



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Farmácia Vitória

João Miguel Simões Marrazes



2020-2021

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

Relatório de Estágio Profissionalizante

Farmácia Vitória

10 de maio a 10 de setembro de 2021

João Miguel Simões Marrazes

Orientador: Dr. Rui Manuel Correia Romero Antelo

Tutor: Prof. Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

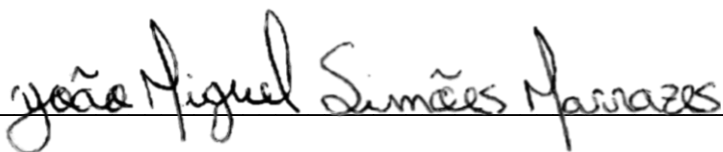
outubro de 2021

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de 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 da 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 autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de outubro de 2021



Agradecimentos

Que estes agradecimentos sejam considerados uma mera formalidade, uma vez que de certeza que os devo a muito mais pessoas do que as que refiro neste papel, em boa moda de alguém esquecido como eu. Por isso, agradeço:

A toda a gente de quem me esqueci e vou esquecer ainda, não só neste documento, mas num momento ou outro da vida e do meu percurso académico e que, no entanto, nunca se esqueceram de mim.

À Cidade do Porto, a minha morada durante estes 6 anos (não foi um ano a mais, foi só mais um ano) e em especial à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a minha Casa. Especificamente, aos Professores que me fizeram dar o meu máximo, transmitindo a noção de que vale a pena trabalhar para alcançar algo que vale muito. Aos funcionários, por fazerem, através do vosso trabalho e personalidade, com que cada um de nós se sinta especial e verdadeiramente “em casa” dentro da FFUP.

À Comissão de Estágios da FFUP e em especial ao meu tutor, o Professor Doutor Carlos Afonso, pela orientação excecional que ofereceu durante este processo e que, admito, tenho pena de não ter aproveitado ainda mais!

À Farmácia Vitória e à sua equipa, a minha “segunda escola” neste caminho. Ao Dr. Rui, pela capacidade única de educar na liberdade, tanto a partir de uma tarefa bem feita, como do contrário. Pelos empurrões para fora da minha zona de conforto. Ao Dr. Luís, pela piada sempre pronta e por ser exemplo do verdadeiro lado do contacto com o utente que nunca se aprenderá num anfiteatro de aulas. À D. Maria José, pela sua partilha de conhecimento constante, por não se chatear (muito) com tanto atendimento interrompido com perguntas de estagiários e pela paciência de ter aturado três ao mesmo tempo. Foi um gosto enorme tê-los como primeiro exemplo de trabalho e profissionalismo em Farmácia Comunitária.

À Zulmira, a minha companhia em grande parte deste estágio, sem a qual não teria conseguido ultrapassar os momentos difíceis tão facilmente e não teria vivido tantos momentos realmente bons nem da mesma maneira. A companhia do almoço e especialmente do “docinho” pós-almoço. À Sílvia, por reconhecer os meus medos de início de estágio e por me ter ensinado as “manhas” todas na primeira semana. Às minhas colegas e amigas de estágio que deram provas de virem a ser as melhores naquilo que seja que decidam fazer na vida.

Aos Bravos e Duros, por serem o melhor ano que poderia escolher para acompanhar nesta aventura e pela rede que continuaram a estender para mim e onde sabia que podia sempre cair, mesmo quando as circunstâncias me afastaram de vocês. À Casa de Farmácia por experiências de vida que nunca pensei ter e que sei que não voltam. Ao Sendim, pelas confidências, aleatoriedades e pelo mais importante: estar sempre lá. À Maria, pelas paredes que deitámos abaixo, pela calma e pela paz. À Carlos, pelo barulho, pela confusão e por saber sempre chamar-me no momento certo. À Sara, pelos risos e pelas sintonias. À Xandra, pelos conselhos, pelas chamadas de atenção de irmã mais velha.

Ao ano de 2016/2021, por me acolherem de braços abertos quando comecei a aparecer, como se tivesse estado ao vosso lado desde o início e me terem ajudado a que tenha sido só mais um ano (por terem feito com que não fosse um ano a mais, mas sim o ano que foi tudo o que devia ter sido). À Chula, por ser sempre casa em qualquer ponta do país. À Mizé, por tudo o que foi desde o início. À Marta, pelas boas descobertas da vida. Ao Pedro, pelo companheirismo em todos os momentos e pela força de vontade. À Mafalda, por ser uma certeza, pelo sim a tudo.

Ao João, pela asa debaixo da qual sempre encontrei abrigo e pela confiança que me fez ter em mim quando nem eu achava possível.

Àqueles a quem tenho o gosto de chamar amigos, da Tuna de Farmácia do Porto, pela compreensão das falhas, pelos grandes momentos que me fizeram viver, pelos lugares onde fui convosco. Por ser uma das minhas alegrias maiores durante os 6 anos, por ser uma das minhas forças, pela música! Por serem para sempre uma ligação minha à Cidade do Porto.

Às Sirigaitas, por me deixarem ser um sirifã dedicado e pelos momentos bons de convívio.

À PJMG e aos que me acompanharam em alguns dos sábados à tarde durante estes 6 anos na minha Cidade. À Inês, à Rita, ao João e às Irmãs. Por perceberem quando aparecia menos e por nunca colocarem entraves. Por serem um escape e o meu momento de calma e tranquilidade da semana, por me fazerem esquecer dos problemas que ficavam no Porto. Por nunca me deixarem esquecer Dele.

À minha família, por me ter deixado “fugir” para uma cidade a 200km de distância há 6 anos, por acreditar sempre em mim, mesmo quando até para mim parecia complicado acreditar neste fim. Pelo apoio e pela compreensão que nunca duvidei que fossem ter e que sempre vivenciei desde pequeno. Por confiarem em mim. Em especial à Joana, aos meus pais e às minhas avós.

Ao fim de uma década e ao início de uma era.

Resumo

Os cinco anos em que se inclui o plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto oferecem uma formação transversal nas várias áreas da biologia, química e ciência do medicamento, no entanto nunca podem ser vistos como um fim em si mesmos, mas sempre como uma bagagem que levamos para irmos preparados com o essencial no início de uma caminhada que deve ser de aprendizagem constante: a profissão Farmacêutica. O primeiro contacto que temos com aquela que pode ser a nossa realidade no resto da vida, ou algo muito semelhante, é o Estágio Curricular que temos oportunidade de frequentar durante o último ano do curso, com grande destaque para os quatro meses obrigatórios de estágio em Farmácia Comunitária.

Este relatório pretende ser uma imagem daquilo que foram os quatro meses que passei a estagiar na Farmácia Vitória. Na primeira parte apresento resumidamente a própria Farmácia, bem como alguns dos procedimentos do dia-a-dia da Farmácia Vitória, apenas como suporte para poder descrever as minhas experiências na prática.

Na segunda parte do documento apresento um relato de dois projetos que realizei durante o meu estágio, um deles fruto da necessidade com o grande volume de Testes Rápidos de Antígeno realizados, de um suporte científico sobre o SARS-CoV-2, a COVID-19 e o processo de testagem em si. O segundo, como tentativa de consciencializar os utentes e alertar para os sinais e sintomas de um possível caso de enxaqueca não diagnosticado.

Índice

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Índice	vi
Índice de Anexos	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Parte I – A Farmácia Vitória, Organização e Serviços	1
Introdução	1
1. A Farmácia Vitória	1
1.1. Localização e utentes habituais	1
1.2. Instalações	2
1.3. Recursos Humanos e horário de funcionamento	3
2. Gestão da Farmácia	3
2.1. Sistema Informático	3
2.2. Encomendas	4
2.2.1. Gestão de stocks	4
2.2.2. Realização de encomendas	4
2.2.3. Receção e Conferência de encomendas	5
2.2.4. Devoluções	6
2.3. Armazenamento e prazos de validade	6
3. Dispensa de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	7
3.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	7
3.1.1. Prescrição médica e modelos de receitas	8
3.1.2. Regimes de comparticipação	8
3.1.3. Conferência de Receituário e Faturação	9
3.1.4. Psicotrópicos e Estupefacientes	9
3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	9
3.3. Medicamentos Genéricos	10
3.4. Medicamentos Hospitalares	10
3.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	11
3.6. Medicamentos Manipulados	11
3.7. Outros Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	11
3.8. Intervenção Farmacêutica	12
4. Serviços Farmacêuticos	13
Parte II – Projetos desenvolvidos	14
Projeto I: Formação interna – Comparticipação de Testes Rápidos de Antígeno de deteção do vírus SARS-CoV 2 e respostas às perguntas mais frequentemente colocadas pelos utentes	14
Enquadramento teórico e prático	14

1.	Objetivos e métodos.....	15
2.	Os coronavírus	15
3.	O SARS-CoV-2.....	17
3.1.	Genoma.....	17
3.2.	Estrutura	19
3.3.	Ciclo de vida.....	19
3.3.1.	Entrada na célula.....	19
3.3.2.	Replicação, transcrição, tradução e saída	20
3.4.	Efeitos fisiopatológicos	21
4.	Testagem.....	23
4.1.	História natural da infeção.....	24
4.2.	Tipos de testes em Portugal.....	25
4.3.	Procedimento para realização de Testes Rápidos de Antígeno na Farmácia Vitória ...	26
5.	Resultados e discussão	27
6.	Conclusão.....	27
	Projeto II: A intervenção do farmacêutico no doente com enxaqueca	28
	Enquadramento teórico e prático.....	28
1.	Objetivos e métodos.....	28
2.	Tipos de enxaqueca e critérios de diagnóstico	29
3.	Fisiopatologia da enxaqueca.....	30
4.	Tratamento	32
4.1.	Terapêutica não farmacológica	32
4.2.	Terapêutica farmacológica	32
4.2.1.	Terapêutica aguda.....	32
4.2.2.	Terapêutica preventiva	34
5.	Resultados e Discussão	36
6.	Conclusão.....	36
	Considerações Finais	37
	Referências Bibliográficas	38
	Anexos	50

Índice de Anexos

Anexo I: Ficha de preparação de solução alcoólica de ácido bórico.....	50
Anexo II: Representação esquemática simplificada do genoma de SARS-CoV-2	52
Anexo III: Representação esquemática simplificada da estrutura de SARS-CoV-2	52
Anexo IV: Representação esquemática simplificada do ciclo de vida de SARS-CoV-2	52
Anexo V: História natural da infeção por SARS-CoV-2	53
Anexo VI: Apresentação: “Comparticipação de TRAg SARS-CoV-2 e FAQs – Formação interna” .	54
Anexo VII: <i>Flyer</i> “A enxaqueca não tem que ser uma dor de cabeça”	66

Lista de Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide
CDCUE – Certificado Digital COVID-19 da União Europeia
CGRP - Peptídeo Relacionado com o Gene da Calcitonina
CNP – Código Nacional de Produto
CSD - *Cortical Spreading Depolarization*
E – Proteína estrutural de envelope
ECA2 – Enzima Conversora da Angiotensina II
FAQs – *Frequently Asked Questions*
FV – Farmácia Vitória
HCoV – *Human Coronavirus*
ICTV – *International Committee on Taxonomy of Viruses*
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IVA – Imposto de Valor Acrescentado
M – Proteína estrutural de membrana
MERS-CoV – Middle Eastern Respiratory Syndrome
MPFDM – Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos
N – Proteína estrutural da nucleocápside
NGS – Next Generation Sequencing
NSP – *Non-structural Protein*
OMS – Organização Mundial de Saúde
ORF – *Open Reading Frame*
PK - *Pseudoknot*
PVF – Preço de Venda à Farmácia
PVP – Preço de Venda ao Público
RBD – *Receptor-Binding Domain*
RCM – Resumo das Características do Medicamento
S – Proteína estrutural *spike*
SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome 2*
SI – Sistema informático
SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica
SL – *Stem-loop*
SNS – Serviço Nacional de Saúde
TRAg – Teste Rápido de deteção de Antígeno
TRS - *Transcription-Regulatory Sequences*
UTR – *Untranslated Region*

Parte I – A Farmácia Vitória, Organização e Serviços

Introdução

Parte da Unidade Curricular de “Estágio Curricular” do MICF consiste na realização obrigatória de um mínimo de 4 meses deste estágio numa Farmácia Comunitária, tendo escolhido realizá-los na Farmácia Vitória (FV), no Porto. O período do meu estágio teve início a 10 de maio e findou a 10 de setembro.

É essencial a realização desta formação prática para a conclusão do MICF pois só assim pude perceber como se ligam todos os conhecimentos que adquiri durante o curso, juntando-lhes os que adquirimos apenas com a prática e com o reconhecimento de que nunca sabemos o suficiente e que a profissão do Farmacêutico, que exercerei com muito gosto no futuro, se enquadra numa procura constante de conhecimento nas mais variadas áreas. Apercebi-me então que o Farmacêutico comunitário é peça essencial na manutenção da saúde pública, tendo uma responsabilidade para com o utente de, não só disponibilizar-lhe o medicamento que precisa, quando precisa, mas também de medição de parâmetros bioquímicos, de reconhecer erros na toma da medicação e promover o seu uso correto para maximizar *outcomes* monetários e de saúde.

Na Farmácia Vitória, esse conjunto de responsabilidades do Farmacêutico é dado a conhecer aos estagiários desde o primeiro dia, sendo que fiz de tudo um pouco, apenas precisando de o fazer acompanhado nas primeiras semanas, de modo a fazê-lo autonomamente depois. Apesar desta autonomia, toda a equipa da FV esteve sempre presente para esclarecimentos em qualquer das tarefas.

1. A Farmácia Vitória

1.1. Localização e utentes habituais

Localizada na Rua São Roque da Lameira, nº 704, a FV encontra-se localizada numa das zonas mais carenciadas da cidade do Porto sendo, grande parte dos utentes, idosos e moradores de bairros sociais, o que faz com que a FV tenha que adotar uma posição solidária e de transmissão de formação a uma população pobre e com pouca formação. Não se trata de uma zona de passagem, por esse motivo a grande parte dos utentes são habituais e deslocam-se à FV quase todos os dias.

Durante o meu estágio pude aperceber-me desta realidade que desconhecia, de algumas pessoas irem todos os dias à Farmácia, adquirir medicação em várias vezes, provavelmente para assim terem mais contacto, uma vez que muitos eram idosos que viviam sozinhos. Entrei em contacto com outra questão que achei não ter tanto impacto como tem na realidade que é a dificuldade na compra de medicamentos, com utentes a deixarem de adquirir medicamentos receitados pelo médico e de que necessitam, após perguntarem quanto custavam. A proximidade ao Estádio do Dragão acabou por ajudar na realização de um grande número de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de COVID-19 que diversificou o tipo de utentes na FV.

1.2. Instalações

Estando de acordo com a legislação aplicável¹, a FV encontra-se ao nível do passeio, com entrada acessível. Do exterior é possível identificar a cruz verde, o nome da farmácia e o seu horário de funcionamento. Todas as áreas se encontram num piso único e compreendem a zona de atendimento ao público com área de exposição, de espera dos utentes e dos balcões de atendimento, a zona de armazém, de *backoffice* e de receção de encomendas, o laboratório, o escritório do Diretor Técnico e biblioteca, o gabinete de atendimento personalizado e casa de banho para uso exclusivo da equipa. De acordo com as medidas de contenção da pandemia de COVID-19, foi e continua a ser necessária a utilização de máscara durante todo o tempo de permanência na FV.

A zona de atendimento ao público apresenta lineares de Produtos de Cosmética e Higiene Corporal (PCHC) e produtos de puericultura acessíveis ao utente e ainda alguns Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) expostos atrás dos balcões de atendimento, organizados pelas afeções menores em que são utilizados. Na FV existem quatro balcões de atendimento, sendo normalmente utilizados apenas três, com a devida distância, permitindo oferecer ao utente um atendimento o mais privado possível. Cada balcão de atendimento está equipado com o seu próprio computador, leitor ótico, impressora de recibos e leitor de cartões de cidadão, tendo ainda acesso a um dos dois terminais de multibanco existentes. Existem barreiras de acrílico entre o membro da equipa e o utente o que, juntamente com a utilização de máscara por parte de ambos, às vezes dificulta a comunicação. Nas gavetas imediatamente atrás dos balcões, encontram-se armazenados mais MNSRM que não têm espaço para ficarem expostos, os medicamentos e produtos de uso veterinário, alguns dispositivos médicos como ligaduras e compressas e as reservas pagas pelos utentes.

Na zona de *backoffice* e armazém existe um armário de gavetas onde se encontra armazenada a maioria da medicação. Nesta zona existe também um computador equipado com leitor ótico e impressora que dá apoio à receção e conferência de encomendas e a praticamente todos os processos de gestão farmacêutica de stocks e prazos de validade.

O gabinete de atendimento personalizado permite um nível de privacidade e confidencialidade superior ao oferecido no balcão de atendimento e é assim utilizado não só para administração de injetáveis, medição de parâmetros bioquímicos e da tensão arterial e realização da colheita para realização de TRAg, mas também quando o utente demonstra necessidade de falar com o Farmacêutico neste ambiente mais recolhido ou por iniciativa do próprio Farmacêutico.

O escritório do Diretor Técnico é principalmente utilizado como biblioteca e arquivo de documentação interna, uma vez que este cumpre a maioria das suas funções na zona do *backoffice*, incluindo reuniões com delegados de informação médica e as já referidas. Também o laboratório, devidamente equipado e utilizado para preparação de medicamentos manipulados não tem grande uso devido à mínima requisição destes produtos na FV.

1.3. Recursos Humanos e horário de funcionamento

A equipa da FV é constituída pelo Diretor Técnico (DT), o Dr. Rui Romero, um Farmacêutico Adjunto que assegura a substituição do DT quando necessário, o Dr. Luís Soares, e uma Técnica de Farmácia, a D. Maria José.

Encontra-se em funcionamento das 9h00 até às 20h00 nos dias úteis (encerrando das 13h00 até às 14h00) e das 9h00 até às 13h00 no sábado. A FV não está aberta aos domingos e feriados.

Toda a equipa foi extremamente acolhedora desde o primeiro dia, tirando tempo das suas tarefas para esclarecer dúvidas (que foram bastantes do início ao fim!) e por vezes tomando iniciativa de sugerirem problemas, questões e tarefas que promoveram o meu crescimento durante o estágio. Foi também uma mais-valia de valor incalculável poder realizar este estágio juntamente com uma amiga e colega da FFUP e com uma outra estagiária da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que ensinou os “truques” todos que já tinha aprendido.

O meu horário durante o estágio era das 10h00 até às 18h00, nos dias úteis, com pausa para almoço durante a hora de fecho da FV. Com o início da realização dos TRAg, foi necessário prolongar por vezes o horário de estágio ou efetuar o horário de sábado, sendo depois devidamente recompensado no horário da semana seguinte.

2. Gestão da Farmácia

2.1. Sistema Informático

O Sistema Informático (SI) é a base de todas as operações de gestão e é ainda ferramenta essencial no auxílio da dispensa de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos (MPFDM).

Na FV, o SI utilizado é o Módulo de Atendimento do Sifarma, para o atendimento e gestão de encomendas, com ligação direta ao Sifarma 2000® quando é necessário aceder à maioria das funcionalidades de *backoffice* que ainda são possíveis apenas neste último SI. O SI permite a criação de ficha do utente, o que oferece a possibilidade de armazenar informação dos utentes como números de contacto, morada, número de identificação fiscal (NIF) e idade, que podem ser úteis, sempre com a assinatura de um consentimento informado e de acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados. Auxilia ainda durante o atendimento, sendo possível observar o histórico de vendas do doente, informação científica do medicamento como posologias, contraindicações e interações, informações de preço. Tem funcionalidades de apoio à gestão de stocks e de prazos de validade, melhorando o modo como são feitas as encomendas, dando o máximo de informação possível, como o número de compras e vendas de um determinado produto por meses, para além da conferência e receção dos produtos. É ainda possível a emissão de listas com vários parâmetros, gerir reservas e devoluções. As ações realizadas no SI são rastreáveis até ao seu autor a através da conta e senha de acesso que cada membro da equipa utiliza.

Desde o início do meu estágio que praticamente em todos os momentos estava a utilizar o Sifarma ou alguma listagem proveniente deste. Ao ser “atirado” para o atendimento logo no primeiro dia pelo Dr. Rui ou ao ser-me pedido que realizasse uma devolução ou uma encomenda, sem qualquer informação adicional, comecei rapidamente a ficar à vontade com o SI, descobrindo por vezes “truques” ou maneiras de executar alguma tarefa de maneira diferente, que nem a equipa

conhecia. A utilização do Módulo de Atendimento é uma mais-valia, uma vez que é muito mais intuitivo e, por isso, mais fácil de começar a utilizar. Utilizei todas as funcionalidades do Sifarma, maioritariamente na dispensa de MPFDM onde a informação científica ajudou bastante no meu caso de estagiário inexperiente a relembrar alguns conhecimentos da Faculdade.

2.2. Encomendas

2.2.1. Gestão de stocks

É ideal para maximizar o potencial do espaço da Farmácia, dos gastos monetários e dos processos de encomendas que existam valores definidos de stock máximo e mínimo, baseados na rotatividade dos produtos, nas vendas durante um período semelhante àquele para o qual estamos a encomendar. Esta definição nem sempre é fácil, uma vez que as vendas não são iguais todos os meses, variando pela vontade do consumidor e, por vezes, pelo que é mais vantajoso para a Farmácia, nos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) pode ser uma mudança para um laboratório que ofereça melhores condições associadas à necessidade de atingir objetivos de um grupo de vendas, quer de um laboratório específico de MSRM, quer para outra marca de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

Na eventualidade de serem percebidas diferenças entre o stock registado no SI e o stock real, são registadas em folha própria para posteriormente proceder à contagem do stock real e alterar o stock do SI, tentando perceber de onde veio o erro (entrada da encomenda, saída incorreta na dispensa, medicamentos armazenados no local incorreto ou possível furto).

Algumas vezes foi-me pedido pelo Dr. Rui que analisasse as vendas de alguns produtos de um laboratório específico, por exemplo, para avaliar o número de unidades que achava que se deviam encomendar (nas encomendas em grandes quantidades quando os delegados de informação médica apresentavam campanhas, por exemplo), que era depois corrigido antes de enviar a encomenda. Também fui encarregue de proceder à correção de stocks no SI algumas vezes, sendo que após algumas semanas o comecei a fazer por iniciativa própria quando percebia que já existiam alguns erros encontrados pela equipa.

