perspetivas de vida, tudo isto importante para construir um futuro melhor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Portaria nº277/2012 de 12 de setembro de 2015. Diário da República nº 177/2012 série I, páginas 5202-5203.
2. Ministério da Saúde, “Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina,” Diário da República n.º 168, p. I Série, 2007.
3. Santos, H.J., et al., Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. 2009. 40: p. 41-42.
4. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Diário da República nº 168/2007, Série I (2007-08-31) p. 6083-6091.
5. Ministério da Saúde, “Decreto-Lei nº 171/2012, 1 de Agosto - Estabelecimento do regime jurídico das farmácias de oficina,” Diário da República n.º 148, vol. I Série, 2012.
6. Ministério da Saúde, “Decreto-Lei nº 594/2004, 2 de Junho - Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar,” Diário da República n.º 168, vol. I Série, 2004.
7. Ministério da Saúde, “Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro - Lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados,” Diário da República n.º 303, vol. II Série, pp. 1–2, 2004.
8. Iglésias-Ferreira, P. and H.J.J.L.G.d.l.e.C.F.d.U.L. Santos, Manual de dispensação farmacêutica. 2009.
9. Decreto-Lei nº209/94, de 6 de Agosto – Classificação de Medicamentos quanto à dispensa ao público (Revogado pelo Decreto-Lei nº176/2006, de 30 de Agosto).
10. Infarmed, I.J.A.a., Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2014. 5.
11. Serviço Nacional de Saúde: Regime de Comparticipação de Medicamentos. Acessível em: diretiva.min-saude.pt. [Acedido em 4 de setembro 2020].
12. INFARMED: Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Acessível em: www.infarmed.pt [Acedido em 4 de setembro 2020].
13. Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro. Condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista. Diário da República nº 242/2010, Série II (2010-12-16) p. 61028-61029.
14. Portaria nº 222/2014, de 4 de Novembro: Define o regime de preços e comparticipações a que ficam sujeitos os reagentes (tiras-teste) para determinação da glicemia, cetonemia e cetonúria e as agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com diabetes.
15. Portaria n.º 224/2015. Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Diário da República nº 144/2015, Série I (2015-07-27) p. 5037- 5043.
16. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. Regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos. Diário da República nº 92/2012, 1º Suplemento, Série I (2012-05-11) p. 2478(2)- 2478(7).

17. World Health Organization: The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. Acessível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>. [Acedido em 5 de setembro de 2020].
18. INFARMED: Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Acessível em: www.infarmed.pt/ [Acedido em 10 de setembro de 2020].
19. VALORMED: Farmácia Comunitária. Acessível em: www.valormed.pt. [Acedido em 15 de setembro de 2020].
20. VALORMED: Quem somos? Acessível em: www.valormed.pt. [Acedido em 15 de setembro de 2020].
21. AMI: Reciclagem de Radiografias. Acessível em: www.ami.org.pt [Acedido em 16 de setembro 2020].
22. Genovese, A. and M.G.J.I.J.o.M.S. Butler, Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). 2020. 21(13): p. 4726.
23. Association, A., American Psychiatric Association's Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 1994.
24. Hodges, H., C. Fealko, and N.J.T.P. Soares, Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. 2020. 9(Suppl 1): p. S55.
25. CDC, C.f.D.C.a.P. Data & Statistics on Autism Spectrum Disorder. Acessível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>. [Acedido em 13 de junho de 2020].
26. Autism spectrum disorders. Acessível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. [Acedido em 13 de junho de 2020].
27. Autism Spectrum Disorder. Acesível em: https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrumdisordersasd/index.shtml#part_145436. [Acedido em 14 de junho de 2020].
28. What is Autism? Acessível em: <https://www.autism-society.org/>. [Acedido em 7 de junho de 2020].
29. Lord, C., et al., Autism spectrum disorder. 2020. 6(1): p. 1-23.
30. Norma 002/2019, "Abordagem Diagnóstica e Intervenção na Perturbação do Espetro do Autismo em Idade Pediátrica e no Adulto". 2019.
31. Norma 010/2013, "Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil". 2013.
32. DeStefano, F. and T.T.J.A.r.o.v. Shimabukuro, The MMR vaccine and autism. 2019.
33. Learn the Signs of Autism. Acessível em: <https://www.autismspeaks.org/signs-autism>. [Acedido em 15 de junho de 2020].
34. Concerns About a Child. Acessível em: <http://firstsigns.org/concerns/index.htm>. [Acedido em 13 de junho de 2020].
35. Shen, L., et al., Biomarkers in autism spectrum disorders: current progress. 2020. 502: p. 41-54.
36. Newschaffer, C.J., et al., The epidemiology of autism spectrum disorders. 2007. 28: p. 235-258.
37. Bjørklund, G., et al., Oxidative stress in autism spectrum disorder. 2020: p. 1-19.

38. Pandina, G., et al., Current Approaches to the Pharmacologic Treatment of Core Symptoms Across the Lifespan of Autism Spectrum Disorder. 2020. 29(2): p. 301-317.
39. Girls and women on the autism spectrum. Acessível em: <https://www.autismspectrum.org.au/uploads/documents/Fact%20Sheets/Aspect-Research-girls-and-women-on-the-autism-spectrum.pdf>. [Acedido em 14 de junho de 2020].
40. Khanna, R., K.J.R.i.s. Jariwala, and a. pharmacy, Awareness and knowledge of autism among pharmacists. 2012. 8(5): p. 464-471.
41. Wongpakaran, R., et al., Impact of providing psychiatry specialty pharmacist intervention on reducing drug-related problems among children with autism spectrum disorder related to disruptive behavioural symptoms: A prospective randomized open-label study. 2017. 42(3): p. 329-336.
42. Lee, M.C., H.E. Chin, and K. Ahmad, Assessment of Knowledge about Childhood Autism among Pharmacists and Doctors in Miri Hospital.
43. Grimm, A. e A. Eckert, Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem*, 2017. 143(4): p. 418-431.
44. Harman, D., Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. *Journal of Gerontology*, 1956. 11(3): p. 298-300. .
45. Carvalho, C. e P.I. Moreira, Oxidative Stress: A Major Player in Cerebrovascular Alterations Associated to Neurodegenerative Events. *Front Physiol*, 2018. 9: p. 806. .
46. Dias, V., E. Junn, e M.M. Mouradian, The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2013. 3(4): p. 461-91.
47. Teixeira, J., M. Feio, e M.L. Figueira, O papel do stress oxidativo no envelhecimento e na demência. *Psilogos: Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca*, 2014. 12: p. 43-57.
48. Elfawy, H.A. e B. Das, Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: Etiologies and therapeutic strategies. *Life Sci*, 2019. 218: p. 165-184.
49. Tan, S.H., et al., Emerging pathways to neurodegeneration: Dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother*, 2019. 111: p. 765-777.
50. Ferreira, I.C. e R. Abreu, Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. *Bioanálise*, 2007: p. 32-39.
51. Nimse, S.B. e D. Pal, Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Rsc Advances*, 2015. 5(35): p. 27986-28006.
52. Hussain, T., et al., Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. 2016.
53. Sies, H., C. Berndt, e D.P. Jones, Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 2017. 86: p. 715-748.

54. Birben, E., et al., Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 2012. 5(1): p. 9.
55. Thapa, A. e N. Carroll, Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(7): p. 1583.
56. Perez Ortiz, J.M. e R.H. Swerdlow, Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol*, 2019.
57. Lin, M.T. e M.F. Beal, Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2006. 443(7113): p. 787-95.
58. Cardoso, S., R.M. Seica, e P.I. Moreira, Mitochondria as a target for neuroprotection: implications for Alzheimer s disease. *Expert Rev Neurother*, 2017. 17(1): p. 77-91.
59. P. Dadhania, V., et al., Nutraceuticals against Neurodegeneration: A Mechanistic Insight. *Current Neuropharmacology*, 2016. 14(6): p. 627-640.
60. Barnham, K.J., C.L. Masters, e A.I. Bush, Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*, 2004. 3(3): p. 205-14.
61. Jomova, K., et al., Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem*, 2010. 345(1-2): p. 91-104.
62. Patterson, C., *World Alzheimer Report 2018-The state of the art of dementia research: New frontiers*. Alzheimer's Disease International (ADI), 2018.
63. Liu, Z., et al., Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. 2017: p. 2525967.
64. Golpich, M., et al., Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment. *CNS Neurosci Ther*, 2017. 23(1): p. 5-22. 30
65. Monteiro-Cardoso, V.F., et al., Age-dependent biochemical dysfunction in skeletal muscle of triple-transgenic mouse model of Alzheimer`s disease. *Current Alzheimer research*, 2015. 12(2): p. 100-115.
66. Monteiro-Cardoso, V.F., et al., Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2015. 43(4): p. 1375-92.
67. Mendes, D., et al., Beneficial effects of white wine polyphenols-enriched diet on Alzheimer's disease-like pathology. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2018. 55: p. 165-177.
68. Andersen, J.K., Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med*, 2004. 10 Suppl: p. S18-25.
69. Manucha, W., Mitochondrial dysfunction associated with nitric oxide pathways in glutamate neurotoxicity. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*, 2017. 29(2): p. 92-97.
70. Singh, A., et al., Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 2019. 24(8).
71. Rizek, P., N. Kumar, e M.S. Jog, An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Canadian Medical Association Journal*, 2016. 188(16): p. 1157-1165.

72. Jung, U.J. e S.R. Kim, Beneficial Effects of Flavonoids Against Parkinson's Disease. *J Med Food*, 2018. 21(5): p. 421-432.
73. Mehta, N.J., P.K. Marwah, e D. Njus, Are Proteinopathy and Oxidative Stress Two Sides of the Same Coin? *Cells*, 2019. 8(1).
74. Es-Safi, N.-E., S. Ghidouche, e P. Ducrot, Flavonoids: hemisynthesis, reactivity, characterization and free radical scavenging activity. *Molecules*, 2007. 12(9): p. 2228-2258.
75. Ullah, M.F. e M.W. Khan, Food as medicine: potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008. 9(2): p. 187-196.
76. Lattanzio, V., Phenolic compounds: introduction. *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*, 2013: p. 1543-1580.
77. Lin, D., et al., An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*, 2016. 21(10): p. 1374.
78. Gonçalves, V.H.d.S., Polyphenols neuroprotective effect in a Parkinson's disease yeast model: phosphoproteome alterations. 2014.
79. Pereira, D., et al., Phenolics: From chemistry to biology. 2009, *Molecular Diversity Preservation International*.
80. Xiao, Z.-P., et al., Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2011. 11(2): p. 169-177.
81. Solanki, I., et al., Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr*, 2015. 6(1): p. 64-72. .
82. Zafra-Stone, S., et al., Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Mol Nutr Food Res*, 2007. 51(6): p. 675-83.
83. Bhullar, K.S. e H.P. Rupasinghe, Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2013. 2013: p. 891748.
84. Robbins, R.J., Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2003. 51(10): p. 2866-2887.
85. Losada-Barreiro, S. e C. Bravo-Diaz, Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *Eur J Med Chem*, 2017. 133: p. 379-402.
86. Macedo, D., et al., (Poly)phenols protect from alpha-synuclein toxicity by reducing oxidative stress and promoting autophagy. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(6): p. 1717-32.
87. Scalbert, A., et al., Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2005. 45(4): p. 287-306. 31.
88. Schaffer, S., et al., Effects of polyphenols on brain ageing and Alzheimer's disease: focus on mitochondria. *Mol Neurobiol*, 2012. 46(1): p. 161-78.
89. Kelsey, N., et al., Neuroprotective effects of anthocyanins on apoptosis induced by mitochondrial oxidative stress. *Nutr Neurosci*, 2011. 14(6): p. 249-59.
90. Medina dos Santos, N., et al., Current evidence on cognitive improvement and neuroprotection promoted by anthocyanins. *Current Opinion in Food Science*, 2019. 26: p. 71-78.

91. Diaz-Barradas, M.C., et al., Pentacyclic triterpenes responsible for photoprotection of *Corema album* (L.) D. Don white berries. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2016. 67: p. 103-109.
92. León-González, A.J., et al., Chemo-protective activity and characterization of phenolic extracts from *Corema album*. *Food Research International*, 2012. 49(2): p. 728-738.
93. Sónia C Andrade, F.G., Raquel PF Guiné, Contribution for the physical-chemical characterization of Portuguese Crowberry (*Corema album*). *International Journal of Food Science and Nutrition*, 2017.
94. Diaz-Barradas, M., et al., Análise das propriedades óticas dos frutos e ensaio de técnicas de reprodução vegetativa de *Corema album* em condições de viveiro. V Colóquio Nacional da Produção de Pequenos Frutos, 2016. 26: p. 115.
95. de Oliveira, P.B. e A. Dale, *Corema album* (L.) D. Don, the white crowberry—a new crop. *Journal of Berry Research*, 2012. 2(3): p. 123-133.
96. Andrade, S.C., R.P.F. Guiné, and F.J.A. Gonçalves, Evaluation of phenolic compounds, antioxidant activity and bioaccessibility in white crowberry (*Corema album*). *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2017. 11(4): p. 1936-1946.
97. Pimpao, R.C., et al., Analysis of phenolic compounds in Portuguese wild and commercial berries after multienzyme hydrolysis. *J Agric Food Chem*, 2013. 61(17): p. 4053-62.
98. León-González, A.J., et al., Phenolic acids, flavonols and anthocyanins in *Corema album* (L.) D. Don berries. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2013. 29(1): p. 58-63.
99. Jardim, C.E.C.G., Research of polyphenols with neuroprotective potential in a yeast model of degeneration. 2012.
100. Oliveira, P.B., et al., Os primeiros passos na investigação em *Corema album* (camarinha). *VIDA RURAL*, 2016.
101. Jardim, C., et al., (Poly)phenol metabolites from *Arbutus unedo* leaves protect yeast from oxidative injury by activation of antioxidant and protein clearance pathways. *Journal of Functional Foods*, 2017. 32: p. 333-346.

ANEXOS

Anexo 1- Questionário M-CHAT-R para Despiste Precoce de Autismo com Entrevista de Seguimento (M-CHAT-R/F).

M-CHAT-R™

Por favor, responda a estas questões acerca da sua criança. Lembre-se de como é que a sua criança se comporta habitualmente. Se o comportamento tiver sido observado algumas vezes, mas ela habitualmente não o faz, então por favor responda não. Por favor responda sim ou não para cada questão. Muito obrigado.

1. Se você apontar para qualquer coisa do outro lado da sala, a criança olha para o que está a apontar? (Por exemplo: se você aponta para um brinquedo ou um animal, a criança olha para o brinquedo ou animal?)	Sim	Não
2. Já alguma vez se interrogou se a sua criança poderia ser surda?	Sim	Não
3. A sua criança brinca ao faz-de-conta? (Por exemplo, fingindo que está a beber de um copo vazio, a falar ao telefone ou a fingir que dá a papa a uma boneca ou a um peluche?)	Sim	Não
4. A sua criança gosta de trepar para as coisas? (Por exemplo: mobília, escorregas no recreio ou escadas?)	Sim	Não
5. A sua criança faz movimentos invulgares com os dedos perto dos olhos? (Por exemplo, abana os dedos perto dos olhos)	Sim	Não
6. A sua criança aponta com um dedo para pedir algo ou para conseguir ajuda? (Por exemplo, apontar para um alimento ou brinquedo que está fora do seu alcance)	Sim	Não
7. A sua criança aponta com um dedo para mostrar-lhe algo interessante? (Por exemplo, apontar para um avião no céu ou um camião grande na estrada)	Sim	Não
8. A sua criança está interessada noutras crianças? (Por exemplo, a sua criança observa outras crianças, sorri para elas ou aproxima-se delas?)	Sim	Não
9. A sua criança mostra-lhe coisas trazendo-as até si ou levantando-as para que as veja – não para obter ajuda, mas apenas para as partilhar? (Por exemplo, mostrar uma flor, um peluche ou um camião de brincar)	Sim	Não
10. A sua criança responde quando a chama pelo nome? (Por exemplo, olha, fala ou balbucia, ou pára o que está a fazer quando a chama pelo seu nome)	Sim	Não
11. Quando sorri para a sua criança, ela sorri de volta para si?	Sim	Não
12. A sua criança fica incomodada com os ruídos do quotidiano? (Por exemplo, a sua criança grita ou chora para ruídos como aspirador ou música alta?)	Sim	Não
13. A sua criança já anda?	Sim	Não
14. A sua criança olha-o nos olhos quando você fala com ela, brinca com ela ou veste-a?	Sim	Não
15. A sua criança tenta imitar aquilo que você faz? (Por exemplo, acena adeus, bate palmas ou faz sons engraçados quando você os faz?)	Sim	Não
16. Se você virar a sua cabeça para olhar para alguma coisa, a sua criança olha em volta para ver o que é que você está a olhar?	Sim	Não
17. A sua criança tenta que você olhe para ela? (Por exemplo, a sua criança olha para si para um elogio ou diz-lhe "olha" ou "olha para mim"?)	Sim	Não
18. A sua criança compreende quando você lhe diz para fazer alguma coisa? (Por exemplo, se você não apontar, ela consegue compreender "põe o livro na cadeira" ou "traz-me o cobertor"?)	Sim	Não
19. Quando acontece alguma coisa nova, a sua criança olha para a sua cara para ver a sua reação? (Por exemplo, se ela ouve um ruído estranho ou engraçado, ou vê um brinquedo novo, ela olha para a sua cara?)	Sim	Não
20. A sua criança gosta de atividades com movimento? (Por exemplo, ser embalada ou balancada no seu ielho?)	Sim	Não

M-CHAT-Revised (Robins, Fein, & Barton, 2009)
Traduzido e Adaptado por Carla Cintrão Almeida

Anexo 2- Panfleto sobre a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA).

Sinais e Sintomas

A intensidade dos primeiros sinais e sintomas varia muito de indivíduo para indivíduo e também com a idade. Algumas crianças revelam indícios nos primeiros meses de vida, enquanto noutras os comportamentos podem tornar-se óbvios apenas aos 2 ou 3 anos de idade. Além disso, nem todas as crianças com PEA apresentam a totalidade dos sinais, ao passo que muitas crianças sem PEA podem revelar alguns. **É por isso que a avaliação profissional é crucial.**

Comportamentos de comunicação / interações sociais podem incluir:

- Pouco ou inconsistente contato visual;
- Tendência a não ouvir as pessoas;
- Não responder ou demorar a responder;
- Expressões faciais, movimentos e gestos que não correspondem ao que está a ser dito.

Comportamentos restritivos / repetitivos podem incluir:

- Repetição de comportamentos ou comportamentos incomuns;
- Interesse intenso e duradouro em determinados tópicos, como números ou factos;
- Incómodo com pequenas mudanças na rotina;
- Hipo ou hipersensibilidade a informações sensoriais, como luz, ruído, textura ou temperatura.



Diagnóstico

Atualmente, várias perturbações diagnosticadas separadamente, nomeadamente a **Perturbação Autista, a Perturbação Global do Desenvolvimento Sem Outra Especificação (PGD/SOE) e a Síndrome de Asperger** foram combinadas num diagnóstico único designado "Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)".

Diagnosticar PEA em adultos é muitas vezes mais difícil do que em crianças, não sendo invulgar a existência de jovens e adultos a quem nunca foi feito um diagnóstico formal.

O diagnóstico e a intervenção dirigida precoces são extremamente importantes e possibilitam melhoria no prognóstico.

Crianças diagnosticadas e tratadas no início da vida, têm maior probabilidade de ter sucesso escolar e, eventualmente, viver de forma independente.

Causas

Embora **nenhuma causa específica de PEA seja conhecida**, as pesquisas atuais indicam que a origem é **multigénica e multifatorial**.

A qualidade da relação mãe/bebé, a educação, ou o estatuto socioeconómico não têm nenhuma influência na sua origem.

Não há nenhuma correlação entre PEA e a existência de intolerâncias alimentares, ou de determinadas vacinas (sarampo, parotidite e rubéola) e a exposição (pré ou pós-natal) a agentes externos (álcool, tabaco ou metais pesados).



Perturbação do Espectro do Autismo (PEA)

O que é?

A PEA é uma perturbação do neurodesenvolvimento, que na grande maioria dos casos tem origem pré-natal e geralmente surge durante a primeira infância (idade inferior ou igual a 5 anos).

É uma perturbação crónica (persiste ao longo de toda a vida) e apresenta um grau muito variado de comprometimento funcional, afetando o funcionamento mental e consequentemente comportamentos humanos essenciais.

A PEA é caracterizada no DSM-V por:

- **Diferenças persistentes na comunicação, relacionamentos interpessoais e interação social em diferentes ambientes.**
- **Comportamento, padrões, atividades e interesses restritos e repetitivos.**

O autismo é descrito como uma **Perturbação do "Espectro"**, porque há uma grande variação no tipo e na gravidade dos sintomas. Alguns indivíduos podem viver de forma independente, outros têm deficiências graves e requerem cuidados e apoio ao longo de toda a vida. Além disso, o nível de funcionamento intelectual é extremamente variável.

Tratamento

Não há terapêuticas (farmacológicas ou não farmacológicas) "curativas" que tratem as manifestações nucleares da PEA.

Não há evidência de benefício que suporte a utilização de regimes alimentares especiais, incluindo dietas (ex: exclusão de caseína ou glúten da dieta) ou administração de suplementos alimentares.

As intervenções terapêuticas devem ser iniciadas o mais rápido possível após o diagnóstico e têm como objetivo ajudar os indivíduos com PEA a utilizar da melhor forma as suas competências e pontos fortes e também a melhor conviverem com as suas especificidades.

Indivíduos com PEA estão frequentemente sujeitos a estigma, violação dos direitos humanos e discriminação, incluindo a privação injusta de cuidados de saúde, educação e oportunidades de se envolver e participar nas suas comunidades.



Comorbilidades

Indivíduos com PEA são mais propensos a sofrer de comorbilidades psiquiátricas e neurológicas (**ansiedade, hiperatividade e défice de atenção e depressão**) e **obesidade**.



Prevalência

Estudos na Ásia, Europa e América do Norte identificaram indivíduos com PEA com uma prevalência média entre 1% e 2%.

A nível europeu a prevalência estimada de crianças com PEA varia entre 0,3% a 1,16%.

A PEA ocorre em todos os grupos étnicos, raciais e económicos.

Indivíduos do sexo masculino têm 4,5 vezes mais probabilidade de ter diagnóstico de PEA do que indivíduos do sexo feminino da mesma idade.


4,5x >


Como posso ajudar?



- Não coloque um rótulo e esteja atento para ajudar;
- Não acredite em mitos do tipo: "as pessoas com autismo gostam de se isolar". Podem isolar-se porque têm dificuldades de comunicação;
- Seja aberto e simpático, mas não faça muitas perguntas;
- Utilize frases curtas e com indicações concretas;
- Faça pausas entre palavras e frases para dar tempo à pessoa para processar a informação e pensar numa resposta;
- Não se admire se não obtiver resposta ao que pergunta, não insista;
- Utilize suportes visuais. Estes indivíduos têm boa memória visual;
- Tente evitar ironia, sarcasmo, linguagem abstrata e expressões idiomáticas;
- No trabalho ou na escola certifique-se de que regras ou instruções são dados por escrito;
- Não confie na linguagem corporal ou nas expressões faciais;
- Ajude estes indivíduos a descobrir interesses comuns a outras pessoas que se disponham a ajudar;
- Ao organizar eventos sociais pense em formas de aliviar a ansiedade destes indivíduos, como por exemplo senta-los ao lado de alguém conhecido;
- Se o indivíduo estiver a atravessar por algum momento difícil, seja paciente e não julgue ou reaja de forma negativa. Pergunte calmamente se a pessoa está bem e dê tempo e espaço para se recuperar;
- Avise sobre mudanças inesperadas de planos;
- Entenda que o que pode parecer uma pequena mudança ou uma boa surpresa para você, pode parecer muito assustador para estes indivíduos.

Farmácia Cristo Rei, Porto
Bruno Ferreira, FFUP

Anexo 3- Poster sobre a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) afixado na montra de exposição da FCR.



Anexo 4- Apresentação PowerPoint sobre o tema “Stress Oxidativo e a Disfunção Mitochondrial nas Doenças Neurodegenerativas” dirigida para a equipa da FCR.

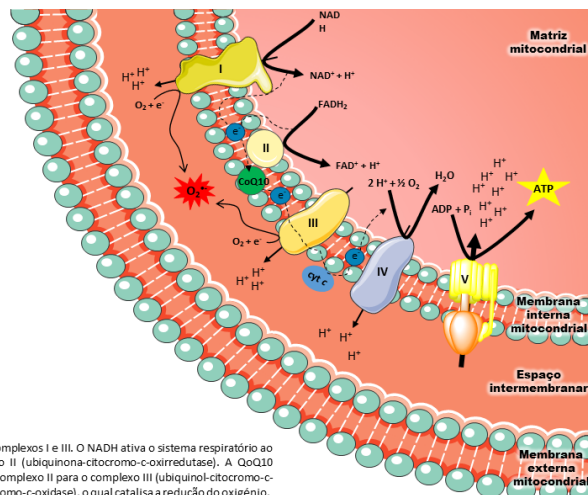
Stresse Oxidativo e Disfunção Mitochondrial nas Doenças Neurodegenerativas

Formação desenvolvida por:
Bruno Filipe Ferreira

Introdução Stresse Oxidativo e a Disfunção Mitochondrial

Envelhecimento

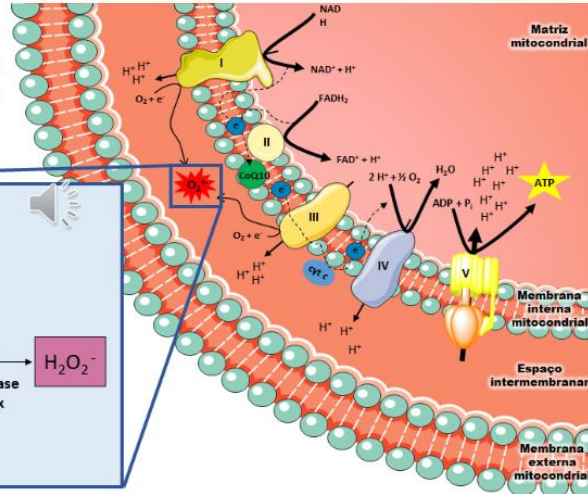
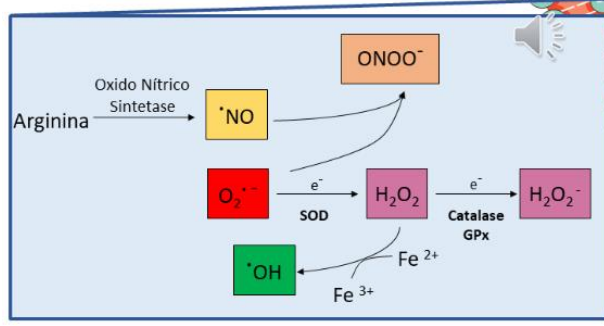
- Declínio progressivo das funções fisiológicas e aumento da suscetibilidade a doenças, em particular as doenças neurodegenerativas
- A “Teoria dos Radicais Livres” (Denham Harman, 1956) - a mais citada para explicar o processo de envelhecimento
- As ROS promovem o envelhecimento, emergindo a **mitochondria** como a principal fonte e também alvo das ROS

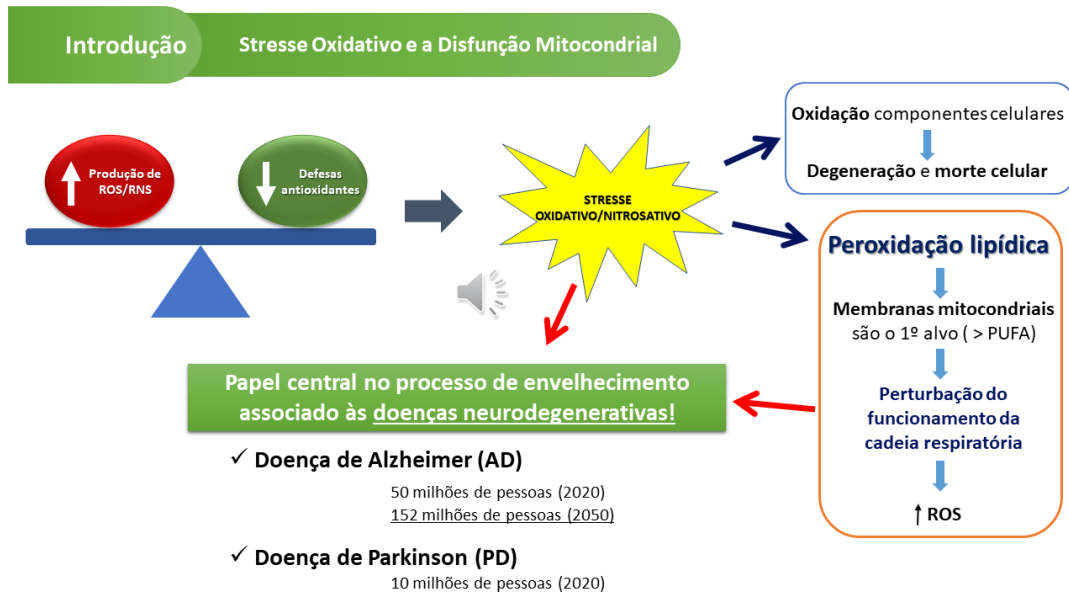


Representação esquemática da fosforilação oxidativa e a formação das ROS ao nível dos complexos I e III. O NADH ativa o sistema respiratório ao nível do complexo I (NADH:ubiquinona oxirredutase) e o FADH2 ao nível do complexo II (ubiquinona-citocromo-c-oxirredutase). A CoQ10 (coenzima Q10 ou ubiquinona) promove a transferência de eletrões do complexo I ou do complexo II para o complexo III (ubiquinol-citocromo-c- redutase). Cyt c (citocromo c) transfere eletrões do complexo III para o complexo IV (citocromo-c-oxidase), o qual catalisa a redução do oxigénio.

Introdução Stresse Oxidativo e a Disfunção Mitochondrial

- Fuga de 1 a 3% de eletrões na cadeia respiratória, principalmente ao nível do complexo I e III





Introdução **Corema album (L.) D. Don**

A baga de Camarinha

Crescem em zonas costeiras arenosas

- ✓ Pequenos frutos silvestres **comestíveis** durante o **verão**;
- ✓ Coloração totalmente **branca** no final do processo de maturação.

Usos etnofarmacológicos:

- ✓ Antipirético;
- ✓ Antiparasitário.

Ações farmacológicas:

- ✓ Atividade antioxidante;
- ✓ Atividade anticarcinogénica.

Introdução *Corema album* (L.) D. Don

A baga de Camarinha

Crescem em zonas costeiras arenosas

- ✓ Pequenos frutos silvestres comestíveis durante o verão;
- ✓ Coloração totalmente branca no final do processo de maturação.

Esta espécie é uma fonte importante de nutrientes e fitoquímicos ainda a serem explorados!

- ✓ Antipirético;
- ✓ Antiparasitário.

- ✓ Atividade antioxidante;
- ✓ Atividade anticarcinogénica.

Resultados e Discussão

Supressão dos radicais DPPH*, *NO e O₂*⁻

Avaliação da atividade antioxidante

Radicais com relevância biológica

✓ A supressão dos radicais aumenta com o aumento da [] de extrato;

✓ O extrato enriquecido em compostos fenólicos apresenta maior atividade antirradicalar.

↓

A eficiência do extrato enriquecido em fenólicos para suprimir os radicais DPPH*, *NO e O₂*⁻ é 1,2-, 9,7- e 46,1- vezes maior do que o extrato aquoso!

Resultados e Discussão

Supressão dos radicais DPPH*, *NO e O₂*⁻

Avaliação da atividade antioxidante

Radicais com relevância biológica

Ambos os extratos têm uma capacidade limitada para suprimir o *NO

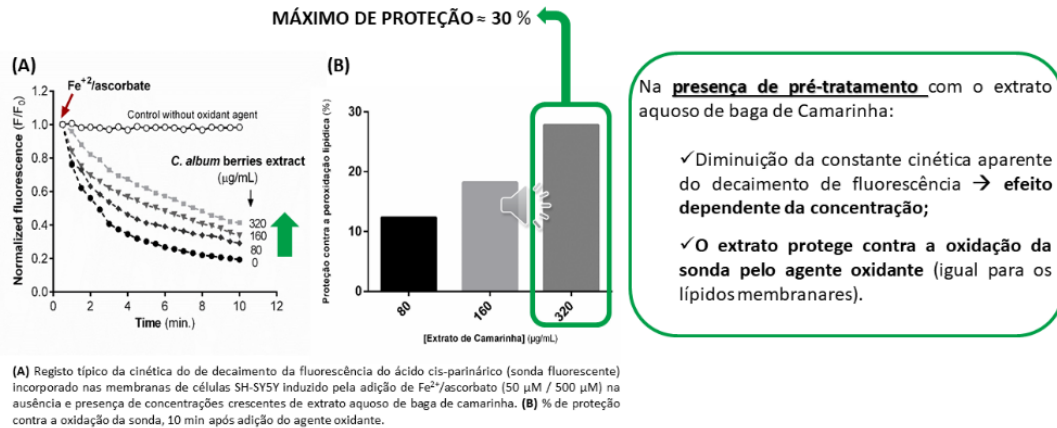
→ *NO origina o peroxinitrito → dano nas moléculas biológicas

Extrato enriquecido em fenólicos tem elevada capacidade para suprimir o O₂*⁻

→ Elevado potencial de proteção contra o stress oxidativo associado à disfunção mitocondrial!

Resultados e Discussão

Efeitos protetores contra a peroxidação lipídica

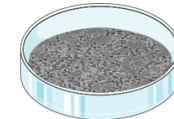
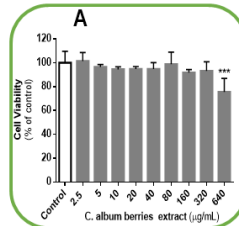


Resultados e Discussão

Efeitos neuroprotetores contra a toxicidade induzida pelo glutamato em células SH-SY5Y

Efeitos sobre a viabilidade celular

Perfil toxicológico



Linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y

- ✓ Para as [] compreendidas entre 0-320 µg/mL → **não ocorre alteração da viabilidade celular**;
- ✓ Para a [] 640 µg/mL → **ocorre uma redução significativa da viabilidade celular**.

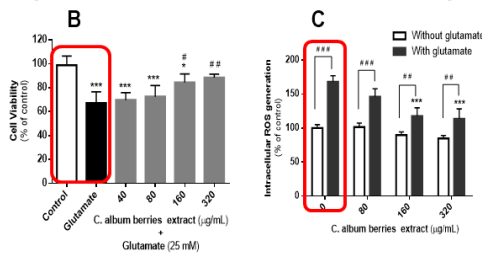
[] entre 0-320 µg/mL podem ser usadas para avaliar o **potencial neuroprotetor** do extrato aquoso de *C. album*

Resultados e Discussão

Efeitos neuroprotetores contra a toxicidade induzida pelo glutamato em células SH-SY5Y

Efeitos sobre a viabilidade celular e produção de ROS

Proteção contra citotoxicidade induzida por glutamato



Linhagem celular de neuroblastoma humano SH-SY5Y

- Na **ausência de pré-tratamento** com o extrato aquoso de baga de Camarinha ocorre:
- ✓ Redução significativa da viabilidade celular;
 - ✓ Aumento significativo da produção de ROS.

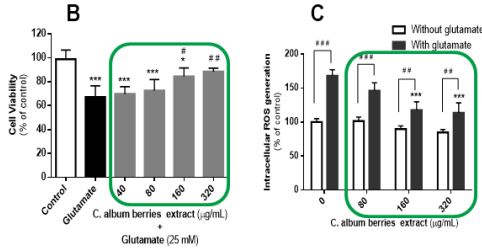
Resultados e Discussão

Efeitos neuroprotetores contra a toxicidade induzida pelo glutamato em células SH-SY5Y

Efeitos sobre a viabilidade celular e produção de ROS



Proteção contra citotoxicidade induzida por glutamato



Efeitos do pré-tratamento de células SH-SY5Y com concentrações crescentes de extrato aquoso de baga de camarinha seguida de co-incubação, durante 2 h, com 25 mM de glutamato sobre a viabilidade celular (B) e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (C), avaliada com sonda DCFH-DA. *, **, *** Significativamente diferente do controlo (células não tratadas), com p<0,05, p<0,01 e p<0,001, respetivamente. # # # Significativamente diferente da célula tratada com glutamato sem pré-tratamento com o extrato aquoso de baga de camarinha, com p<0,001.

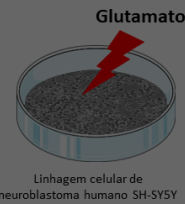
O pré-tratamento com o extrato aquoso de baga de Camarinha foi capaz de:

- ✓ Diminuir a citotoxicidade induzida pelo glutamato (↑ viabilidade celular e ↓ a geração de ROS) → Efeito dependente da concentração;
- ✓ Reduzir o stress oxidativo.

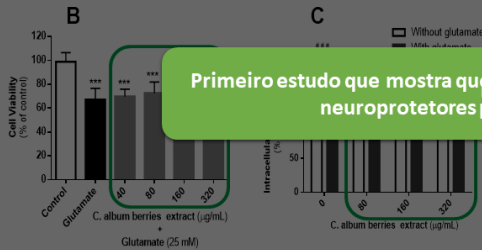
Resultados e Discussão

Efeitos neuroprotetores contra a toxicidade induzida pelo glutamato em células SH-SY5Y

Efeitos sobre a viabilidade celular e produção de ROS



Proteção contra citotoxicidade induzida por glutamato

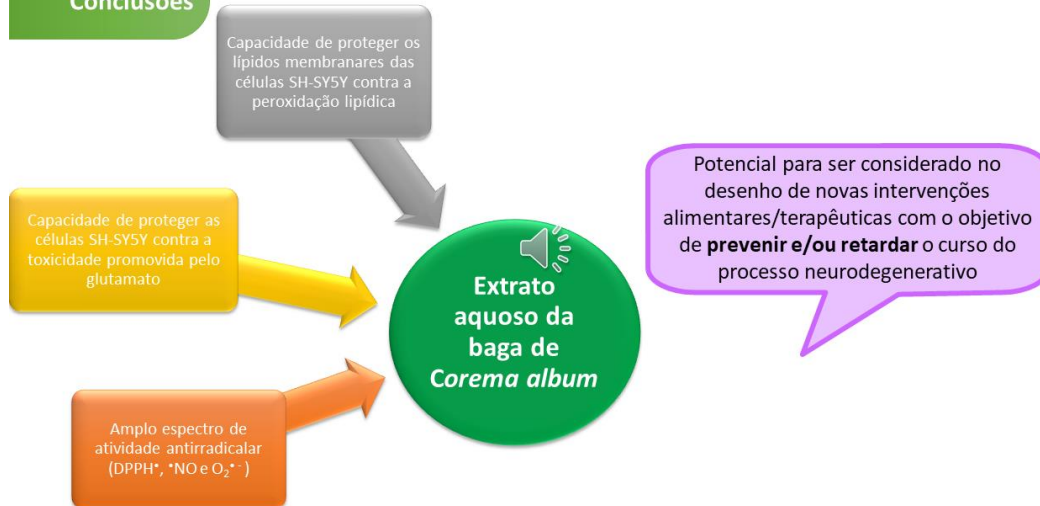


Efeitos do pré-tratamento de células SH-SY5Y com concentrações crescentes de extrato aquoso de baga de camarinha seguida de co-incubação, durante 2 h, com 25 mM de glutamato sobre a viabilidade celular (B) e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (C), avaliada com sonda DCFH-DA. *, **, *** Significativamente diferente do controlo (células não tratadas), com p<0,05, p<0,01 e p<0,001, respetivamente. # # # Significativamente diferente da célula tratada com glutamato sem pré-tratamento com o extrato aquoso de baga de camarinha, com p<0,001.

Primeiro estudo que mostra que os extratos de C. album tem efeitos neuroprotetores para as células SH-SY5Y

- ✓ Diminuir a citotoxicidade induzida pelo glutamato (↑ viabilidade celular e ↓ a geração de ROS) → Efeito dependente da concentração;
- ✓ Reduzir o stress oxidativo.

Conclusões





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Klinička Bolnica Dubrava

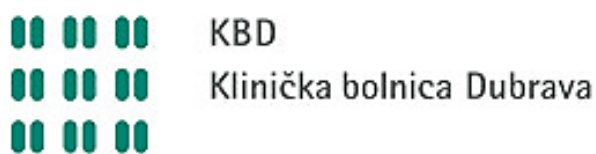
Bruno Filipe Martins Ferreira

M

2019-2020

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Profissionalizante



Klinička Bolnica Dubrava

20 de janeiro a 20 de abril de 2020

Bruno Filipe Martins Ferreira

Sandrina Oliveira Coutinho

Orientador: Prof dr. sc. Vesna Bačić Vrca

outubro 2020



DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro que o presente relatório é da minha autoria e não foi utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras de atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2 de outubro de 2020.

Bruno Filipe Martins Ferreira

Sandrina Oliveira Coutinho

AGRADECIMENTOS

Os sonhos existem para serem concretizados e este não era uma exceção para nós. Juntos lutamos e batalhamos para conseguir uma vaga em que pudéssemos trabalhar os dois no mesmo hospital. A verdade é que não foi uma tarefa fácil, mas nós também não iríamos desistir assim tão facilmente. Recebemos muitos “nãos”, porém foi isso que ainda nos deu mais força para continuar a procurar. Finalmente recebemos um “sim” da Croácia e percebemos que as coisas mais bonitas da vida são aquelas que não são programadas.

Agora, olhando para trás percebemos que nada disto seria possível se não tivéssemos ao nosso lado pessoas como os nossos pais. Verdadeiros heróis e guerreiros que nos deram toda a força necessária e carinho para podermos embarcar nesta grande aventura. Entre lágrimas, incertezas e medo do desconhecido eles aceitaram a nossa decisão de partir nesta experiência e apoiaram-nos incondicionalmente ao longo de toda a nossa jornada, num país a cerca de 2500 Km de casa. A saudade nunca fez tanto sentido, mas o amor que sentíamos por eles era forte o suficiente para aguentar. A vocês, devemos tudo aquilo que somos hoje e um obrigado nunca será suficiente para agradecer tudo aquilo que vocês fazem por nós. Vocês são incansáveis.

À Professora Doutora Paula Branquinho de Andrade, por toda a sua influência ao longo do nosso percurso académico e motivação para ingressarmos em Erasmus. Foi graças a si que ganhamos coragem e interesse para experimentar algo novo num país diferente do nosso. A verdade é que todo o seu apoio e carinho foram cruciais e ajudaram imenso, principalmente quando a saudade apertava no coração.

À dona Lucília Rocha, por toda a paciência e ajuda ao longo deste processo demoroso de inscrição em Erasmus. Sabemos que por vezes fomos muito impacientes, mas a ansiedade de partir nesta aventura era mais forte que nós. Muito obrigada por tudo.

À Professora Doutora Anita Hafner e à Professora Doutora Vesna Bačić-Vrca, pela grande oportunidade proporcionada. Sem vocês o nosso sonho nunca se teria realizado. Obrigada pelo voto de confiança depositado em nós e esperamos profundamente não vos ter desiludido.

A toda a farmácia hospitalar do “Klinička Bolnica Dubrava”, por todo o carinho, colaboração, amizade e confiança depositada naqueles que foram o segundo grupo de portugueses na história daquele departamento. Sentimos que mesmo estando longe de casa, a vossa hospitalidade e companheirismo fazia-nos querer ficar aí para sempre.

Às senhoras da cantina do hospital, por toda a comida que nos ofereceram e toda a paciência para tentar nos entender.



Por fim, mas não menos importante, um agradecimento especial para todas as nossas amigas sinceras que fizemos ao longo da nossa estadia em Zagreb.

RESUMO

Este presente relatório é reflexo do nosso estágio profissionalizante realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que decorreu nos Serviços Farmacêuticos do “Klinička Bolnica Dubrava”, em Zagreb-Croácia, durante 3 meses (20 janeiro a 20 de abril de 2020), ao abrigo do programa de mobilidade Erasmus +.

Atualmente, os farmacêuticos atuam numa grande variedade de ambientes, nomeadamente em farmácias comunitárias e hospitalares, em autoridades regulatórias e de saúde, na indústria farmacêutica e análises clínicas, entre outras, sendo estes geralmente reconhecidos como especialistas do medicamento, independentemente da sua função específica.