2.2.2. Realização de encomendas

Habitualmente são realizadas duas encomendas por dia na FV, uma antes das 13h00 para chegar à Farmácia da parte da tarde e a outra enviada antes das 18h00 para ser entregue ao fim da manhã do dia seguinte. Estas encomendas são efetuadas com base nos produtos vendidos desde a última encomenda, introduzidos de modo manual. Não é realizada a encomenda de modo automático com base em valores de stock mínimo e máximo uma vez que o SI não está ainda na sua versão definitiva, não desempenhando essa tarefa e pela necessidade de gestão do *plafond* de crédito nos fornecedores. Para além das encomendas manuais e automáticas, pode ser ainda efetuada através do SI uma encomenda via verde com recurso a uma receita válida, com menos frequência e para medicamentos específicos, um canal fruto de um acordo entre o INFARMED e os laboratórios, satisfazendo o distribuidor o pedido com recurso a um *stock* do laboratório destinado a este canal. Estas encomendas podem ser realizadas durante o atendimento, tal como as encomendas instantâneas. Quando ao tentar dispensar um certo medicamento, este está sem stock

na Farmácia, é possível diretamente no atendimento verificar a disponibilidade em cada um dos distribuidores com que a FV trabalha habitualmente e enviar a encomenda do número de unidades desejado. Podem ainda ser realizadas encomendas por telefone, quando não se conhece o Código Nacional de Produto (CNP) ou quando são precisas mais informações acerca do medicamento (apresentações disponíveis, por exemplo), como foi o caso dos TRAg de uso profissional, uma vez que eram um produto novo. Todo o processo das encomendas passa apenas pelo Módulo de Atendimento do Sifarma.

O fornecedor com que a FV trabalha maioritariamente é a Alliance Healthcare®, seguido da Empifarma® quando não é possível enviar encomendas para o primeiro. Em caso de necessidade como por exemplo encomendas de produtos necessários para o sábado de manhã, podem ser realizadas encomendas à Coopprofar® ou à Plural®.

Logo no primeiro dia, ao começar a realizar atendimentos, tive necessidade de começar a colaborar na elaboração das encomendas manuais dos produtos dispensados. Aconteceu mais que uma vez, no início, querer “ajudar” alguns utentes e fazer encomendas instantâneas de produtos novos ou sem saber bem o que pretendia o utente e havendo necessidade de devolver posteriormente. Realizei grande parte das encomendas telefónicas de TRAg e fiquei rapidamente familiarizado e à vontade para proceder à comunicação de encomendas instantâneas durante os atendimentos, com mais atenção percebendo a responsabilidade, uma vez que era um compromisso que fazíamos muitas das vezes com o utente de que teríamos o medicamento por encomendas via verde.

2.2.3.Receção e Conferência de encomendas

As encomendas chegam à FV e um membro da equipa confirma o número de volumes recebidos e assina os papeis do transportador. Normalmente, as encomendas são acompanhadas de Fatura com número próprio, que pode incluir produtos de mais do que uma encomenda. É importante identificar os contentores que contêm medicamentos com necessidade de conservação no frio e guardá-los no frio enquanto esperam confirmação.

Em alguns fornecedores, como é o caso da Alliance Healthcare®, da Empifarma®, Plural® e Coopprofar®, as encomendas podem ser rececionadas através do modelo B2B (*Business to Business*) que torna automática a transferência dos dados da fatura entre o distribuidor e a Farmácia. É atribuído um número único a cada encomenda, próprio apenas para reconhecimento da encomenda pela Farmácia (não é o número interno do distribuidor) que ao receber os dados dessa encomenda no separador das encomendas no SI recebe toda a informação dessa fatura, sendo necessário apenas adicionar o valor das taxas (*fees* de transporte, armazenamento, de logística, entre outras). A fatura contém assim o CNP e designação de cada produto, quantidade pedida, quantidade enviada, preço de venda à farmácia (PVF), preço de venda ao público (PVP), Imposto de Valor Acrescentado (IVA) e bónus aplicáveis. É necessário conferir os produtos um a um, lendo preferencialmente o código *datamatrix*, único de cada embalagem. Quando é lido o código de barras, deve verificar-se o prazo de validade introduzido.

Quando a encomenda não obedece ao modelo B2B, é necessário introduzir a fatura manualmente, o número da fatura, as quantidades dos produtos, PVF e descontos ou bónus,

confirmando se o valor final no SI corresponde ao valor da fatura. Depois deste passo são registados os PVP dos medicamentos de venda livre.

A correta receção das encomendas é essencial para não se tornar no ponto de partida para vários erros de gestão financeira e de *stocks*.

No final da receção e verificação é apresentada a informação sobre os produtos esgotados e os produtos que fazem parte de reservas no sistema. Estes medicamentos que fazem parte de reservas são então colocados de lado para colocação na gaveta devida com a informação do utente que pediu a reserva pelo colaborador responsável pela mesma. Após dar entrada da encomenda, o colaborador que a registou deve assinar a fatura e arquivá-la.

Logo no primeiro dia comecei a receber encomendas acompanhado, sendo que após uns dias já o fazia autonomamente e depois de umas semanas, já por iniciativa própria pegava nos caixotes e começava a receber a encomenda se não houvesse utentes para atender.

2.2.4. Devoluções

Por vezes ocorre a necessidade de proceder à devolução de algum produto ou conjunto de produtos, quer por erro da Farmácia na encomenda, quer por ter sido enviado o produto errado, com o preço errado, um produto danificado, com prazo de validade a expirar ou se não for enviado um produto faturado, ou quando um produto é retirado de circulação pelo INFARMED ou pelo detentor de Autorização de Introdução de Mercado (AIM).

É redigida a nota de encomenda no SI, preenchendo os campos do fornecedor, o produto a devolver, quantidades, prazos de validade e lotes, número da fatura de origem e motivo da devolução. A comunicação é feita informaticamente e são impressas três cópias da nota de devolução, sendo duas enviadas ao distribuidor assinadas e carimbadas e a terceira fica na farmácia com um autocolante colocado quando recolherem o produto. As devoluções podem ser regularizadas pela troca do produto ou por nota de crédito do distribuidor, ou mesmo não ser aceites.

Uma das primeiras tarefas que tive na FV foi realizar uma devolução de um produto sem indicação nenhuma de como o fazer. Após procurar um pouco no Sifarma 2000, consegui resolver o problema e serviu para nunca mais me esquecer. A maioria das devoluções criadas enquanto estive na FV foram de prazo de validade expirado ou de produtos pedidos por engano.

2.3. Armazenamento e prazos de validade

Depois de terminado o procedimento de entrada da encomenda, os produtos devem ser armazenados, passando o mínimo tempo possível fora do local correto. Os medicamentos encontram-se na sua maioria no armário de gavetas do *backoffice* divididos por MSRM na forma de comprimidos, MNSRM na forma de comprimidos, pílulas, xaropes, formulas retais, genitais, cremes, pomadas, gotas oculares, auriculares e orais e pós orais efervescentes, organizados dentro de cada grupo por ordem alfabética (no caso dos medicamentos genéricos pela Denominação Comum Internacional (DCI) e no caso dos medicamentos de marca pelo nome desta). Também aqui se encontra um armário separado onde são armazenados os medicamentos rateados, que podem ser difíceis de encomendar em certas alturas e que assim podem ser alvo de um maior controlo visual de stock. Os excedentes de stock são armazenados num segundo armário igualmente por ordem

alfabética, juntamente com as embalagens de grandes dimensões. Deve então manter-se na FV, nestes locais de armazenamento, uma temperatura inferior a 25°C e uma humidade relativa entre os 40% e os 60%². Todos os produtos são armazenados de acordo com a lógica *first expired, first out* (FEFO) para que exista rotatividade dos produtos e sejam vendidos primeiro os que terminam o seu prazo de validade mais cedo.

Os medicamentos que necessitam de refrigeração são conservados no frigorífico entre os 2°C e os 8°C e os estupefacientes e psicotrópicos são armazenados numa gaveta fechada à chave, num local à parte, devido à sua natureza².

É emitida todos os meses uma listagem com os produtos a terminar o prazo de validade nos três meses seguintes, que é posteriormente analisada pela D. Maria José que procura todos os produtos e os coloca numa estante organizada por meses, para chamar assim a atenção para esses medicamentos para que sejam os primeiros a ser vendidos.

Nos primeiros tempos foi complicado conhecer para onde ia cada produto, por vezes fazendo confusão e arrumando no sítio errado. Ir para o atendimento desde o primeiro dia foi bastante útil para corrigir este ponto, uma vez que me via obrigado a ir procurar cada produto quando pedido pelo utente e apercebi-me assim de duas coisas: que com alguma prática já conhecia os lugares de cada produto e da facilidade que traz ter os medicamentos guardados nos sítios corretos, quer durante o atendimento, quer para evitar correções de stock desnecessárias. Também foi complicado começar a lembrar-me da existência da estante dos prazos de validade, sendo que na maior parte dos atendimentos ia aos locais normais e acabava por vender produtos com prazo de validade maior. A equipa foi essencial para chamar a minha atenção para esse aspeto.

3. Dispensa de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

O Farmacêutico comunitário é, na maior parte das vezes, o último elo do sistema de saúde que entra em contacto com o doente e com o medicamento que este vai tomar, estando numa posição privilegiada para transmitir o máximo de conhecimento acerca daquela terapêutica àquele doente. É o profissional do medicamento e, por isso, de todos os profissionais de saúde que falaram com o doente, o que tem o dever de lhe fazer uma dispensa adequada e esclarecer dúvidas que apareçam posteriormente. Isto porque, quando a toma de um medicamento provoca algum problema isolado ou por associação com a terapêutica usual, o Farmacêutico deve ser também o primeiro elo de uma outra cadeia, de reporte de efeitos secundários, de possível referência ao Médico para troca de princípio ativo, dosagem ou forma farmacêutica ou apenas para tranquilizar o utente quando os efeitos forem os considerados “normais”.

3.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MSRM são aqueles que possam constituir risco direto ou indireto para a saúde do doente, quer se utilizados para o fim a que se destinam, quer para fins diferentes em frequência e quantidades elevadas. Para além disso, são também MSRM todos aqueles que contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas não sejam totalmente conhecidas, bem como medicamentos para administração por via parentérica³. A venda destes medicamentos é exclusiva nas farmácias e o seu PVP é definido e não pode variar de uma Farmácia para outra. A sua dispensa deve ser

realizada por Farmacêuticos ou colaboradores devidamente habilitados e, obviamente, sempre após verificação de uma prescrição médica válida.

3.1.1. Prescrição médica e modelos de receitas

Em 2012 foram instituídas as mais recentes regras e modelos de prescrição e dispensa de medicamentos, tornando obrigatória a prescrição através da DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação e posologia⁴.

Existem atualmente em Portugal três modelos de receitas médicas aceites. A Receita Eletrónica Materializada (REM), Receita Eletrónica Desmaterializada (Receita sem papel) e a Receita Manual (RM)

No meu estágio tive obviamente que contactar com todos os tipos de receitas, no entanto, a grande maioria eram, receitas sem papel, seguidas das receitas manuais e depois as REM.

Quando o doente está a fazer um tratamento prolongado, como a medicação crónica, pode ser complicado controlar quantas embalagens ainda existem por dispensar em cada receita, por poderem ser prescritas até seis embalagens na mesma receita. Sempre que me deparei com casos desses, tentei ao máximo que os meus atendimentos servissem para “limpar” a confusão de receitas que as vezes me traziam, recorrendo à funcionalidade do SI de imprimir um talão de “produtos por dispensar” com prazo de validade da prescrição e tudo, o que levou os doentes em alguns casos a agradecer bastante.

Quando apareciam RM, só para o fim do meu estágio me senti confiante a dispensar os medicamentos, com receio que algo estivesse mal preenchido ou que dispensasse o medicamento incorreto. O SI e as receitas sem papel e REM oferecem, acima de tudo, uma segurança ao Farmacêutico, ao impedir a dispensa de medicação fora da prescrita por engano (não quer dizer que o Farmacêutico não precise de prestar atenção, uma vez que o prescritor também pode cometer erros) e ao não ser necessário ter que “decifrar” as palavras escritas por alguns dos prescritores. Um caso curioso que aconteceu mais para o fim do estágio foi de uma utente que trazia uma RM bem preenchida, mas que era do modelo antigo, mudando apenas o logótipo do SNS que era o normal e que atualmente deve ser o de celebração dos 40 anos. Por essa razão não foi possível dispensar os medicamentos da receita.

3.1.2. Regimes de comparticipação

Em Portugal, o SNS comparticipa a medicação da maior parte dos utentes, num Regime Geral constituído por quatro escalões, dependendo da classificação farmacoterapêutica do medicamento.

Existem ainda subsistemas públicos ou privados que podem aumentar a comparticipação dos medicamentos ou torná-los gratuitos até, como a Multicare, Caixa Geral de Depósitos, Fidelidade, Sindicato dos Bancários do Norte (SAMS) ou Sãvida.

A maior parte dos utentes que atendi na FV que beneficiam de regimes complementares de comparticipação pertenciam ao SAMS ou Sãvida. Também era frequente a dispensa de medicamentos como a insulina a custo zero.

3.1.3. Conferência de Receituário e Faturação

Durante o mês, todas as receitas em modelo eletrónico são conferidas e validadas automaticamente quando dispensados os medicamentos. As receitas manuais devem ser conferidas ao longo do mês. No fim do mês, as receitas de cada lote são separadas e agrupadas em lotes de 30, por ordem crescente. As receitas de cada organismo são enviadas para a ANF no caso dos organismos não-SNS. Em caso de alguma falha na verificação de alguma receita, essa é enviada de novo para a Farmácia e não é efetuado o reembolso.

Normalmente, quando estagiava no último dia do mês, nunca estaria presente para a conferência do receituário e a faturação porque saía às 18h00, no entanto, num dos sábados que fui para a farmácia, como saía à hora de fecho tive a oportunidade de participar nesse processo. Como se trata de uma Farmácia pequena, o processo não é tão moroso como alguns relatos que ouvi, no entanto como está em risco a possibilidade de se perder a comparticipação de algum dos medicamentos, é essencial que seja realizado com a maior atenção possível. Foi-me dada a oportunidade de proceder aos passos necessários no SI, orientado pelo Dr. Rui e pelo Dr. Luís que normalmente é o responsável por esta tarefa.

3.1.4. Psicotrópicos e Estupefacientes

Os Medicamentos Psicotrópicos e estupefacientes apresentam grande potencial de causar dependência física e psíquica, potenciando o abuso destas substâncias. Apresentam ainda grande ação no Sistema Nervoso Central. Por todas estas razões, estes são sujeitos a um controlo especial, mesmo na prescrição e na dispensa. As RM que contenham este tipo de medicamentos não podem ter mais nenhum, no entanto, nas outras duas categorias de receita isto já é possível uma vez que cada linha conta como se fosse uma receita separada.

Durante a dispensa, existem alguns dados do utente e do adquirente que são necessários e por isso o SI pede o nome e morada de ambos e ainda a data de nascimento e o número e validade do documento de identificação do adquirente. Terminado o atendimento, é impresso automaticamente um talão que deve ser arquivado na farmácia durante três anos com uma cópia da receita.

Deparei-me com a dispensa de alguns destes medicamentos, sendo todas para clientes habituais e que já conheciam o esquema e que, por isso, já vinham preparados para dar as informações. Apenas num dos casos uma utente achava que bastava dizer a data de validade do cartão de cidadão quando esta deve ser comprovada por quem faz a dispensa.

3.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Neste grupo enquadram-se os medicamentos que não necessitam de prescrição médica para serem vendidos. Apesar de não serem comparticipados geralmente, podem fazer parte de uma receita, no entanto, a sua venda não é exclusiva das Farmácias, desde que os locais cumpram os requisitos presentes na lei e que exista a supervisão de um Farmacêutico ou de um Técnico de Farmácia. Desde 2013 existe a categoria dos MNSRM de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF).

É bastante comum, principalmente numa zona de população envelhecida como a da FV, que os utentes se desloquem a esta para resolução de problemas menores, onde o Farmacêutico deve

atuar, fazendo uma escolha o mais fundamentada possível, de acordo com as informações que os utentes transmitem. O farmacêutico deve basear-se nas Normas de Orientação Farmacoterapêutica e deve estar atualizado nos fundamentos da Indicação Farmacêutica nas afeções menores.

Deve transmitir ainda as informações adequadas, uma vez que neste tipo de medicação não há indicações do Médico, apenas do Farmacêutico, no que diz respeito a posologia e duração do tratamento.

Durante os vários atendimentos, foram vários os que me foram pedidos aconselhamentos em relação a problemas menores do utente, no entanto, foi onde tive mais dúvidas.

A maioria dos problemas menores para os quais me pediram aconselhamento foram a diarreia, a obstipação, os olhos secos e as manchas na pele, entre outros. É no aconselhamento relacionado com este grupo de medicamentos que a prática mais me fez crescer durante este estágio.

3.3. Medicamentos Genéricos

Os Medicamentos Genéricos apresentam a mesma composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e bioequivalência demonstrada por estudos de biodisponibilidade. Devem apresentar a inscrição MG próximo da DCI, a forma farmacêutica e a dosagem. Por já não estarem sujeitos ao regime temporal protegido das patentes, estes medicamentos são mais baratos, com vantagem para o utente e para o SNS, havendo por vezes alguma resistência dos utentes. Deve estar disponível ao utente na Farmácia uma escolha de pelo menos três laboratórios de genéricos e com PVP inferior ou igual ao quinto preço mais baixo.

Na maioria dos atendimentos que fiz, os utentes preferiram optar pelo genérico, havendo muitos que ainda perguntavam qual a diferença, depois de termos genéricos nas Farmácias há tanto tempo.

Acabei por verificar que a minha suposição de serem os mais idosos a resistir mais à compra de genéricos estava errada e muitas vezes são as pessoas mais jovens que não confiam nos genéricos. Dentro dos genéricos, a grande maioria, diria cerca de 95%, quer levar sempre do mesmo laboratório de genéricos. Durante o meu período de estágio uma Farmácia das redondezas mudou de localização e isso trouxe alguns utentes novos para a FV, o que fez com que chegassem várias solicitações de medicamentos genéricos de laboratórios que não possuíamos. Foram avaliados os casos e verificou-se se os utentes passavam a visitar a FV e se valia a pena encomendar os medicamentos dos laboratórios que pediam inicialmente.

3.4. Medicamentos Hospitalares

O projeto Farma2Care, do Centro Hospitalar Universitário de São João permite aos seus utentes de ambulatório que recolham a medicação na Farmácia da sua zona, sem custo para a Farmácia, mas também sem nenhum ganho, sendo apenas intermediária. Na FV existe uma utente a realizar terapêutica com beta-interferão e três utentes medicadas para o cancro da mama.

Tive oportunidade de realizar alguns atendimentos de dispensa desta medicação e de regularizar a situação do mesmo no SI. Também dei entrada desses medicamentos e entrei em contacto com os utentes para que procedessem à sua recolha na FV.

3.5. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Os medicamentos e produtos de uso veterinário são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, sendo que pretendem defender a saúde e o bem-estar dos animais e proteger a saúde pública. Também são requeridos alguns MSRM de uso humano para utilização em animais, necessitando de receita médico-veterinária. Sempre que se dispensa um medicamento de uso humano a um animal, deve ficar em arquivo a respetiva cópia de prescrição veterinária.

Na FV a maioria dos pedidos são de antiparasitários externos e internos, sendo necessário pedir informações acerca do animal que, por vezes, os clientes não sabem. Um dos meus primeiros atendimentos foi um pedido de uma pílula para gatos, pedido que me deixou um bocado desorientado. Todo o conhecimento que tenho nesta área agora devo aos atendimentos que fiz relacionados com medicamentos e produtos de uso veterinário e aos conselhos que me deram os membros da equipa da FV.

3.6. Medicamentos Manipulados

Acontece menos frequentemente na atualidade, em relação a antigamente, mas, quando não existe alternativa no mercado que se adapte ao perfil farmacológico que o utente necessita, é necessário um Medicamento Manipulado (MM), ou seja, um preparado oficial ou magistral que tem o Farmacêutico como responsável pela sua preparação e dispensa. Podem ser prescritos MM se apresentarem alguma vantagem em comparação com as opções do mercado.

Na FV são raros os medicamentos manipulados, no entanto, tive oportunidade de preparar durante o meu estágio uma solução alcoólica de ácido bórico cuja ficha de preparação apresento no Anexo I. Pude, juntamente com a outra estagiária, realizar os cálculos das pesagens, preparar o manipulado e calcular o PVP, tudo revisto depois pelo Dr. Rui.

3.7. Outros Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

Existem ainda outros MPFDM que remeti para este capítulo pela sua expressão bastante reduzida na FV.

Englobo aqui os suplementos alimentares, que são tutelados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, consistindo em géneros alimentícios, vitaminas, minerais, plantas ou extratos botânicos, que devem ser sempre utilizados como complemento de uma dieta equilibrada, nunca sendo substitutos.

Também os PCHC têm pouca presença na FV, uma vez que os clientes habituais se enquadram numa população mais idosa que se desloca à Farmácia principalmente para dispensa de medicação crónica. Para além disso, a população tem na sua maioria um baixo poder de compra e estes produtos acabam por passar para um segundo plano de necessidade. Estes produtos têm como objetivo ser colocados na superfície corporal ou nos dentes e mucosas bucais com o objetivo de limpar, perfumar, proteger e melhorar o aspeto ou corrigir odores corporais.

Tive oportunidade de fazer ainda alguns aconselhamentos nesta área a clientes que se deslocaram à FV para realizar TRAg que, por ser uma população diferente, se mostrava mais recetiva a produtos como cremes antienvhecimento, anti-acne ou protetores solares. No núcleo

de utentes habituais da FV, o que acabava por ter mais saída neste grupo eram os fixadores de próteses.

Eram também procurados os dispositivos médicos (compressas, seringas ou ligaduras), os produtos de puericultura (principalmente chupetas e biberões) e a nutrição especial (maioritariamente os leites adaptados para crianças).

Estes grupos de produtos foram dos que me deram mais problemas nos atendimentos, uma vez que não tinha praticamente nenhum conhecimento anterior da faculdade que pudesse aplicar. Num atendimento relacionado com um biberão para um bebé, acabei por ter alguma ajuda de outra utente até, que conhecia o produto.