Com este estágio tivemos a oportunidade de explorar uma das áreas com a qual nunca tivemos qualquer contacto e que poderemos vir a exercer no futuro. Foi, de facto, surpreendente perceber as diferentes funções exercidas por um farmacêutico na farmácia hospitalar, em que todas elas eram igualmente valorizadas e relevantes para que todo o sistema funcionasse corretamente. No decorrer do estágio compreendemos a importância da nossa profissão, que em colaboração com outros profissionais de saúde é possível obter bons resultados na saúde dos utentes.

Neste relatório começamos por abordar o perfil de saúde dos croatas e o seu sistema nacional de saúde. Além disso falamos sobre o nosso hospital, mais concretamente o departamento da farmácia e a importância do farmacêutico hospitalar. Por fim, explicamos todas as funções exercidas por nós ao longo do estágio. Todas estas funções sofreram uma ligeira mudança em época de COVID-19, portanto abordamos um breve paralelismo referente a este assunto.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ANEXOS.....	VII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	VIII
1. Introdução.....	1
1.1. Experiência Erasmus.....	1
1.2. Estado de Saúde na UE: Perfil de Saúde da Croácia	2
1.3. Organização do Sistema de Saúde da Croácia	6
1.4. Klinička Bolnica Dubrava.....	9
1.4.1. Serviços Farmacêuticos.....	10
1.5. Farmacêutico Hospitalar e suas Funções.....	13
2. Funções desempenhadas durante o estágio.....	14
3. Conclusão.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
ANEXOS.....	22

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1- Documento para registar produtos farmacêuticos que não são classificados como comprimidos ou cápsulas.....	22
Anexo 2- Emulsão injetável de aminoácidos e glicose denominada “Smofkabiven”...	23
Anexo 3- Sala de preparação da medicação de forma unidose e individualizada.	23
Anexo 4- Documento para contabilizar os produtos farmacêuticos necessários para repor o stock da sala de preparação da medicação na forma unidose e individualizada.	24
Anexo 5- Embalagem secundária utilizada na reembalagem de medicamentos com a respetiva indicação do nome da substância ativa, da dosagem, do prazo de validade, da data em que foram empacotados, do número de série e do código de barras.	24
Anexo 6- Apresentação PowerPoint realizado em teletrabalho abordando a temática COVID-19.	25



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CHIF	Fundo de Seguro de Saúde da Croácia
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
KBD	Klinička Bolnica Dubrava
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
TI	Tecnologia de Informação
UE	União Europeia

1. Introdução

1.1. Experiência Erasmus

Desde que nos conhecemos que o nosso objetivo sempre foi embarcar numa aventura chamada “Erasmus”. Crescemos ao longo de todo o nosso percurso académico com a certeza que arriscar neste grande sonho seria, muito provavelmente, uma das melhores oportunidades das nossas vidas. Realmente não tínhamos ideia de que esta experiência nos iria fazer crescer tanto, ao ponto de chegar ao nosso próprio país e sentir que já não pertencíamos aqui. A verdade é que durante estes curtos 3 meses passamos por tantas peculiaridades e peripécias que nos tornamos melhores pessoas, mas, acima de tudo, melhores profissionais de saúde. Para além da pandemia que se fazia sentir a nível mundial, acabamos por passar por um sismo que aconteceu em Zagreb e que nos colocou à prova.

Confessamos que passar por um período incerto, como uma pandemia, num país que não era o nosso, despertou em nós um misto de sentimentos. Uma incerteza constante inundou os nossos pensamentos, juntamente com um medo avassalador de não conseguir regressar ao nosso país e aos nossos, porém a determinação de querer continuar a estagiar pesou mais forte quando chegou o momento da tomada de decisão. Decidimos, portanto, prosseguir com o nosso estágio e tivemos o privilégio de colaborar com a farmácia hospitalar do “Klinička Bolnica Dubrava” (KBD) quando na Croácia já estavam acionados planos de contingência.

Dizem que o sistema de saúde é o reflexo dum país, e a verdade é que estagiar num hospital em tempos normais, e em tempos de pandemia foi completamente diferente. As medidas adotadas pela farmácia eram mais restritas e nós, uns jovens estagiários, acabamos por ter mais responsabilidade. Efetivamente nunca nos sentimos tão úteis ao longo de todo o nosso estágio, sentimos um orgulho enorme por estarmos na linha da frente e a apoiar uma causa maior, mesmo não sendo ao serviço da nossa nação. Mas ser farmacêutico também é assim, correr riscos em prol dos utentes. Uma aprendizagem que certamente fez de nós pessoas mais dedicadas e prestáveis. Para nós, não haveria melhor forma de começar a nossa caminhada neste percurso profissional a não ser desta maneira.

A Croácia, embora um país pouco falado a nível da União Europeia (EU), possui um sistema de saúde, na nossa humilde opinião, com grandes avanços científicos e que não difere muito do nosso sistema de saúde. Constituído por excelentes profissionais de saúde e por equipamentos modernos, o KBD foi uma ótima oportunidade para conhecer este que para nós era um novo mundo, o mundo da farmácia hospitalar. Ser farmacêutico hospitalar, num país como a Croácia, e particularmente no KBD, é sentir

que somos úteis e que participamos ativamente na terapia medicamentosa do utente. Usufruímos ao longo do nosso estágio da regalia de colocar em prática alguns conhecimentos obtidos ao longo do nosso percurso académico e adquirir outros tantos saberes.

Como aquilo que não nos mata, torna-nos mais fortes, esta experiência, fez de nós pessoas com capacidade para adaptar e superar as mais inúmeras adversidades. Sabemos agora, que daríamos tudo para regressar ao primeiro dia e ter novamente a oportunidade de voltar a estagiar no KBD, local que se tornou para nós uma segunda casa.

1.2. Estado de Saúde na UE: Perfil de Saúde da Croácia

No que diz respeito à esperança de vida na Croácia verifica-se uma tendência crescente, no entanto ainda insuficiente em relação à média da UE. De facto, a esperança de vida à nascença na Croácia em 2017 aumentou para 78 anos, abaixo da média da UE de 80,9 anos. Embora tenha ocorrido um aumento de 3,4 anos entre os anos de 2000 e 2017 (de 74,6 para 78 anos), a distância à média da UE permaneceu praticamente inalterada, totalizando 2,9 anos, sendo que uma das razões para essa lacuna persistente é a baixa efetividade das intervenções em saúde pública. Apesar disso, as desigualdades sociais na esperança de vida parecem ser menos pronunciadas na Croácia do que em muitos outros países da UE [1].

No ano de 2017, os croatas com 65 anos podiam viver 17,4 anos adicionais. No entanto, mais de 12 anos de vida desse período adicional correspondiam a viver com problemas de saúde. Em relação à esperança de vida aos 65 anos para os diferentes géneros, constatou-se uma diferença de 3,5 anos entre homens e mulheres, sendo que a mulher tem uma esperança de vida de 83,9 anos em comparação com 80,5 anos por parte do homem. No entanto, em relação ao número de anos de vida saudável verifica-se que não há uma diferença significativa entre géneros, uma vez que as mulheres tendem a viver uma proporção maior das suas vidas após os 65 anos com problemas comorbilidades [1].

No que diz respeito ao estado de saúde reportado para os croatas, verificou-se que em 2017 a proporção de pessoas que relataram estar de boa saúde (61%) encontrava-se abaixo da média da maioria dos outros países da UE (70%). Três em cada cinco croatas com 65 anos ou mais relataram ter pelo menos uma condição de saúde crónica, particularmente diabetes, doença de Parkinson, doença de Alzheimer e artrite reumatoide [1].

A mortalidade por diabetes, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e alguns tipos de cancro está a aumentar na Croácia. Em 2016, a doença cardíaca

coronária representou mais de um quinto de todas as mortes. Ao contrário da maioria dos outros países da UE, a taxa de mortalidade por essa doença diminuiu ligeiramente entre 2000 e 2016. Apesar de uma redução substancial na taxa de mortalidade, o acidente vascular cerebral ainda é a segunda causa de morte no país. O cancro do pulmão é a causa mais frequente de morte por cancro entre os croatas e não houve redução na sua taxa de mortalidade desde o ano 2000. De facto, as taxas de mortalidade por cancro de pulmão, mama e colorretal na Croácia estão entre as mais altas da UE [1].

Um pouco mais de metade de todas as mortes na Croácia pode ser atribuída a fatores de risco comportamentais, incluindo fatores alimentares, tabagismo, consumo de álcool e baixa atividade física [1].

Um quarto de todas as mortes em 2017 pode ser atribuído a riscos alimentares, incluindo baixo consumo de frutas e vegetais e alto consumo de açúcar e sal. Efetivamente, quase um em cada cinco adultos na Croácia era obeso em 2017, proporção superior à média da UE (18% em comparação com 15%), sendo que as taxas de obesidade infantil estão a aumentar aceleradamente nos últimos anos [1].

O consumo de tabaco (fumadores ativos e passivos) é o segundo principal fator de risco comportamental para a saúde desta população, sendo responsável por cerca de um quinto das mortes, representando um sério problema de saúde pública na Croácia entre adultos e crianças. Cerca de 25% dos adultos croatas relataram ser fumadores diários em 2014, acima da média da UE (19%). Uma em cada cinco mulheres relatou fumar diariamente em 2014, a terceira maior taxa na UE depois da Áustria e da Grécia. O consumo regular de tabaco em adolescentes também é uma preocupação. Em 2015, um terço dos meninos e meninas de 15 a 16 anos relataram que fumaram no mês passado, a terceira taxa mais alta da UE. [1].

No que concerne ao consumo de álcool, 7% das mortes podem ser atribuídas a este fator de risco. Todavia, o consumo de álcool per capita na Croácia diminuiu de 14 litros em 2000 para 10 litros em 2016, próximo à média da UE (9,9 litros per capita). Embora o consumo excessivo de álcool esteja abaixo da média da UE para adultos, na faixa etária correspondente aos jovens é um problema emergente: uma grande proporção de adolescentes relata pelo menos um episódio de consumo excessivo de álcool no mês passado em comparação com a maioria dos outros países da UE [1].

Em relação à taxa de mortalidade por causas tratáveis (DPOC, diabetes, cancro de mama e colorretal) verifica-se uma tendência de aumento, encontrando-se esta acima da média da UE (140 em comparação com 93 por cada 100 000 habitantes), sendo isto motivo de grande preocupação. Além disso, a taxa de mortalidade por causas evitáveis está muito acima da média da UE (232 em comparação com 161 por cada 100

000 habitantes). Isso deve-se em parte às fracas políticas para abordar os principais fatores determinantes de problemas de saúde, como o tabagismo e a má nutrição. Efetivamente, a taxa de mortalidade evitável por cancro de pulmão é a terceira mais alta da UE, com 49 por cada 100 000 habitantes em 2016, excedendo a média da UE de 37. Essa alta taxa está parcialmente ligada ao facto de as políticas antitabagismo na Croácia ainda serem fracas, com a falta de locais para não fumadores, campanhas da mídia subdesenvolvidas contra o uso do tabaco e a permissão de fumar em locais públicos ainda ser generalizado [1].

As doenças cardíacas, o uso de álcool e acidentes também são outras causas importantes de mortalidade evitável. Por exemplo, as taxas de mortalidade evitáveis por doenças cardiovasculares são o dobro da média da UE, o que reflete parcialmente a alta e crescente prevalência de obesidade na Croácia [1].

No que diz respeito à saúde nas crianças, os problemas prioritários na Croácia já não são doenças infecciosas e respiratórias, mas sim lesões, tumores malignos, doenças alérgicas, problemas de neurodesenvolvimento e outras doenças degenerativas crónicas e congénitas que causam distúrbios do desenvolvimento e invalidez. Entre as doenças que mais frequentemente levam as crianças e jovens a utilizar os serviços de cuidados de saúde primários estão as respiratórias, principalmente constipações, bronquites, gripes e pneumonias. Isso é seguido por doenças do aparelho digestivo, que são especialmente frequentes durante os meses de verão. As doenças respiratórias também são a causa mais comum de tratamento hospitalar em crianças, sendo a amigdalite crónica e a infeção adenoide as principais causas de hospitalização. Para além disso, estão a aumentar os problemas relacionados à saúde mental nesta faixa etária [1, 2].

Por outro lado, a maior contribuição para a prevalência de doenças nos idosos são as doenças crónicas relacionadas aos efeitos dos fatores de risco de um estilo de vida pouco saudável, em particular a hipertensão arterial, a doença do disco intervertebral e outras dorsopatias, doenças cardíacas, infeções agudas do sistema respiratório superior e diabetes. Neste grupo etário, a maioria dos indivíduos consegue continuar a viver de forma independente na velhice, mas uma em cada cinco pessoas relata algumas limitações nas atividades básicas da vida diária, como por exemplo tomar banho, vestir-se ou sair da cama que podem exigir cuidados prolongados. Essa proporção é semelhante à média da UE [1, 2].

A respeito de transtornos mentais verifica-se que na Croácia cerca de 7% contribui para a morbilidade hospitalar total. Os transtornos mentais causados por álcool, esquizofrenia, transtornos depressivos e reações a stress grave, incluindo transtorno de stress pós-traumático representam quase dois terços de todas as causas

de morbidade hospitalar. Atualmente há uma tendência de aumento da taxa de internação por cada 100 000 habitantes, principalmente no que se refere aos transtornos depressivos [1, 2].

A situação epidemiológica da Croácia no que diz respeito às doenças infecciosas é positiva. As doenças características de baixas condições de vida, nomeadamente de higiene são hoje raras ou inexistentes, em particular a febre entérica, a disenteria bacilar e hepatite A. As doenças contra as quais a vacinação sistemática é implementada são suprimidas e algumas foram eliminadas ou erradicadas, tais como a poliomielite e a difteria. Doenças sexualmente transmissíveis, como gonorreia e sífilis, são raras ou estão sob controlo, e a intensidade da epidemia de HIV / SIDA é baixa [1].

A prevenção e o controlo das infeções hospitalares na Croácia têm sido implementados há muito tempo. No entanto, a infraestrutura para o controlo destas infeções ainda não está suficientemente desenvolvida. Como consequência temos que a resistência antimicrobiana, por exemplo para *Acinetobacter* spp, é maior do que em qualquer outro país da UE, continuando a ser uma área de preocupação. Os profissionais de saúde que realizam a prevenção, o combate e o controlo não têm formação suficiente, sendo que apenas 45% destes possuem formação específica para o efeito [1].

Os programas nacionais de saúde preventiva têm como foco a deteção precoce de diversas doenças e / ou de complicações destas, com o objetivo de proporcionar maior qualidade de vida aos indivíduos e prolongamento da sua esperança de vida [2].

O programa de saúde preventiva mais importante e com os melhores resultados do país é o “Programa de Vacinação Obrigatória”, iniciado em 1948. As vacinas abrangidas neste programa são direcionadas para a prevenção de: difteria, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite B, sarampo, parotidite, tosse convulsa, poliomielite, rubéola, tétano e tuberculose. Apesar do facto de que as imunizações infantis na Croácia serem obrigatórias e totalmente cobertas pelo fundo de seguro de saúde da croácia (CHIF), atualmente verifica-se uma diminuição da cobertura vacinal entre as crianças, representando em 2018 apenas 93% para a primeira dose da vacina contra o sarampo, difteria, tétano e tosse convulsa. Estes valores encontram-se abaixo da média da UE, sendo que a OMS recomenda uma taxa alvo de 95% necessária para alcançar a imunidade de grupo [2].

As vacinas contra a gripe para indivíduos acima de 65 anos também são cobertas pelo CHIF. No entanto, a cobertura vacinal permanece baixa, chegando a 21% em 2016, muito abaixo da média da UE de 44% e ainda mais do que a meta recomendada pela OMS de 75%. Uma das principais barreiras para melhorar a cobertura vacinal é o surgimento de um forte movimento anti vacinação nos últimos

anos. Até ao momento, não existe uma estratégia clara sobre como lidar com essa situação [2].

Outro programa de saúde preventiva importante na Croácia são os rastreios para o cancro da mama, colo do útero, colorretal, próstata e cervical. O Programa Nacional de Detecção Precoce de Cancro de Mama, criado em 2006, foi o primeiro programa nacional de deteção precoce de doenças malignas na Croácia. Em 2017, 60% das mulheres entre 50 e 69 anos relataram ter sido examinadas nos últimos 24 meses, sendo este valor próximo da média da UE. Para o cancro do colo do útero, as taxas de rastreio foram superiores à média da UE (em 2014, 77,1% das mulheres entre 20 e 69 anos relataram ter feito um exame de esfregaço do colo do útero nos últimos 24 meses, comparado a 66% na UE), mas para o cancro colorretal, as taxas de rastreio foram mais baixas (13,4% das pessoas com idades entre 50 e 74 anos em 2014, em comparação com uma média da UE de 18,7%) [2].

Relativamente às taxas de sobrevivência por cancro, em cinco anos, na Croácia, estão abaixo da média da UE, embora tenha havido melhorias entre 2000 e 2010, em que as taxas aumentaram de 47% para 51% para o cancro colorretal, de 74% para 79% para o cancro da mama e de 66% para 81% no caso do cancro de próstata [2].

1.3. Organização do Sistema de Saúde da Croácia

A saúde é o valor fundamental do sistema de saúde croata. Para que todos os cidadãos possam alcançar o seu direito constitucional aos cuidados de saúde, de acordo com a lei, o sistema de cuidados de saúde da República da Croácia baseia-se nos seguintes princípios: Princípio da Universalidade, Princípio da Continuidade e Princípio da Disponibilidade [3].

A Universalidade dos cuidados de saúde implica a inclusão de toda a população da Croácia na prestação de cuidados de saúde adequados. Os serviços de saúde devem ser prestados de forma a que todos os cidadãos os possam usufruir, independentemente da sua formação, condição económica, crença religiosa ou quaisquer outras circunstâncias pessoais e sociais [3].

A Continuidade dos cuidados de saúde é alcançada pela organização geral dos serviços de saúde, especialmente ao nível dos cuidados de saúde primários, que proporcionam um acompanhamento contínuo dos cidadãos ao longo das suas vidas [3].

A Disponibilidade de cuidados de saúde é alcançada por meio da distribuição de instituições de saúde e profissionais de saúde no território da Croácia, o que permitirá à população ter um acesso semelhante aos serviços, especialmente ao nível dos cuidados de saúde primários [3].

Apesar do compromisso legislativo com o princípio da igualdade de acesso aos serviços de saúde, ainda existem desigualdades geográficas significativas que refletem as divisões urbanas / rurais, o desenvolvimento económico diferenciado e a densidade populacional. Efetivamente, cerca de 0,7 % da população croata relatou necessidades médicas não atendidas devido à distância geográfica, valor superior a qualquer outro estado membro da UE, com uma média da UE de 0,1% em 2017. A distribuição geográfica das infraestruturas de saúde e dos recursos humanos varia consideravelmente dentro do território croata, sendo que a Croácia a nível central (principalmente o município de Zagreb) possui o maior número de instalações e profissionais de saúde, enquanto que as áreas mais remotas, como as ilhas da costa do mar Adriático e as áreas rurais nas regiões centrais e orientais da Croácia, apresentam um menor número de instalações e profissionais de saúde [3].

Desde o início dos anos 90, e principalmente após a independência da Croácia, em 1991, organizações de financiamento locais foram reunidas no Instituto da República da Croácia para o Seguro de Saúde. Posteriormente, em 1993, este foi transformado no CHIF, tendo como principal responsabilidade a gestão do seguro de saúde obrigatório para todos os cidadãos croatas, conforme regulamentado pela Lei Obrigatória de Seguro de Saúde [3].

Cerca de 20% da população croata está isenta do pagamento de taxas de utilização deste seguro, sendo estas isenções concedidas a certos grupos populacionais (por exemplo, crianças, estudantes, indivíduos com deficiência e indivíduos com baixos rendimentos) e indivíduos em certos tratamentos e ou patologias (cancro, doenças infecciosas, doenças psiquiátricas crónicas, tratamento de fertilidade e atendimento pré-natal) [3].

O pacote de benefícios do seguro de saúde é amplo, mas os serviços exigem copagamentos, pelos quais muitos croatas necessitam de adquirir um seguro de saúde complementar, sendo este de carácter voluntário. Estes copagamentos são necessários para cobrir dias de hospitalização, visitas a médicos de cuidados de saúde primários e produtos farmacêuticos prescritos fora dos hospitais. Todavia, os produtos farmacêuticos fornecidos nos hospitais são gratuitos e a partilha de custos é limitada a aproximadamente 264 euros por episódio de doença nos cuidados de saúde secundários ou terciários [3].

A partir de 2008, um conjunto de reformas foram implementadas, procurando transformar o sistema outrora fragmentado e altamente descentralizado, num sistema mais centralizado, em direção à privatização. Contudo, ao mesmo tempo, mantendo os princípios de universalidade e solidariedade e fornecendo uma cobertura universal de seguro de saúde para toda a população. Isso incluiu uma mistura de mudanças

organizacionais que precipitaram uma alteração das equipas dos serviços de cuidados primários e reformas de pagamento que introduziram incentivos mais fortes de desempenho. Além disso, permitiram investimentos em Tecnologia de Informação (TI) para melhorar o atendimento do paciente por parte dos profissionais de saúde dos cuidados primários. De facto, a completa cobertura nacional de prescrições e referências eletrónicas para laboratórios bioquímicos foi obtida em 2011. Em 2012 as listas de espera eletrónicas foram implementadas e as referências eletrónicas para consultas hospitalares foram iniciadas em 2013. Apesar disso, a maioria dos hospitais ainda possui sistemas de TI clínicos independentes que não estão totalmente integrados com o sistema nacional de informações [4].

Os principais benefícios da implementação do sistema TI nos cuidados de saúde para os profissionais de saúde incluem: o alívio substancial de tarefas administrativas amplamente automatizadas e uma comunicação melhorada com outras partes interessadas no sistema. Além disso, as autoridades de saúde beneficiam-se com a poupança da impressão de prescrições e formulários de referência, ganhos de produtividade e eficiência e verificação automatizada dos dados do seguro [4].

A adesão da Croácia à UE, no dia 1 de julho de 2013, exigiu a harmonização do sistema de saúde com a legislação da UE, especialmente em áreas como treinamento e mobilidade de profissionais de saúde, proteção ao consumidor, decisões de preços de produtos farmacêuticos, riscos ambientais à saúde, entre outras [3].

Apesar da preocupação do potencial aumento da emigração de profissionais de saúde com a entrada da Croácia na UE, a realidade é que a proporção de médicos e enfermeiros em relação à população aumentou entre 2013 e 2017 [1].

Longas listas de espera para tratamento especializado e hospitalar são outros desafios. O Ministério da Saúde introduziu em 2017 uma lista de espera prioritária para resolver esse problema. Nesse novo sistema, os pacientes com suspeita de doenças graves, como por exemplo cancro, recebem acesso acelerado a atendimento especializado, após indicação do médico de família. Após o encaminhamento a consulta a especialistas deve ocorrer dentro de três dias e o tratamento deve começar num mês. As informações disponíveis até o momento indicam que o sistema está a funcionar como deveria e que a maioria dos pacientes encaminhados para um atendimento especializado está efetivamente a sofrer de doenças graves [3].

Em termos organizacionais o sistema de saúde está dividido em cuidados de saúde primários, secundários e terciários.

Os cuidados de saúde primários são prestados por meio de centros de saúde, centros de atendimento de emergência, centros de atendimento domiciliar (com

enfermeiros visitantes) e farmácias. Cada município possui um centro de saúde com uma rede de unidades básicas de saúde, odontologia e farmácia [5].

Relativamente aos cuidados de saúde secundários estão incluídos hospitais (gerais e especializados), sanatórios (termas) e policlínicas. Os hospitais gerais têm instalações para obstetrícia e ginecologia, medicina interna, cirurgia e atendimento pediátrico, enquanto que os hospitais especializados são organizados em torno de doenças específicas, doenças crónicas ou grupos populacionais. A Croácia possui vários sanatórios que fazem uso de elementos naturais, como água, lama, areia em combinação com fisioterapia e massagem, a fim de fornecer assistência médica e reabilitação. As policlínicas fornecem serviços especializados de consulta ambulatorial, diagnóstico e reabilitação [5].

Por fim, os cuidados de saúde terciários compreendem clínicas universitárias, hospitais clínicos, centros hospitalares clínicos e institutos nacionais de saúde [5].

A profissão farmacêutica é exercida nos cuidados de saúde primários, secundários e terciários, sendo os seus profissionais responsáveis pelo fornecimento de medicamentos e dispositivos médicos à população [4].

Nas próximas décadas, o sistema de saúde croata enfrentará, como todos os outros sistemas europeus, uma maior pressão financeira de uma população em envelhecimento e o aumento de doenças crónicas e não transmissíveis, além de avanços onerosos na tecnologia médica [2].

1.4. Klinička Bolnica Dubrava

O KBD representa a continuidade do anterior Hospital Militar de Zagreb, que se desenvolveu a partir dos hospitais militares das guarnições de Zagreb. A história deste hospital militar remonta ao ano de 1782, época em que Zagreb se encontrava sob poder do governo monárquico austro-húngaro. Após a rendição do Reino da Jugoslávia em 1941, o hospital foi assumido pelo Ministério das Forças Armadas do Estado Independente da Croácia. No entanto, o nome definitivo do Hospital Militar de Zagreb foi dado na década de 1960. Na década de 1970, começou-se a projetar a construção de um novo complexo, uma vez que a localização do Hospital Militar em 3 locais distintos tornou-se um impedimento no desenvolvimento e progressão dos serviços de saúde. O hospital foi projetado e equipado no modelo dos hospitais militares gerais dos Estados Unidos e outros países ocidentais. Na primavera de 1988, o hospital foi concluído e colocado em operação. Todas as partes provenientes das 3 localidades onde o hospital se localizava foram transferidas para um complexo novo e moderno, equipado com os equipamentos mais sofisticados da época [6, 7].

A 16 de dezembro de 1991, época em que a Croácia começou a sofrer ataques

por parte da Jugoslávia, o hospital moderno, equipado e praticamente sem danos tornou-se propriedade da República da Croácia e passou a fazer parte do seu sistema de saúde. Durante os anos de conflito (principalmente entre 1991 e 1992), o Ministério da Saúde criou um corpo docente constituído por grupos de militares e profissionais de saúde voluntários para cuidar de combatentes e civis feridos durante a guerra. Durante esta época, 28734 pessoas ficaram feridas, muitas delas necessitaram de amputações, sendo estas realizadas neste hospital, considerado um dos melhores a nível de realização de cirurgias. De dezembro de 1991 a 1995, assistimos à transformação do Hospital Militar no atual KBD. Ao longo de duas décadas de inserção no sistema de saúde da República da Croácia, o KBD foi adquirindo progressivamente todas as características de um hospital europeu. Atualmente, o KBD é sem dúvida o hospital mais moderno, mas ao mesmo tempo o mais tecnologicamente complexo na área de saúde da República da Croácia. Geralmente, o KBD trata os pacientes com os problemas mais difíceis de todo o país [6, 7].

O KBD está localizado no vale Svetošimunska, entre o Parque Maksimir e Dubrava, e possui uma área de 80470 m². O hospital é composto por 9 edifícios e 650 leitos para pacientes na parte de internação do hospital, onde cerca de 25000 pacientes são tratados anualmente, e mais de 1500000 serviços são fornecidos em atendimento ambulatorial para mais de 400000 pacientes. O hospital tem cerca de 1860 funcionários com uma proporção de pessoal médico e não médico de 75%:25% [6].

O KBD desempenha um papel fundamental no sistema de cuidados de saúde secundários para a população da cidade de Zagreb, no município de Zagreb e na região nordeste da Croácia, fornecendo regularmente diagnósticos clínicos e procedimentos terapêuticos altamente diferenciados para pacientes de outros centros regionais na Croácia [6].

1.4.1. Serviços Farmacêuticos

A farmácia hospitalar foi fundada em 1945 ainda nas antigas instalações do Hospital Militar. Em 1985, o hospital enviou um farmacêutico para se especializar em farmácia clínica. Este evento, no contexto do desenvolvimento da profissão farmacêutica, especialmente no papel que este profissional de saúde desempenha num hospital, teve uma extrema importância. Todavia, a especialização em farmácia clínica apenas viria a ser introduzida na República da Croácia em 2008. A 15 de dezembro de 1991, data em que este hospital se tornou propriedade da República da Croácia, a farmácia contava com o maior número de especialistas da Croácia: um especialista no controlo de medicamentos, um especialista em tecnologia farmacêutica e um especialista em farmácia clínica. Atualmente, a farmácia hospitalar do KBD é liderada

pela prof. Ph.D. Vesna Bačić Vrca e constituída por 11 farmacêuticos, sendo que 5 deles tem especialização em farmácia clínica e 1 deles especialização em teste de especificações e controlo de medicamentos [6].

A nível hospitalar a atividade de um farmacêutico acaba por passar despercebida, dado que as suas funções são menos visíveis e compreensíveis, no entanto, este profissional de saúde constitui um elemento chave na avaliação e no tratamento dos pacientes. Contrariamente a uma farmácia comunitária, que existe para atender todos os cidadãos, o papel de uma farmácia hospitalar é mais restrito e menos conhecido pelo público em geral, uma vez que esta apenas se destina a atender as necessidades farmacoterapêuticas das unidades organizacionais e departamento hospitalares. Para que a farmácia hospitalar seja capaz de cumprir com as suas funções e executar as tarefas propostas, para além de possuir instalações e equipamentos adequados, esta terá de ter pessoal treinado [8, 9].

As principais funções da farmácia hospitalar do KBD são: fornecimento de medicamentos e suprimentos médicos exclusivamente a unidades organizacionais do hospital; monitorização destes produtos farmacêuticos pelos departamentos e avaliação económica da utilização da farmacoterapia; produção de formulações magistrais e galénicas para as necessidades individuais das enfermarias; fornecimento de informações objetivas aos profissionais de saúde relativamente aos medicamentos com base na literatura e dados atuais; participação juntamente com outros profissionais de saúde no trabalho de órgãos hospitalares como a Comissão de Medicamentos, a Comissão de Qualidade da Assistência à Saúde e a Comissão de Infeções Hospitalares [6].

1.4.1.1. Organização dos Serviços Farmacêuticos

A localização de uma farmácia hospitalar deve ser térrea, pois muitas das suas funções dependem da receção, armazenamento e distribuição de mercadorias. Dentro do KBD, a farmácia hospitalar encontra-se localizada no piso -1. Esta possui ao fundo do corredor uma porta larga com acesso direto ao cais exterior, onde se realiza a entrega dos produtos farmacêuticos. Estes produtos consoante a sua classificação terapêutica ficam armazenados em duas grandes divisões distintas da farmácia. Os dispositivos e suprimentos médicos (como por exemplo, soluções fisiológicas, material médico, entre outras), essencialmente material de grande volume, ficam armazenados em prateleiras localizadas junto das entregas das encomendas. É neste armazém que se realiza o serviço de distribuição de suprimentos médicos, de acordo com os pedidos realizados pelos diferentes departamentos do KBD. Este serviço nunca foi executado por nós ao longo do nosso estágio, sendo que era realizado por pessoal não técnico que recolhia

o material necessário e posteriormente enviavam para cada unidade organizacional [6].

Por sua vez, os medicamentos são armazenados numa divisão mais interna da farmácia. Estes são repartidos por dois grandes armários; de um lado ficam as preparações líquidas, e do outro lado ficam as formas farmacêuticas sólidas. Os medicamentos são armazenados por ordem alfabética de acordo com o nome da substância ativa e tendo em atenção o prazo de validade. Existe uma separação nestes armários especialmente estabelecida para os antibióticos de reserva. Alguns produtos farmacêuticos são armazenados no frigorífico, porque as suas condições de armazenagem assim o exigem. De realçar que nenhum dos produtos farmacêuticos poderá ficar em contacto direto com o chão [6]. Acoplado a este armazém existe uma pequena sala onde se procede à realização do serviço de dispensação de medicamentos acabados, serviço este efetuado por nós ao longo do nosso estágio.

Para a realização deste serviço o departamento tem duas formas de proceder. A forma tradicional, onde a farmácia dispensa os medicamentos que ficam armazenados em cada departamento de acordo com as solicitações prescritas pelas unidades organizacionais do KBD. Este sistema apesar de ser desatualizado e menos eficiente, infelizmente ainda é o caminho predominante do fornecimento de medicamentos. O outro sistema de distribuição dos medicamentos é o de preparação da terapia unitária. Este novo modelo de distribuição medicamentosa surgiu pela primeira vez nos Estados Unidos, em meados da década de 1960, e expandiu-se gradualmente pelo Canadá e alguns países europeus. Este modelo foi introduzido no KBD em 1996 no Departamento de Cirurgia Cardiovascular e em 1998 expandiu-se para o Departamento de Cirurgia Abdominal II (colorretal e colonoscopia). Em fevereiro de 2013 este modelo propagou-se para mais dois departamentos de cirurgia adicionais: Cirurgia Vascular e Cirurgia Abdominal I (Gastro pancreático e hepatobiliar). Este projeto demonstra ser um colaborador significativo de qualidade e segurança do atendimento ao paciente no hospital, além de contribuir para a prescrição e uso racional dos medicamentos. Apesar disso, devido à necessidade exigida de mais investimentos na expansão da equipa farmacêutica, o projeto ainda não se ampliou mais [6].

Os medicamentos que ainda necessitam de serem fabricados ou manipulados deverão ser produzidos na farmácia do hospital, ou terceirizados sob sua responsabilidade. Em termos gerais, o número de farmácias hospitalares em toda a Europa que produzem medicamentos para armazenamento e prescrições individuais diminuiu substancialmente desde o ano 2000. No KBD ainda existe, adjacente a esta sala de preparação de medicação unitária, um laboratório de produção de preparações galénicas e magistrais (estéreis e não estéreis), sendo que este serviço é realizado por uma farmacêutica especializada [6]. Esporadicamente, tivemos o privilégio de poder

participar na realização destas preparações com as quais aprofundamos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e aprendemos novas técnicas para a sua produção.

O laboratório para a produção de preparações galénicas inclui: um espaço para preparar pequenos lotes de formulações estéreis, equipado desde 1988, com uma antessala para preparação e lavagem de frascos de infusão e um esterilizador a seco de passagem, uma pequena linha semiautomática para encher frascos de infusão de vidro por meio de um filtro HEPA e dois autoclaves, um grande e outro pequeno; uma sala especial equipada com um filtro HEPA e uma câmara de fluxo laminar para a produção de soluções estéreis combinadas para utilização em operações (como por exemplo, soluções para cardioplegia) a partir de soluções estéreis básicas. Esta parte do laboratório foi equipada e estabelecida em 1998. Neste local também há uma sala destinada à produção de preparações estéreis extemporâneas, nomeadamente, colírios, soluções desinfetantes estéreis, entre outras e um espaço para preparar formulações não esterilizadas, particularmente preparações líquidas não estéreis, como por exemplo gotas para os ouvidos e nariz, xaropes, soluções e suspensões para aplicação na pele) e preparações semissólidas, nomeadamente cremes, pomadas, géis [6].

1.5. Farmacêutico Hospitalar e suas Funções

De acordo com a European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), "farmácia hospitalar é o serviço de saúde que compreende a arte, a prática e a profissão de escolher, preparar, armazenar, manipular e distribuir medicamentos e dispositivos médicos, aconselhando profissionais de saúde e pacientes sobre a sua utilização segura, eficaz e eficiente". Assim, os farmacêuticos hospitalares devem efetuar (ou pelo menos supervisionar), se possível, o pedido, a compra, o armazenamento e o fornecimento de medicamentos no hospital, até mesmo revendo e validando todas as prescrições. Infelizmente, os recursos disponíveis a nível de farmácia hospitalar são limitados e estima-se que existam mais de 22000 farmacêuticos hospitalares na Europa [8, 10, 11].

As principais missões do farmacêutico hospitalar incluem: a gestão de medicamentos nos hospitais, que englobam todo o ciclo de vida do medicamento, desde a sua seleção, aquisição, entrega, prescrição, administração e revisão com o objetivo de otimizar a contribuição dos medicamentos para originar resultados informados e desejados; a melhoria da segurança e qualidade dos medicamentos administrados aos pacientes; a garantia que os 7 "direitos" são respeitados, paciente certo, dose certa, via de administração certa, hora certa, medicamento certo e com as informações e documentação corretas [8, 10, 11].

Atualmente, em alguns países europeus, nomeadamente Irlanda e Reino Unido, para além destas missões, os farmacêuticos hospitalares possuem o direito de prescrever. Nestes países, os serviços da farmácia hospitalar foram descentralizados, ou seja, os farmacêuticos trabalham em colaboração com outros profissionais de saúde nas enfermarias. Presentemente, os pacientes recebem mais informações relativamente aos medicamentos que tomam, não só na forma de instruções escritas contidas nas embalagens, como também esclarecimentos prestados pelos farmacêuticos que agora despendem mais tempo aconselhando os pacientes internados e ambulatoriais [10, 12].

A última década teve um destaque importante no desenvolvimento da especialização de farmacêuticos hospitalares em farmácia clínica. Os farmacêuticos clínicos auxiliam os médicos na tomada de decisões relativamente à prescrição dos medicamentos, monitorizando a terapia medicamentosa e passando mais tempo nas enfermarias. À medida que o papel do farmacêutico hospitalar tem ganho destaque, também com ele acresce a responsabilidade deste profissional de saúde. A profissão de farmacêutico passou de uma simples função baseada na dispensação medicamentosa para uma função centrada na prestação de serviços clínicos [12-16].

A prática de farmácia clínica na Croácia ainda é modesta, sendo que apenas alguns hospitais realizam estas atividades. No entanto, o farmacêutico clínico é extremamente importante na Croácia, particularmente no KBD, uma vez que estes têm um papel consultivo clínico. Estes têm capacidade para juntamente com o médico, se necessário, modificar a terapia medicamentosa e aconselhar os pacientes na enfermaria antes da alta hospitalar. Os resultados da intervenção deste profissional de saúde são evidentes e incluem o aspeto económico, qualidade de vida relacionada com a saúde, satisfação e adequação da medicação para cada paciente com consequente diminuição das reações adversas medicamentosas [6, 12-15].

A principal tendência do novo milénio será a progressão do papel deste profissional de saúde com o objetivo de mudar o foco do farmacêutico funcionar como um simples dispensador de medicamentos [10].

2. Funções desempenhadas durante o estágio

O sistema de distribuição da medicação de forma unidose e individualizada foi introduzido no KBD para satisfazer as necessidades de terapia medicamentosa durante 24 horas dos departamentos que adotaram este modelo. Esta terapia inicia-se mediante uma prescrição médica obrigatoriamente validada por um farmacêutico [6]. Este projeto foi inicialmente introduzido no KBD porque os inventários anuais demonstraram que

apenas um terço dos produtos farmacêuticos se encontravam na farmácia, enquanto que os outros dois terços estavam dispersos pelos departamentos [6]. Este modelo para além de reduzir o stock efetivo de cada departamento, também aperfeiçoa a segurança do paciente. Assim sendo, há um impedimento quase total de ocorrência de erros de medicação por meio de um sistema de monitorização de terapia dupla, levando a melhores resultados de tratamento e melhoria da qualidade geral dos cuidados hospitalares prestados [6].

Erros da medicação são a causa mais evitável de dano ao paciente. Um erro de medicação é definido como qualquer evento evitável que pode causar ou levar ao uso inadequado de medicamentos ou danos ao paciente enquanto o medicamento está sob o controlo do profissional de saúde, paciente e consumidor. Estes erros podem acontecer durante a prescrição, dispensação ou administração do medicamento. A literatura reconhece que a maioria dos erros não são resultado de um comportamento imprudente por parte dos profissionais de saúde, mas como resultado da rapidez e complexidade do uso dos medicamentos. Efetivamente, cerca de um terço a metade dos efeitos adversos medicamentosos são associados a erros na medicação [6, 8, 10, 17].

Os farmacêuticos clínicos são fundamentais para garantir o uso seguro dos medicamentos. O sistema atual implementado no KBD em que as enfermarias são visitadas diariamente por farmacêuticos clínicos coloca-os numa boa posição para reconhecer necessidades específicas dos pacientes. É de realçar o facto de que todos os profissionais de saúde têm a responsabilidade de identificar fatores que contribuem para erros de medicação e usar essas informações para reduzir ainda mais a sua ocorrência [6].

Na prática, a implementação deste modelo significa que para cada paciente hospitalar dos departamentos mencionados, a terapia prescrita é monitorizada em termos da correção e adequação da escolha da forma farmacêutica do medicamento, dose, intervalos de dosagem e verificação da possibilidade de interações medicamentosas clinicamente significativas. Quando necessário, e em consulta com os médicos, a terapia prescrita é otimizada [6].

No sistema de distribuição da medicação de forma unidose e individualizada o farmacêutico prepara a farmacoterapia diária para cada paciente de acordo com o plano de medicação individual validado [13]. Este coloca o medicamento em gavetas rotuladas com o nome do paciente, que possuem compartimentos indicando a hora em que o medicamento deve ser administrado. Cada medicamento, introduzido em um único compartimento, é convenientemente embalado e rotulado, para que o paciente já comece a ser educado no hospital sobre a finalidade, via de administração e tipo de

medicamento que continuará a utilizar após a alta hospitalar. Isso melhorou significativamente a qualidade do serviço, a consciencialização e a segurança do paciente, ao mesmo tempo, abordou racional e criticamente a prescrição e distribuição de medicamentos [6, 18].

O objetivo futuro é estender o sistema de distribuição da terapia unitária a todos os departamentos, incluindo a preparação centralizada da terapia parenteral, que está alinhada com os princípios mundiais da profissão. A integração total a todos os departamentos do novo sistema de distribuição de medicamentos no hospital traria uma redução significativa na economia financeira do sistema de saúde, pois o stock dos medicamentos de cada departamento eram mantido no mínimo necessário [6].

No decorrer do nosso estágio tivemos a oportunidade de colaborar de forma autónoma neste sistema de distribuição. Todos os dias, durante o período da manhã, tínhamos como tarefa validar as prescrições eletrónicas dos pacientes que cada departamento cirúrgico submetia no sistema informático do hospital. Esta validação era fundamental para averiguar se a posologia dos medicamentos era correta e/ou adequada. Se neste processo fosse encontrado algum erro, o medicamento em causa era eliminado, sendo por vezes necessário contactar diretamente o respetivo departamento, a fim de resolver o problema (neste caso em particular não tínhamos autonomia para realizar este contacto, sendo o farmacêutico orientador responsável por tal).

Além disso, durante esta primeira análise, tínhamos de contabilizar num documento (**anexo 1**) todos os produtos farmacêuticos que não eram comprimidos ou cápsulas, para estes serem enviados separadamente para cada departamento cirúrgico. A razão para se utilizar esta estratégia é baseada na impossibilidade de se colocar na gaveta da medicação de um determinado paciente um produto farmacêutico de grande volume, como por exemplo uma emulsão injetável de aminoácidos e glicose denominada “Smofkabiven” (**anexo 2**).

O próximo passo neste processo é a preparação propriamente dita da medicação unidose individualizada na respetiva sala de preparação (**anexo 3**). No caso particular do departamento de cirurgia cardiovascular, esporadicamente era necessário preparar para os pacientes que tinham alta hospitalar no dia seguinte a medicação em duplicado, sendo que os medicamentos duplicados eram colocados em papéis farmacêuticos identificados com a hora da toma. Durante as primeiras semanas, cada gaveta por nós preparada era validada por algum farmacêutico, sendo que no final do período de estágio já não era necessária essa validação.

Durante esta etapa também tínhamos como função preencher um documento (**anexo 4**), todas as segundas e quintas-feiras, para os técnicos reporem o stock de

produtos farmacêuticos de grande volume, tais como soluções de soro fisiológico, solução de ringer, entre outros.

A dispensação de antibióticos de reserva pela farmácia hospitalar do KBD era um processo complexo, em que era necessário recorrer ao preenchimento de formulários por parte dos farmacêuticos clínicos. Só depois deste preenchimento, da análise da prescrição do médico e características laboratoriais do paciente é que estes antibióticos eram disponibilizados. Nós achamos que esta preocupação acrescida se deve, como referenciado no capítulo 1.2 (Estado de Saúde na UE: Perfil de Saúde da Croácia), ao facto da resistência antimicrobiana ser uma grande preocupação no país.