3.8. Intervenção Farmacêutica

A dispensa de medicamentos engloba muito mais que uma simples venda, uma vez que o Farmacêutico é o profissional de saúde com mais conhecimento acerca de medicamentos. Deve promover o uso correto dos medicamentos e a adesão à terapêutica, não só transmitindo a informação necessária ao utente, mas também percebendo a pessoa que tem à sua frente, perceber as dúvidas que o utente pode ter, mesmo antes de as ter. Deve saber identificar todos os problemas que possam vir da toma de um medicamento e ajudar o utente para que faça o mesmo, pois o Farmacêutico e os restantes Profissionais de Saúde apenas trabalham com a informação que o doente fornece, daí a necessidade de educação do utente.

Durante o meu estágio tentei sempre transmitir este conhecimento e, quando não o tinha, procurava adquiri-lo numa das fontes disponíveis.

Aconteceu, por exemplo, observar num atendimento uma prescrição para uma doente que tinha que ficar acamada e que continha uma associação de tramadol com paracetamol, metoclopramida e enoxaparina e as três linhas tinham a mesma posologia que era “um comprimido uma vez por dia”. Foi fácil identificar que o prescritor tinha cometido um lapso na receita, no entanto inquiri ao acompanhante da utente se tinham recebido alguma informação sobre como tomar e a resposta foi que não tinha sido transmitida nenhuma informação. Antes de perceber o resto da posologia, avisei logo que a enoxaparina era injetável algo que a utente não estava à espera e que deveria ter sido discutido com o médico. Após confirmação da posologia, a utente saiu da FV muito agradecida. É apenas um exemplo da importância de os profissionais de saúde comunicarem uns com os outros e com os utentes.

O Farmacêutico, pela sua posição de proximidade das populações, recebe várias questões, quer no atendimento, quer via telefónica. Por vezes as questões podem não ter uma resposta clara para o Farmacêutico que, não deve arriscar fornecer uma resposta errada, mas que não pode saber tudo. É essencial, sim, saber onde pesquisar toda a informação e para isso servem as fontes de informação disponíveis, por exemplo em formato físico na FV como a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, o Prontuário Terapêutico ou o Índice Nacional Terapêutico, ou em formato eletrónico onde, para além das informações presentes no SI, podemos encontrar no Infomed os Resumos das Características do Medicamento (RCM) de todos os medicamentos comercializados em Portugal.

Durante os meus atendimentos e nas vezes que respondi a dúvidas pelo telefone (a maioria de interações, efeitos adversos e posologia), talvez pela geração em que me enquadro ou pela facilidade e rapidez, o primeiro instinto foi sempre a consulta, quer das informações fornecidas pelo SI, quer dos RCM no Infomed. Por vezes a pesquisa noutros sites foi útil quando eram referidos pelos utentes medicamentos que não eram comercializados em Portugal, para poder perceber de que se tratava. A Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português foram bastante úteis para preparação dos poucos manipulados que realizei na FV.

4. Serviços Farmacêuticos

A FV, tal como as outras, não é apenas uma “loja” e, por isso, para além da dispensa de medicamentos, são prestados vários outros serviços com vista à melhoria da saúde da população, nos quais o Farmacêutico tem papel de destaque.

Na FV existe uma balança para medição de peso e altura, com cálculo de Índice de Massa Corporal, na zona de espera dos utentes. Para além disso, é possível medir os níveis de triglicerídeos e de colesterol no sangue, bem como a glicemia no gabinete de atendimento onde ainda é possível medir a tensão arterial. É também oferecida à população a possibilidade de administração de injetáveis pelo Dr. Rui, devidamente qualificado para o efeito.

É ainda oferecido o serviço de receção de medicamentos fora de prazo para o contentor VALORMED® para que estes recebam o devido tratamento e o programa de troca de seringas com o objetivo de diminuir a propagação de doenças entre a população toxicodependente.

Tive oportunidade, igualmente desde o primeiro dia, de poder colaborar nestes serviços, sendo que foi um choque ficar sozinho a primeira vez no gabinete com um utente, uma vez que me apercebi da importância do serviço que estava a proporcionar e da importância que os utentes dão aos conselhos do Farmacêutico. Foi ainda uma oportunidade de falar mais um pouco com alguns utentes e não foi preciso muito para que estes comesçassem a falar dos problemas da sua vida. O serviço de troca de seringas foi também um choque para mim, apesar de já ter conhecimento desta oferta pelas Farmácias. Apesar de na FV não haver um grande número de pessoas a utilizarem este serviço, foi preocupante verificar o número de vezes que estas se deslocam à Farmácia para este serviço. Na maioria dos atendimentos eram trocadas 2 ou 3 seringas, tendo assistido uma vez a uma troca de 20 seringas.

Foi proporcionada a oportunidade durante o estágio de me deslocar à Farmácia Mafalda, na Rua Alves Redol, no Porto, para observar o procedimento de Preparação Individualizada da Medicação para alguns lares residenciais da área. Este processo é essencial em estruturas onde existe um grande número de doentes polimedicados e não é possível ter um Farmacêutico responsável pela medicação desses utentes, reduzindo assim a probabilidade de existirem erros na administração. O processo é semi-automatizado, com a obrigatoriedade de uma dupla confirmação por Farmacêuticos e/ou Técnicos de Farmácia, dando origem no final a pequenas embalagens que contém a medicação para cada toma, devidamente identificando o doente, as substâncias ativas e dosagens, a cor dos comprimidos e a hora da toma. Fica então o agradecimento a toda a equipa e em especial à Dra. Aurora Mafalda.

Parte II – Projetos desenvolvidos

Projeto I: Formação interna – Comparticipação de Testes Rápidos de Antígeno de deteção do vírus SARS-CoV 2 e respostas às perguntas mais frequentemente colocadas pelos utentes

Enquadramento teórico e prático

No mês de dezembro de 2019, na China, mais propriamente na província de Hubei, na cidade de Wuahn, eclodiram casos de pneumonia de etiologia desconhecida⁵. Em comum, estes doentes tinham a ligação a um mercado de venda de marisco, local de comércio também de outro tipo de animais como morcegos, aves e pangolins¹. Esta é a origem mais provável e aceite de um novo vírus (apesar de bastante especulação), responsável pela doença oficialmente observada aqui pela primeira vez⁶. Utilizando células epiteliais das vias aéreas dos doentes e através de sequenciação de alto rendimento (*next generation sequencing* - NGS), foi possível comprovar que se verificava de um agente desconhecido, da Ordem *Nidovirales*, Família *Coronaviridae*, Género *Betacoronavirus*, Subgénero *Sarbecovirus*, semelhante ao *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) e ao *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), sendo o sétimo membro da família dos coronavírus a passar a barreira das espécies e a infetar o ser humano^{6,7}. A sua transmissão ocorre essencialmente através da inalação de aerossóis, gotículas de saliva ou fluídos nasofaríngeos, produzidos durante a tosse, o espirro ou a fala⁴, uma vez que é o local onde é encontrado maioritariamente bem como no lavado broncoalveolar e é de maior magnitude em locais que obriguem a um permanência prolongada e densamente frequentados^{9,10}.

A 11 de fevereiro de 2020, o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) deram, respetivamente, o nome de SARS-CoV-2 ao vírus e de *Corona Virus Disease* (COVID-19) à doença^{6,11}. Esta patologia é então declarada como pandemia pela OMS a 11 de março, a primeira provocada por um coronavírus, tendo em consideração os “mais de 118000 casos em 114 países e 4291 pessoas que perderam as suas vidas” e a expectativa de “ver o número de casos, o número de mortes e o número de países afetados aumentar ainda mais”, justificou o Dr. Tedros Ghebreyesus, Diretor Geral da OMS, na sua declaração¹².

Foi então a 24 de janeiro de 2020 que foram detetados os primeiros casos de infeção por SARS-CoV-2 na Europa, especificamente três casos na França e a 2 de março chegou então a notícia da identificação de dois doentes em Portugal infetados com este novo coronavírus^{13,14,15}.

Por Resolução do Conselho de Ministros, tornou-se obrigatória a partir do dia 14 de junho de 2021 a realização de teste de diagnóstico da infeção por SARS-CoV-2 ou apresentação do Certificado Digital COVID da União Europeia (CDCUE) a quem desejava participar em “eventos de natureza cultural, desportiva, corporativa (em número superior a 1000 pessoas ao ar livre ou 500 pessoas em espaços fechados)¹⁶ ou familiar, designadamente casamentos e batizados (em número de participantes superior a 10)¹⁶” e “acesso a estabelecimentos turísticos ou de alojamento local”, para além das situações em que este tipo de documento já era necessário, como o controlo de fronteiras e do tráfego aéreo^{17,18}. O CDCUE, emitido em Portugal através do SNS, serve para confirmar que o portador foi vacinado contra a doença COVID-19, recuperou da mesma doença num

período superior a 11 dias e inferior a 180 dias ou realizou um teste de deteção de SARS-CoV-2, devidamente comunicado ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE)^{19,20,21}.

Para quem necessitava de realizar um teste para obter o CDCUE, os Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) de uso profissional realizados nas Farmácias eram uma boa alternativa de proximidade. De modo a evitar que a questão monetária fosse um entrave, foi publicada a Portaria n.º 138-B/2021, com entrada em vigor a 1 de julho de 2021 e fim a 31 de julho, com possibilidade de prorrogação, que estabelecia um regime excecional de comparticipação na totalidade desses testes nas Farmácias aderentes. Esta Portaria acabou por ser alterada por duas vezes, prolongando-se até ao dia 31 de agosto de 2021 e posteriormente até 30 de setembro.

Durante o período em que estagiei na FV foram realizados mais de 1000 TRAg, entre utentes habituais e não habituais. Sendo esta uma tarefa extra sobre os ombros da equipa, os estagiários sentiram a responsabilidade de ter um papel na preparação da FV para a executar.

1. Objetivos e métodos

Ocupei grande parte do tempo do meu estágio na marcação de TRAg, tratamento de dados destes utentes e restantes burocracias inerentes ao processo, acompanhando este desde os procedimentos de registo da Farmácia. Como me foi dada a responsabilidade pelo Dr. Rui Romero de organizar a informação disponível acerca de todo o processo e seguidamente transmitir à restante equipa, aproveitei para explicar numa apresentação estilo *PowerPoint*® o procedimento a realizar no SI para cada TRAg realizado.

Mais de 1000 oportunidades de aprender e de podermos ser educadores da pessoa que tínhamos à nossa frente. É importante notar que não só quem se deslocava à Farmácia para a realização destes testes tinha perguntas sobre a COVID-19, cronologia da infeção, transmissão, sintomas, entre outros temas. Também a população que habita na zona, pessoas na maioria com baixo grau de escolaridade, sentiram-se bombardeadas com toda a informação e confiavam na equipa da Farmácia para acalmar os seus anseios. Fez assim sentido preparar a equipa para dar resposta a algumas *Frequently Asked Questions* (FAQs) e para receber, com o profissionalismo que pauta a equipa, quem escolheu a FV para realizar o seu TRAg.

A apresentação serviu muito mais de documento de consulta e a maioria da informação relacionada com os passos a seguir no SI foi transmitida oralmente, no momento da realização.

2. Os coronavírus

Os coronavírus, a Subfamília *Orthocoronavirinae*, são o maior grupo de vírus dentro da ordem *Nidovirales*, sendo divididos nos Géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. São vírus com envelope que se inserem na classe IV da Classificação de Baltimore dos Vírus, ou seja, são vírus com genoma de RNA de cadeia simples de sentido positivo, não segmentado²³.

Foram desde cedo alvo de investigação por médicos e médicos veterinários devido ao grande número de coronavírus que provocam doença em animais, por exemplo o coronavírus canino, o coronavírus da gastroenterite transmissível (suínos) e o coronavírus bovino²⁴ e a um marcado tropismo destes vírus para o trato gastrointestinal, sistema nervoso e sistema respiratório⁶.

Em 1933 terá ocorrido a primeira observação documentada de um vírus desta Subfamília em galinhas portadoras de uma patologia respiratória, com transmissão vertical, cujo agente causal foi posteriormente descrito e identificado como sendo o vírus da bronquite infecciosa²⁵. A nomenclatura “coronavírus” é utilizada em 1968 onde são registadas as semelhanças estruturais entre o vírus da bronquite infecciosa, o vírus da hepatite murina e o primeiro agente patogénico humano desta Subfamília, sendo descritos como se apresentassem uma “franja” característica a fazer lembrar a coroa de espinhos utilizada por Jesus Cristo na Cruz na Arte Sacra (*corona spinarum*) e daí vem, obviamente, a sua designação²⁶. A nomenclatura da Família *Coronaviridae* é oficializada pelo ICTV em 1975²⁷.

O coronavírus mencionado anteriormente como o primeiro a provocar doença no Homem recebeu o nome de *Human Coronavirus* (HCoV)–229E, um dos dois do Género *Alphacoronavirus*, juntamente com o HCoV–NL63²⁴. Relativamente a estas espécies é de realçar a baixa variabilidade genética intrínseca do HCoV-229E, havendo apenas a notar alterações ínfimas no genoma de partículas virais presentes em amostras colhidas por todo o mundo, o que explica a sua fraca capacidade de se ajustar de modo que ocorra o fenómeno de *spillover*²⁵. Dos coronavírus que causam infeções respiratórias auto-limitadas e pouco graves no ser humano, resta referir ainda dois *Betacoronavirus*, o HCoV-OC43 e o HCoV-HKU1²⁴. Estas quatro entidades víricas são endémicas e causam entre 15 e 30% da totalidade das infeções respiratórias todos os anos, precisando de mais atenção e maior terapêutica para tratamento dos sintomas em casos de recém-nascidos, idosos e imunodeprimidos²⁴. Coloquialmente são conhecidos como agentes da constipação comum, não merecendo grande preocupação.

É dentro dos *Betacoronavirus* que se encontram, no entanto, outros vírus capazes de provocar doença com maior gravidade e maiores taxas de mortalidade²⁶. Em primeiro lugar, cronologicamente, foi identificado como agente patogénico humano o coronavírus identificado como SARS-CoV, responsável por um surto de uma síndrome respiratória severa aguda que lhe deu o nome em 2002 e 2003, com origem na Província de Guangdong na China²⁷, uma zoonose proveniente de morcegos, como o morcego ferradura chinês, espécie onde foram isoladas sequências de coronavírus relacionados com o agente patogénico humano²⁸. Era, até à atual pandemia de COVID-19, o coronavírus causador de doença mais severa, com uma taxa de mortalidade de 9% na totalidade dos cerca de 8000 casos, podendo chegar aos 50% em populações com mais de 60 anos²⁴. Em 2012, um segundo *Betacoronavirus* foi identificado quando provocou vários casos de infeção do trato respiratório no Médio Oriente, recebendo o nome de MERS-CoV²⁹. Sem grande capacidade de transmissão entre humanos, os casos foram esporádicos durante o ano de 2013 e, apesar de um susto para a comunidade científica em 2014 com um pico de 200 casos, o MERS-CoV não adquiriu capacidade de melhorar a sua transmissão e por isso, até ao dia 1 de setembro de 2021, o número de casos atingiu apenas o valor de 2594, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 36%^{24,30}. A origem mais provável é o morcego, havendo no entanto provas do papel do camelo como hospedeiro intermediário³¹. É esperado que nos próximos tempos continuem a aparecer casos de *spillover* e transmissão interespecies de coronavírus, um pressuposto assente

na sua larga distribuição geográfica e pelas diferentes espécies e no seu genoma diverso e com grande capacidade de recombinar, na sua maioria³.

3. O SARS-CoV-2

3.1. Genoma

Sequenciar o genoma deste novo coronavírus (Anexo II) foi uma preocupação desde a identificação dos primeiros casos, em primeiro lugar para efeitos de identificação do agente causal de uma nova doença e de diagnóstico da mesma e de seguida para estudar possíveis relações com outros vírus em animais ou humanos, ajudar a descobrir a sua origem, possíveis modos de atuação no tratamento da COVID-19, mutações e o seu potencial patogénico, entre outras oportunidades que se desbloqueiam com o conhecimento do genoma. Aplicando a estas amostras a técnica de sequenciação de alto rendimento foi possível avaliar o tamanho aproximado da estrutura genómica do SARS-CoV-2 em cerca de 30 mil pares de bases (30 kb)³⁶. Ao proceder à sua caracterização foi possível verificar uma correspondência em 89% dos nucleótidos quando comparado com um coronavírus *SARS-like* de morcego e em 82% com o já conhecido SARS-CoV humano³⁶.

A cadeia simples de RNA genómico apresenta ainda uma estrutura *cap*, a sequência *leader* composta por 70 bases e uma região não traduzida (untranslated region-UTR) a 5' e nova UTR e a cauda *poly-A* a 3', encontrando-se dentro do envelope proteico^{7,37,38}. O genoma contém cerca 38% do conteúdo total em guaninas e citosinas e codifica para 12 proteínas expressas a partir de 11 genes codificantes³⁹.

O genoma de RNA do SARS-CoV-2 tem a maioria dos seus nucleótidos incorporados em dois dos quadros de leitura abertos (Open Reading Frame-ORF), numa distribuição bastante semelhante à que se pode observar nos genomas do SARS-CoV ou do MERS-CoV³⁹. Ocupando a ORF1a praticamente dois terços da totalidade do genoma, segue-se a ORF1b com ligeira sobreposição ao anterior e, posteriormente, os genes que codificam para as quatro proteínas estruturais, designadas de proteína *spike*, de envelope, de membrana e da nucleocápside, por esta ordem de 5' para 3', característica comum a outros coronavírus. Genes estes de extrema importância devido à relevância que estas proteínas possuem no ciclo de vida do SARS-CoV-2^{39,40}. Intercaladas seguem-se ainda sequências codificantes para proteínas acessórias não estruturais (NSP), ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b e ORF8, com possibilidade de existência de uma ORF3b ou ORF9b⁷. É também característica do genoma deste vírus a presença de sequências reguladoras da transcrição (*Transcription-Regulatory Sequences*-TRS), quer a sequência TRS-L que se apresenta na forma de 7 a 10 bases dentro da sequência *leader*, quer as TRS-B adjacentes a cada ORF. São responsáveis pela síntese descontínua de cadeias negativas intermédias de RNA subgenómico⁴¹. O genoma de SARS-CoV-2 é escasso em zonas denominadas "ilhas" CpG (guanina-citosina)⁴².

Outra característica comum a todos os coronavírus é a capacidade que os seus genomas possuem de formarem, ao serem libertados no citoplasma da célula hospedeira, estruturas secundárias que servirão como reguladoras do seu ciclo celular⁴³. Entre estas estruturas, no genoma de SARS-CoV-2, podem-se encontrar repetições invertidas com possibilidade de formação de estruturas em *hairpin*, locais de formação de *G-quadruplex* e sequências *slippery* com *pseudoknots* a jusante, bastante comuns em vários coronavírus⁴⁴. Ao serem imprescindíveis no

funcionamento correto do ciclo celular do SARS-CoV-2, são considerados como possíveis alvos terapêuticos⁴⁵. As repetições invertidas detêm no genoma do SARS-CoV-2 uma expressão maior do que em qualquer outro coronavírus, apresentando-se principalmente com uma dimensão superior a 12 nucleótidos na região 5'-UTR e com uma dimensão menor que 12 nucleótidos na região 3'-UTR, indicando assim a probabilidade destas repetições invertidas darem origem a estruturas *hairpin* (*loops*) com diferentes funções ao longo do ciclo de vida⁴⁶.

Através de digestão *in-line* e com ribonuclease V1 de uma parte do genoma de SARS-CoV-2, foi possível analisar os fragmentos através de eletroforese, comparar com a digestão feita pela ribonuclease T1 (esta enzima corta fragmentos de RNA nas guaninas) e, conhecendo assim onde se encontram os nucleótidos desemparelhados, deduzir a estrutura secundária do genoma de RNA⁴³. Conclui-se assim que na região 5'-UTR estão presentes sete estruturas em *hairpin* (*stem-loop structures*-SL) numeradas de 1 a 7, conservadas transversalmente a todas as variantes de SARS-CoV-2 à exceção da SL1, o que pode levar à conclusão de que esta é acessória no ciclo de vida⁴⁸. A estrutura SL1 é ainda considerada pouco estável devido à alta concentração de ligações de adenosina com uracilo (A-U) e existem dois nucleótidos desemparelhados (*bulge*) no meio do *stem* da estrutura em *hairpin* que permitem a ligação a outros, modificando esta estrutura⁴⁸. A estrutura SL2 toma a forma de uma estrutura em *tetraloop* ao contrário do que é observado nos restantes coronavírus, aumentando a sua estabilidade⁴⁵. É ainda extremamente necessária para a síntese de RNA subgenômico⁴⁵. SL3 é a estrutura em *hairpin* onde se pode encontrar a sequência TRS-L⁵⁰. Segue-se a estrutura SL4, a segunda maior e relativamente estável, dentro da qual está presente uma *upstream* ORF, uma ORF que faz parte da região 5'-UTR de todos os coronavírus, sem evidências que esta seja traduzida em nenhum deles^{48,50}. Esta estrutura SL pode estar envolvida na síntese do RNA subgenômico⁵⁰. Da última estrutura *hairpin* da região 5'-UTR faz parte o codão de iniciação, princípio da ORF1a⁴⁸. Esta estrutura é bastante mais complexa que as anteriores, sendo composta por uma junção das subestruturas SL5a, SL5b e SL5c. Esta composição é característica transversal a todos os coronavírus e é possivelmente parte do processo de montagem do RNA na partícula viral final^{50,51,52,53}.

Entre cada uma destas estruturas existe uma pequena cadeia simples de nucleótidos desemparelhados, geralmente de fácil acesso, excepto duas zonas entre a SL1 e a SL2 e entre a SL3 e a SL4. Estas sequências podem formar *pseudoknots* (PK), com o *loop* da SL2 e com o *loop* da SL3 respetivamente, conhecidos como PK1 e PK2⁴⁸. É provável a presença de um *pseudoknot* no ORF1ab que controla na tradução a mudança do quadro de leitura durante a sobreposição do ORF1a e ORF1b, recebendo o nome de *programmed -1 ribosomal frameshift (-1 PRF) signal*. Este sinal é ainda composto pela sequência *slippery* que provoca o “atraso” de um nucleótido e pela sequência de ligação⁵⁴.

Na região 3'-UTR é de realçar a existência de uma estrutura semelhante a SL2, homóloga do RNA ribossomal e por isso possivelmente importante na tradução⁵⁵.

Quanto aos quadruplex de guanina, formados por tetrâmeros de guanina empilhados, são muito menos comuns do que as repetições invertidas uma vez que quando existem, o vírus fica exposto a ataques do sistema imunitário. São essenciais mesmo que em pequena percentagem para

atuarem nos processos de replicação, montagem e modulação da resposta do sistema imunitário⁵⁵. A localização destas estruturas secundárias no genoma de SARS-CoV-2 foi maioritariamente prevista *in silico* e distribuem-se pelas ORF de genes não estruturais ORF1ab e ORF3a e pelos genes estruturais S, M e N^{56,57}. Existem ainda sequências genómicas, estruturas secundárias ou proteínas por descobrir, de extrema importância pelas interações que podem ter com certas enzimas e pela sua ação no ciclo celular do vírus, possíveis alvos terapêuticos promissores⁵⁸. Exemplo disso são os estudos realizados na ORF8, baseados nas observações feitas em SARS-CoV onde, não sendo essencial para a reprodução vírica, a patogenicidade do vírus diminuiu quando no início da sua transmissão entre humanos ocorreu uma deleção de 29 nucleótidos nesta ORF⁵⁹.

3.2. Estrutura

Através de microscopia e tomografia crioelétrica foi possível conhecer a estrutura da partícula viral do SARS-CoV-2 (Anexo III), um virião esférico com cerca de 91 nm de diâmetro e com as características prolongações a que se dá o nome de *spike*^{60,61}. Dentro do envelope viral encontra-se uma nucleocápside helicoidal simétrica, ao contrário do que acontece na maioria dos vírus com genoma RNA de cadeia positiva²⁸. Para além das proteínas estruturais *spike* (S), do envelope (E) e da nucleocápside (N), é expressa ainda a proteína da membrana (M)²⁸. A proteína estrutural mais abundante é a proteína M uma proteína transmembranar, parte integral da forma da partícula⁶². Existe a possibilidade de esta existir como dímero e de poder auxiliar na curvatura da membrana e na ligação à nucleocápside⁶³. A proteína S é responsável por controlar a presença de sequências de sinalização nos terminais amina das proteínas para condução até ao retículo endoplasmático, podendo apresentar-se com uma morfologia pré fusão ou pós fusão^{28,61}. A sua função mais importante é a ligação ao recetor da célula hospedeira, no caso do SARS-CoV-2, a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2)⁶⁴. A proteína E tem uma morfologia e uma posição na membrana pouco conhecidas ainda, no entanto, a maioria das observações fazem deduzir que é uma proteína transmembranar que, apesar de não ser essencial para a replicação, é necessária para que o vírus seja patogénico⁶⁵. A proteína N é a única proteína estrutural na nucleocápside e é constituída por um domínio no terminal amina e um domínio no terminal carboxilo²⁸.

3.3. Ciclo de vida

3.3.1. Entrada na célula

Para falar da entrada da partícula viral de SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro (Anexo IV) é preciso conhecer a estrutura da glicoproteína S, que se divide na subunidade S1, com um domínio que se liga ao recetor ECA2 (*recetor binding domain*—RBD) da membrana da célula do hospedeiro e a subunidade S2 onde se encontra o peptídeo de fusão^{66,67}. Após ligação S-ECA2, a entrada pode dar-se por dois mecanismos: em células que contêm proteases transmembranares, podem clivar a proteína S, permitindo que o péptido de fusão proceda à fusão das membranas viral e celular e a consequente entrada do material genético na célula; nas células onde não ocorre clivagem da proteína S, a entrada ocorre por endocitose da partícula inteira^{66,70,71}. A clivagem tem que ocorrer em dois locais na junção S1/S2 e de seguida num local S2'⁷⁰. Na junção S1/S2 o primeiro local de clivagem é processado muito provavelmente pela furina no complexo de Golgi, durante a montagem

da partícula viral e é uma sequência de aminoácidos básicos^{71,72}. É fator que distingue o SARS-CoV-2 do SARS-CoV, não sendo essencial para a entrada do vírus na célula, mas aumentando a sua patogenicidade. Não é conhecido ainda o mecanismo de clivagem do segundo local, no entanto é provável que seja clivado pela catepsina L⁷⁰. No local de clivagem S2' esta é realizada pela serina protease transmembranar II tipo tripsina (*trypsin-like transmembrane serine protease*-TMPRSS2)⁶⁹. A expressão desta protease é essencial para a infecção por SARS-CoV-2⁷³.

É possível prever células mais facilmente infectadas pelas partículas de SARS-CoV-2 se analisarmos quais são as que expressam maior quantidade de ECA2, como as células tipo II dos alvéolos pulmonares, células do miocárdio, células do esôfago e enterócitos do íleo e do cólon^{74,75}. As células pulmonares expressam ECA2, TMPRSS2 e furina, sendo possivelmente essa uma das justificativas do tropismo e patogenicidade elevados deste vírus no sistema respiratório humano⁷⁶.

3.3.2. Replicação, transcrição, tradução e saída

Após a entrada na célula do material genético ocorrem vários processos ao mesmo tempo (Anexo IV). Um deles é a replicação do RNA genômico e o outro é a transcrição de mRNAs que codificam para as proteínas estruturais que são de seguida traduzidas e ocorre o *budding* e a montagem da partícula viral onde será armazenado o genoma viral e que sofre exocitose e é libertada⁷⁷.

A tradução do genoma produz, a partir dos ORF1a e ORF1b duas poliproteínas, pp1a e pp1ab, possíveis de traduzir apesar de sobrepostos em parte devido à existência do -1 PRF já referido. Este *frameshift* tem uma eficácia entre os 45% e os 70%⁷⁸. A clivagem das poliproteínas ocorre através da ação proteolítica de duas proteases, uma protease tipo papaína localizada na NSP3 (PLpro) e uma protease tipo quimiotripsina localizada na NSP5 (3CLpro ou Mpro), dando origem a dezasseis NSP⁷⁹. Primeiro, é libertada rapidamente a NSP1, que ataca assim a maquinaria de tradução da célula do hospedeiro⁸⁰. Quanto às restantes NSP, fazem parte do complexo de transcrição e replicação (*replication-transcription complex*-RTC) e têm a função de garantir o seguimento da replicação em certos locais onde existe interação com fatores da célula⁸¹. As NSP12 a 16 armazenam as funções enzimáticas centrais para a síntese, alterações e *proofreading* de RNA, como a RNA polimerase RNA-dependente (*RNA-dependent RNA polymerase*-RdRP) da NSP12 e os cofatores NSP7 (com uma possível atividade de primase) e NSP8. A NSP14 tem função de *proofreading* devido à sua atividade de exonuclease 3'-5'. A adição da estrutura cap é realizada também por NSP, nomeadamente a NSP13, NSP14, NSP16, não sendo o mecanismo totalmente conhecido e não tendo sido encontrado ainda em coronavírus a enzima guanililtransferase^{81,82}.

Nestes mecanismos encontram-se vários possíveis alvos terapêuticos merecedores de estudo, como a organização do RTC, principalmente atuando na Mpro devido à sua atividade na clivagem da maioria das NSP. Esta protease é bastante específica por isso, moléculas com estruturas baseadas nos seus substratos podem levar a uma terapêutica dirigida com pouca interação com as proteases humanas e menos efeitos secundários^{83,84}.

Enquanto este processo ocorre e com o RTC formado, é dado início à replicação do genoma viral com a síntese de uma cadeia negativa de RNA antisense e que dará origem também por complementaridade a um novo RNA genômico de cadeia positiva⁷⁹. Esta cadeia pode ser traduzida

pelo processo referido anteriormente e dar origem a mais NSP e consequente formação de mais RTCs ou pode ser armazenada dentro de um dos novos viriões⁷⁹.

Os coronavírus são conhecidos ainda pelo seu adicional processo de transcrição descontínua que produz RNA subgenómico a 3' e 5'⁸⁵. Quando o RTC começa a sintetizar a cadeia negativa de RNA antisense, o RTC reconhece as TRS-B a montante da ORF correspondente da cadeia molde e para, retomando a atividade junto à TRS-L para adicionar a estrutura *leader* a 5' a cada um dos RNA subgenómicos, sintetizando a partir destes os mRNA subgenómicos^{45,85}. Podem existir até oito mRNA subgenómicos nas células infetadas por SARS-CoV-2⁷⁹. É também considerada a hipótese de existirem RNAs “não canónicos”, resultado de fusões da estrutura 5' *leader* a locais 3' inesperados, fusões independentes da localização da TRS e pequenas deleções^{45,78}.

De seguida, o SARS-CoV-2 utiliza o tRNA da célula hospedeira para a tradução das proteínas acessórias e estruturais, tendo por isso adaptações para adequar os seus codões aos dos genes expressos nos pulmões humanos⁸⁶. Estas proteínas são depois lançadas no retículo endoplasmático. Nos coronavírus em geral, estas partículas proteicas são transportadas pela via secretora no compartimento intermediário retículo endoplasmático-complexo de Golgi (*Endoplasmatic Reticulum-Golgi Intermediary Complex-ERGIC*)^{87,88}. A montagem das partículas virais requiere interação entre as proteínas, mediada pela proteína M. Essas proteínas contêm um sinal intrínseco de retenção para que se mantenham perto do ERGIC para uma montagem eficiente da partícula⁸⁹. Entretanto, a partícula N liga-se ao RNA, criando um complexo ribonucleoprotéico que se conecta posteriormente à proteína M no ERGIC⁹⁰. O virião completo é libertado da célula hospedeira por exocitose auxiliado por uma proteína dimérica codificada pelo ORF3a e que forma um canal iónico^{91,92,93}. No que diz respeito ao SARS-CoV-2 foi teorizado que, como outros *Betacoronavírus* como o vírus da hepatite murina, pudesse sair da célula hospedeira através de um sequestro dos lisossomas, desacidificação e neutralização das suas enzimas, algo que não foi provado para o SARS-CoV-2 até ao momento⁹⁴.

Também aqui podemos encontrar um alvo que parecia promissor no início, por se encontrar altamente conservada em relação ao SARS-CoV, a RdRP⁹⁵. Um dos fármacos que foram testados foi o remdesivir trifosfato, substrato que compete com a adenosina trifosfato (ATP) com maior afinidade e que foi utilizado contra o SARS-CoV⁹⁶. Apesar de bons resultados *in vitro* e em macacos rhesus, num ensaio clínico randomizado em humanos com casos graves de COVID-19 a eficácia deste tratamento foi considerada limitada^{97,98}.

3.4. Efeitos fisiopatológicos

A gravidade da infeção por SARS-CoV-2 e a maior preocupação nos casos graves de COVID-19 está associada maioritariamente ao seu efeito no sistema respiratório. Devido ao seu modo de transmissão maioritário, através da inalação de partículas, os pulmões estão altamente suscetíveis, fator agravado pela grande concentração de ECA2 nas células alveolares tipo II nos pulmões⁷⁶. Estas células, quando são alvo de infeção têm grande probabilidade de desenvolver dano alveolar difuso, síndrome de dificuldade respiratória aguda e doença dos alvéolos pulmonares⁹⁹. O dano alveolar difuso corresponde a uma condição pulmonar aguda proveniente da agregação de tecido como células mortas e proteínas em torno do alvéolo e dificultam assim as trocas gasosas¹⁰⁰. Esta

condição pode progredir para síndrome de dificuldade respiratória aguda, patologia onde ocorre libertação de fluidos dos alvéolos gravemente danificados para os pulmões o que diminui ainda mais as trocas gasosas e consequente oxigenação do sangue, sendo assim uma condição que coloca o doente em perigo de vida e a necessitar normalmente de ventilação mecânica^{100,101}. Quando o doente chega à falência respiratória, a morte está iminente uma vez que é esta a maior causa de fatalidades em doentes com COVID-19^{102,103,104}.

Ainda dentro do contexto fisiológico do sistema respiratório humano, existem ainda alguns efeitos registados no trato respiratório superior, seios nasais, nariz e garganta, como garganta seca, irritada e dorida, tosse e rinorreia¹⁰⁵. Apesar de pouco comuns estes sintomas, a cavidade nasal é um dos principais locais de entrada do vírus, devido a uma elevada expressão de ECA2 com que o SARS-CoV-2 entra em contacto prematuramente¹⁰⁶.

Outra das grandes complicações em doentes com COVID-19 deve-se à hiperativação do sistema imunitário inato e a um consequente aumento da produção de citocinas próinflamatórias como interleucinas (IL) (como IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e IL-7), quimiocinas (como CXCL1, CXCL2, CXCL8/IL-8, CXCL10, CCL2/MCP-1, CCL3/MCP-1 A e CCL4/MIP1B) e interferões (como IFN- α 2, IFN- β 1 e IFN- 2) que foram encontrados em grandes concentrações em indivíduos infetados com SARS-CoV-2^{102,107}. Estas quantidades elevadas de citocinas próinflamatórias podem ser uma das causas do dano alveolar e falência respiratória referidos anteriormente⁶⁶. Em casos mais graves a possibilidade de síndrome de libertação de citocinas, colocam mais próxima a falência de órgãos e morte do doente¹⁰⁸. É, no entanto, pouco provável que esta síndrome seja o único fator patológico causador de casos severos de COVID-19 uma vez que a maioria dos doentes não têm as restantes marcas associadas com a síndrome de libertação de citocinas como hipotensão e neurotoxicidade¹⁰⁹. Foi proposto que a infeção por SARS-CoV-2 pode levar então a uma forma menos severa de síndrome de libertação de citocinas, a tempestade de citocinas, resultado da hiperativação do sistema imunitário, consequentemente das células deste sistema que se deslocam ao local da infeção e danificam tecido saudável através da libertação de interferões, interleucinas, fatores de necrose tumoral e outros mediadores inflamatórios¹¹⁰. Casos graves de COVID-19 podem implicar uma infeção crónica que, para além dos efeitos de uma constante hiperativação do sistema imunitário inato já referida, pode levar a uma “exaustão” dos linfócitos T, imunossupressão e redução do número de linfócitos T circulantes, em especial os CD8⁺¹¹¹.

Também o sistema nervoso central (SNC) é afetado nos casos mais graves de infeção por SARS-CoV-2, com os sintomas neurológicos a incluírem tonturas, agitação, perda de atenção, desorientação, anosmia, ageusia, disgeusia e parestesia¹¹². Apesar de uma grande expressão de ECA2 nos neurónios e células da glia, não está provado que o SARS-CoV-2 consiga passar para o SNC¹¹³. Para além disso, apesar de serem reportados casos de anosmia, não existe ECA2 nos neurónios olfativos, mas está presente em células do nariz que fornecem nutrientes a esses neurónios como as células de suporte do epitélio olfativo¹¹⁴. Quanto à ageusia e disgeusia, não é claro se são sintomas com causa a nível do SNC ou periférico¹¹⁵. Uma outra justificação para o aparecimento de sintomas neurológicos é terem origem na neuroinflamação proveniente da resposta inflamatória generalizada, uma vez que em autópsias de doentes que morreram de COVID-

19, não existiam indícios de SARS-CoV-2 nos cérebros, mas sim alguns marcadores inflamatórios^{116,117}. A falência respiratória proveniente da acumulação de líquido nos pulmões leva a hipoxia que pode também explicar alguns dos sintomas sensoriais cognitivos ou motores¹¹⁸.

Noutros casos de infeção por SARS-CoV-2, outros sistemas de órgãos são afetados, por vezes em menor percentagem de casos. É o que acontece no sistema cardiovascular, onde a ECA2 é grandemente expressa, especialmente nas células do miocárdio e do endotélio vascular, aumentando a possibilidade de infeção destas células por SARS-CoV-2¹¹⁹. Este fator leva a que em alguns casos seja considerada a possibilidade de uma associação entre a infeção e anormalidades de coagulação, danos no miocárdio, arritmias, síndrome coronária aguda e tromboembolismo venoso^{102,120,121}. No entanto, apenas numa minoria dos doentes foi detetado RNA viral no sangue, o que coloca a dúvida de como pode conseguir o vírus afetar células do endotélio vascular fora dos pulmões e células do miocárdio^{122,123}. Tal como acontece com os sintomas neurológicos, também os sintomas relacionados com o sistema cardiovascular podem estar relacionados com a resposta inflamatória generalizada provocada pela progressão para casos severos de COVID-19¹²¹.

Apesar de alguns doentes reportarem sintomas gastrointestinais como diarreia (10 a 34%), náuseas (10%), vômitos (3,6 a 4%) e dor abdominal (2%), o que poderia ser justificado pela expressão de ECA2 nas células epiteliais do esófago e do cólon e células endoteliais e enterócitos do intestino delgado, não é claro se as partículas virais de SARS-CoV-2 permanecem viáveis após a passagem pelo trato digestivo^{103,124,125}.

Foram registados valores de enzimas hepáticas elevados em casos de alguns doentes, com valores superiores em casos de doença mais severa. Ainda não é claro se estes efeitos advêm de uma ação direta nos hepatócitos e transmissão celular, uma vez que o dano hepático observado é consistente com os efeitos da resposta imunológica generalizada e inflamação ou com efeitos adversos provocados pelos fármacos utilizados para tratar os doentes com casos graves de COVID-19¹²⁶.

Alguns doentes apresentaram ainda proteinúria suave, hematúria, aumento dos valores de creatinina sérica e em casos mais graves, insuficiência renal aguda^{127,128}. Em doentes que progridem até ao estadio 3 de insuficiência renal aguda, o risco de mortalidade aumenta entre 5 a 10 vezes¹²⁸. Novamente, apesar da expressão em níveis elevados de ECA2 pelas células do rim, não é certo se o efeito é direto uma vez que não foi encontrado SARS-CoV-2 na urina, ou seja, este pode não ser viável no trato urinário^{122,129}. No entanto, em autópsias de doentes que morreram com COVID-19 foram encontrados sinais de infeção viral¹³⁰. É possível que o desenvolvimento de insuficiência renal aguda seja causado por outros fatores já referidos como a hipoxia, inflamação sistémica, coagulação anormal, dano causado pela ventilação mecânica ou efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento⁶⁶.

4. Testagem

Desde cedo nesta pandemia de COVID-19 que foi considerado uma prioridade no controlo da pandemia a realização de testes e o conhecido *slogan* “testar, testar, testar”, primeiramente como método de diagnóstico da infeção em casos suspeitos e contactos de risco, mas também posteriormente como modo de rastreio, quer em populações mais vulneráveis ou contexto

ocupacional. A obrigatoriedade de realização de testes entre grupos de pessoas que pretendiam viajar ou participar em certos eventos e tinham que apresentar um resultado negativo serviu também para detetar alguns casos positivos em indivíduos assintomáticos¹⁶.

Para perceber melhor o mecanismo de comparticipação e de realização de testes nas Farmácias e nomeadamente na FV, é importante falar ainda da história natural da infeção, os seus tempos, quando a contagiosidade é maior e quando fazer o teste. É relevante ainda referir outras tipologias de teste, quer por também termos contacto com eles nas Farmácias (autotestes) quer por termos que dirigir alguém para a realização de um desses testes (teste de amplificação de ácidos nucleicos).

4.1. História natural da infeção

A progressão da doença pode se dividir em três fases ao longo do tempo e que podem não se aplicar em todos os casos de COVID-19, quer devido a morte, quer devido a recuperação. Essas três fases são, por ordem, a fase do início da infeção, a fase pulmonar e a fase hiperinflamatória (Anexo V).

O período de incubação pode variar desde 1 a 12 dias, com a maior probabilidade de durar 5/6 dias e a carga viral atinge o máximo em média ao fim de 4 dias após a infeção (quando assintomática) ou quando iniciam os sintomas, começando a diminuir a partir desse ponto^{131,132}.

Os infetados com SARS-CoV-2 sintomáticos podem começar a demonstrar sintomas a partir de 2 e até 14 dias depois da infeção, ocorrendo mais frequentemente ao 5º dia¹³¹.

O período de maior contagiosidade ocorre durante os 3 dias em que a carga viral está mais elevada, ou seja, os 3 dias após o início dos sintomas, no entanto o contágio acontece igualmente no período antes do aparecimento dos sintomas ou a partir de indivíduos assintomáticos^{132,133}. Este contágio continua durante 7 a 12 dias nos doentes com COVID-19 moderada e durante 14 dias em doentes com doença severa¹³⁴. Cerca de 80% das infeções dão origem a doença suave e autolimitada enquanto 20% passam às próximas fases da doença moderada ou grave¹³⁵.

A progressão para a fase pulmonar inicia com falta de ar cerca de 5 dias após o início dos sintomas e é caracterizada por pneumonia, dispneia e aparecimento de opacidades nos raio-x da cavidade torácica^{102,103,136}.

Apenas 6% dos doentes, normalmente aqueles com algum fator de risco ou comorbilidade, entram na fase hiperinflamatória e são considerados pacientes com doença severa¹³⁵. É uma fase caracterizada pelas condições já referidas anteriormente na fisiopatologia da doença como a continuação da pneumonia persistente, sépsis, falência respiratória aguda, síndrome de dificuldade respiratória aguda e nos casos mais graves, falência renal aguda e falência múltipla de órgãos^{136,137}. Mesmo nos casos em que o doente recupera desta fase, o período médio de hospitalização é de 10 dias, sendo necessário um período de recuperação entre as 2 e as 8 semanas^{102,103}. Não é possível ainda ter dados acerca das sequelas a longo prazo, havendo já identificação de recuperados que continuam a apresentar fadiga, dor muscular e deficiência respiratória que pode prolongar-se pelo menos durante alguns meses¹⁰².

4.2. Tipos de testes em Portugal

Atualmente em Portugal estão disponíveis vários tipos de testes laboratoriais para SARS-CoV-2, sendo importante fazer uma distinção entre tipos principais de testes e os motivos de efetuar cada um.

Existem testes que efetivamente detetam uma infeção ativa onde se enquadram testes que detetam a presença de componentes de SARS-CoV-2 como os Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN) e os TRAg (em modo profissional ou em autoteste) e aqueles que apenas detetam a presença de anticorpos, os Testes de Detecção de Anticorpos (TDAC)¹³⁶.