Após a finalização da preparação da medicação era necessário analisar as fichas dos pacientes internados, em cada departamento cirúrgico, relativamente a toda a medicação prescrita, de forma a detetar possíveis interações medicamentosas. A farmácia hospitalar do KBD para realizar este serviço recorria à base de dados UpToDate®, um recurso americano que está associado a uma melhoria no atendimento ao paciente. Segundo um estudo realizado por pesquisadores de Harvard, publicado no “Journal of Hospital Medicine” demonstrou que os hospitais que recorriam ao UpToDate® tiveram estadias hospitalares mais curtas, menos mortes e melhor desempenho. O acesso a esta ferramenta online com bancos de dados relevantes sobre os medicamentos, juntamente com a literatura padrão da farmácia, permite que a terapia prescrita seja verificada regularmente. Para que este sistema seja totalmente funcional e eficaz, é necessário estabelecer um link com os bancos de dados de cada departamento, o que permitirá o acesso aos dados de diagnóstico laboratorial de cada paciente.

Nesta análise, as interações medicamentosas eram classificadas em A, B, C, D e X, sendo que o farmacêutico apenas necessitava de analisar e registar as interações do tipo D e X. Nas interações do tipo D era necessário averiguar a hipótese de contactar o médico prescriptor para alterar algum medicamento ou posologia. Por outro lado, a interação do tipo X era considerada a de maior gravidade, sendo necessário retirar o medicamento em questão, no entanto o médico prescriptor teria de aprovar essa alteração e prescrever uma alternativa mais segura. Durante o nosso estágio estivemos a colaborar com a nossa farmacêutica orientadora a analisar algumas interações, no entanto não tínhamos autonomia para realizar esta tarefa, uma vez que era necessário elaborar relatórios em croata para os médicos.

Para além de analisar as interações medicamentosas, também ajudamos na análise dos processos clínicos de cada paciente de modo a averiguar a possibilidade de existência de algum problema renal (analisando por exemplo os valores de creatinina e filtração glomerular) e hepático (analisando por exemplo os valores de AST, ALT e

bilirrubina). No caso do paciente possuir níveis alterados destes marcadores bioquímicos teria de se proceder a uma reavaliação da terapia medicamentosa, pois por vezes era necessário modificar a terapêutica. Caso existisse algum problema renal era necessário verificar a possibilidade de diminuir a dose dos fármacos excretados a nível renal. Nesta investigação, também era importante verificar se havia algum processo inflamatório ativo ou infeção (analisando os valores de PCR), sendo que no caso de haver alguma suspeita disso, era necessário recomendar ao médico a prescrição de um antibiótico.

As interações medicamentosas representam 3% a 5% de todos os erros de medicação hospitalar [19, 20]. Segundo a literatura, variáveis como a idade, polimedicação e estado de doença aumentam a probabilidade de uma interação medicamentosa [19]. No KBD comprovamos este facto, dado que os grupos onde se verificava mais interações eram os idosos e os pacientes polimedicados [21]. Estas interações medicamentosas podem ser classificadas como farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, sendo estas últimas mais difíceis de prever e classificar em relação às interações de base farmacocinética, que podem ser antecipadas, embora a sua extensão seja menos facilmente prevista [21]. Neste processo de investigação clínica também era essencial verificar sempre a idade dos pacientes, sendo que os pacientes com idade ≥ 65 anos só podiam tomar ácido acetilsalicílico juntamente com pantoprazol, excluindo todos os outros protetores gástricos.

As interações medicamentosas mais graves frequentemente encontradas envolviam antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que causavam distúrbios gastrointestinais [19]. Como exemplos ilustrativos temos as seguintes interações que frequentemente encontramos: varfarina com a enoxaparina existindo uma adição do efeito anticoagulante; ácido acetilsalicílico com o clopidogrel havendo inibição da agregação plaquetária e ácido acetilsalicílico com a enoxaparina havendo uma diminuição da coagulação e da função plaquetária [19].

Ao realizar a análise das interações medicamentosas, os farmacêuticos recorrem à revisão da medicação dos pacientes, envolvendo a avaliação da eficácia terapêutica de cada medicamento e o progresso das condições a serem tratadas. Outras questões, como conformidade, efeitos adversos reais e potenciais, interações e a compreensão do paciente sobre a condição e o seu tratamento são considerados quando apropriado. O resultado da revisão será uma decisão sobre a continuação (ou não) do tratamento [22, 23].

Este programa multifacetado de intervenção farmacêutica que incorpora a revisão medicamentosa e o aconselhamento ao paciente foi relatado como sendo uma mais valia para o KBD, sendo que as intervenções sugeridas pelos farmacêuticos

clínicos para resolver ou prevenir problemas relacionados a medicamentos são, na grande maioria das vezes, aceites e colocadas em prática pelos prescritores [22].

Ao longo do estágio também tivemos a oportunidade de colaborar com a farmacêutica responsável pela produção de formulações galénicas e magistrais na preparação de pomadas, cremes e colírios. Ao realizar esta função conseguimos colocar em prática alguns conhecimentos adquiridos nas sucessivas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica. Apesar de tudo, foram poucos os momentos despendidos nestas tarefas uma vez que não eram pedidas muitas preparações pelos médicos.

Durante o período de 16 de março a 20 de março o nosso estágio sofreu alterações drásticas devido ao período de contingência que o município de Zagreb tinha instaurado. Todo o departamento da farmácia teve de ser reorganizado e planeado como uma área totalmente segura, com todas as entradas existentes fechadas e capazes de serem controladas. Em particular, o número total de entradas externas teve de ser minimizado, com apenas 2 locais de contacto com o exterior. O número de funcionários foi reduzido e as tarefas de cada um foram restruturadas. Todos os profissionais eram obrigados a usar máscara e luvas para a realização de todas as tarefas.

As funções que até então estávamos encarregues de realizar ficaram ligeiramente alteradas. Em primeiro lugar, uma grande diferença que sentimos foi na tarefa de preparação da medicação de forma unidose e individualizada. Durante os dois primeiros dias não sentimos que houvesse diferenças significativas neste setor, no entanto nos últimos dias da semana verificamos que a maioria dos pacientes dos vários departamentos cirúrgicos estavam a diminuir consideravelmente de número. Isto deveu-se ao facto do nosso hospital ser referenciado como hospital de campanha para a receção de doentes com COVID-19. Assim sendo, o hospital tinha começado a adiar cirurgias e a conceder altas hospitalares. Estas altas tinham como intuito a prevenção destes doentes considerados de alto risco e a disponibilização de camas hospitalares.

Outra diferença que sentimos foi o facto de termos de começar a ajudar a realizar tarefas de alguns departamentos da farmácia que até então nunca tínhamos executado, em particular na receção e armazenagem de encomendas e na reembalagem unitária de medicamentos. Na verdade, para nós foi um grande orgulho e privilégio poder colaborar com os nossos colegas farmacêuticos na realização dessas funções, dado que tínhamos noção que naquela altura a carga de trabalho era enorme e o número de profissionais na farmácia estava diminuído para metade, sendo que a nossa ajuda era essencial para o bom funcionamento da mesma.

A receção de encomendas foi uma tarefa interessante e uma aprendizagem para o nosso estágio em farmácia comunitária. Por sua vez, trabalhar com a máquina

embaladora unitária foi uma experiência única e que nunca tínhamos efetuado. Esta máquina foi doada em 1996, a primeira da Croácia, sendo essencial para alcançar a pré-condição técnica para estabelecer o projeto de distribuição unitária nos departamentos do KBD. Esta tarefa consistiu no corte dos blisters em fragmentos individuais. No caso de nesses fragmentos conseguir-se ler o nome da substância ativa e a sua dosagem não era necessário a reembalagem. Com os outros fragmentos procedia-se à sua reembalagem com a ajuda da máquina, sendo estes inseridos dentro duma embalagem secundária, com o nome da substância ativa, a dosagem, o prazo de validade, a data em que foram empacotados, o número de série e o código de barras **(anexo 5)**.

Com o aumento do número de casos de COVID-19 no nosso hospital e o aumento das restrições existentes quer em Zagreb, quer no KBD, não houve possibilidade de continuarmos o nosso estágio presencialmente. Estivemos em teletrabalho, continuando a realizar tarefas em colaboração com a farmácia do KBD e elaboramos um trabalho sobre COVID-19 **(anexo 6)**.

3. Conclusão

Com este estágio constatamos que o farmacêutico hospitalar é uma mais valia para um hospital e que em colaboração com os outros profissionais de saúde pode trazer inúmeros benefícios quer para o sistema de saúde, quer para o paciente.

Infelizmente com esta experiência não tivemos a oportunidade de contactar com o ambiente de uma farmácia hospitalar em Portugal, sendo que isso poderá ser apontado como uma falha ao longo do nosso percurso académico/profissional. No entanto, acreditamos que as atividades realizadas neste estágio não diferem em muito daquelas que são efetuadas a nível nacional.

Efetivamente, tudo foi uma novidade para nós, desde o país, a cultura, a língua e o aprender a ser farmacêutico hospitalar, principalmente num país que não era o nosso. Esta experiência demonstrou que somos capazes de viver num país diferente e de nos adaptar rapidamente às mudanças.

Em suma, percebemos agora que o farmacêutico é muito mais que um simples “dispensador de caixinhas” e que existem inúmeras áreas para explorar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OECD, E.O.o.H. Systems, and Policies, Croatia: Country Health Profile 2019. 2019.
2. Džakula A, S.A., Pavić N, Lončarek K and Sekelj-Kauzlarić K., Croatia: Health system review. Health Systems in Transition. 2014.
3. Vončina, L., et al., Universal Health Coverage in Croatia: Reforms to Revitalize Primary Health Care. 2018: World Bank.
4. Vulic, S. and J.J.C.E.O.o.H.C.S. Healy, Health care systems in transition: Croatia. 1999.
5. Voncina, L., et al., Croatia: health system review. 2006. 8(7): p. 1-108.
6. Centralna-Bolnicka-Ljekarna. Acessível em: <http://www.kbd.hr/odjeli/centralna-bolnicka-ljekarna>. [Acedido em 15 de junho de 2020].
7. Vogler, S., et al., Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States. 2011. 52(2): p. 183-197.
8. Hospital Pharmacy. Acessível em: <https://www.eahp.eu/hp-practice/hospital-pharmacy>. [Acedido em 15 de junho de 2020].
9. Gallagher, J., S. McCarthy, and S.J.I.j.o.c.p. Byrne, Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. 2014. 36(6): p. 1101-1114.
10. Garattini, L. and A.J.P.-o. Padula, Hospital pharmacists in Europe: Between warehouse and prescription pad? 2018. 2(3): p. 221-224.
11. Bouwman, Y., L.M.J.E.J.o.H.P.S. Andersen, and Practice, GMP and preparation in hospital pharmacies. 2012. 19(5): p. 469-473.
12. Waterfield, J.J.A.J.o.P.E., Is pharmacy a knowledge-based profession? 2010. 74(3).
13. Health, D.o., Accommodation for Pharmaceutical Services. 1988.
14. Kaboli, P.J., et al., Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. 2006. 166(9): p. 955-964.
15. Viktil, K.K., et al., The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. 2008. 102(3): p. 275-280.
16. Matsoso, M.P.J.A.J.o.H.-S.P., Future vision and challenges for hospital pharmacy. 2009. 66(5_Supplement_3): p. s9-s12.
17. Marinović, I., et al., Clinical pharmacist-led program on medication reconciliation implementation at hospital admission: experience of a single university hospital in Croatia. 2016. 57(6): p. 572-581.
18. Sweeney, M.A.J.T.J.o.t.A.O.A., Physician-pharmacist collaboration: a millennial paradigm to reduce medication errors. 2002. 102(12): p. 678-681.
19. Mirošević Skvrce, N., et al., Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. 2011. 52(5): p. 604-614.
20. Williams, D.J.J.-R.C.o.P.o.E., Medication errors. 2007. 37(4): p. 343.
21. BACIC VRCA, V., et al., Prescribing medication errors in hospitalised patients: a prospective study. 2005. 55(2): p. 157-167.
22. Mangino, P.D.J.J.o.s.o., Role of the pharmacist in reducing medication errors. 2004. 88(3): p. 189-194.
23. Holland, R., et al., Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. 2008. 65(3): p. 303-316.

ANEXOS

Anexo 1- Documento para registar produtos farmacêuticos que não são classificados como comprimidos ou cápsulas.

ABDOMEN 1

FIZ 100	KLAVOCIN BOČ
FIZ 250	CEFAZOLIN BOČ
FIZ 500	KLINDAMICIN 300
RINGER	KLINDAMICIN 600
GLUKOZA 5% 250	CEFUROKSIM BOČ
GLUKOZA 5% 500	METRONIDAZOL BOČ
GLUKOZA 10%	KCL
AMINOVEN	NOLPAZA
PLASMALYTE	PROSURE
FRAG 2500	ENSURE COMPACT
FRAG 5000	SUPPORTAN
FRAG 7500	OLICLINOMEL
KONAKION AMP	SMOFKABIVEN
KETONAL AMP	DULCOLAX
ALKAGIN AMP	CLEX 40
NEOSTIGMIN AMP	CLEX 60
ATROPIN 0,5	CLEX 80
MIDAZOLAM AMP	CLEX 100
FURSEMID AMP	NADOPUNA:
RANITIDIN AMP	
DIAZEPAM AMP	
GARAMYCIN 80	
GARAMYCIN 120	
TRAMAL 50	
TRAMAL 100	
METOCLOPRAMID AMP	
HEPARIN	

Anexo 2- Emulsão injetável de aminoácidos e glicose denominada “Smofkabiven”.



Anexo 3- Sala de preparação da medicação de forma unidose e individualizada.



Anexo 4- Documento para contabilizar os produtos farmacêuticos necessários para repor o stock da sala de preparação da medicação na forma unidose e individualizada.

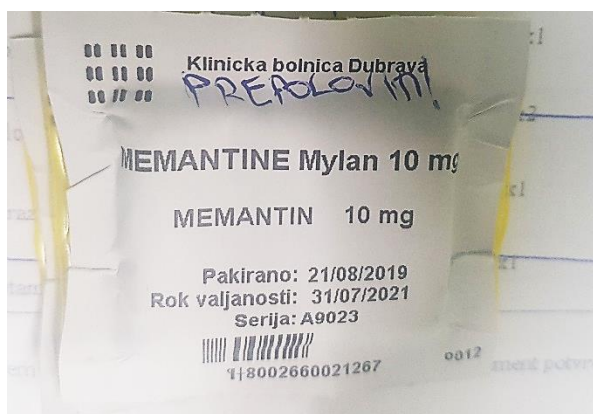
Tablica za međuskладиštenje otopina JEDINIČNE TERAPIJE - 2 x TJEDNO (PON, ČET)

Datum:

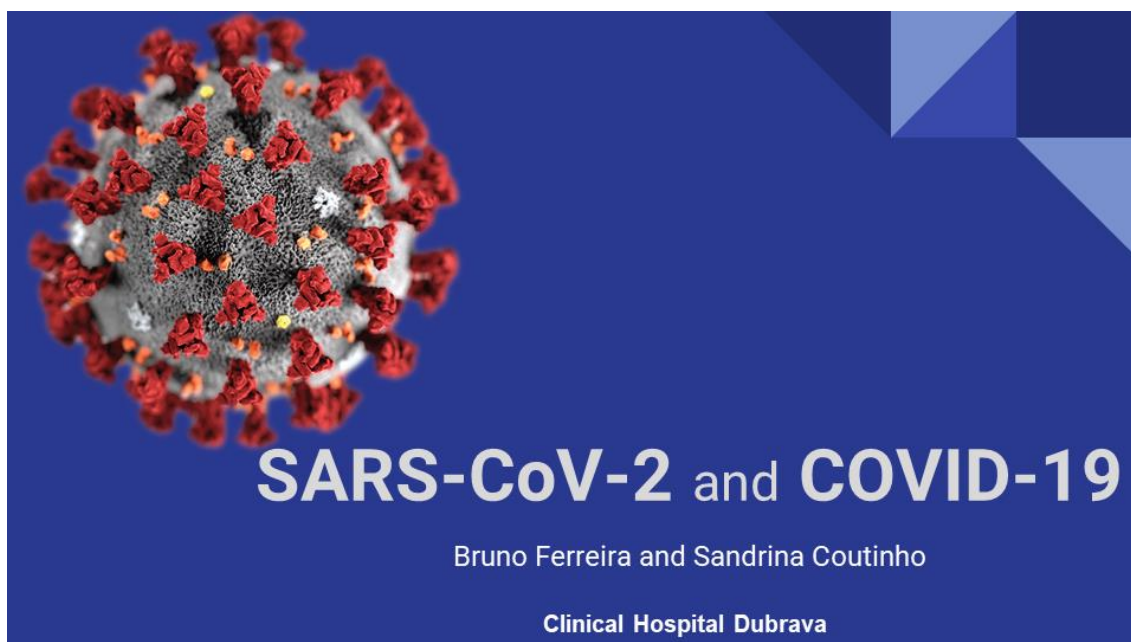
	CILJ	PRENJETI
Fiziološka otopina 100 mL	200	
Fiziološka otopina 250 mL	60	
Fiziološka otopina 500 mL	100	
Fiziološka otopina 1000 mL	20	
Ringerova otopina 500 mL	150	
Glukoza 5% 500 mL	60	
Glukoza 5% 250 mL	30	
Glukoza 10% 500 mL	80	
Plasmalyte 500 mL	20	
Aminoven 10% 500 mL	40	
Aqua pro injectione 500 mL	20	

Molim otopine za jediničnu terapiju. Hvala.

Anexo 5- Embalagem secundária utilizada na reembalagem de medicamentos com a respetiva indicação do nome da substância ativa, da dosagem, do prazo de validade, da data em que foram empacotados, do número de série e do código de barras.



Anexo 6- Apresentação PowerPoint realizado em teletrabalho abordando a temática COVID-19.



Coronaviridae Family

- Coronaviruses are the large family of viruses that belongs to **Coronaviridae family, order Nidovirales**.
- The **subfamily Coronavirinae** comprises of four genera: **Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus and Deltacoronavirus**.
- The transmission of **alphacoronaviruses and betacoronaviruses are limited to mammals and causes respiratory illness in humans** such as SARS coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), whereas the **gammacoronaviruses and deltacoronaviruses infect birds as well as infect mammals**.
- Until 2019, only six human coronaviruses (HCoVs) were known that could be held responsible for respiratory diseases. Out of these, four (HCoV-229E, OC43, NL63, and HKU1) are endemic globally and are the causative agents for 10%–30% of the upper respiratory infections. The other two, SARS-CoV and MERS-CoV, are known to infect the lower respiratory tract. These viruses possess the ability to propagate at an alarming rate, thereby resulting in disease clusters.

Coronaviridae Family

- Coronaviruses, class of **enveloped RNA virus**, have the largest RNA genome of **26–32 kilobases (kb) with positive-sense and single-stranded**.
- The genome encodes **four major structural proteins including spike (S), nucleocapsid (N), membrane (M) and envelope (E)** which required to make complete virus particle.
- **S protein is responsible for the virus attachment and entry to the target cells**, which initiate the infection process. Besides that, S protein plays key roles in induction of protective humoral and cellular immunity. Consequently, the **S protein was considered as the most attractive target for SARS-CoV-2 vaccine and therapeutic development**.
- Upon entry into host cells, the viral genome translates into **two large precursor polyproteins namely as pp1a and pp1ab which get processed into 16 mature nonstructural proteins**. These nonstructural proteins perform crucial function during viral RNA replication and transcription.

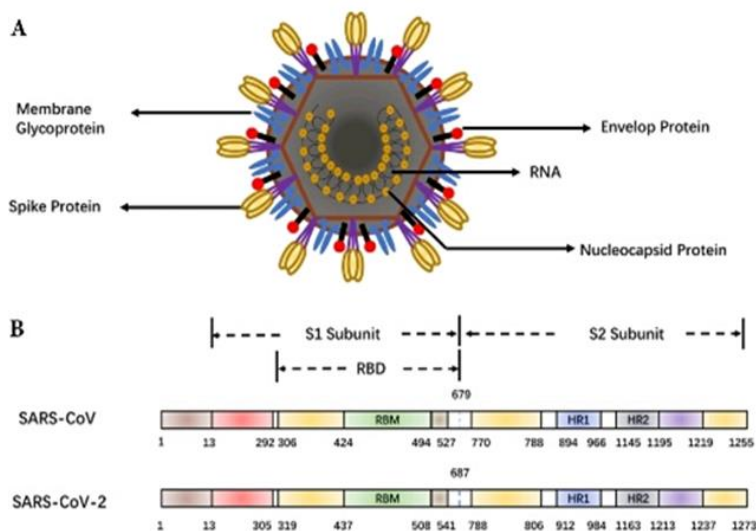


Figure 1. Schematic representation of the coronavirus and spike protein. **(A)** The coronavirus structure. The viral surface proteins (spike, envelope and membrane glycoproteins) are embedded in a lipid bilayer envelope. **(B)** Comparison of the spike (S) proteins of SARS-CoV and SARS-CoV-2. RBD, receptor-binding domain; RBM, receptor-binding motif; HR1/2, heptad repeat 1/2.

SARS-CoV-2

- Since **December 2019**, an epidemic caused by **severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)** infection has occurred unexpectedly in **Wuhan, Hubei Province, China**, and it had quickly spread from Wuhan to the other areas in China and abroad.
- The SARS-CoV-2 in China is suspected to emerge from closely related predecessors SARS-CoV and may spread further especially due to ongoing yearly migration and worldwide travelling.
- Simulations suggest that social suppression will be needed for several months, with intermittent relaxing of social distancing (e.g., two-three months on, one-two months off) for the next 18 months until either the majority of the population is already infected or a vaccine becomes widely available.

SARS-CoV-2 Etiology

- The virion of SARS-CoV-2 looks like a **solar corona** by transmission electron microscopy imaging: the virus particle is in a **spherical shape** with some pleomorphism; the **diameter** of the virus particles range from **60 to 140 nm** with distinctive **spikes** about **8 to 12 nm** in length.
- **The first genomic sequence of SARS-CoV-2 was reported on January 10, 2020.** SARS-CoV-2 was found to be a new type of beta-CoV with more than 99.98% genetic identity among 10 sequenced samples collected from the **original site of the outbreak, the Huanan Seafood Market in Wuhan.**
- SARS-CoV-2 is **genetically more similar to SARS-CoV than to MERS-CoV.** Human ACE2 was found to be a receptor for SARS-CoV-2 as well as SARS-CoV. However, **the S protein of SARS-CoV-2 binds to human ACE2 more weakly than that of SARS-CoV, which is coincident with the fact that SARS-CoV-2 causes less severe infection in patients than SARS-CoV.**
- SARS-CoV-2 can also form a novel short protein encoded by orf3b and a secreted protein encoded by orf8. **The orf3b of SARS-CoV-2 may play a role in the viral pathogenicity and inhibit the expression of IFN β** ; however, orf8 does not contain any known functional domain or motif.

6

The Origin and Intermediate Host

- Coronaviruses are **zoonotic** in nature that means they transmit from animals to humans.
- It has been known that both **SARS-CoV and MERS-CoV originated from bats and were transmitted to humans via civet cats and camels, respectively.**
- Through a phylogenetic comparison of SARS-CoV-2 with other CoVs, **bats were considered the native host of SARS-CoV-2 as the new virus is 96% identical to two SARS-like CoVs from bats called bat-SL-CoVZXC45 and bat-SL-CoVZXX21.** However, what intermediate host helped the virus cross the species barrier to infect humans remains unknown, and the transmission route is yet to be elucidated.
- According to a researchers in Guangzhou, China, suggested that **pangolins** – long-snouted, anteating mammals often used in traditional Chinese medicine – are the **potential intermediate host** of SARS-CoV-2 based on 99% genetic homology in a CoV discovered in pangolins and SARS-CoV-2. Conclusive results for concrete evidence are awaited.

7

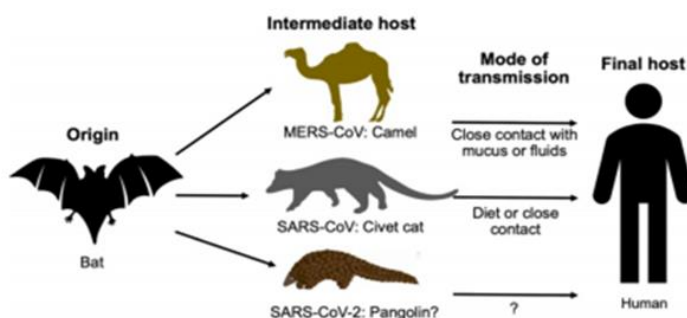


Figure 3. The origins and intermediate hosts of SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV.

8

SARS-CoV-2 Infectivity

- SARS-CoV-2 can use the **angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)** protein for cell entry. ACE2 is a type I integral membrane protein which serves many important physiologic functions. It is **highly expressed in lung alveolar cells**, providing the main entry site for the virus into human hosts.
- ACE2 is not only expressed in lung AT2 cells, but also can be found in the upper esophagus, and in stratified epithelial cells and absorptive enterocytes in the ileum and colon.
- After ligand binding, SARS-CoV-2 enters cells via **receptor-mediated endocytosis**. ACE2 also serves a role in lung protection and therefore viral binding to this receptor deregulates a lung protective pathway, contributing to viral pathogenicity.

9

SARS-CoV-2 Infectivity

- The S protein mediates viral entry into host cells by first binding to a host receptor through the receptor-binding domain (RBD) in the S1 subunit and then fusing the viral and host membranes through the S2 subunit.
- Accordingly, SARS-CoV-2 infection can be roughly divided into three stages: **stage I**, an asymptomatic incubation period with or without detectable virus; **stage II**, non-severe symptomatic period with the presence of virus; **stage III**, severe respiratory symptomatic stage with high viral load.
- The infectivity of SARS-CoV-2 is greater than that of influenza, with an estimated R0 value (the basic reproduction number, representing viral infectivity) of 2,28.

10

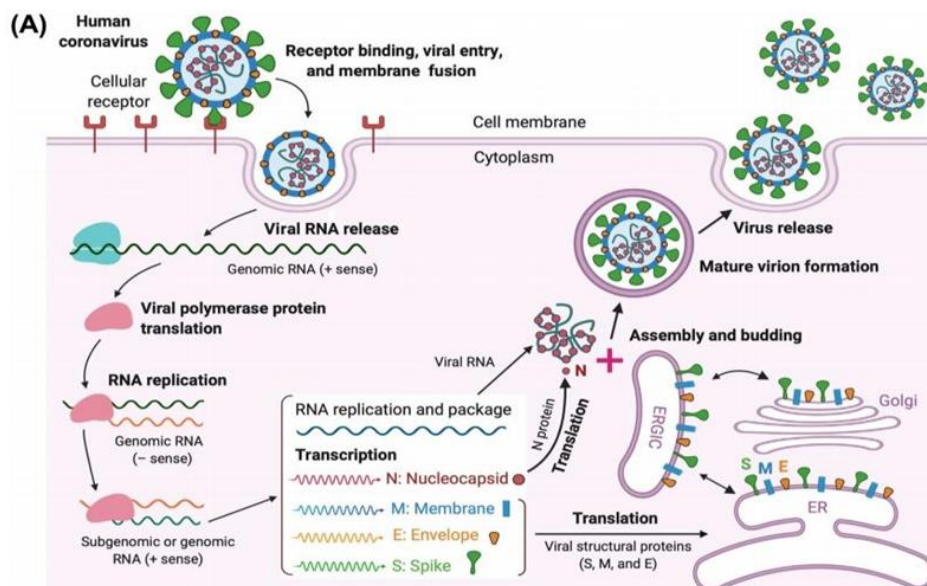


Table 1. Comparison of SARS-CoV-2 with SARS-CoV and MERS-CoV

Comparison items	SARS-CoV-2	MERS-CoV	SARS-CoV
Characteristics			
Date extracted from	Dec. 2020 – Feb. 2020	Sept. 2012	Dec. 2003
Place of origin	Wuhan, China	Jeddah, Saudi Arabia	Guangdong China
Age range	56 (22-92)	56 (14-94)	39.9 (1-91)
Male/Female sex ratio	1:3:1	3.3:1	1.1:2.5
Mortality rate	2%	34%	9.6%
Confirmed cases (Global)	24554	2494	8096
R ₀	4.7 – 6.6	0.45 – 0.91	0.86 – 1.88
Incubation period (day)	7 – 14	5.0 – 6.9	4.4 – 6.9

12

SARS-CoV-2 Transmission

- There are two main routes of transmission of the virus: **respiratory** and **contact**.

→ **Respiratory droplets** are generated when an infected person coughs or sneezes. Any person who is in close contact with someone who has respiratory symptoms (sneezing, coughing) is at risk of being exposed to potentially infective respiratory droplets. Droplets may also land on surfaces where the virus could remain viable.

→ The immediate environment of an infected individual can serve as a source of transmission (**contact transmission**).

- Fomites:** are important because while populations generally protect themselves from clearly observable droplet transmissions (coughing, sneezing), being invisible, fomite transmission is regularly overlooked both in hospitals and communities. Consequently, during the community saturation phase, fomite transmission may play a larger role than droplet transmission as a mechanism in emergent infectious diseases.

13

SARS-CoV-2 Transmission

- SARS-CoV-2 is thought to survive for several hours on surfaces such as aluminum, sterile sponges, or latex surgical gloves, increasing the opportunity for transmission via touch.

Type of surface / aerosol	Viability	Half-life
Aerosols	Up to 3 hours	1.1-1.2 hours
Stainless steel	Up to 48-72 hours	5.6 hours
Cardboard/paper	Up to 24 hours	3.46 hours
Plastic	Up to 72 hours	6.8 hours
Copper	Up to 4 hours	0.7 hours

14

SARS-CoV-2 Transmission

- There have been no reports of faecal–oral transmission of the COVID-19 virus.
- Although persistence in drinking-water is possible, **there is no evidence from surrogate human coronaviruses that they are present in surface or groundwater sources or transmitted through contaminated drinking water.**
- Generally, **enveloped viruses are less stable in the environment and are more susceptible to oxidants, such as chlorine.**

15

COVID-19 Disease

- Coronavirus disease (COVID-19) is undermining this sense of security because it is proving both highly transmissible (like H1N1) and not too deadly (unlike Ebola). The result is a relatively easily transmitted virus with a **case fatality rate currently estimated as well above that of the common influenza.** With its high transmissibility and rapid global circulation, **COVID-19 is being compared with the deadly Spanish flu outbreak of 1918.**
- On **30 January, 2020**, the WHO declared COVID-19 a **public health emergency** of international concern. Given the rapid spread of this virus with consequence on an international scale, COVID-19 was declared a **pandemic on March 11th, 2020.**
- COVID-19 has some unique characteristics. These include asymptomatic infection, a hyper-affinity to ACE2 receptors resulting in high transmissibility and false negatives.
- Scientists and clinicians have learned much of COVID-19 and its pathogenesis: **not all people exposed to SARS-CoV-2 are infected and not all infected patients develop severe respiratory illness.**
- **The role, if any, of asymptomatic carriers in transmitting infection is not yet completely understood.**

16

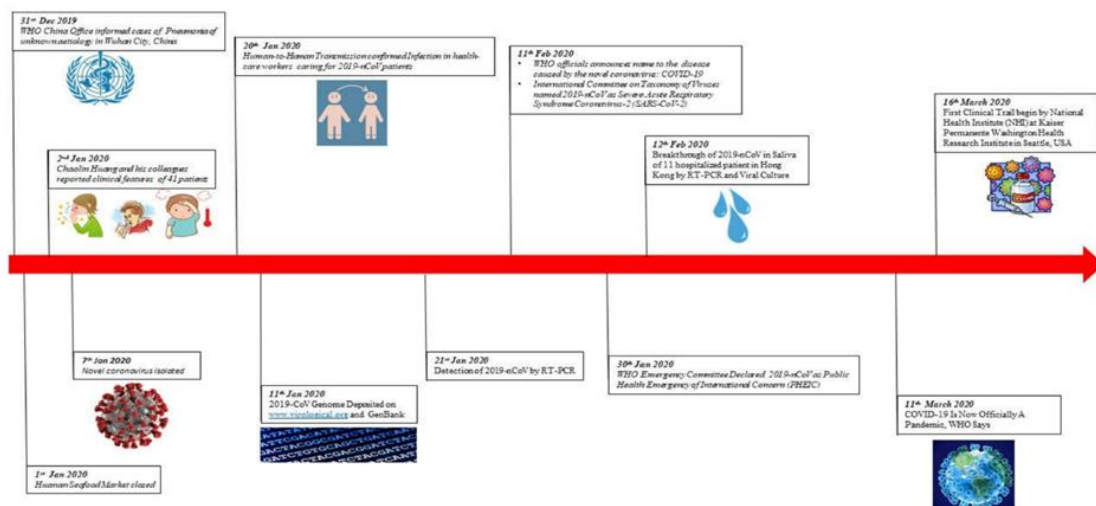


Figure 1. Events related to the 2019-Novel Coronavirus (2019-CoV) outbreak.

COVID-19 Disease

- **Severe disease** was defined as **dyspnoea, central cyanosis** and an **oxygen saturation of less than 92%**.
- **Critical disease** required **respiratory failure**, sometimes with **acute respiratory distress syndrome, shock** and signs of **multi-organ failure, such as encephalopathy, heart failure, abnormal coagulation and acute renal failure**.
- The mortality seems mainly to be caused by **acute respiratory distress syndrome (ARDS)** which **may be associated with comorbidities and followed by multiple organ failure leading to death**.
- It is generally believed that the **incubation period is between 3 and 7 days on average, with 1 day as the shortest and 14 days longest**. The median incubation time is 4-5 days and 97.5% will experience symptoms within 11.5 days of exposure.
- Alarmingly, after discharge from hospital, **some patients remain/return viral positive and others even relapse**. This indicates that a virus-eliminating immune response to SARS-CoV-2 may be difficult to induce at least in some patients and vaccines may not work in these individuals.

18

Laboratory Findings

- In terms of laboratory findings, **leukocytosis** but **lymphopenia** were more **common in severe cases** than in moderate cases.
- **ALT, LDH, D-dimer** and **inflammatory markers** including **hsCRP and ferritin** were **significantly higher** in severe cases than in moderate cases.
- Serum concentrations of both pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines, including **IL-2R, IL-6, TNF- α and IL-10** **increased in the majority of severe cases** and were markedly higher than did those in moderate cases, suggesting **cytokine storms might be associated with disease severity**.

19

Main Clinical Features

- The main clinical features of **adult patients** included **fever, dry cough, dyspnea, myalgia, fatigue, normal leukocyte counts or leukopenia, lymphopenia, elevated level of lactate dehydrogenase and prolonged prothrombin time**. In addition, patients had **difficulty in breathing** where **chest radiographs showing bilateral patchy shadows, or ground glass opacity** in all patients including invasive pneumonic infiltrates in few cases.
- Another prominent clinical manifestation in **severe COVID-19** patients is **endothelium damage**. Clinically, many critical ill patients have **vasculitis-like manifestations (mimicry of vasculitis), or even gangrene at their extremities**.
- Over the course of the current pandemic, it became apparent that some patients can present with **abdominal symptoms (diarrhea)** without fever or respiratory manifestations.

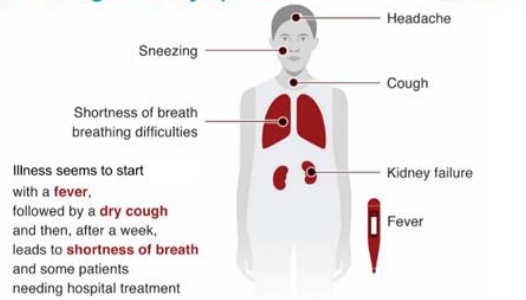
20

SYMPTOMS OF novel coronavirus (COVID-19), a cold and the flu

SYMPTOMS	COVID-19 Symptoms range from mild to severe	COLD Gradual onset of symptoms	FLU Abrupt onset of symptoms
Fever	Common	Rare	Common
Cough	Common	Common	Common
Sore throat	Sometimes	Common	Common
Shortness of breath	Sometimes	No	No
Fatigue	Sometimes	Sometimes	Common
Aches and pains	Sometimes	No	Common
Headaches	Sometimes	Common	Common
Runny or stuffy nose	Sometimes	Common	Sometimes
Diarrhea	Rare	No	Sometimes especially for children
Sneezing	No	Common	No

For more information, visit www.health.qld.gov.au/coronavirus
Adapted from material produced by WHO, Centers for Disease Control and Prevention.

COVID-19 signs and symptoms



21

Diagnosis of COVID-19

- At present, **viral nucleic acid detection by reverse transcription PCR (RT-PCR) is regarded as the gold standard for the etiological diagnosis of COVID-19.**
- However, the sensitivity and reliability of RT-PCR was questioned due to the presence of negative results in some patients who were highly suspected of having the disease based on clinical presentation and exposure history, as well as positive results in some confirmed cases after recovery. In addition, **the RT-PCR method has limitations on viral load analysis for evaluating disease progression and prognosis, and unable to evaluate the efficacy of antiviral drugs.**
- Confirmation of infection at present consists of PCR for acute infection, and although many serological tests to identify antibodies are being developed they require validation with well characterised sera before they are reliable for general use.

22

Prognostic Factors

- As a novel disease, COVID-19 has just started to manifest its full clinical course throughout thousands of patients. In most cases, patients can recover gradually without sequelae. However, similar to SARS and MERS, COVID-19 is also associated with high morbidity and mortality in patients with severe cases. Therefore, building a prognosis model for the disease is essential for health-care agencies to prioritize their services, especially in resource constrained areas.
- Based on clinical studies reported thus far, the following factors may affect or be associated with the prognosis of COVID-19 patients:
 - **Age: the most important factor for the prognosis of COVID-19.** COVID-19 mainly happened at the age of 30-65 with 47.7% of those patients being over 50 in a study of 8,866 cases. Patients who required intensive care were more likely to have underlying comorbidities and complications and were significantly older than those who did not.
 - **Sex:** SARS-CoV-2 has infected more men than women (0.31/100,000 versus 0.27/100,000).

23

Prognostic Factors

→ **Comorbidities and complications:** Patients with COVID-19 who require intensive care are more likely to suffer from acute cardiac injury and arrhythmia. SARS-CoV-2 can also bind to ACE2-positive cholangiocytes, which might lead to liver dysfunctions in COVID-19 patient.

→ **Abnormal laboratory findings:** The C-reactive protein (CRP) level in blood reflects the severity of inflammation or tissue injury and has been proposed to be a potential prognostic factor for disease, response to therapy, and ultimate recovery. In addition, elevated lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and creatine kinase (CK) may also help predict the outcome. These enzymes are expressed extensively in multiple organs, especially in the heart and liver, and are released during tissue damage. Thus, they are traditional markers for heart or liver dysfunctions.

→ **Major clinical symptoms:** Chest radiography and temporal progression of clinical symptoms should be considered together with the other issues for the prediction of outcomes and complications of COVID-19.

24

Prognostic Factors

→ **Use of steroids:** steroids are immunosuppressant commonly used as an adjunctive therapy for infectious diseases to reduce the severity of inflammatory damage.

→ **Mental stress:** many patients have suffered from extraordinary stress as they often endured long periods of quarantine and extreme uncertainty and witnessed the death of close family members and fellow patients. It is imperative to provide psychological counseling and long-term support to help these patients recover from the stress and return to normal life.

→ **Smoking:** to date, has been assumed to be possibly associated with adverse disease prognosis, as extensive evidence has highlighted the negative impact of tobacco use on lung health and its causal association with a plethora of respiratory diseases. Smoking is also detrimental to the immune system and its responsiveness to infections, making **smokers more vulnerable to infectious diseases**. The smokers were **1.4 times more likely to have severe symptoms of COVID-19 and approximately 2.4 times more likely to be admitted to an ICU, need mechanical ventilation or die compared to non-smokers**.

25

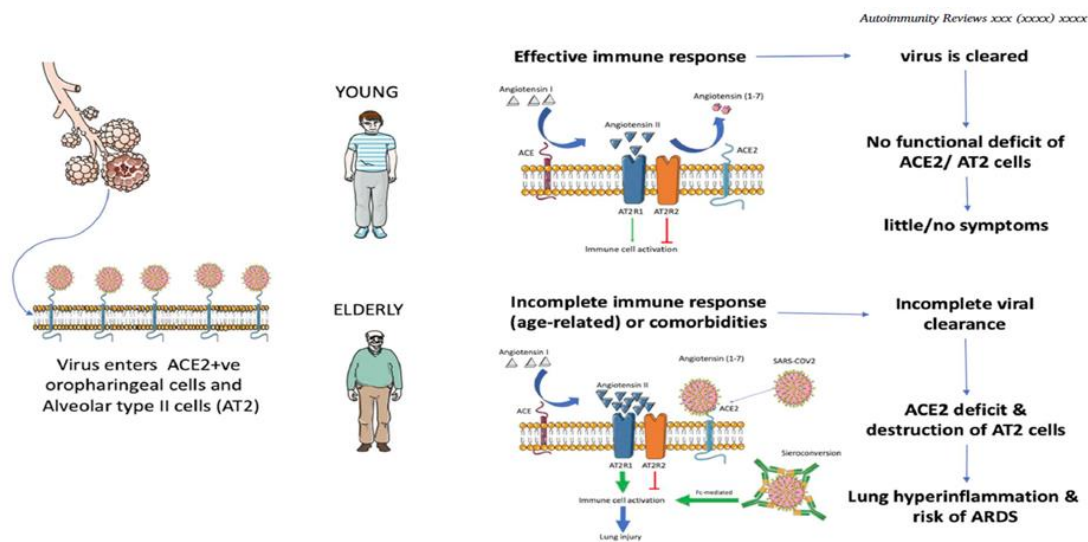


Fig. 2. Possible mechanisms linking ACE2 functional deficit and different responses to SARS-CoV-2 in young vs elderly individuals and/or with comorbidities. Abbreviations: ACE: Angiotensin convertin enzyme; ACE2: Angiotensin convertin enzyme 2; AT2R1: Angiotensin 2 receptor 1; AT2R2: Angiotensin 2 receptor 2; AT2: alveolar type II cells

COVID-19 in Children

- It is noteworthy that infants and children have not been featured prominently in COVID-19 case statistics. An analysis from China has shown that children younger than 10 years account for only 1% of COVID-19 cases.
- Infants and young children are typically at high risk for admission to hospital after respiratory tract infection with viruses such as respiratory syncytial virus and influenza virus. Immaturity of the respiratory tract and immune system is thought to contribute to severe viral respiratory disease in this age group. Therefore, the absence of paediatric patients with COVID-19 has perplexed clinicians, epidemiologists, and scientists.
- **Pediatric clinical manifestations are not typical, and relatively milder, compared with that of adult patients. The most commonly reported clinical finding in children with COVID-19 was pneumonia, fever, dry cough, or both were the next most frequent symptoms.**

27

COVID-19 in Children

- Specifically, the data showed that paediatric patients with COVID-19 had mild or asymptomatic disease accompanied by pneumonia in about half the cases. These results could suggest that **children have specific mechanisms regulating the interaction between the immune system and respiratory machinery, which could be contributing to milder disease. Possibly, lung infiltrates have a protective role during paediatric SARS-CoV-2 infection, similar to lymphocytes participating in inducible bronchus-associated lymphoid structure development after respiratory insult.**
- **There have also been suggestions that the SARS-CoV-2 S protein binds to the ACE2 and that children may be protected against SARS-CoV-2 because this enzyme is less mature at a younger age.**
- Most of the pediatric patients have recovered within 1–2 weeks after onset. It is very uncommon to progress to lower respiratory tract infections.
- **The small number of SARS-CoV-2-infected infants may be due to the possible low risk of exposure to the virus or to mild or asymptomatic diseases that cannot be fully identified.**
- **Although COVID-19 in children seemed to be mild in term of presenting symptoms, the prevalence of pneumonia with COVID-19 (53%) was higher than with H1N1 influenza (11%), but very similar to the prevalence with SARS (65%).**

28

COVID-19 on Pregnant Women

- Minimal information is available regarding COVID-19 during pregnancy. **There is currently no evidence of intrauterine or perinatal infection caused by vertical transmission from mother to child.** In two reports including a total of 18 pregnant women with suspected or confirmed COVID-19 pneumonia, there was no laboratory evidence of transmission of the virus to the neonate.
- However, two neonatal cases of infection have been documented. In one case, the diagnosis was made at day 17 of life after close contact with the infant's mother and a maternity matron who were both infected with the virus. The other case was diagnosed 36 hours after birth; the source and time of transmission in that case were unclear.
- **Newborns may still acquire a SARS-CoV-2 infection through close contact with infected mothers.**
- Although the impact of COVID-19 is not yet clear on pregnant women, they might be at greater risk of acquiring the infection since pregnant women are more susceptible to respiratory viruses.