Quanto aos TAAN, estes incluem testes que aplicam a técnica Reverse Transcriptase-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) convencional, em tempo real ou em testes rápidos, sendo o PCR convencional usado maioritariamente nos laboratórios em Portugal. O teste implica a utilização de uma zaragatoa estéril para recolha, por um profissional, de exsudado nasofaríngeo ou, em casos menos comuns, amostras de expetoração ou a nível hospitalar lavado bronco-alveolar. Existe também a possibilidade de realizar este teste em amostras de saliva. Dependendo do kit utilizado podem ser considerados como alvos genes que codificam para a RdRP, proteínas N, E ou S ou ORF1, havendo sempre pesquisa de pelo menos duas sequências. Os resultados deste teste são comunicados em cerca de 24 horas e permitem a emissão do CDCUE¹³⁶.

Os TRAg detetam proteínas do vírus (antigénios), sendo testes de proximidade que existem no modo de TRAg profissionais, realizados, validados por profissionais e com os resultados comunicados ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) (como os que são realizados nas Farmácias portuguesas) ou no modo de autoteste, realizados pela própria pessoa. Os TRAg na modalidade de autoteste implicam a utilização de uma zaragatoa e estão preparados para funcionarem com amostras nasais, logo a colheita é facilitada. Não substitui a realização de testes de diagnóstico. Os TRAg de uso profissional apresentam uma sensibilidade igual ou superior a 90% e especificidade igual ou superior a 97% (O kit de TRAg utilizado na FV do fabricante Abbott® apresentava uma sensibilidade de 93,3% e especificidade de 99,4%) e os resultados estão disponíveis para leitura entre os 15 e 30 minutos após o início da imunocromatografia. Os TRAg de uso profissional comunicados ao SINAVE permitem a emissão do CDCUE¹³⁶.

Os testes de deteção de anticorpos (serológicos) podem ser quantitativos ou qualitativos e nenhum dos dois permite saber se o indivíduo tem imunidade ou não, mas sim se teve um contacto com o vírus, até 20 dias depois do início dos sintomas ou 23 a 25 dias após início da infeção, através dos títulos (ou da presença nos ensaios qualitativos) de Imunoglobulina (Ig)M e/ou IgG). Nunca servem de diagnóstico, mas sim para estudos epidemiológicos, contactos com doentes infetados e que não fizeram teste em tempo útil, entre outros¹³⁶.

Quando falamos do diagnóstico de casos suspeitos de infeção por SARS-CoV-2, deve ser realizado um TAAN o mais rapidamente possível, sendo este teste o método de referência, no entanto, quando não existem critérios para internamento ou quando estes existem, mas o TAAN não está disponível para aquela pessoa ou o resultado não estiver disponível em menos de 12 horas, deve ser realizado um TRAg preferencialmente nos primeiros 5 dias de sintomas. Se o

resultado do TRAg for negativo, é necessário realizar um TAAN confirmatório nas 24 horas seguintes, cumprindo durante esse tempo com as regras de confinamento voluntário¹⁶.

No caso de contactos de alto risco deve ser feito o diagnóstico da infeção através de um TAAN o mais cedo possível, até 5 dias após exposição e após 10 dias (no caso de serem assintomáticos e o teste até aos 5 dias ter dado um resultado negativo). Para os contactos de baixo risco basta fazer um TAAN até ao 5º dia após o contacto com a pessoa infetada. Se não for possível a realização de um TAAN ou se o resultado não estiver disponível dentro de 1 dia, deve recorrer-se ao TRAg.

A maioria das pessoas que se deslocaram à Farmácia para realização do TRAg fizeram-no com o objetivo de participar em eventos familiares, culturais, desportivos ou corporativos.

4.3. Procedimento para realização de Testes Rápidos de Antigénio na Farmácia Vitória

Para que a Farmácia esteja certificada para a realização de TRAg, comparticipação, validação e comunicação de resultados é necessária a inscrição prévia na Entidade Reguladora de Saúde, no SINAVE e no Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA).

O procedimento de realização de um TRAg na FV (anexo VI) baseia-se na informação contida nas One Point Lessons e circulares disponibilizadas pela ANF e começa com a marcação numa das vagas que existem no horário. A maioria das marcações acontece por chamada telefónica.

Quando o utente chega à FV é-lhe pedido o cartão de cidadão para criação de ficha (se não possuir), procedimento que ficou definido ser efetuado a partir do leitor de cartões como medida de evitar erros na transcrição dos números do cartão para o SI (todo o processo, incluindo a integração com o SINAVE, é efetuado a partir do Módulo de Atendimento do SI). Para além da informação transferida automaticamente pelo sistema (ou nos casos em que a ficha já existe, mas faltam estes dados) é necessário perguntar à pessoa a sua morada, número de contacto e o endereço de email, no caso de ser pedido o envio do certificado por este método. De seguida pede-se ao utente que leia o consentimento informado e assine e que confirme na declaração de honra que cumpre os requisitos para a comparticipação do TRAg na totalidade pelo Estado, preenche os dados em falta e assina igualmente. Estes requisitos são: 1) não ter a vacinação contra a COVID-19 completa ou ter completado a mesma há menos de 14 dias; 2) não possuir um certificado de recuperação com mais de 11 dias e menos de 180; 3) ter idade igual ou superior a 12 anos; 4) não ter realizado 4 TRAg comparticipados no mês em questão. O utente aguarda então a chamada para o gabinete de atendimento (no caso de um contacto de risco, o utente não aguarda junto dos restantes, mas entra imediatamente no gabinete) onde será realizado o TRAg pelo Farmacêutico registado para o efeito. Este Farmacêutico deve usar luvas, touca, bata, máscara e cobertura de sapatos descartáveis e trocar entre cada colheita. Após a colheita do material biológico o teste aguarda o tempo necessário no laboratório, cronometrado de acordo com as indicações do fabricante, mas usualmente entre 15 e 30 minutos. Os utentes devem então aguardar fora da Farmácia.

Quando o utente entra para o gabinete de atendimento deve pesquisar-se o código do serviço criado para o efeito e abrir a página de validação dos dados (deste modo a hora registada automaticamente é a hora do teste). Quando o resultado estiver pronto, no SI confirmam-se os dados do utente (o SI comunica com os SPMS e valida o número de utente) e é realizada automaticamente a comunicação do resultado ao SINAVE que contactará o Delegado de Saúde da

zona correspondente. Esta comunicação dá origem a um número único desse teste que deve ser registado na declaração de honra. É possível ainda confirmar no SI se o utente efetivamente está dentro das condições para que possa ser feita a comparticipação do TRAg e, se estiver, deve ser aplicado o plano sugerido inserindo o número do utente e não é exigida a liquidação de nenhum valor para terminar. Se não cumprir os requisitos, este último passo não é efetuado e ao prosseguir é pedido o valor do serviço ao utente. No final o SI permite a impressão direta do certificado que valida o teste, com os dados do utente, dados do teste, data e hora de realização. Este certificado é entregue ao utente em envelope fechado, confirmando sempre o nome e o resultado antes.

Os consentimentos informados devem ser arquivados na Farmácia e as declarações de honra dos TRAg comparticipados devem ser guardadas, ordenadas e devidamente preenchidas para facilitar o seu envio para os Serviços de Faturação do SNS no final do mês em lote único e sequencial. Até às 12 horas do dia seguinte devem ainda ser comunicados ao INSA o número total de TRAg realizados e o número de resultados positivos.

5. Resultados e discussão

Dei a conhecer a 10 de julho à equipa da FV a apresentação (Anexo VI), que serviu mais como objeto de consulta, sendo a sua parte mais útil o manual de procedimentos para a realização dos TRAg. Apesar de não ser um projeto que os utentes vejam diretamente, pode avaliar-se com sucesso devido aos comentários da equipa relacionados com a utilidade da ferramenta de trabalho, bem como dos elogios de quem realizou testes. Em todos os atendimentos relacionados com TRAg acabamos por ganhar alguns clientes novos e alguns que voltaram só para fazer o teste por acharem que o serviço era organizado e competente. No fim do estágio atualizei alguns procedimentos que, entretanto, se alteraram e adicionei algumas respostas a FAQs pertinentes.

6. Conclusão

Apesar de ser um tema difícil de tratar devido à sua atualidade e pesquisa ainda em curso, foi com agrado que percebo, no final, que valeu a pena. Receber tantos utentes na FV para realização de TRAg foi assim bastante útil para mim uma vez que pude perceber um pouco, mesmo que pequeno, do contexto de trabalho num laboratório de análises com manipulação de amostras biológicas e de dados e informações privadas.

Foi necessária uma grande capacidade de organização num modelo diferente ao que a FV está habituada que considero que concluímos com sucesso. Ainda mais, esta pesquisa foi bastante importante para o meu crescimento enquanto pessoal de saúde de proximidade numa altura em que são tão importantes os esclarecimentos próximos da população.

Projeto II: A intervenção do farmacêutico no doente com enxaqueca

Enquadramento teórico e prático

A enxaqueca é uma das doenças mais incapacitantes em todo o mundo e enquadra-se dentro dos grupos mais comuns de cefaleia (dores de cabeça), termos que são bastante confundidos. Dentro das cefaleias existem as secundárias que, como o nome indica, não são uma condição em si, mas provavelmente sintoma de outra condição de saúde, de abuso de medicamentos ou outro fator externo como lesão e as primárias onde se enquadra a enxaqueca, é caracterizada por uma dor pulsante, moderada a severa, unilateral, que piora com a atividade física e que pode ser adicionada de alterações visuais e auditivas (podendo levar a fotofobia e fonofobia), náuseas e vômitos numa duração entre as 4 horas e os 3 dias sem tratamento ou com tratamento ineficaz¹³⁶.

De acordo com um estudo realizado em 2017, a enxaqueca é a terceira doença mais comum em todo o mundo, com uma prevalência média ao longo de um ano de cerca de 1,3 mil milhões de doentes¹³⁵. Próximo desse período de tempo, outro estudo registou a prevalência por regiões do globo, sendo mais elevada na América do Sul onde 16,4% dos habitantes sofre com esta condição e a nível de género, o valor é maior no sexo feminino com 13,8% afetado por esta patologia contra 6,9% no sexo masculino. Demonstrou ainda que este é um problema com uma tendência crescente¹⁴¹.

Em Portugal, segundo a Migra-Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias, um em cada sete portugueses sofrem de algum tipo de enxaqueca e ao olharmos para as consequências na vida familiar e profissional dos indivíduos, ficamos a saber ainda que 80% das pessoas com enxaqueca já faltou a algum evento e que 60% afirma mesmo que a doença mudou a forma como se relaciona com a família e amigos. Aproximadamente 25% dos doentes sofrem concomitantemente com depressão e 50% lida com ansiedade¹⁴¹.

No ambiente da FV, é importante referir mais uma vez o grau de educação dos utentes, uma vez que mesmo em populações com maior formação a enxaqueca pode passar sem diagnóstico e ser subvalorizada. A doença é altamente incapacitante, no entanto, pode passar como algo “normal”.

Existem dois tipos de situações em atendimentos que são preocupantes e que levam a pensar que é necessário transmitir mais informação sobre este tema. Em primeiro lugar, alguns atendimentos em que os utentes pedem analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE) em quantidades excessivas. Ao verificarmos o histórico de vendas, verificamos que toma mais do que a dose devida e por um período maior do que o suposto em medicações de tratamento da dor aguda. Outra das situações é a contrária, ou seja, utentes que se deslocam à FV e pedem diretamente MSRM para o tratamento da enxaqueca, que não podemos dispensar sem receita.

1. Objetivos e métodos

De acordo com as preocupações expressas no capítulo anterior, é objetivo que os utentes percebam os sintomas, que se descomplique a confusão que pode haver no que é efetivamente a enxaqueca e levar a uma possível visita ao médico e um diagnóstico quando houver sobreposição com os sintomas que a pessoa sente. É ainda importante racionalizar o uso do medicamento atuando nos atendimentos que referi anteriormente. Poderão, algumas das situações de abuso de

analgésicos e AINEs, serem casos de enxaqueca por diagnosticar e que precisem de outros tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos? E os utentes que pedem MSRM podem ter esse medicamento receitado por um Médico, mas não ter receita no momento ou podem querer tomar sem um diagnóstico, por conselho de amigos ou familiares, podendo até haver um medicamento mais adequado.

Para tal, elaborei um *flyer* resumo de auxílio à compreensão da enxaqueca para incentivar os utentes que sintam que os seus sintomas se enquadram na caracterização da doença se desloquem ao médico para um possível diagnóstico.

2. Tipos de enxaqueca e critérios de diagnóstico

Tal como dentro das cefaleias, também as enxaquecas incluem diversos tipos e classificações de acordo com a frequência da enxaqueca, duração dos episódios, sintomas, entre outros critérios de classificação. Segundo a terceira edição da *International Classification of Headache Disorders*, existem dois grandes tipos de enxaqueca, a enxaqueca sem aura e enxaqueca com aura¹⁴².

Para ser diagnosticado com enxaqueca sem aura é necessário que o doente tenha tido pelo menos cinco episódios de enxaqueca e em que se verifiquem pelo menos duas das seguintes condições em relação à dor: unilateral, pulsátil, moderada ou severa ou agravada pela rotina de exercício físico. É também critério de diagnóstico que o doente tenha sentido nesses cinco episódios náuseas e/ou vômitos ou fotofobia e fonofobia. Na maioria dos episódios de enxaqueca sem aura, a dor tem uma localização frontotemporal. É de ressaltar ainda que em crianças e adolescentes os ataques podem durar só duas horas e que têm mais probabilidade de sentir dor bilateral. Este tipo de enxaqueca está muitas vezes associado ainda com a menstruação¹⁴².

Quanto à enxaqueca com aura, é diagnóstico se forem confirmados pelo doente pelo menos dois episódios em que o doente tenha notado sintomas reversíveis da aura relacionados com a visão, alterações sensoriais, do discurso, motoras, do tronco cerebral e/ou retiniais. Para além disso é necessário que nesses episódios tenham sido manifestadas pelo menos três destas características: pelo menos um dos sintomas referidos anteriormente espalhou-se gradualmente durante cinco minutos ou mais; dois ou mais sintomas sucederam-se um ao outro; cada sintoma tem uma duração entre cinco minutos e uma hora; pelo menos um dos sintomas está presente apenas num dos lados do corpo; pelo menos um dos sintomas é positivo; a aura é seguida dentro de uma hora (ou até ao mesmo tempo) por dor de cabeça. A aura é assim o conjunto dos sintomas neurológicos que estão associados com a dor de cabeça, sendo os sintomas visuais da aura os mais prevalentes. Pode começar como uma mancha em *zigzag* perto do ponto de fixação que se pode espalhar para um dos lados. Os distúrbios sensitivos são os segundos mais frequentes, na forma de picada que se move desde o ponto de origem, atingindo uma área de tamanho variável num dos lados do corpo, cara e/ou língua e que pode começar como dormência. Devido às variações que a aura pode ter em origem e sintomas, existem dentro deste grupo vários diagnósticos¹⁴².

Existe ainda uma categoria relacionada com as anteriores, mas que merece maior atenção devido à sua frequência, a enxaqueca crónica. Para o doente ser diagnosticado com esta condição é necessário que tenha cefaleias em quinze dias ou mais por mês, durante três meses. Para além disso, é essencial que o doente tenha tido pelo menos cinco ataques que se enquadrassem nos

critérios para diagnóstico da enxaqueca com aura e/ou da enxaqueca sem aura em oito ou mais dias do mês, durante três meses e que tenha aliviado com triptanos ou derivados ergotamínicos. A causa mais comum de sintomas que sugerem enxaqueca crônica é a toma exagerada de alguns medicamentos, sendo que 50% dos doentes reverte após deixar de tomar o fármaco, ou seja, podem ser erradamente diagnosticados com enxaqueca crônica e não um dos tipos de enxaqueca secundária¹⁴².

3. Fisiopatologia da enxaqueca

O aparecimento da enxaqueca está inevitavelmente associado a alguns fatores de risco que aumentam a probabilidade de sofrer deste problema. Devemos considerar, primeiro, fatores que não são passíveis de alteração, por exemplo a predisposição genética, o gênero e a idade. Quando uma pessoa tem um dos pais que sofre de enxaqueca, a probabilidade de vir a sofrer também é de cerca de 40%, valor que aumenta para 75% quando se trata de ambos os pais. Se essa pessoa for mulher, tem ainda três vezes mais probabilidade em relação a um indivíduo semelhante do sexo masculino, a não ser que se trate de um adolescente onde as probabilidades se invertem entre rapazes e raparigas. O início é mais comum no fim da infância, sendo nos indivíduos na casa dos 50 anos que a prevalência chega ao seu máximo¹⁴³. Existem ainda fatores de risco que podem ser modificados como por exemplo a obesidade, um estilo de vida stressante e o abuso ou uso ineficaz da medicação de tratamento dos episódios agudos de enxaqueca e que poderão levar ao desenvolvimento de enxaqueca crônica^{144,145,146}.

Existem ainda “gatilhos” (*triggers*) que desencadeiam os episódios de enxaqueca e que podem variar de pessoa para pessoa, no entanto existem alguns mais comuns como a cafeína, saltar refeições, alguns alimentos, aditivos ou adoçantes artificiais. A prova para confirmar se algo tem a capacidade de desencadear um episódio de enxaqueca consiste em evitar esse estímulo durante um mês e voltar a introduzi-lo lentamente¹⁴³.

A origem da cefaleia aceite durante vários anos foi a da teoria vascular, proposta em 1938, que afirmava que a origem da dor e da enxaqueca era a dilatação dos vasos no cérebro¹⁴⁷. Existem atualmente descobertas que desacreditam essa teoria, identificando algumas falhas como por exemplo a falta de provas que mostrem como se comportam os vasos cranianos durante a enxaqueca. Em 2013, a realização de uma ressonância magnética mostrou que durante um episódio de enxaqueca sem aura existe apenas uma suave vasodilatação dos vasos intracranianos, sem dilatação arterial extracraniana, o que faz sentido com o facto de existir tratamento agudo com triptanos que resolve a enxaqueca aguda e não provoca vasoconstrição cerebral¹⁴⁸. Também a dilatação provocada por fármacos não foi suficiente para causar uma enxaqueca¹⁴⁹.

Um episódio de enxaqueca divide-se em várias fases com mecanismos diferentes em cada uma delas. Essas fases são então, por ordem cronológica, a fase premonitória, a fase da aura (pode preceder ou acompanhar a fase da cefaleia), a fase da cefaleia e a fase posdrómica com possibilidade de sobreposição entre fases¹⁵⁰.

A fase premonitória ocorre normalmente algumas horas antes do início da cefaleia e pode levar a uma série de sintomas como poliúria, alterações de humor, irritabilidade, dificuldade de concentração, dor no pescoço, sensibilidade à luz, entre outros. Alguns destes sintomas como a

poliúria, alterações de humor e de apetite podem ser justificados pelas observações realizadas através da Tomografia por Emissão de Positrões (PET) onde foi possível reparar em alterações na atividade e nas ligações do hipotálamo nas horas antes da cefaleia. A sensibilidade à luz pode ser explicada pelo aumento observado da atividade no córtex occipital^{151,152}. Tendo o hipotálamo como grande responsável pelos eventos da fase premonitória, foram identificados vários neurotransmissores do hipotálamo que têm alguma ação no processo biológico da enxaqueca, como a dopamina (confirmado pela administração de domperidona, antagonista dopaminérgico, que impede a progressão da enxaqueca¹⁵³), orexina, somatostatina, hormona antidiurética e melatonina¹⁵⁴.

Durante a fase da aura ocorre a propagação de uma onda de despolarização no córtex e na glia (estimulação de zonas relacionadas com a visão associada às alterações visuais da aura), seguida de repolarização (inativação) (*Cortical Spreading Depolarization-CSD*), havendo sugestões de que esta CSD também ocorra na enxaqueca sem aura, no entanto apenas em áreas como o cerebelo onde não seria conscientemente percebida pelo indivíduo¹⁵⁵.

Esta CSD leva à abertura do canal de panexina-1 e consequente ativação da caspase-1, libertando fatores proinflamatórios que ativam a agregação dos astrócitos da glia com libertação de mais fatores proinflamatórios que ativam os neurónios aferentes do nervo trigémio¹⁵⁶. Vai haver ainda inflamação das meninges. A CSD provoca ainda extravasão do plasma e liberta para o espaço extracelular potássio, óxido nítrico e iões hidrogénio, alterando o pH. Há ainda libertação pelos neurónios periféricos do nervo trigémio de substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e neurocinina a provocando vasodilatação e maior ativação por um mecanismo de *feedback* positivo da via aferente do nervo trigémio¹⁵⁷. Esta inflamação meníngea pode levar a sensibilização dos neurónios, tornando-os mais fáceis de estimular, explicando a dor pulsátil e a conversão de uma enxaqueca com episódios espaçados para uma enxaqueca crónica¹⁵⁸.

Todos estes mecanismos são os mais prováveis para justificar tanto a aura nos casos em que existe, como a cefaleia podendo, todavia, não ser os únicos.

Na fase pós-drómica, enquadra-se o período de tempo desde o fim da cefaleia até à reposição total do equilíbrio do organismo e fim de sintomas que ainda continuam presentes nesta fase como sintomas neurológicos, sensoriais e gastrointestinais com um mal-estar generalizado¹⁵⁹. Na maioria dos casos está presente rigidez do pescoço, dificuldade de concentração, cansaço, fotossensibilidade, irritabilidade e náusea, por vezes associados incorretamente pelo doente à medicação usada para tratamento da enxaqueca e dos seus sintomas¹⁶⁰. Algumas das ativações que foram observadas na imagiologia do cérebro são semelhantes às observadas na fase premonitória, indicando que estas duas fases podem partilhar alguns caminhos neuronais¹⁶¹.

O CGRP falado anteriormente nas fases da aura e da cefaleia é um neuropeptídeo composto por 37 aminoácidos com várias funções como manter o tónus dos vasos cerebrais, dilatação dos vasos renais e coronários, cura de feridas, homeostase da glicose e nociceção¹⁶². Devido à participação deste neuropeptídeo na CSD, antagonistas do recetor do CGRP podem ter um efeito dependente da dose na dor provocada pela CSD, como provado em estudos em animais¹⁶³. Os

níveis de CGRP são também estudados atualmente como um possível biomarcador da enxaqueca¹⁶⁴.

4. Tratamento

Devido ao grau de incapacitação a que este problema de saúde pode conduzir, é de extrema importância conhecer os tratamentos agudos disponíveis para travar os episódios, os tratamentos preventivos nos casos da enxaqueca crónica e/ou quando os episódios são extremamente incapacitantes e a terapêutica de suporte para controlo dos sintomas associados¹⁶⁵. A otimização da terapêutica é, no entanto, um processo de tentativa e erro uma vez que existem vários diagnósticos incluídos dentro do diagnóstico de enxaqueca com aura, sem aura ou crónica, ou seja, a gravidade, frequência e características relacionadas com a causa da enxaqueca de cada indivíduo variam bastante, mesmo no mesmo doente ao longo do tempo^{166,167}.

Para melhorar os *outcomes* clínicos da terapêutica da enxaqueca bem como para fazer as decisões mais custo-efetivas para o doente é essencial introduzi-lo na conversa desde o início, dar-lhe toda a informação para que perceba quando a medicação não funciona e possa entrar na discussão com os Profissionais de Saúde que o acompanham para produzirem uma terapêutica individualizada¹⁶⁸. É importante também o ensino de medidas de controlo não farmacológico, devendo ser a primeira opção.

4.1. Terapêutica não farmacológica

O tratamento não farmacológico é um conjunto de ferramentas que a pessoa com enxaqueca deve utilizar como adjuvante da terapêutica preventiva, bem como da terapêutica aguda, podendo ser usados como substitutos quando não existe outra opção terapêutica viável, não havendo grandes evidências da sua eficácia sem medicação¹⁶⁸.

Como já referido, existem fatores de predisposição para o desenvolvimento da enxaqueca que são reversíveis e onde o doente tem capacidade de atuar e é na remoção desses estímulos que se enquadra parte do tratamento não farmacológico. É por isso importante manter regularidade nas refeições, manter uma rotina de sono estável e praticar exercício físico regularmente. Deve-se ainda trabalhar com o doente para que ele reconheça os “*triggers*” que podem desencadear os episódios e assim tentar evitá-los, bem como conhecer alguns “truques” para diminuir o impacto dos sintomas durante o episódio como por exemplo deslocar-se para uma sala escura e silenciosa minimizando assim os estímulos desagradáveis para um doente com fofobia e/ou fonofobia¹⁶⁹.

Para além disso, existem alguns estudos que comprovam alguma eficácia de aparelhos neuromoduladores não-invasivos, terapêutica biocomportamental e da acupuntura^{170,171,172}. Existe, no entanto, um estudo que compara os resultados da acupuntura com os de uma acupuntura “falsa” e existe também pouca evidência de que algumas terapias como a fisioterapia ou a manipulação da coluna auxiliem na prevenção da enxaqueca¹⁷³.

4.2. Terapêutica farmacológica

4.2.1. Terapêutica aguda

A terapêutica aguda bem-sucedida deve conseguir fazer com que o doente possa deixar de sentir a dor e os sintomas associados sem recorrência destes, consiga voltar às suas atividades do dia-a-

dia, não tenha que repetir a dose do medicamento ou diminua ao mínimo estas repetições, reduza a necessidade de recorrer a tratamento em serviços de urgência e imagiologia, tudo isto com o mínimo de efeitos secundários e a um custo aceitável para o doente. Quando a terapêutica não tem sucesso, pode levar ainda a um agravar da patologia¹⁶⁷. Quando existe evidência de estase gástrica, os fármacos administrados oralmente podem não ser eficazes e pode ser necessária a deslocação a uma unidade de saúde para administração parentérica¹⁷⁴.

A terapêutica aguda (abortiva) pode ser dividida em três grupos: a terapêutica específica para a enxaqueca; a terapêutica inespecífica (controlo da dor); a terapêutica adjuvante¹⁶⁹. Existe ainda uma divisão da terapêutica por fases, onde o doente avança para a próxima linha de tratamento se a medicação atual não estiver a funcionar.

A terapêutica aguda de primeira linha consiste na toma de um AINE juntamente com um antiemético, se necessário¹⁶⁸.

São usados com eficácia comprovada alguns AINEs não sujeitos a receita médica como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o diclofenac (os dois últimos são MNSRM apenas em dosagens mais baixas), não havendo grandes diferenças registadas entre eles^{175,176,177}. A utilização do paracetamol deve ser reservada aos doentes com alguma contra-indicação para a toma de AINEs, uma vez que foi demonstrado que apresenta menos eficácia no controlo da dor da cefaleia, tendo sempre em atenção a hepatotoxicidade em doses elevadas ou em doentes com doenças hepáticas¹⁷⁸. O ibuprofeno, o AINE mais comum, deve ser administrado numa dose máxima de 2400 mg/dia¹⁷⁹. Os efeitos adversos dos AINEs são sobretudo gastrointestinais (úlceras ou hemorragias), cardiovasculares ou renais, quando utilizados em doses superiores às respetivas doses máximas, com o uso prolongado ou em doentes com condições como insuficiência renal ou hepática graves, que já tenham úlceras ou outras condições gastrointestinais, problemas cardíacos ou hipersensibilidade aos AINEs^{169,179}. Nestas condições, o ácido acetilsalicílico também pode causar alguns efeitos adversos gastrointestinais, bem como aumentar o risco de hemorragia em doentes com história de hemorragia relacionada com AINEs. É necessário avaliar o risco em doentes com asma que desejem iniciar algum destes fármacos¹⁶⁹.

Os antieméticos diminuem os enjoos e vômitos devido à sua ação como antagonistas dos recetores dopaminérgicos, o que vai melhorar a absorção gastrointestinal dos outros fármacos utilizados ao mesmo tempo, não devendo ser usados em monoterapia¹⁶⁵. São aconselhados maioritariamente a metoclopramida e a domperidona, antieméticos procinéticos e MSRM, ambos na dose máxima de 30 mg/dia. A metoclopramida deve ser limitada a situações agudas, com especial atenção à administração a doentes com patologias do foro cardiovascular, tal como a domperidona. Com a domperidona devem ainda ser evitados medicamentos que causem prolongação do intervalo QT^{169,180}.

Se os doentes aderirem a esta terapêutica e sofrerem três episódios de enxaqueca sem sucesso terapêutico, deve ser considerada a terapêutica de segunda linha, ou seja, a administração de triptanos (juntamente com AINE de ação rápida, se necessário para obter efeito terapêutico)¹⁶⁸.

Os triptanos são agonistas serotoninérgicos 5-HT, inibindo a libertação de péptidos vasoativos que auxiliam na ativação do nervo trigémio, promovendo assim a vasoconstrição e impedindo a

passagem de sinais nociceptivos no tronco cerebral. têm eficácia bem documentada, principalmente quando tomados numa fase inicial, enquanto a cefaleia é ainda fraca, mas não na aura^{181,182}. Se a dor tem uma instalação rápida pode ser necessária a utilização de um triptano de rápido início de ação como o sumatriptano ou o zolmitriptano, que iniciam a sua ação dentro de 30 minutos a 1 hora. Os triptanos de ação mais prolongada levam usualmente a menos efeitos adversos, como o naratriptano e o frovatriptano^{168,183}. Alguns doentes podem sofrer reaparecimento dos sintomas até dois dias depois do episódio, podendo repetir a terapêutica com o triptano ou adicionar-lhe um AINE de ação rápida como por exemplo o ibuprofeno na forma de lisinato¹⁸⁴. Se existirem novamente três episódios consecutivos de enxaqueca sem melhoria dos sintomas, deve ser trocado o triptano utilizado¹⁶⁸. O uso de triptanos deve ser reduzido ao máximo, não devendo exceder os nove dias por mês¹⁶⁸. Deve ainda ser evitada a sua utilização em doentes com hipertensão não controlada ou outras condições cardiovasculares ou insuficiência hepática e deve existir precaução quanto ao aparecimento de sinais de síndrome serotoninérgica quando usados juntamente com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (e da noradrenalina). São efeitos adversos conhecidos a ansiedade e palpitações com fadiga, tonturas, formigueiro e dor no peito e/ou no pescoço e são raros, mas existem alguns casos de complicações cardiovasculares^{168,169}. Se esta alternativa terapêutica não for eficaz, existem poucas mais com eficácia demonstrada e comercializadas em Portugal^{168,169}. Os derivados ergotamínicos fazem parte de uma combinação que é dos medicamentos mais comuns em Portugal para tratamento da enxaqueca, no entanto a sua eficácia é considerada diminuta, quando comparada com efeitos adversos como náuseas e vômitos, oclusão vascular e cefaleia associada ao abuso de medicamentos (quando em excesso)¹⁶⁹. A utilização destes compostos é desaconselhada em várias fontes, podendo ser uma opção para doentes com crises prolongadas ou sem resposta aos triptanos, nunca utilizando ambos em associação nem em doentes com doença coronária ou aura prolongada¹⁶⁹. Um novo grupo de agonistas seletivos serotoninérgicos 5-HT_{1f}, que não tem atividade vasoconstritora tem sido alvo de ensaios, especialmente o lasmiditan que tem mostrado eficácia, não estando ainda comercializado em Portugal^{168,169}.

4.2.2. Terapêutica preventiva

Quando a terapêutica aguda não é suficiente para melhorar a qualidade de vida do doente com enxaqueca, é necessário considerar uma terapêutica preventiva. São considerados ainda o número de episódios por mês, a severidade e a duração das crises¹⁸⁵. A eficácia da terapêutica preventiva pode não se demonstrar de imediato, podendo demorar até 3 meses, período após o qual deve ser testada outra alternativa¹⁸⁵. A adesão à terapêutica deve ser total, devendo para isso os profissionais de saúde alertar o doente do tempo que o fármaco pode demorar a fazer efeito e tentar que o esquema seja o mais simples possível com uma toma diária ou uma frequência ainda menor¹⁸⁵. Após 6 meses a 1 ano de terapêutica preventiva eficaz, deve ser testada uma paragem no tratamento, com o objetivo de verificar se este pode cessar definitivamente, evitando uma exposição desnecessária à medicação, podendo a eficácia do tratamento ser medida por exemplo com o cálculo da percentagem de redução no número de enxaquecas mensais¹⁶⁸.

Também a terapêutica preventiva engloba fármacos de primeira, segunda e terceira linha, variando com os fármacos disponíveis em cada país ou zona¹⁶⁸. Os fármacos considerados de primeira linha são alguns beta-bloqueadores sem atividade simpaticomimética intrínseca, o candesartan (antagonista do recetor da angiotensina II) e o topiramato (anticonvulsivante)^{186,187,188}. Os bloqueadores beta têm um mecanismo de ação desconhecido na prevenção da enxaqueca, possivelmente relacionado com a sua ação de diminuição da pressão arterial, sendo o propranolol um dos mais utilizados e eficazes (o doente começa a tomar 20mg/12 horas, aumentando 20mg/12 horas a cada 2 semanas até às 160mg/dia sendo a dose máxima de 240 mg/dia) seguido do metoprolol^{166,189}. Não são indicados em doentes asmáticos, com doença vascular periférica, bradicardia ou insuficiência cardíaca, depressão (pode agravar) ou hipotensão, podendo causar fadiga, hipotensão ortostática, impotência, alterações nos padrões do sono, tonturas e enjoos^{169,189}. O candesartan pode ser uma boa alternativa aos bloqueadores beta, numa dose de 32mg/dia¹⁶⁸.

Dos anticonvulsivantes, na primeira linha apenas se encontra o topiramato que, no entanto, é contraindicado em casos de insuficiência renal grave e na gravidez. No caso das mulheres a tomar contraceptivos orais, pode ser necessária a utilização de outro método uma vez que os anticonvulsivantes podem diminuir a sua eficácia^{168,169}. A sua toma deve iniciar-se com 15 a 25 mg/dia, aumentando 15 a 25 mg/dia por semana. Pode ter como reações adversas principais problemas de concentração, de memória, fadiga, litíase renal, náusea, parestesias, perda de peso, miopia aguda e glaucoma de ângulo fechado secundário. Na segunda linha encontra-se o ácido valpróico que é contraindicado em casos de pancreatite e doença hepática ou em mulheres grávidas^{169,185}.

Em doentes com enxaqueca e alguma perturbação como depressão ou ansiedade, a amitriptilina é uma boa opção terapêutica que mostrou eficácia na prevenção da enxaqueca, não sendo, no entanto, de primeira linha devido aos seus efeitos adversos¹⁶⁹. Não deve ser administrada a doentes que tomem inibidores da monoamina oxidase nem inibidores seletivos da recaptção de serotonina¹⁶⁸.

Também outros fármacos têm sido utilizados, mas com dados limitados, como é o caso dos bloqueadores dos canais de cálcio (onde a flunarizina mostrou eficácia mínima) que para além da fraca eficácia podem ainda levar a um aumento do peso e a exacerbação da depressão. Têm sido realizados estudos com magnésio, coenzima Q10 e riboflavina com poucos resultados ainda^{168,169,190}.

Para os doentes em que a terapêutica não tem sucesso, está aprovado o uso de toxina botulínica tipo A para alívio dos sintomas, por via intramuscular a cada 3 meses¹⁶⁹.

Tendo em conta a importância que o CGRP parece ter na fisiopatologia da enxaqueca, é considerado agora como novo alvo terapêutico, existindo dois grupos de fármacos que funcionam através do bloqueio do CGRP¹⁹¹. Em primeiro lugar, os antagonistas do recetor CGRP, com ensaios com bons resultados utilizando o rimegepant e o ubrogepant para tratamento sintomático, estando também a ser estudada a possibilidade de fazerem parte de uma estratégia de terapêutica preventiva. Como não provocam vasoconstrição, podem ser utilizados em casos de doentes com risco ou patologia cardiovascular¹⁹¹. O outro grupo são os anticorpos monoclonais anti-CGRP, quer

diretamente contra o CGRP como o eptinezumab ou o fremanezumab, quer contra o recetor como o erenumab¹⁹². Estão aprovados para utilização como terapêutica preventiva o erenumab, galcanezumab e o fremanezumab em situações de doentes com pelo menos 4 dias por mês de enxaqueca, estando em avaliação para tratamento da enxaqueca crónica^{170,192}. Têm a seu favor o número de administrações ser apenas 1 por mês, sendo, no entanto, esperado que possam provocar efeitos adversos a nível cardiovascular. Também o custo elevado é um fator negativo, faltando ainda evidências da sua eficácia em várias populações¹⁹².

5. Resultados e Discussão

Decidi que seria útil a elaboração de um *flyer* que não fosse apenas informativo, mas que servisse de ferramenta aos utentes. Assim, para além de transmitir alguma informação acerca da enxaqueca, existe uma parte destinada a chamar a atenção da possível necessidade de ter que visitar o Médico, dando a conhecer aos utentes os critérios de diagnóstico para que percebam que a dor de cabeça que podem ter, pode não ser “normal”.

Devido à falta de tempo e a necessidade de reorganização do trabalho da equipa devido ao grande volume de TRAg realizados na FV, não foi possível distribuir os *flyers* (Anexo VII) durante o período do estágio, logo, não tenho feedback de doentes para apresentar, no entanto, foi mostrada disponibilidade de os apresentar aos utentes de qualquer modo após deste período.

6. Conclusão

Com este projeto foi possível, em primeiro lugar, aprofundar conhecimentos acerca de uma patologia que é das mais comuns entre os utentes da Farmácia. Esta informação foi importante para aconselhar os doentes, quer para os ajudar a reconhecer a necessidade de apresentarem esta informação a um Médico, quer naqueles que já têm um diagnóstico, para auxiliar no controlo da adesão e eficácia da terapêutica. É assim também mais fácil reconhecer possíveis queixas de utentes como efeitos adversos de alguma medicação que este tome para tratamento da enxaqueca.

Podem assim ser reconhecidas e corrigidas situações de consumo excessivo de medicamentos que podem estar a ser utilizados em excesso por não serem os mais adequados para a patologia e pode ser promovida a utilização responsável daqueles que o são, minimizando o aparecimento de outras patologias ou agravamento da enxaqueca.

Considerações Finais

Chegando ao fim dos quatro meses de estágio na FV e consequentemente dos meus 6 anos na FFUP, o sentimento é de concretização pessoal e académica. Em primeiro lugar, porque acredito que cumpri com todos os meus deveres durante o período de estágio, sendo o mais próximo possível do futuro Farmacêutico que pretendo ser, considerando a prática que tenho. Em segundo lugar, porque este período serviu para consolidar o conhecimento teórico obtido ao longo do meu percurso académico, tornando-se clara a utilidade desse conhecimento na prática da profissão.

Todos os dias e todos os atendimentos são diferentes, o que me fez mudar de ideias em relação à monotonia dos dias na Farmácia Comunitária. A satisfação com que termino este percurso deve-se a todos os professores e o seu acompanhamento, à equipa da FV que foram verdadeiros educadores para mim e aos utentes que conheci durante o estágio e que me deram confiança para pôr em prática os meus conhecimentos, na sua maioria confiando no meu aconselhamento, fazendo todos parte do que agora termina.

Este período de estágio foi adicionalmente desafiante devido à realização de um número elevado de TRAg, colocando a FV na frente da batalha que ainda continuamos a viver, tarefa que tentei facilitar com auxílio do meu primeiro projeto. Sempre com o objetivo de racionalizar o uso do medicamento e oferecer o melhor atendimento ao utente, nasceu também a oportunidade de realizar o meu segundo projeto.

Termina assim um ciclo, com um resultado bastante positivo!

Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Qualidade. Manual de Boas Práticas de Farmácia Comunitária. (2009). Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
2. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. (2019). Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpbfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
3. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 167 (2006). <https://data.dre.pt/eli/port/138-B/2021/06/30/p/dre>
4. Portaria nº 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 144 (2015). <https://data.dre.pt/eli/port/224/2015/07/27/p/dre/pt/html>
5. Bogoch, I. I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *Journal of travel medicine*, 27(2), Artigo taaa008. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>
6. Sofi, M. S., Hamid, A., & Bhat, S. U. (2020). SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *Biosafety and health*, 2(4), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.11.002>
7. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W., & China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
8. Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B., & Manatunge, J. (2020). Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environmental research*, 188, Article 109819. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020>
9. Czumbel, L. M., Kiss, S., Farkas, N., Mandel, I., Hegyi, A., Nagy, Á., Lohinai, Z., Szakács, Z., Hegyi, P., Steward, M. C., & Varga, G. (2020). Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, 7, 465. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00465>
10. Fisman, D. N., Bogoch, I., Lapointe-Shaw, L., McCready, J., Tu, A. R. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada. *Journal of the American Medical Association, Netw Open*, 3(7), Article e2015957. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.15957
11. World Health Organization. (2020). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (acedido a 25 de junho de 2021)
12. Ghebreyesus, T. (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. WHO. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (acedido a 25 de junho de 2021)
13. ECDC. (2020). *Risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China; First cases imported in the EU/EEA; second update*. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-0> (acedido a 1 de agosto de 2021)
14. Direção Geral de Saúde. (2020). *Casos de infeção por novo Coronavírus (COVID-19)* (Comunicado nº C160_75_v1. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/03/Atualiza%C3%A7%C3%A3o-de-02032020-1728.pdf> (acedido a 1 de agosto de 2021)
15. Barros, J. P. (2020). Covid-19. DGS confirma que dois novos casos em Portugal surgiram dos dois primeiros infetados (e corrige idade de um dos doentes). *Expresso*. <https://expresso.pt/sociedade/2020-03-03-Covid-19.-DGS-confirma-que-dois-novos-casos-em-Portugal-surgiram-dos-dois-primeiros-infetados-e-corrige-idade-de-um-dos-doentes>
16. Direção Geral de Saúde. (2021) *Estratégia Nacional de Testes para SARS-CoV-2*. (Norma nº 019/2020). Ministério da Saúde. https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/06/Norma_019_2020_act_22_06_2021.pdf (acedido a 1 de agosto de 2021)

17. Resolução do Conselho de Ministros nº 74-A/2021 de 9 de junho. Diário da República: I série, Nº111 (2021). <https://data.dre.pt/eli/resolconsmin/74-A/2021/06/09/p/dre>
18. Governo de Portugal. (2021). Desconfinamento: Fase 14 de junho. <https://covid19estamoson.gov.pt/desconfinamento-fase-14-de-junho/> (acedido a 5 de agosto de 2021)
19. Decreto Lei nº 54-A/2021 de 25 de junho da Presidência do Conselho de Ministros. Diário da República: I série, nº 122 (2021). <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/165865578/details/normal?l=1>
20. Regulation 2021/953. a framework for the issuance, verification and acceptance of interoperable COVID-19 vaccination, test and recovery certificates (EU Digital COVID Certificate) to facilitate free movement during the COVID-19 pandemic. European Parliament, Council of the European Union. <http://data.europa.eu/eli/reg/2021/953/oj>
21. Serviço Nacional de Saúde. (2021). Certificado Digital COVID da UE. Ministério da Saúde. <https://www.sns24.gov.pt/guia/certificado-digital-covid-da-ue/>
22. Portaria nº 125/2021 de 30 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República: I série, nº 125 (2021). <https://data.dre.pt/eli/port/138-B/2021/06/30/p/dre>
23. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
24. Masters P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
25. Weiner L. P. (1987). Coronaviruses: a historical perspective. *Advances in experimental medicine and biology*, 218, 1–5. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1280-2_1
26. Virology: Coronaviruses. (1968). *Nature*, 220(5168), 650. <https://doi.org/10.1038/220650b0>
27. Masters P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
28. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1282, 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
29. Chibo, D., & Birch, C. (2006). Analysis of human coronavirus 229E spike and nucleoprotein genes demonstrates genetic drift between chronologically distinct strains. *The Journal of general virology*, 87(Pt 5), 1203–1208. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81662-0>
30. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
31. Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, Xie, Z. H., Chan, K. H., Li, P. H., Tan, S. Y., Chang, Q., Xie, J. P., Liu, X. Q., Xu, J., Li, D. X., Yuen, K. Y., Peiris, & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet (London, England)*, 362(9393), 1353–1358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2)
32. Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Cramer, G., Hu, Z., Zhang, H., Zhang, J., McEachern, J., Field, H., Daszak, P., Eaton, B. T., Zhang, S., & Wang, L. F. (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science (New York, N.Y.)*, 310(5748), 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.1118391>
33. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *The New England journal of medicine*, 367(19), 1814–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
34. ECDC. (2019). Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from march 2012 to 2 december 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/distribution-confirmed-cases-mers-cov-place-infection-and-month-onset-march-2012> (acedido a 10 de agosto de 2021)
35. Meyer, B., Müller, M. A., Corman, V. M., Reusken, C. B., Ritz, D., Godeke, G. J., Lattwein, E., Kallies, S., Siemens, A., van Beek, J., Drexler, J. F., Muth, D., Bosch, B. J., Wernery, U., Koopmans, M. P., Wernery, R., & Drosten, C. (2014). Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. *Emerging infectious diseases*, 20(4), 552–559. <https://doi.org/10.3201/eid2004.131746>
36. Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
37. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020).