29

Can the virus be transmitted from mother to child via breastfeeding?

- **In limited studies on women with COVID-19 the virus has not been detected in breast milk;** however it is not known whether mothers with COVID-19 can transmit the virus via breast milk.
- Breast milk provides protection against many illnesses. CDC has no specific guidance for breastfeeding during infection with similar viruses like SARS-CoV or Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS-CoV) also both coronaviruses.
- **In a similar situation to COVID-19, the CDC recommends that a mother with flu continue breastfeeding or feeding expressed breast milk to her infant while taking precautions to avoid spreading the virus to her infant.**
- **Given low rates of transmission of respiratory viruses through breast milk, the World Health Organization states that mothers with COVID-19 can breastfeed.**

30

Case Fatality Rate (CFR)

- The case fatality rate (CFR, number of deaths/number of those diagnosed) has differed significantly around the world. The original reports from China suggested a **CFR of 2.3%** with subsequent reports estimating the **symptomatic case fatality risk** (the probability of dying after developing symptoms) was **lower at 1.4%**, which contrasts with **influenza (0.1%), MERS (34%), and SARS (10%)**.
- **The CFR rises rapidly with increasing age.** The CFR is **less than 1% for those under 50 years of age, rising to 1.3% for 50 year olds, 3.6% for 60 year olds, 8% for septuagenarians, and 14.8% for octogenarians.**
- Furthermore, patients with **no comorbidities in whom the CFR is 0.9%**, patients with medical comorbidities have a significantly increased CFR: **10.5% for cardiovascular disease (CVD); 7.3% for diabetes mellitus (DM); 6.3% for COPD; 6% for HTN; and 5.6% for cancer.**

31

Cardiovascular Considerations

- The infection may directly impact cardiovascular disease (CVD). Preexisting CVD may predispose to COVID-19 infection. **Those with CVD who are infected by the virus have an elevated risk of adverse outcomes.**
- Moreover, COVID-19 infection may also have numerous indirect effects relevant to CV health. The large numbers of infected people requiring care may impact optimal treatment delivery to patients with acute CV conditions.
- **Therapeutics for COVID-19 have the potential for adverse CV effects and clinicians delivering CV care are at risk of developing the illness or become vectors for the infection.**
- COVID-19 infection may trigger pathways unique to this pathogen which contribute to outcomes in CVD patients. For instance, higher expression of ACE2 in patients with hypertension and CVD has been postulated to enhance susceptibility to SARS-CoV2, **although the data are conflicting** and without clear suggestion for treatment.

32

Cardiovascular Considerations

- **Elevated serum troponin levels have been described in many patients infected with COVID-19.** In a meta-analysis of 4 studies including a total of 341 patients, standardized mean difference of cardiac troponin I levels were significantly higher in those with severe COVID-19 related illness compared to those with non-severe disease
- **Cardiac arrhythmias are common CV manifestation described in patients with COVID-19 infection.** High prevalence of arrhythmia might be, in part, attributable to **metabolic disarray, hypoxia, neurohormonal or inflammatory stress** in the setting of viral infection in patients with or without prior CVD.
- **The exact mechanism of cardiac involvement in COVID-19 remains under investigation. One potential mechanism is direct myocardial involvement mediated via ACE2.** Other suggested mechanisms of COVID-19 related cardiac involvement include a **cytokine storm**, mediated by an imbalanced response among subtypes of T helper cells, and hypoxia induced excessive intracellular calcium leading to cardiac myocyte apoptosis.

33

RAAS and SARS-CoV-2 Infection

- **In the RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system), ACE2 catalyses the conversion of angiotensin II to angiotensin 1-7, which acts as a vasodilator and exerts protective effects in the cardiovascular system.**
- In animal experiments, increased expression and activity of ACE2 in various organs, including the heart, were found in connection with ACEi and ARB administration. In addition, more recent data showing increased urinary secretion of ACE2 in hypertensive patients treated with the ARB olmesartan suggest that up-regulation of ACE2 may occur in humans. These observations have been reiterated in the literature and the question arose whether RAAS inhibition may increase the risk of deleterious outcome of COVID-19 through up-regulation of ACE2 and increase of viral load.
- Despite the possible up-regulation of ACE2 by RAAS inhibition and the theoretically associated risk of a higher susceptibility to infection, **there is currently no data proving a causal relationship between ACE2 activity and SARS-CoV2 associated mortality.** Clearly, much more research is needed to clarify the multifaceted role of the RAAS in connection with SARS-CoV-2 infection.
- Furthermore, **ACE2 expression may not necessarily correlate with the degree of infection.** In addition, lethal outcome of COVID-19 is mostly driven by the severity of the underlying lung injury.

34

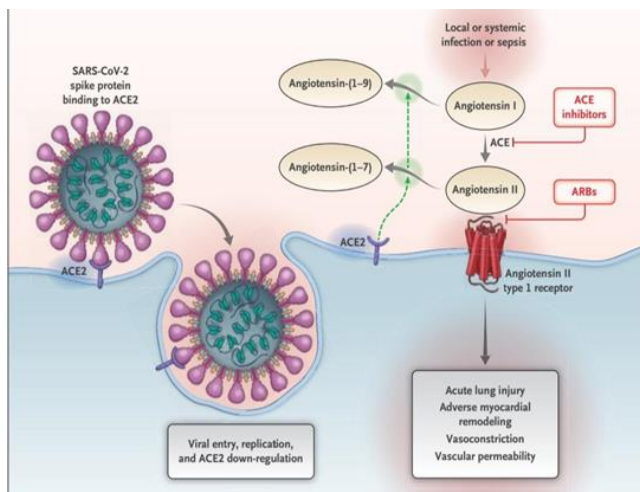


Figure 1. Interaction between SARS-CoV-2 and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Shown is the initial entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) into cells, primarily type II pneumocytes, after binding to its functional receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). After endocytosis of the viral complex, surface ACE2 is further down-regulated, resulting in unopposed angiotensin II accumulation. Local activation of the renin-angiotensin-aldosterone system may mediate lung injury responses to viral insults. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, and ARB angiotensin-receptor blocker.

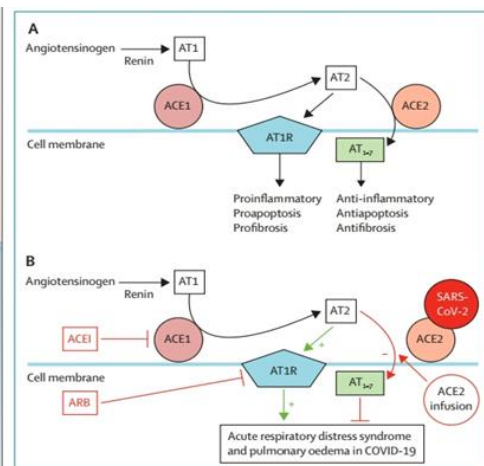


Figure: Potential therapeutic options to address AT1 receptor-mediated lung injury in patients with COVID-19
(A) Mechanism in a healthy individual. (B) Mechanism in an individual with COVID-19. AT1=angiotensin 1. AT2=angiotensin 2. ACE1=angiotensin converting enzyme 1. ACE2=angiotensin converting enzyme 2. AT1R=type 1 angiotensin 2 receptor. AT₂=heptapeptide angiotensin(1-7). ACEI=angiotensin-converting enzyme inhibitor. ARB=angiotensin receptor blocker. COVID-19=coronavirus disease 2019. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

ACEi and ARB Considerations

- **There is no evidence to support the assertion and that treatment with ACE inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB) could predispose individuals to adverse outcomes should they become infected with COVID-19.**
- Various scientific and professional societies have stated that **patients should continue treatment with ACEi and ARB unless specifically advised to stop by their medical team.**
- Despite theoretical uncertainties regarding whether pharmacologic regulation of ACE2 may influence the infectivity of SARS-CoV-2, **there is clear potential for harm related to the withdrawal of RAAS inhibitors in patients in otherwise stable condition.**
- Covid-19 is particularly severe in patients with underlying cardiovascular diseases, and in many of these patients, active myocardial injury, myocardial stress, and cardiomyopathy develop during the course of illness. **RAAS inhibitors have established benefits in protecting the kidney and myocardium, and their withdrawal may risk clinical decompensation in high-risk patients.** Among patients with unstable clinical status, myocardial injury associated with COVID-19 may pose even higher early risks after withdrawal of RAAS inhibitors.

36

NSAIDs Considerations

- **There is currently no conclusive evidence to establish a direct association between the use of non-steroidal anti-inflammatory medications (including ibuprofen) and increased risk of infection or severity of disease.**
- A letter published in The Lancet Respir Med stated that increased expression of ACE2 could facilitate infection with COVID-19. The letter states that thiazolidinediones and ibuprofen can increase ACE2. A statement attributed to WHO spokes person Christian Lindmeier recommending paracetamol and avoiding ibuprofen as a self-medication was widely circulated in the media; however, such a position could not be found on the WHO website or other official sources. WHO has stated after a rapid review of the literature, is not aware of published clinical or population-based data on this topic. WHO does not recommend against the use of ibuprofen.
- On March 19, 2020, FDA issued a statement that it is not aware of scientific evidence connecting the use of NSAIDs, such as ibuprofen, with worsening COVID-19 symptoms.
- **Therefore, currently no compelling evidence to support an association between ibuprofen and negative outcomes in patients with COVID-19.**

37

Glucocorticoid Considerations

- **The WHO and CDC currently do not recommend glucocorticoid use unless otherwise indicated (e.g. chronic obstructive pulmonary disease or asthma exacerbation).**
- **WHO and CDC recommend that corticosteroids not be routinely used in patients with COVID-19 for treatment of viral pneumonia or ARDS unless indicated for another reason (e.g., asthma or COPD exacerbation, septic shock).**
- Dosage should be low to moderate (≤ 0.5 – 1 mg/kg daily of methylprednisolone or equivalent) and duration should be short (≤ 7 days).

38

Heart Transplantation Considerations

- The ongoing pandemic has raised the question of whether to continue offering heart transplantation due to concerns about a risk for exposure to COVID-19 during hospitalization, as well as challenges in controlling the infection in the context of high levels of immunosuppression.
- **Current recommendations are to continue heart transplantation without changes in immunosuppression provided the recipient has not tested positive for SARS-CoV-2 and has not had exposure to or symptoms of COVID-19 in the prior two to four weeks.**
- **Major societal recommendations include avoiding donors with known or suspected COVID-19 and if a donor had COVID-19, they should be COVID-19 free (by PCR) for at least 14 days.**
- Recommended management of transplant recipients who developed COVID-19 is supportive care and continuation of immunosuppression for mild COVID-19 with reduction of the anti-metabolite (mycophenolate or azathioprine) and further treatment based on disease severity and drug availability. Notably, one potential treatment option for COVID-19 are protease inhibitors, which will increase calcineurin inhibitor levels.

39

CNS Considerations

- On March 4, gene sequencing confirmed the presence of SARS-CoV-2 in the cerebrospinal fluid of a 56-year-old patient with NCP in Beijing Ditan Hospital.
- The patient was diagnosed with viral encephalitis, and the patient's central nervous system was attacked by SARS-CoV-2.
- **This indicates that SARS-CoV-2 can directly invade the nervous system of patients, instead of injuring the nervous system through the immune response to SARS-CoV-2. This is the first evidence that SARS-CoV-2 has directly invaded the nervous system.**

40

Diabetes Considerations

- Blood glucose level may also play a pivotal role in the pathogenesis of infectious diseases.
- **The rationale is that the immune system of diabetic patients may be disturbed by the abnormal blood glucose level, leading to dysregulation and reduced responses of immune components.**
- As a result, these patients are susceptible not only to SARS-CoV-2, but also to varying types of bacteria.
- **Similarly, the level of blood glucose for obese people is generally higher, making them susceptible to infection. In addition, obesity contributed to various chronic diseases, decreased immunity and cardiopulmonary problems and subsequently increased the risk of infections.**

41

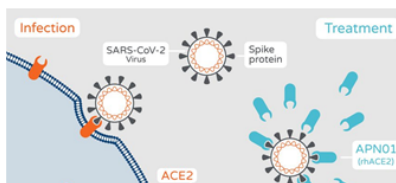
Treatment

- **No proven specific therapies are available, other than supportive care.**
- A large number of patients have received off-label and compassionate use therapies such as **chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirin, interferon, convalescent plasma, steroids and anti-IL-6 inhibitors**, based on either their in vitro antiviral or anti-inflammatory properties.
- **Although many drugs have in vitro activity against different coronaviruses, no clinical evidence currently supports the efficacy and safety of any drug against any coronavirus in humans, including SARS-CoV-2.**
- The efficacy of antiviral drugs is uncertain in children, and antimicrobial agents are only applicable to patients with possible or proven bacterial infections.

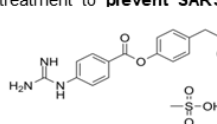
42

Treatment

- ★ **Recombinant human ACE2 (APN01):** was developed in 2010 and could potentially both neutralize the virus and protect against acute lung injury. It has been demonstrated to be safe and reduce levels of both angiotensin II and IL-6 in a Phase II study of acute respiratory distress syndrome. It is currently under investigation in China in severe COVID-19.

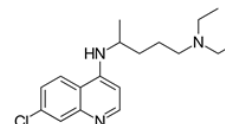


- ★ **Camostat mesylate:** the **serine protease inhibitor**, which is approved in Japan for chronic pancreatitis and postoperative reflux esophagitis among other indications, has been shown to **block TMPRSS2 activity and inhibit SARS-CoV entry into cells.** This well tolerated therapy has been proposed as a treatment to **prevent SARS-CoV-2 spike protein activation, thereby preventing cell entry and controlling infection.**



43

Treatment

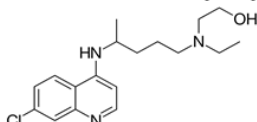


- ★ **Chloroquine** (anti-malarial drug): **block SARS-CoV-2 cell entry** in vitro at similar concentrations that are achieved with treatment for rheumatoid arthritis (500 mg twice daily for chloroquine) and trials with this agent are ongoing. Additionally, **early studies suggest clinical benefit in COVID-19 with reduction in pneumonia severity, decreased length of hospitalization, and earlier viral clearance.**

→ **Efficacy of chloroquine for treatment or prevention of COVID-19 is not established.** Additional data needed to determine whether in vitro activity against SARS-CoV-2 corresponds with clinical efficacy for treatment or prevention of COVID-19.

- ★ **Hydroxychloroquine:** Hydroxyl analog of chloroquine with similar mechanisms of action and adverse effects; **may have more favorable dose related toxicity profile than chloroquine, but cardiotoxicity (e.g., prolonged QT interval) is a concern with both drugs.**

→ **Efficacy of hydroxychloroquine for treatment or prevention of COVID-19 is not established.**

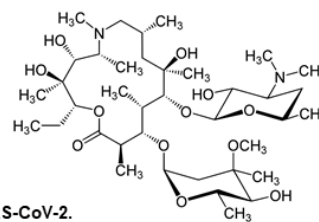


44

Treatment

★ Azithromycin:

- No data to date on in vitro activity against coronaviruses, including SARS-CoV-2.
- Has immunomodulatory and anti-inflammatory effects, including effects on proinflammatory cytokines; precise mechanisms of such effects not fully elucidated.
- Current data insufficient to establish pros and cons of adjunctive use of azithromycin in management of COVID-19.
- Because both azithromycin and hydroxychloroquine are associated with QT prolongation, caution is advised if considering use of both drugs in patients who have chronic medical conditions (e.g., renal failure, hepatic disease) or are receiving other drugs that cause arrhythmias.



45

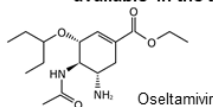
Treatment

★ Lopinavir/ritonavir (Kaletra®): the combination protease inhibitor used in HIV was demonstrated to have in vitro activity against SARS-CoV and improved clinical outcomes when used in combination with ribavirin for SARS.

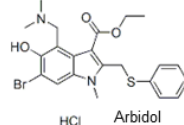
- There have been reports of its success in treating SARS-CoV-2, though the first randomized control trial did not demonstrate statistically significant benefit among hospitalized patients with COVID-19. Additional study needed to evaluate possible clinical benefits of early use of LPV/RPV in COVID-19.

→ Lopinavir/ritonavir may result in QT and PR interval prolongation.

★ Oseltamivir and Arbidol: antiviral medications typically used for influenza have been applied, without clinical efficacy data available in the treatment of COVID-19.



Oseltamivir



HCl Arbidol



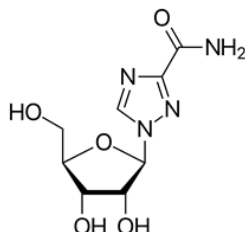
46

Treatment

★ Ribavirin: is a broad-spectrum nucleoside antiviral drug that is phosphorylated in virus infected cells, and its product acts as a competitive inhibitor of virus synthetase, interfering with early viral transcription events and hindering the synthesis of ribonucleoproteins, thereby hindering virus replication and spread.

- There was insufficient evidence of clinical effects after administration to SARS-infected patients and its side effects, such as hemolytic anemia, were found to be relatively strong in clinical applications, which should be given close attention during treatment for COVID-19.

→ Ribavirin has no characterized direct CV toxicity.



47

Interactions between Drugs

- Chloroquine** and **hydroxychloroquine** have the potential for intermediate-to-delayed myocardial toxicity. In addition, due to effects of **chloroquine** on **CYP2D6 inhibition**, **beta-blockers metabolized via CYP2D6** (such as metoprolol, carvedilol, propranolol, or labetalol) can have **increased concentration of drug** requiring careful monitoring for heart rate and blood pressure shifts. Lastly, **both agents are associated with a conditional risk of torsade des pointes in patients with electrolyte abnormalities or with concomitant use of QT prolonging agents.**
- Ribavirin** and **lopinavir/ritonavir** have the potential to **affect anticoagulant dosing**: ribavirin has variable effects on warfarin dosing and **lopinavir/ritonavir may require dose reductions or avoidance of CYP3A4 mediated drugs** such as rivaroxaban and apixaban.
- Lopinavir/ritonavir** can also **influence the activity of P2Y12 inhibitors through CYP3A4 inhibition**, which results in **decreased serum concentrations of the active metabolites of clopidogrel and prasugrel and increased serum concentrations of ticagrelor.**
- HMG-CoA reductase inhibitors** (statins) also have the potential to interact with the **combination of lopinavir/ritonavir** and can **result in myopathy due to elevated statin levels** when administered together:
 - Lovastatin and simvastatin, in particular, are contraindicated for co-administration with lopinavir/ritonavir due to risk of rhabdomyolysis.**
 - Other statins, including **atorvastatin and rosuvastatin, should be administered at the lowest possible dose** but not to exceed the maximum dose stated in the package insert while on **lopinavir/ritonavir.**

48

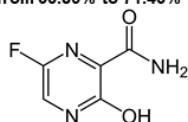
Treatment

- ★ **Favipiravir** is considered promising as it **inhibits RNA polymerase** and is being studied in a clinical trial in China.

→ It is a pyrazine carboxamide derivative (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) and has a broad-spectrum antiviral drug approved in Japan for the treatment of influenza.

→ It is a pro-drug that is ribosylated and phosphorylated intracellularly to form the active metabolite favipiravir ibofuranosyl-5'-triphosphate (T-705RTP). T-705-RTP competes with purine nucleosides and **interferes with viral replication by incorporation into the virus RNA and thus potentially inhibiting the RNA dependent RNA polymerase (RdRp) of RNA viruses.**

→ A clinical trial to evaluate the safety and efficacy of favipiravir in the treatment of COVID-19 (ChiCTR2000029600) was conducted in Shenzhen. The results showed that the 35 patients in the favipiravir arm demonstrated significantly shorter viral clearance time as compared with the 45 patients in the control arm. X-rays examination confirmed a higher rate of improvement in chest imaging in the favipiravir arm (91.43% versus 62%). **For ordinary patients with COVID-19, 7 day's clinical recovery rate increased from 55.86% to 71.43% with favipiravir treatment.**



49

Treatment

- ★ **Tocilizumab (Actemra)** and **Sarilumab (Kefzara)** are **IL-6 receptor antagonists** used in the treatment of rheumatoid arthritis, while tocilizumab also has the indication for the treatment of cytokine release syndrome as is seen with chimeric antigen receptor-T cell (CAR-T) therapy.

→ These may be potential therapies for COVID-19 patients that display elements of cytokine storm or secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis with markedly elevated IL-6, ferritin, D-dimer and hs-cTnl levels.

→ Tocilizumab has been used with reported success for patients with severe COVID-19 and there are ongoing clinical trials and a trial of Sarilumab just launched in the United States.

→ Currently no known published clinical trial evidence supporting efficacy or safety of Sarilumab against Coronavirus. However, based on encouraging results in China with a similar drug, Tocilizumab, a U.S.-based, phase 2/3, randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating efficacy and safety of Sarilumab in patients hospitalized with severe COVID-19 is currently underway.



50

Treatment

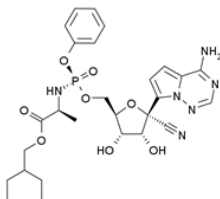
- ★ **Remdesivir**: has a broad-spectrum antiviral with activity against coronaviruses. Previously tested for SARS, MERS, and Ebola.

→ It presents *in vitro* evidence of activity against SARS-CoV-2.

→ The mechanism of remdesivir against the virus showed that the drug effectively inhibited the EBOV RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) complex.

→ The remdesivir could form remdesivir triphosphate (remdesivir-TP) *in vivo*, which was incorporated into the newly synthesized RNA chain of the virus as the substrate of the virus RdRp, thereby interrupting the transcription of the virus.