- A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
38. Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T. (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe*, 27(3), 325–328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
39. Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165878>
40. Tong T. R. (2009). Drug targets in severe acute respiratory syndrome (SARS) virus and other coronavirus infections. *Infectious disorders drug targets*, 9(2), 223–245. <https://doi.org/10.2174/187152609787847659>
41. de Haan, C. A., Kuo, L., Masters, P. S., Vennema, H., & Rottier, P. J. (1998). Coronavirus particle assembly: primary structure requirements of the membrane protein. *Journal of virology*, 72(8), 6838–6850. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.8.6838-6850.1998>
42. Digard, P., Lee, H. M., Sharp, C., Grey, F., & Gaunt, E. (2020). Intra-genome variability in the dinucleotide composition of SARS-CoV-2. *Virus evolution*, 6(2), veaa057. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa057>
43. Simmonds, P.. (2020). Pervasive RNA Secondary Structure in the Genomes of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses. *mBio*. 11. 10.1128/mBio.01661-20.
44. Bridges, R., Correia, S., Wegner, F., Venturini, C., Palser, A., White, R. E., Kellam, P., Breuer, J., & Farrell, P. J. (2019). Essential role of inverted repeat in Epstein-Barr virus IR-1 in B cell transformation; geographical variation of the viral genome. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 374(1773), 20180299. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0299>
45. Kim, D., Lee, J. Y., Yang, J. S., Kim, J. W., Kim, V. N., & Chang, H. (2020). The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914–921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
46. Dutkiewicz, M., Stachowiak, A., Swiatkowska, A., & Ciesiolka, J. (2016). Structure and function of RNA elements present in enteroviral genomes. *Acta biochimica Polonica*, 63(4), 623–630. https://doi.org/10.18388/abp.2016_1337
47. Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>
48. Miao, Z., Tidu, A., Eriani, G., & Martin, F. (2021). Secondary structure of the SARS-CoV-2 5'-UTR. *RNA biology*, 18(4), 447–456. <https://doi.org/10.1080/15476286.2020.1814556>
49. Liu, P., Li, L., Keane, S. C., Yang, D., Leibowitz, J. L., & Giedroc, D. P. (2009). Mouse hepatitis virus stem-loop 2 adopts a uYNMG(U)a-like tetraloop structure that is highly functionally tolerant of base substitutions. *Journal of virology*, 83(23), 12084–12093. <https://doi.org/10.1128/JVI.00915-09>
50. Chen, S. C., & Olsthoorn, R. C. (2010). Group-specific structural features of the 5'-proximal sequences of coronavirus genomic RNAs. *Virology*, 401(1), 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.007>
51. Guan, B. J., Wu, H. Y., & Brian, D. A. (2011). An optimal cis-replication stem-loop IV in the 5' untranslated region of the mouse coronavirus genome extends 16 nucleotides into open reading frame 1. *Journal of virology*, 85(11), 5593–5605. <https://doi.org/10.1128/JVI.00263-11>
52. Madhugiri, R., Karl, N., Petersen, D., Lamkiewicz, K., Fricke, M., Wend, U., Scheuer, R., Marz, M., & Ziebuhr, J. (2018). Structural and functional conservation of cis-acting RNA elements in coronavirus 5'-terminal genome regions. *Virology*, 517, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.11.025>
53. Escors, D., Izeta, A., Capiscol, C., & Enjuanes, L. (2003). Transmissible gastroenteritis coronavirus packaging signal is located at the 5' end of the virus genome. *Journal of virology*, 77(14), 7890–7902. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.14.7890-7902.2003>
54. Bartas, M., Brázda, V., Bohálová, N., Cantara, A., Volná, A., Stachurová, T., Malachová, K., Jagelská, E. B., Porubiaková, O., Červeň, J., & Pečinka, P. (2020). In-Depth Bioinformatic Analyses of *Nidovirales* Including Human SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV Viruses Suggest Important Roles of Non-canonical Nucleic Acid Structures in Their Lifecycles. *Frontiers in microbiology*, 11, 1583. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01583>

55. Rangan, R., Zheludev, I. N., & Das, R. (2020). RNA genome conservation and secondary structure in SARS-CoV-2 and SARS-related viruses. *bioRxiv: the preprint server for biology*, 2020.03.27.012906. <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.012906>
56. Zhang, R., Xiao, K., Gu, Y., Liu, H., & Sun, X. (2020). Whole Genome Identification of Potential G-Quadruplexes and Analysis of the G-Quadruplex Binding Domain for SARS-CoV-2. *Frontiers in genetics*, 11, 587829. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.587829>
57. Ji, D., Juhas, M., Tsang, C. M., Kwok, C. K., Li, Y., & Zhang, Y. (2021). Discovery of G-quadruplex-forming sequences in SARS-CoV-2. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 1150–1160. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa114>
58. Pereira F. (2020). Evolutionary dynamics of the SARS-CoV-2 ORF8 accessory gene. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104525. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104525>
59. Muth, D., Corman, V. M., Roth, H., Binger, T., Dijkman, R., Gottula, L. T., Gloza-Rausch, F., Balboni, A., Battilani, M., Rihtarič, D., Toplak, I., Ameneiros, R. S., Pfeifer, A., Thiel, V., Drexler, J. F., Müller, M. A., & Drosten, C. (2018). Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. *Scientific reports*, 8(1), 15177. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33487-8>
60. Neuman, B. W., Adair, B. D., Yoshioka, C., Quispe, J. D., Orca, G., Kuhn, P., Milligan, R. A., Yeager, M., & Buchmeier, M. J. (2006). Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. *Journal of virology*, 80(16), 7918–7928. <https://doi.org/10.1128/JVI.00645-06>
61. Ke, Z., Oton, J., Qu, K., Cortese, M., Zila, V., McKeane, L., Nakane, T., Zivanov, J., Neufeldt, C. J., Cerikan, B., Lu, J. M., Peukes, J., Xiong, X., Kräusslich, H. G., Scheres, S., Bartenschlager, R., & Briggs, J. (2020). Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*, 588(7838), 498–502. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2>
62. Armstrong, J., Niemann, H., Smeekens, S., Rottier, P., & Warren, G. (1984). Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature*, 308(5961), 751–752. <https://doi.org/10.1038/308751a0>
63. Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J. P., Makino, S., Sawicki, S. G., Siddell, S. G., Stamou, D. G., Wilson, I. A., Kuhn, P., & Buchmeier, M. J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of structural biology*, 174(1), 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2010.11.021>
64. Li, F., Li, W., Farzan, M., & Harrison, S. C. (2005). Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5742), 1864–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>
65. Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Fernandez-Delgado, R., Castaño-Rodríguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS pathogens*, 10(5), e1004077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>
66. Diab, A. M., Carleton, B. C., & Goralski, K. B. (2021). COVID-19 pathophysiology and pharmacology: what do we know and how did Canadians respond? A review of Health Canada authorized clinical vaccine and drug trials. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 99(6), 577–588. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0038>
67. Xia, S., Zhu, Y., Liu, M., Lan, Q., Xu, W., Wu, Y., Ying, T., Liu, S., Shi, Z., Jiang, S., & Lu, L. (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cellular & molecular immunology*, 17(7), 765–767. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>
68. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
69. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
70. Xia X. (2021). Domains and Functions of Spike Protein in Sars-Cov-2 in the Context of Vaccine Design. *Viruses*, 13(1), 109. <https://doi.org/10.3390/v13010109>

71. Jaimes, J. A., André, N. M., Chappie, J. S., Millet, J. K., & Whittaker, G. R. (2020). Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *Journal of molecular biology*, 432(10), 3309–3325. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.04.009>
72. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veessler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
73. Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K., Kawase, M., Takeda, M., & Taguchi, F. (2010). Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *Journal of virology*, 84(24), 12658–12664. <https://doi.org/10.1128/JVI.01542-10>
74. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Zhan, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., & Xu, H. (2020). Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69(6), 1010–1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
75. Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(5), 756–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE>
76. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
77. Graham, R. L., Sparks, J. S., Eckerle, L. D., Sims, A. C., & Denison, M. R. (2008). SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. *Virus research*, 133(1), 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.017>
78. Finkel, Y., Mizrahi, O., Nachshon, A., Weingarten-Gabbay, S., Morgenstern, D., Yahalom-Ronen, Y., Tamir, H., Achdout, H., Stein, D., Israeli, O., Beth-Din, A., Melamed, S., Weiss, S., Israely, T., Paran, N., Schwartz, M., & Stern-Ginossar, N. (2021). The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*, 589(7840), 125–130. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2739-1>
79. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
80. Schubert, K., Karousis, E. D., Jomaa, A., Scaiola, A., Echeverria, B., Gurzeler, L. A., Leibundgut, M., Thiel, V., Mühlemann, O., & Ban, N. (2020). SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nature structural & molecular biology*, 27(10), 959–966. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0511-8>
81. Snijder, E. J., Decroly, E., & Ziebuhr, J. (2016). The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. *Advances in virus research*, 96, 59–126. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.008>
82. Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Yang, X., ... Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6492), 779–782. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
83. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6489), 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
84. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., Yang, X., ... Yang, H. (2020). Structure of M^{pro} from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
85. Sola, I., Almazan, F., Zuniga, S., & Enjuanes, L. (2015). Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annual review of virology*, 2, 265–288.
86. Li, Y., Yang, X., Wang, N., Wang, H., Yin, B., Yang, X., & Jiang, W. (2020). GC usage of SARS-CoV-2 genes might adapt to the environment of human lung expressed genes. *Molecular genetics and genomics : MGG*, 295(6), 1537–1546. <https://doi.org/10.1007/s00438-020-01719-0>
87. Krijnse-Locker, J., Ericsson, M., Rottier, P. J., & Griffiths, G. (1994). Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. *The Journal of cell biology*, 124(1-2), 55–70. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.1.55>

88. Kuo, L., & Masters, P. S. (2002). Genetic evidence for a structural interaction between the carboxy termini of the membrane and nucleocapsid proteins of mouse hepatitis virus. *Journal of virology*, 76(10), 4987–4999. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.10.4987-4999.2002>
89. de Haan, C. A., Vennema, H., & Rottier, P. J. (2000). Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *Journal of virology*, 74(11), 4967–4978. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.11.4967-4978.2000>
90. Jack, A., Ferro, L. S., Trnka, M. J., Wehri, E., Nadgir, A., Nguyenla, X., Costa, K., Stanley, S., Schaletzky, J., & Yildiz, A. (2021). SARS-CoV-2 nucleocapsid protein forms condensates with viral genomic RNA. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2020.09.14.295824. <https://doi.org/10.1101/2020.09.14.295824>
91. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
92. Astuti, I., & Ysrafil (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
93. Marquez-Miranda, V., Rojas, M., Duarte, Y., Diaz-Franulic, I., Holmgren, M., Cachau, R. E., & Gonzalez-Nilo, F. D. (2020). Analysis of SARS-CoV-2 ORF3a structure reveals chloride binding sites. *bioRxiv : the preprint server for biology*, 2020.10.22.349522. <https://doi.org/10.1101/2020.10.22.349522>
94. Ghosh, S., Dellibovi-Ragheb, T. A., Kerviel, A., Pak, E., Qiu, Q., Fisher, M., Takvorian, P. M., Bleck, C., Hsu, V. W., Fehr, A. R., Perlman, S., Achar, S. R., Straus, M. R., Whittaker, G. R., de Haan, C., Kehrl, J., Altan-Bonnet, G., & Altan-Bonnet, N. (2020). β -Coronaviruses Use Lysosomes for Egress Instead of the Biosynthetic Secretory Pathway. *Cell*, 183(6), 1520–1535.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.039>
95. Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B., Yang, X., ... Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6492), 779–782. <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
96. Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Woolner, E., Perry, J. K., Feng, J. Y., Porter, D. P., & Götte, M. (2020). Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *The Journal of biological chemistry*, 295(20), 6785–6797. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013679>
97. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
98. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
99. Chen, J., Wu, H., Yu, Y., & Tang, N. (2020). Pulmonary alveolar regeneration in adult COVID-19 patients. *Cell research*, 30(8), 708–710. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0369-7>
100. Fan, E., Del Sorbo, L., Goligher, E. C., Hodgson, C. L., Munshi, L., Walkey, A. J., Adhikari, N., Amato, M., Branson, R., Brower, R. G., Ferguson, N. D., Gajic, O., Gattinoni, L., Hess, D., Mancebo, J., Meade, M. O., McAuley, D. F., Pesenti, A., Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., ... American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine (2017). An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(9), 1253–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0548ST>
101. Al-Tubaikh J. A. (2010). Alveolar Lung Diseases. *Internal Medicine: An Illustrated Radiological Guide*, 113–118. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03709-2_19
102. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

103. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
104. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
105. Arashiro, T., Furukawa, K., & Nakamura, A. (2020). COVID-19 in 2 Persons with Mild Upper Respiratory Tract Symptoms on a Cruise Ship, Japan. *Emerging infectious diseases*, 26(6), 1345–1348. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200452>
106. Gengler, I., Wang, J. C., Speth, M. M., & Sedaghat, A. R. (2020). Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 5(3), 354–359. <https://doi.org/10.1002/lio2.384>
107. Xiong, Y., Liu, Y., Cao, L., Wang, D., Guo, M., Jiang, A., Guo, D., Hu, W., Yang, J., Tang, Z., Wu, H., Lin, Y., Zhang, M., Zhang, Q., Shi, M., Liu, Y., Zhou, Y., Lan, K., & Chen, Y. (2020). Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 761–770. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>
108. Vardhana, S. A., & Wolchok, J. D. (2020). The many faces of the anti-COVID immune response. *The Journal of experimental medicine*, 217(6), e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>
109. Hay, K. A., Hanafi, L. A., Li, D., Gust, J., Liles, W. C., Wurfel, M. M., López, J. A., Chen, J., Chung, D., Harju-Baker, S., Cherian, S., Chen, X., Riddell, S. R., Maloney, D. G., & Turtle, C. J. (2017). Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood*, 130(21), 2295–2306. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-793141>
110. Sinha, P., Matthay, M. A., & Calfee, C. S. (2020). Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA internal medicine*, 180(9), 1152–1154. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
111. Yao, Z., Zheng, Z., Wu, K., & Junhua, Z. (2020). Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Aging*, 12(9), 7639–7651. <https://doi.org/10.18632/aging.103101>
112. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
113. Xia, H., & Lazartigues, E. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2: central regulator for cardiovascular function. *Current hypertension reports*, 12(3), 170–175. <https://doi.org/10.1007/s11906-010-0105-7>
114. Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher, R. B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H. R., Choi, Y. G., Risso, D., Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R. A., Matsunami, H., ... Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*, 6(31), eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
115. Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020). Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 95(8), 1621–1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
116. Sankowski, R., Mader, S., & Valdés-Ferrer, S. I. (2015). Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 28. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00028>
117. Lee, M. H., Perl, D. P., Nair, G., Li, W., Maric, D., Murray, H., Dodd, S. J., Koretsky, A. P., Watts, J. A., Cheung, V., Masliah, E., Horkayne-Szakaly, I., Jones, R., Stram, M. N., Moncur, J., Hefti, M., Folkerth, R. D., & Nath, A. (2021). Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(5), 481–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
118. Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

119. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
120. Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
121. Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
122. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
123. Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B., Wang, Y. Y., Xiao, G. F., Yan, B., Shi, Z. L., & Zhou, P. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 386–389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
124. Yang, L., & Tu, L. (2020). Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(7), 629–630. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1)
125. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Zhan, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., & Xu, H. (2020). Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69(6), 1010–1018. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
126. Alqahtani, S. A., & Schattenberg, J. M. (2020). Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European gastroenterology journal*, 8(5), 509–519. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>
127. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., Hazzan, A. D., Fishbane, S., Jhaveri, K. D., Northwell COVID-19 Research Consortium, & Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 98(1), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
128. Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., Ma, Z., Huang, Y., Liu, W., Yao, Y., Zeng, R., & Xu, G. (2020). Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 31(6), 1157–1165. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
129. Du, M., Cai, G., Chen, F., Christiani, D. C., Zhang, Z., & Wang, M. (2020). Multiomics Evaluation of Gastrointestinal and Other Clinical Characteristics of COVID-19. *Gastroenterology*, 158(8), 2298–2301.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.045>
130. Su, H., Yang, M., Wan, C., Yi, L. X., Tang, F., Zhu, H. Y., Yi, F., Yang, H. C., Fogo, A. B., Nie, X., & Zhang, C. (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international*, 98(1), 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
131. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
132. He, X., Lau, E., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26(5), 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
133. Casey-Bryars, M., Griffin, J., McAloon, C., Byrne, A., Madden, J., Mc Evoy, D., Collins, Á., Hunt, K., Barber, A., Butler, F., Lane, E. A., O'Brien, K., Wall, P., Walsh, K., & More, S. J. (2021). Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data. *BMJ open*, 11(6), e041240. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041240>
134. Eastin, C., & Eastin, T. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(4), 711–712. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.004>
135. Dos Santos W. G. (2020). Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 129, 110493. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110493>

136. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
137. Direção Geral de Saúde e INFARMED. (2020) *Testes laboratoriais para SARS-CoV-2*. (Circular Informativa Conjunta nº 003/CD/100.20.200). Ministério da Saúde. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/circular-informativa-conjunta-dgsinfarmedinsa-n-003cd10020200-de-27052020-pdf.aspx> (acedido a 1 de setembro de 2021)
138. Peters G. L. (2019). Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *The American journal of managed care*, 25(2 Suppl), S23–S34.
139. James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N. & Briggs, A. M. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858.
140. Woldeamanuel, Y. W., & Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*, 372, 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>
141. Associação Portuguesa de Doentes com Enxaqueca e Cefaleias. (2020). Factos e números. https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/#_factos_e_numeros
142. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629–808. <https://doi.org/10.1177/0333102413485658>
143. MacGregor E. A. (2017). Migraine. *Annals of internal medicine*, 166(7), ITC49–ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201704040>
144. Scher, A. I., Stewart, W. F., Ricci, J. A., & Lipton, R. B. (2003). Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*, 106(1-2), 81–89. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(03\)00293-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00293-8)
145. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R., & Buse, D. C. (2015). Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, 84(7), 688–695. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001256>
146. Bigal, M. E., & Lipton, R. B. (2006). Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology*, 67(2), 252–257. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225052.35019.f9>
147. Graham, J. R., Wolff, H. G. (1938). Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neuropsych*. 39(4), 737–763. doi:10.1001/archneuropsych.1938.02270040093005
148. Amin, F. M., Asghar, M. S., Hougaard, A., Hansen, A. E., Larsen, V. A., de Koning, P. J., Larsson, H. B., Olesen, J., & Ashina, M. (2013). Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 12(5), 454–461. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70067-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70067-X)
149. Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J. M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., & Ashina, M. (2008). Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia: an international journal of headache*, 28(3), 226–236. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x>
150. Charles, A. (2013). The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*, 53(2), 413–419. <https://doi.org/10.1111/head.12026>
151. Lampl, C., Rudolph, M., Deligianni, C. I., & Mitsikostas, D. D. (2015). Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack?. *The journal of headache and pain*, 16, 566. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0566-9>
152. Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., & Goadsby, P. J. (2014). Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 1), 232–241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>

153. Waelkens, J. (1984). Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 4(2), 85–90. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1984.0402085.x>
154. Karsan, N., Bose, P., & Goadsby, P. J. (2018). The Migraine Premonitory Phase. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(4, Headache), 996–1008. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000624>.
155. Takano, T., & Nedergaard, M. (2009). Deciphering migraine. *The Journal of clinical investigation*, 119(1), 16–19. <https://doi.org/10.1172/JCI38051>.
156. Karatas, H., Erdener, S. E., Gursay-Ozdemir, Y., Lule, S., Eren-Koçak, E., Sen, Z. D., & Dalkara, T. (2013). Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6123), 1092–1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>.
157. Riesco, N., Cernuda-Morollón, E., & Pascual, J. (2017). Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Current pain and headache reports*, 21(4), 18. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0618-8>.
158. Su, M., & Yu, S. (2018). Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular pain*, 14, 1744806918767697. <https://doi.org/10.1177/1744806918767697>.
159. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, 87(3), 309–313. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002789>.
160. Quintela, E., Castillo, J., Muñoz, P., & Pascual, J. (2006). Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 26(9), 1051–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x>.
161. Bose, P., Karsan, N., & Goadsby, P. J. (2018). The Migraine Postdrome. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 24(4, Headache), 1023–1031. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000626>.
162. Hargreaves, R., & Olesen, J. (2019). Calcitonin Gene-Related Peptide Modulators - The History and Renaissance of a New Migraine Drug Class. *Headache*, 59(6), 951–970. <https://doi.org/10.1111/head.13510>.
163. Tozzi, A., de Iure, A., Di Filippo, M., Costa, C., Caproni, S., Pisani, A., Bonsi, P., Picconi, B., Cupini, L. M., Materazzi, S., Geppetti, P., Sarchielli, P., & Calabresi, P. (2012). Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(46), 18985–18990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215435109>.
164. Fan, P. C., Kuo, P. H., Lee, M. T., Chang, S. H., & Chiou, L. C. (2019). Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide: A Potential Biomarker for Diagnosis and Therapeutic Responses in Pediatric Migraine. *Frontiers in neurology*, 10, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00010>.
165. Marmura, M. J., Silberstein, S. D., & Schwedt, T. J. (2015). The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*, 55(1), 3–20. <https://doi.org/10.1111/head.12499>.
166. Serrano, D., Lipton, R. B., Scher, A. I., Reed, M. L., Stewart, W., Adams, A. M., & Buse, D. C. (2017). Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *The journal of headache and pain*, 18(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0787-1>.
167. Silberstein S. D. (2000). Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 55(6), 754–762. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.754>.
168. Eigenbrodt, A. K., Ashina, H., Khan, S., Diener, H. C., Mitsikostas, D. D., Sinclair, A. J., Pozo-Rosich, P., Martelletti, P., Ducros, A., Lantéri-Minet, M., Braschinsky, M., Del Rio, M. S., Daniel, O., Özge, A., Mammadbayli, A., Arons, M., Skorobogatikh, K., Romanenko, V., Terwindt, G. M., Paemeleire, K., Ashina, M. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nature reviews. Neurology*, 17(8), 501–514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>.
169. Simón, A. (2019, julho – setembro). Enxaqueca: Tratamento e Prevenção. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento*. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set2019_final_15400713315dc00b853bcdd.pdf.
170. Reuter, U., McClure, C., Liebler, E., & Pozo-Rosich, P. (2019). Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(7), 796–804. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320113>

171. Sullivan, A., Cousins, S., & Ridsdale, L. (2016). Psychological interventions for migraine: a systematic review. *Journal of neurology*, 263(12), 2369–2377. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8126-z>
172. Diener, H. C., Kronfeld, K., Boewing, G., Lungenhausen, M., Maier, C., Molsberger, A., Tegenthoff, M., Trampisch, H. J., Zenz, M., Meinert, R., & GERAC Migraine Study Group (2006). Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *The Lancet. Neurology*, 5(4), 310–316. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70382-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70382-9)
173. Luedtke, K., Allers, A., Schulte, L. H., & May, A. (2016). Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 36(5), 474–492. <https://doi.org/10.1177/0333102415597889>
174. Hsu, Y. C., Lin, K. C., & Taiwan Headache Society, T. (2017). Medical Treatment Guidelines for Acute Migraine Attacks. *Acta neurologica Taiwanica*, 26(2), 78–96.
175. Kirthi, V., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2010). Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD008041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2>
176. Rabbie, R., Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).
177. Derry, S., Rabbie, R., & Moore, R. A. (2013). Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
178. Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).
179. RCM – “Brufen” (Ibuprofeno). INFOMED. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
180. RCM – “Cinet” (Domperidona). INFOMED. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
181. Goadsby, P. J., Zanchin, G., Geraud, G., de Klippel, N., Diaz-Insa, S., Gobel, H., Cunha, L., Ivanoff, N., Falques, M., & Fortea, J. (2008). Early vs. non-early intervention in acute migraine-‘Act when Mild (AwM)’. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 28(4), 383–391. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01546.x>.
182. Schwedt, T. J. (2021). Acute treatment of migraine in adults. *Up to date*. <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults#H6>.
183. Drugs for migraine. (2017). *The Medical letter on drugs and therapeutics*, 59(1514), 27–32.
184. Law, S., Derry, S., & Moore, R. A. (2016). Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD008541. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008541.pub3>.
185. Steiner, T. J., Jensen, R., Katsarava, Z., Linde, M., MacGregor, E. A., Osipova, V., Paemeleire, K., Olesen, J., Peters, M., & Martelletti, P. (2019). Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *The journal of headache and pain*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0899-2>.
186. Jackson, J. L., Kuriyama, A., Kuwatsuka, Y., Nickoloff, S., Storch, D., Jackson, W., Zhang, Z. J., & Hayashino, Y. (2019). Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(3), e0212785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212785>
187. Linde, M., Mulleners, W. M., Chronicle, E. P., & McCrory, D. C. (2013). Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
188. Tronvik, E., Stovner, L. J., Helde, G., Sand, T., & Bovim, G. (2003). Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289(1), 65–69. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.65>
189. Silberstein S. D. (2015). Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(4 Headache), 973–989. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000199>.
190. Ha, H., & Gonzalez, A. (2019). Migraine Headache Prophylaxis. *American family physician*, 99(1), 17–24.
191. Writers, A. (2013). Tailor treatment choice for acute migraine to attack severity and impact. *Drugs & Therapy Perspectives*. 29. 45-49. <https://doi.org/10.1007/s40267-013-0013-4>.
192. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., & Martelletti, P. (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or

its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*, 20(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0955-y>

Anexos

Anexo I: Ficha de preparação de solução alcoólica de ácido bórico

Farmácia Vitória						Página 1 de 3		
Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados								
Medicamento: <u>Solução Alcolica de Ac. Bórico</u>								
Teor em substância (s) ativa (s): <u>100 g (ml ou unidades) contem 4 g (ml) de Ac. Bórico</u>								
Forma Farmacêutica: <u>Solução</u>								
Data de Preparação: <u>10/05/2011</u>								
Número do lote: <u>139121</u>								
Quantidade a preparar: <u>50 ml</u>								
Matérias-primas	Origem	Nº de uso	Farmacopéia	Quantidade para 100g (ou ml ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade de pesos	Assinatura do operador e data	Assinatura do supervisor e data
K ₂ CO ₃ pura	Vale	1001110	FR 11	4g	20g	20g	10/05/11	10/05/11
Ácido bórico	Quim. 10/12/05	FR 11		4,75g	23,75g	23,75g	10/05/11	10/05/11
Alcool 96%	596x	FR 11		54,25g	26,25g	26,25g	10/05/11	10/05/11
1. <u>Verificar validade dos materiais</u> 2. <u>Preparar a solução de 100g (ml) de 100g (ml)</u> 3. <u>Calcular a quantidade de 4g (ml) de 100g (ml)</u> 4. <u>Calcular a quantidade de 4,75g (ml) de 100g (ml)</u> 5. <u>Calcular a quantidade de 54,25g (ml) de 100g (ml)</u> 6. <u>Calcular a quantidade de 26,25g (ml) de 100g (ml)</u> 7. <u>Calcular a quantidade de 26,25g (ml) de 100g (ml)</u> 8. <u>Calcular a quantidade de 26,25g (ml) de 100g (ml)</u>								
Assinatura do operador: <u>10/05/11</u> Assinatura do supervisor: <u>10/05/11</u>								
Material de embalagem: <u>Garrafa de vidro</u> Origem: <u>—</u> Capacidade do recipiente: <u>100 ml</u> Nº do lote: <u>—</u>								
Assinatura do Diretor Técnico: <u>—</u> Data: <u>—</u>								

Farmácia Vitória						Página 2 de 3	
Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados							
Operador: <u>10/05/11</u>							
Prazo de utilização e condições de conservação							
Condições de conservação: <u>—</u>							
Preservação: <u>10/05/11</u>							
Operador: <u>10/05/11</u>							
Prazo de utilização: <u>10/05/11</u>							
Operador: <u>10/05/11</u>							
Verificação							
Ensaio	Especificação	Resultado	Assinatura do Operador				
<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>				
<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>				
<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>	<u>10/05/11</u>				
Aprovado ☒ Repetido ☐ Supervisor: <u>—</u> Data: <u>—</u>							
Identificação do doente Nome completo: <u>—</u> Morada: <u>—</u> Telefone/Telefonia: <u>—</u>							
Identificação do médico prescritor Nome: <u>—</u> Assinatura: <u>—</u>							
Relatório/Análises/Observações <u>10/05/11</u> <u>10/05/11</u>							
Assinatura do Diretor Técnico: <u>—</u> Data: <u>—</u>							

Farmácia Vitória

Página 3 de 3

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Cálculo do preço de venda

Matérias-primas

Matéria-prima	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Fator Multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/IVA) €	Quantidade Unitária	Preço Unitário			
AF Dórico	36g	0,36€	1g	0,01€	x 20	x 2,2	= 0,09€
Alcool 96%	20g	2,57€	1g	0,1285€	x 18,65	x 1,9	= 0,43
Água purif.	5L	2,80€	1L	0,56€	x 28,5	x 2,8	= 0,045
					x	x	=
					x	x	=
Sub-total A							= 0,53

Honorários de Manipulação

Forma Farmacéutica	Quantidade preparada	Valor de F	Número de gramas	Fator multiplicativo	Total
Soluções	Quantidade base	5,05		x 3	= 15,15
	Por cada unidade adicional		x	x	=
Sub-total B					= 15,15

Material de embalagem

Material de embalagem	Preço de aquisição (sem IVA)	Quantidade	Fator multiplicativo	Total
Garrafa de vidro	0,18	x 1	x 1,2	= 0,22
		x	x 1,2	=
Sub-total C				=

Preço de venda ao público do medicamento manipulado

Sub-total A	Sub-total B	Sub-total C	Total	Fator multiplicativo	Preço sem IVA	IVA (6%)	Preço Total (Valor D)
0,53	+ 15,15	+ 0,22	= 15,90	x 1,3	20,67€	x 1,06	= 21,91€

Dispositivos auxiliares de administração

Dispositivo	Preço Unitário	Quantidade	Valor E
		x	

Preço Final

Valor D	Valor E	Preço final do produto
21,91 €	+	= 21,91€

Operador:

[Assinatura]

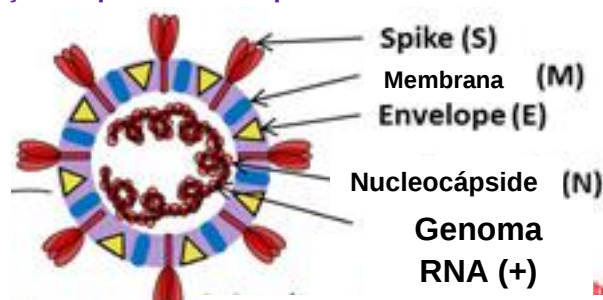
Supervisor:

Anexo II: Representação esquemática simplificada do genoma de SARS-CoV-2



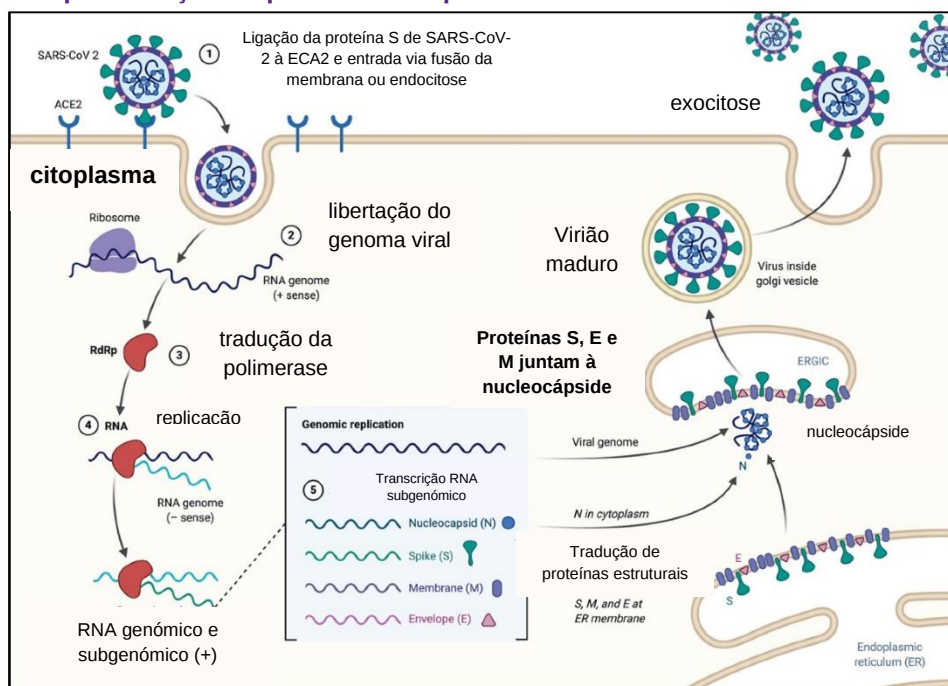
Fonte: Naqvi, A., et.al. (2020). *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease, 1866(10), 165878. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>

Anexo III: Representação esquemática simplificada da estrutura de SARS-CoV-2



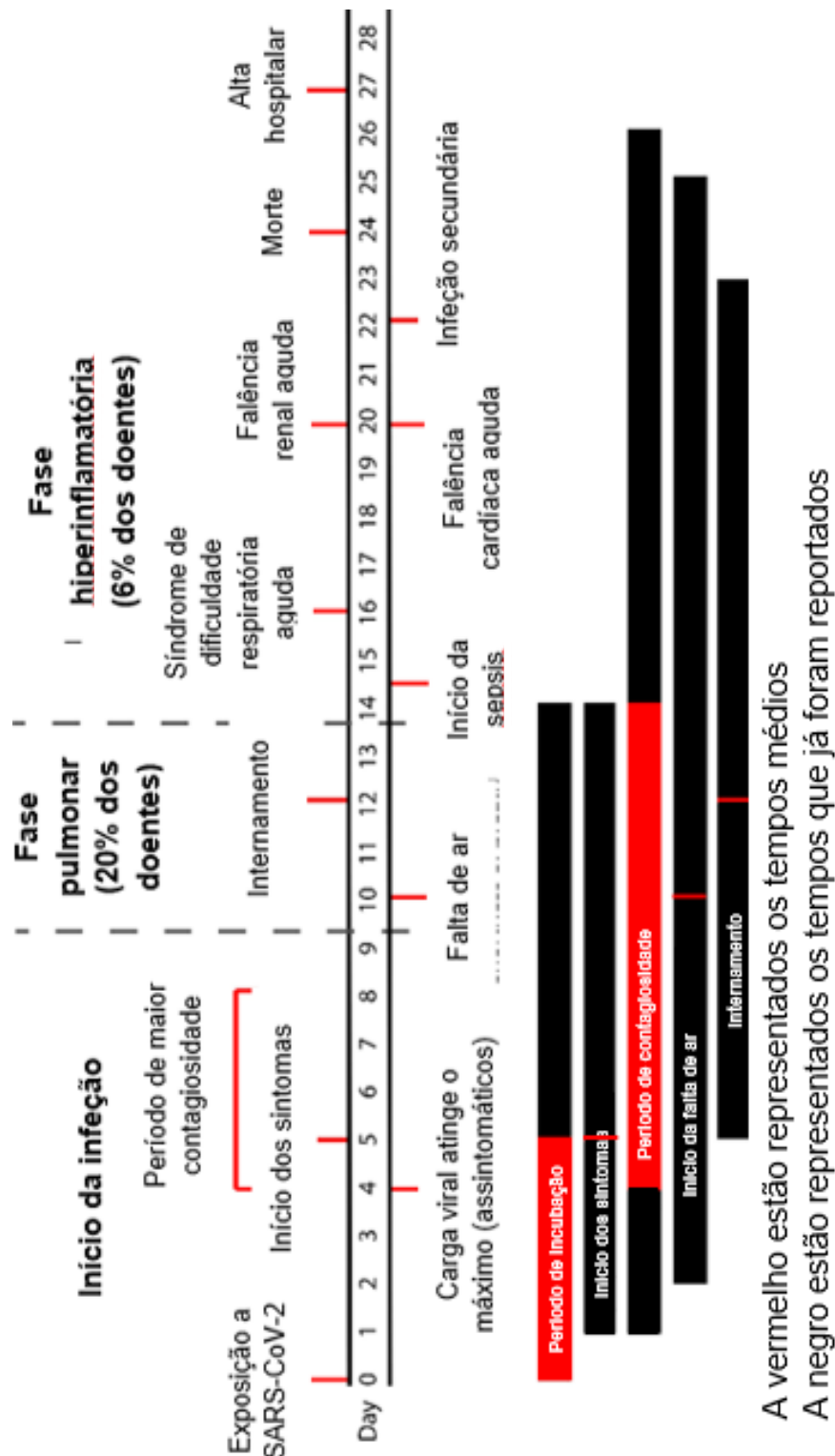
Fonte: Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>

Anexo IV: Representação esquemática simplificada do ciclo de vida de SARS-CoV-2



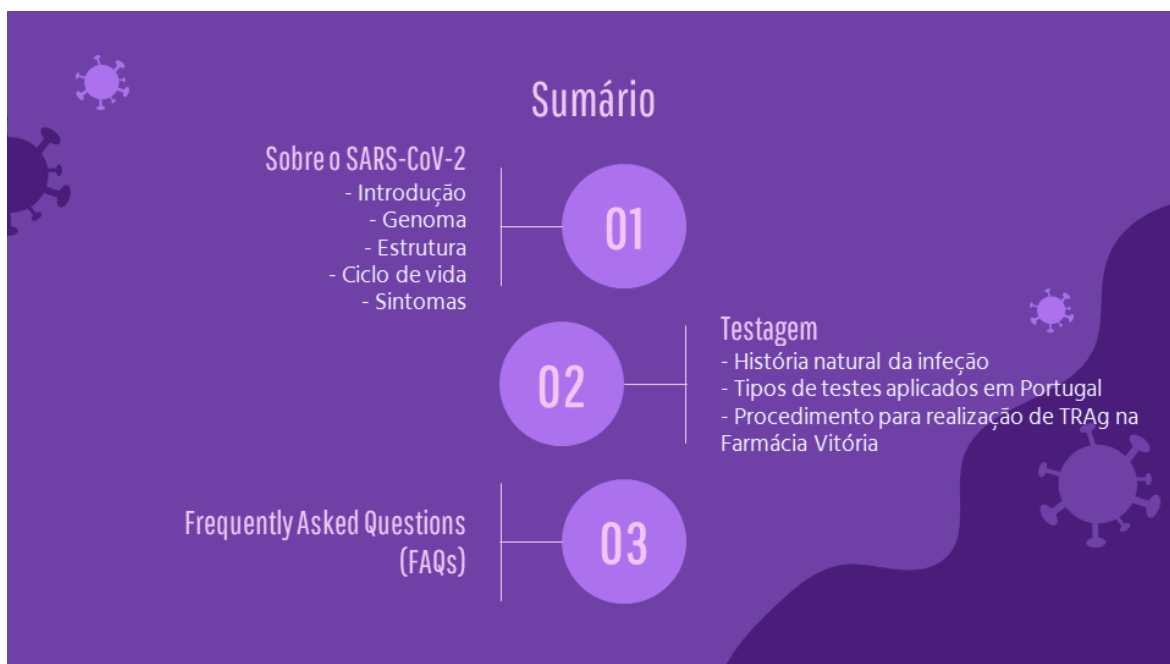
Fonte: adaptado de Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>

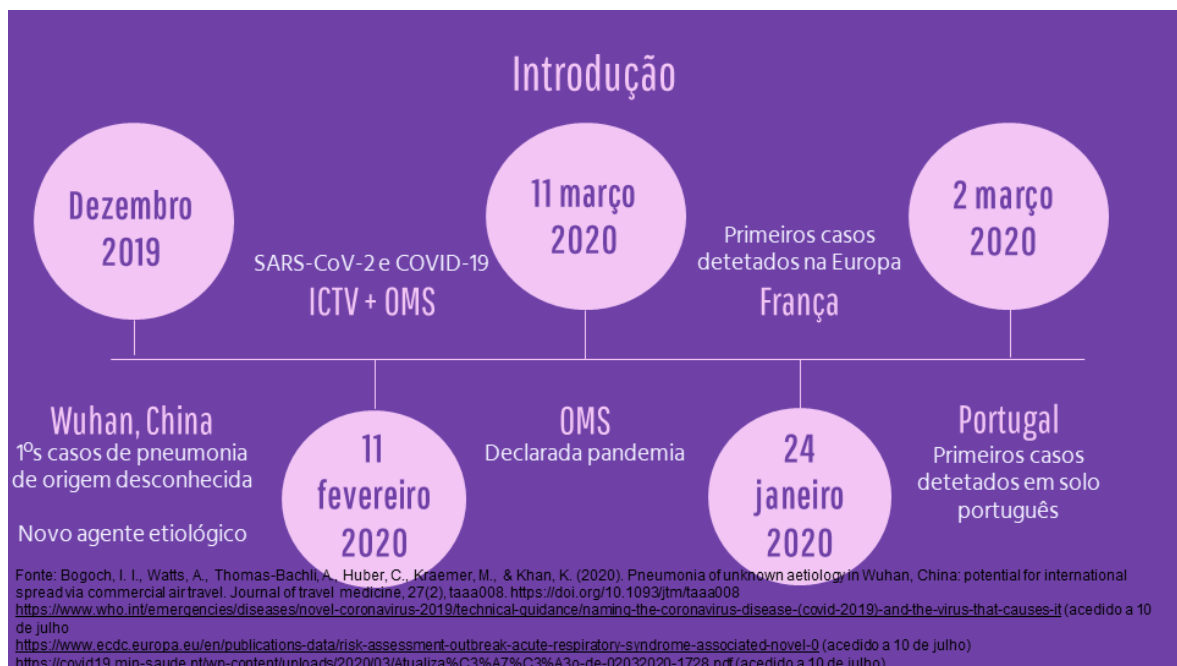
Anexo V: História natural da infecção por SARS-CoV-2

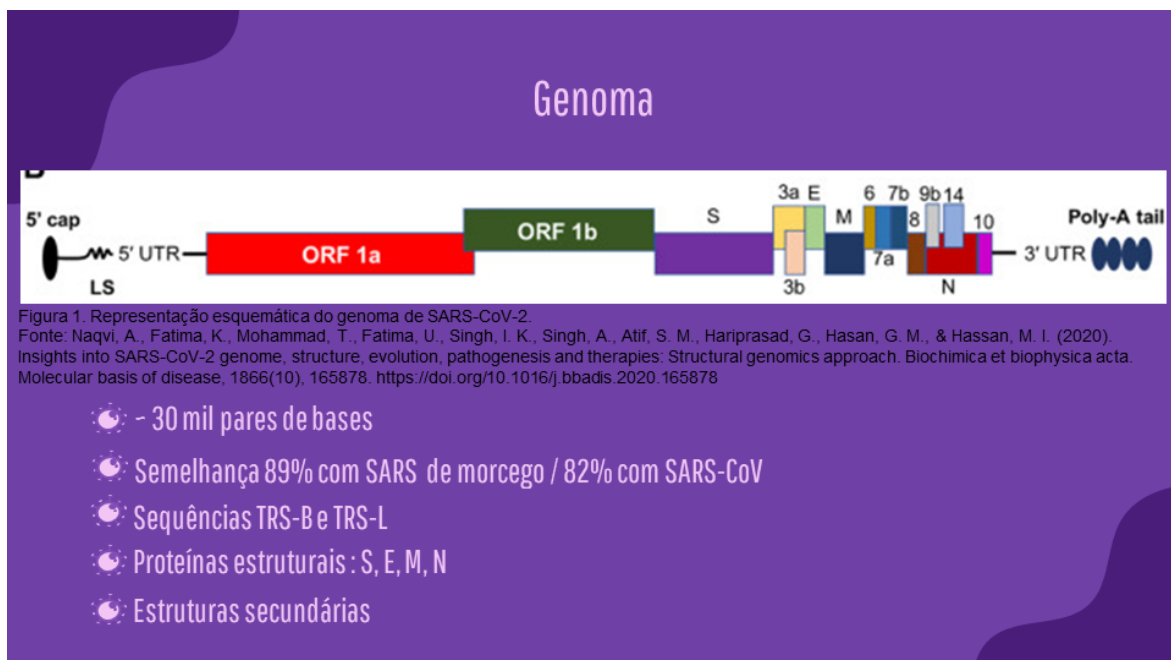