→ It has been safe in prior trials and currently is enrolling in clinical trials in China and the United States.



51

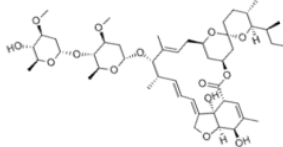
Treatment

- ★ **Ivermectin** (anti-parasitic): shown to have broad spectrum anti-viral activity *in vitro*, is an inhibitor of the causative virus (SARS-CoV-2), with a single addition to Vero-hSLAM cells 2 hours post infection with SARS-CoV-2 able to effect ~5000-fold reduction in viral RNA at 48h.

→ These results demonstrate that ivermectin has antiviral action against the SARS-CoV-2 clinical isolate *in vitro*, with a single dose able to control viral replication within 24-48h in our system.

→ Ivermectin has an established safety profile for human use, and is FDA approved for a number of parasitic infections. Importantly, recent reviews and meta analysis indicate that high dose ivermectin has comparable safety as the standard low-dose treatment, although there is not enough evidence to make conclusions about the safety profile in pregnancy.

→ The critical next step in further evaluation for possible benefit in COVID-19 patients will be to examine a multiple addition dosing regimen that mimics the current approved usage of ivermectin in humans.



52

Treatment

- ★ **Passive antibody therapy**: through transfusion of **convalescent plasma** (plasma that is collected from individuals, following resolution of infection and development of antibodies), may prevent clinical infection or blunt clinical severity in individuals with recent pathogen exposure.

→ The antibodies present in convalescent plasma mediate their therapeutic effect through a variety of mechanisms. Antibody can bind to a given pathogen (e.g. virus), thereby neutralizing its infectivity directly, while other antibody-mediated pathways such as complement activation, antibody-dependent cellular cytotoxicity and/or phagocytosis may also contribute to its therapeutic effect. Non-neutralizing antibodies that bind to the pathogen —but do not interfere with its ability to replicate in *in vitro* systems — may also contribute to prophylaxis and/or enhance recovery.

→ Antibody therapy can also be used to treat patients who are already manifesting symptoms of varying severity. However, **passive antibody therapy is most effective when administered prophylactically or used early after the onset of symptoms.**

53

Treatment

→ Importantly, **passive antibody administration offers the only short-term strategy to confer immediate immunity to susceptible individuals**. This is particularly the case in the setting of a novel, emerging infectious disease such as SARS-CoV-2/COVID-19.

→ While **fractionated plasma products (e.g. hyperimmune globulin, monoclonal antibodies) and/or vaccination may offer durable therapeutic options, human anti-SARS-CoV-2 plasma is the only therapeutic strategy that is immediately available for use to prevent and treat COVID-19**.

→ Nonetheless, while the data support safety and potential efficacy of convalescent plasma, randomized trials are needed.

→ **On 24 March 2020, the FDA published its guidance for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma**. This allows a provider to apply for compassionate use in an individual patient with severe or immediately life-threatening COVID-19. **Of note, this guidance does not allow for prophylaxis.**

54

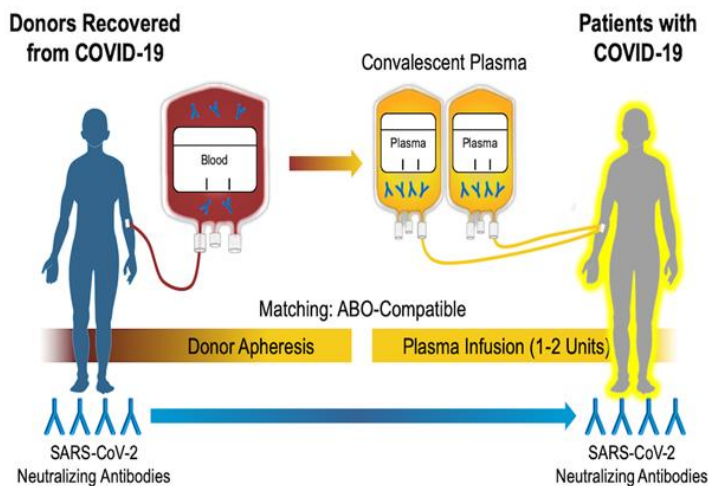


Illustration: David H. Spach, MD

55

Treatment

★ **Nitric oxide** (inhaled selective pulmonary vasodilator): may be useful in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS), a potential complication of COVID-19.

→ **In vitro evidence of direct antiviral activity against SARS-CoV; genetic similarity between SARS-CoV and SARS-CoV-2 suggests potential effectiveness for COVID-19.**

→ Therapeutic guidelines state that inhaled nitric oxide may be considered in ARDS patients with severe hypoxemia; however, routine use not recommended.

→ **Although no data specifically on treatment of COVID-19, a clinical trial evaluating inhaled nitric oxide as a potential treatment for mild/moderate COVID-19 is underway.**

56

Treatment

- ★ **Nebulized drugs (e.g., albuterol):** Concern that use for the management of respiratory conditions in patients with COVID-19 infection may distribute the virus into the air and expose close contacts.

→ American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI) recommends that **nebulized albuterol should be administered in a location that minimizes exposure to close contacts who do not have COVID-19 infection. In the home, choose a location where air is not recirculated (e.g., porch, patio, or garage) or areas where surfaces can be cleaned easily or may not need cleaning.**

→ In hospitals, clinicians typically use nebulizers to deliver medications such as albuterol, but are being encouraged to switch to use of metered-dose inhalers because of the risk of the virus becoming airborne when treating patients infected with COVID-19.



57

Treatment

- ★ The SARS-CoV main proteinase (**Mpro**), also called **3-Chymotrypsin like protease (3CLpro)**, plays a key role in proteolytic processing of viral polyproteins, essential proteins for viral replication and function, is considered as a key drug target. **Accordingly, inhibitors that block the cleavage function of 3CLpro can be expected to inhibit virus replication, making this enzyme one of the most attractive targets for treatment of COVID-19.**

- ★ **Melatonin:** Previous research has documented the positive effects of melatonin in alleviating acute respiratory stress induced by virus, bacteria, radiation. **Evidence indicating that melatonin will have supportive adjuvant utility in treating COVID-19 induced pneumonia, acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS).**

→ Melatonin is not viricidal but it has indirect anti-viral actions due to its anti-inflammation, anti-oxidation and immune enhancing features.

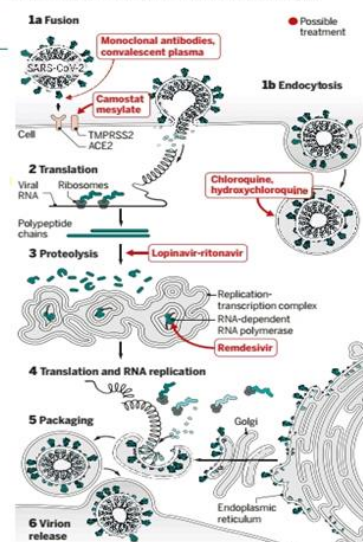
58

Table 2. Summary of chemotherapeutic drugs under clinical trial for COVID-19

Name of Drug	Target and Mode of Action in other Viruses	In Vitro Antiviral Activity to SARS-CoV-2	Clinical Trial Status for COVID-19	Clinical Trial Registration Number
Remdesivir (GS-5734)	Inhibits RdRp [70]	Tested [63]	Phase 3	NCT04252664; NCT04257656
Favipiravir	Inhibits RdRp [73]	Tested [63]	Randomized trial	ChiCTR2000029544; ChiCTR2000029600
Ribavirin	Inhibits viral RNA synthesis and mRNA capping [76]	Tested [63]	Randomized trial, in combination a pegylated interferon	ChiCTR2000029887
Lopinavir	Inhibits 3C like protease (3Cpro) [77]	Not tested	Phase 3	NCT04252274; NCT04251871; NCT04255017; ChiCTR2000029539
Ritonavir	Inhibits 3Cpro [77]	Not tested	Phase 3	NCT04251871; NCT04255017; NCT04261270
Darunavir and Cobicistat	Inhibits HIV protease [78]	Not tested	Phase 3	NCT04252274
ASCO9F (HIV protease inhibitor)	Inhibits HIV protease [79]	Not tested	Phase 3, in combination with oseltamivir	NCT04261270
Chloroquine	A lysosomotropic base that appears to disrupt intracellular trafficking and viral fusion events [80]	Tested [63]	Open-label trial	ChiCTR2000030054; ChiCTR2000029939; ChiCTR2000029935; ChiCTR2000029899; ChiCTR2000029898; ChiCTR2000029837; ChiCTR2000029803; ChiCTR2000029761; ChiCTR2000029740; ChiCTR2000029559; ChiCTR2000029542; ChiCTR2000029868; ChiCTR2000029826; ChiCTR2000029762; ChiCTR2000029760; ChiCTR2000029809
Arbidol (Umifenovir)	Block viral fusion [81]	Not tested	Phase 4	NCT04260594; NCT04254874; NCT04255017
Oseltamivir	Inhibit neuraminidase	Not tested	Phase 3 and Phase 4	NCT04255017; NCT04261270

Lines of attack

Experimental treatment strategies attempt to interfere with different steps (numbered) in the coronavirus replication cycle.



Vaccine

- SARS-CoV-2 vaccine development poses challenges:
 - **First**, although the virus's spike protein is a promising immunogen for protection, optimizing antigen design is critical to ensure optimal immune response. Debate continues over the best approach — for example, targeting the full-length protein or only the receptor-binding domain.
 - **Second**, preclinical experience with vaccine candidates for SARS and MERS have raised concerns about exacerbating lung disease, either directly or as a result of antibody-dependent enhancement. Such an adverse effect may be associated with a type 2 helper T-cell (Th2) response. Hence, testing in a suitable animal model and rigorous safety monitoring in clinical trials will be critical (It is still too early to define good animal models; rhesus macaques appear quite promising, as do hamsters and ferrets).
 - **Third**, although correlates of protection may be inferred from experience with SARS and MERS vaccines, they are not yet established. As with naturally acquired infection, the potential duration of immunity is unknown; similarly, whether single-dose vaccines will confer immunity is uncertain.

60

Vaccine

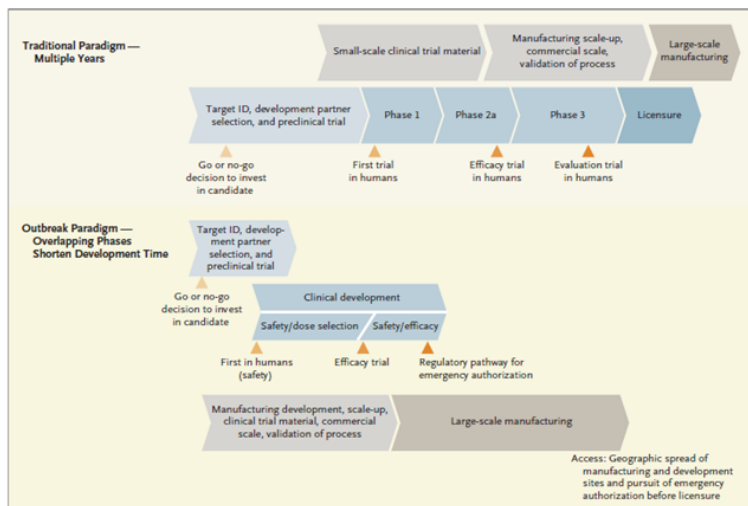
- Despite recent efforts in basic and translational influenza and coronavirus research, **there is still no vaccine against coronaviruses for use in humans (this includes SARS and MERS).**
- **Work on vaccines is also well underway, although it is unlikely that a vaccine will be available for at least 18 months.** The Coalition for Epidemic Preparedness and Innovations (CEPI) is currently funding four vaccine initiatives in collaboration with the WHO.
- One of these is **Moderna's mRNA-based SARS-CoV-2 candidate** entered a phase 1 clinical trial on March 16, less than 10 weeks after the first genetic sequences were released; the first phase 1 trial with a non replicating vector-based vaccine has regulatory clearance to start phase 1 studies in China. Other phase 1 trials of nucleic acid vaccines are expected to start in April.

61

Vaccine Platforms, Their Attributes, and the Status of Vaccine Candidates.*

Technology	Attributes				Candidates in Preclinical Development	Candidates in Phase 1
	Single Dose	Licensed Platform	Speed	Current Scale		
DNA	No	No	Fast	Medium	Inovio Pharmaceuticals Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax Zydyus Cadila	
Inactivated	No	Yes	Medium	Medium to high	Sinovac	
Live attenuated	Yes	Yes	Slow	High	Codagenix/Serum Institute of India	
Nonreplicating vector	Yes	No	Medium	High	GeoVax/BravoVax Janssen Pharmaceutical Companies University of Oxford Altimmune Greffex Vaxart Expres2ion	CanSino Biologics (ChiCTR2000030966)
Protein subunit	No	Yes	Medium to fast	High	WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases Clover Biopharmaceuticals Inc/GSK Vaxil Bio AJ Vaccines Genrex/EpiVax/University of Georgia Sanofi Pasteur Novavax Heat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/ Baylor College of Medicine iBio/CC-Pharming	
Replicating viral vector	Yes	Yes	Medium	High	Zydyus Cadila Institut Pasteur/Themis Tomix Pharma/Southern Research	
RNA	No	No	Fast	Low to medium	Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma China CDC/Tongji University/Stermina Arcturus/Duke-NUS Imperial College London Curevac BioNTech/Pfizer	Moderna/NIAID (NCT04283461)
Uncertain					University of Pittsburgh University of Saskatchewan ImmunoPrecise MIGAL, Galilee Research Institute Doherty Institute Tulane University	

62



Difference between Traditional Vaccine Development and Development Using a Pandemic Paradigm.

The pandemic paradigm requires multiple activities to be conducted at financial risk to developers and manufacturers and without knowing whether the vaccine candidate will be safe and effective, including very early manufacturing scale-up to commercial scale before establishment of clinical proof of concept. ID denotes identification.

Do vaccines against pneumonia protect you against COVID-19?

- **No!!** Vaccines against pneumonia, such as pneumococcal vaccine (PV) and Haemophilus influenza type B (Hib) vaccine, do not provide protection against COVID-19.
- Although PV and Hib are not effective against COVID-19, vaccination against respiratory illnesses is highly recommended to protect your health.

Could the virus mutate before any treatment or vaccines are developed?

- Yes. In fact, the virus seems to have mutated already, leading to at least two different strains. Population genetic analyses of 103 SARS-CoV-2 genomes indicated that these viruses evolved into **two major types (designated L and S)**.
- Although the L type (~70%) is more prevalent than the S type (~30%), the S type was found to be the ancestral version.
- While both types play a part in the current outbreak, **the higher prevalence of the “L-type” suggests that it is more aggressive**. However, it is important to keep in mind that viruses mutate all the time and that not all mutations are indicative of increased disease severity or transmission rates. In fact, differences between the two types of the novel coronavirus are so small that researchers are reluctant to even classify them as separate “strains”.

Can multivitamins and immune-boosters help in protecting individuals from the virus?

- **There is no evidence that any of these strategies will supercharge immunity.** While it is true that our physiology requires vitamins and minerals (such as vitamins A, C and zinc) to function normally, higher doses have not been shown to make the system function better.
- Every part of the body, including the immune system, functions better when protected from environmental assaults and bolstered by healthy-living strategies such as the following:
 - Not smoking;
 - Eating a diet high in fruits and vegetables;
 - Exercising regularly;
 - Maintaining a healthy weight;
 - Avoiding drinking alcohol, or drinking only in moderation;
 - Getting adequate sleep;
 - Taking steps to avoid infection, such as washing hands frequently and cooking meats thoroughly;
 - Trying to minimise stress.

66

Can people who recover from COVID-19 be infected again?

- The immune response to COVID-19 is not yet understood. Patients with MERS-CoV infection are unlikely to be re-infected shortly after they recover, but it is not yet known whether similar immune protection will be observed for patients with COVID-19.

67

Can pets at home spread COVID-19?

- **At present, there is no evidence that companion animals/pets such as dogs or cats can be infected with COVID-19.**
- However, it is always a good idea to wash your hands with soap and water after contact with pets. This protects you against various common bacteria such as *E.coli* and *Salmonella* that can pass between pets and humans.

68

This virus was developed in a laboratory?

- Scientists from multiple countries have published and analysed genomes of the causative agent, SARS-CoV-2, and they overwhelmingly conclude that **this coronavirus originated in wildlife, as have so many other emerging pathogens.**
- Conspiracy theories do nothing but create fear, rumours, and prejudice that jeopardise global collaboration in the fight against this virus.
- **Specifically, genomic studies strongly suggest that the novel coronavirus that causes Covid-19 originated in bats, with no concrete evidence supporting the idea that it was created in a laboratory.**

69

My 5 Moments for Hand Hygiene

- Hand hygiene with alcohol-based handrub is widely used around the world as one of the most effective, simple and low-cost procedures against COVID-19 cross-transmission. By denaturing proteins, alcohol inactivates enveloped viruses, including coronaviruses.



70

WHO warns that COVID-19 is “public enemy number 1” and potentially more powerful than terrorism.

71

References

Kumar, S., Maurya, V. K., Prasad, A. K., Bhatt, M. L., & Saxena, S. K. (2020). Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *VirusDisease*, 1-9.

Ali, S. A., Baloch, M., Ahmed, N., Ali, A. A., & Iqbal, A. (2020). The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health*.

Qu, G., Li, X., Hu, L., & Jiang, G. (2020). An Imperative Need for Research on the Role of Environmental Factors in Transmission of Novel Coronavirus (COVID-19).

Zheng, F., Liao, C., Fan, Q. H., Chen, H. B., Zhao, X. G., Xie, Z. G., ... & Lu, W. (2020). Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Current Medical Science*, 1-6.

Yi, Y., Lagniton, P. N., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753.

Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Bondi-Zoccai, G., ... & Brodie, D. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*.

72

References

El Zowalaty, M. E., & Järhult, J. D. (2020). From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS-CoV-2 virus of pandemic potential infecting humans—Call for a One Health approach. *One Health*, 100124.

Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., ... & Wang, F. (2020). Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clinical Infectious Diseases*.

Hong, H., Wang, Y., Chung, H. T., & Chen, C. J. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*, 61(131), e2.

Kelvin, A. A., & Halperin, S. (2020). COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *The Lancet Infectious Diseases*.

Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., ... & Schwartz, A. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*.

Wu, J., Li, W., Shi, X., Chen, Z., Jiang, B., Liu, J., ... & Yu, J. (2020). Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*.

Lofinejad, N., Peters, A., & Pittet, D. (2020). Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic: The role of healthcare workers. *Journal of Hospital Infection*.

73

References

Vardavas, C. I., & Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco induced diseases*, 18.

Ali, S. A., Baloch, M., Ahmed, N., Ali, A. A., & Iqbal, A. (2020). The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat. *Journal of infection and public health*.

Yen, M. Y., Schwartz, J., Chen, S. Y., King, C. C., Yang, G. Y., & Hsueh, P. R. (2020). Interrupting COVID-19 transmission by implementing enhanced traffic control bundling: Implications for global prevention and control efforts. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*.

Nicol, G. E., Piccirillo, J. F., Mulsant, B. H., & Lenze, E. J. (2020). Action at a Distance: Geriatric Research during a Pandemic. *Journal of the American Geriatrics Society*.

Nie, J., Li, Q., Wu, J., Zhao, C., Hao, H., Liu, H., ... & Lu, Q. (2020). Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 680-686.

Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., ... & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses.

Qu, G., Li, X., Hu, L., & Jiang, G. (2020). An Imperative Need for Research on the Role of Environmental Factors in Transmission of Novel Coronavirus (COVID-19).

Kalil, A. C. (2020). Treating COVID-19—off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*.

Kupferschmidt, K., & Cohen, J. (2020). Race to find COVID-19 treatments accelerates.

74

References

- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Bondi-Zoccai, G., ... & Brodie, D. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*.
- Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., ... & Wang, F. (2020). Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clinical Infectious Diseases*.
- Brown, J. D. (2020). Antihypertensive drugs and risk of COVID-19?. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Kelvin, A. A., & Halperin, S. (2020). COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q., & Chen, D. (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Zhou, L., Zhang, M., Gao, J., & Wang, J. (2020). Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel medicine and infectious disease*, 101642.
- Yi, Y., Lagniton, P. N., Ye, S., Li, E., & Xu, R. H. (2020). COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1753.
- Zheng, J. (2020). SARS-CoV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1678.

75

References

- Zhou, G., & Zhao, Q. (2020). Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1718.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. (2020). Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*.
- Rivellese, F., & Prediletto, E. (2020). ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmunity reviews*, 102536.
- Bedford, J., Enria, D., Giesecke, J., Heymann, D. L., Ihekweazu, C., Kobinger, G., ... & Ungchusak, K. (2020). COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet*, 395(10229), 1015-1018.
- Kuster, G. M., Pfister, O., Burkard, T., Zhou, Q., Twerenbold, R., Haaf, P., ... & Osswald, S. (2020). SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. *European Heart Journal*.
- Ludvigsson, J. F. (2020). Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*.
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., ... & Du, L. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & molecular immunology*, 1-8.
- Zhang, C., Huang, S., Zheng, F., & Dai, Y. (2020). Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. *Journal of Medical Virology*.

76

References

- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., ... & Zhang, X. (2020). Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *The Journal of clinical investigation*.
- Zhang, R., Wang, X., Ni, L., Di, X., Ma, B., Niu, S., ... & Reiter, R. J. (2020). COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*, 117583.
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., ... & Zeng, X. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 108393.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Mackenzie, J. S., & Smith, D. W. (2020). COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiology Australia*, 41(1), 45-50.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 104787.
- Phadke, M., & Saunik, S. (2020). COVID-19 treatment by repurposing drugs until the vaccine is in sight. *Drug Development Research*.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R., & Halton, J. (2020). Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*.

77



References

Xie, M., & Chen, Q. (2020). Insight into 2019 novel coronavirus—an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *International Journal of Infectious Diseases*.

Sisay, M. (2020). 3CLpro inhibitors as a potential therapeutic option for COVID-19: Available evidence and ongoing clinical trials. *Pharmacological research*.

Bloch, E. M., Shoham, S., Casadevall, A., Sachais, B. S., Shaz, B., Winters, J. L., ... & Pekosz, A. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of clinical investigation*.

Tan, W., & Aboulhosn, J. (2020). The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt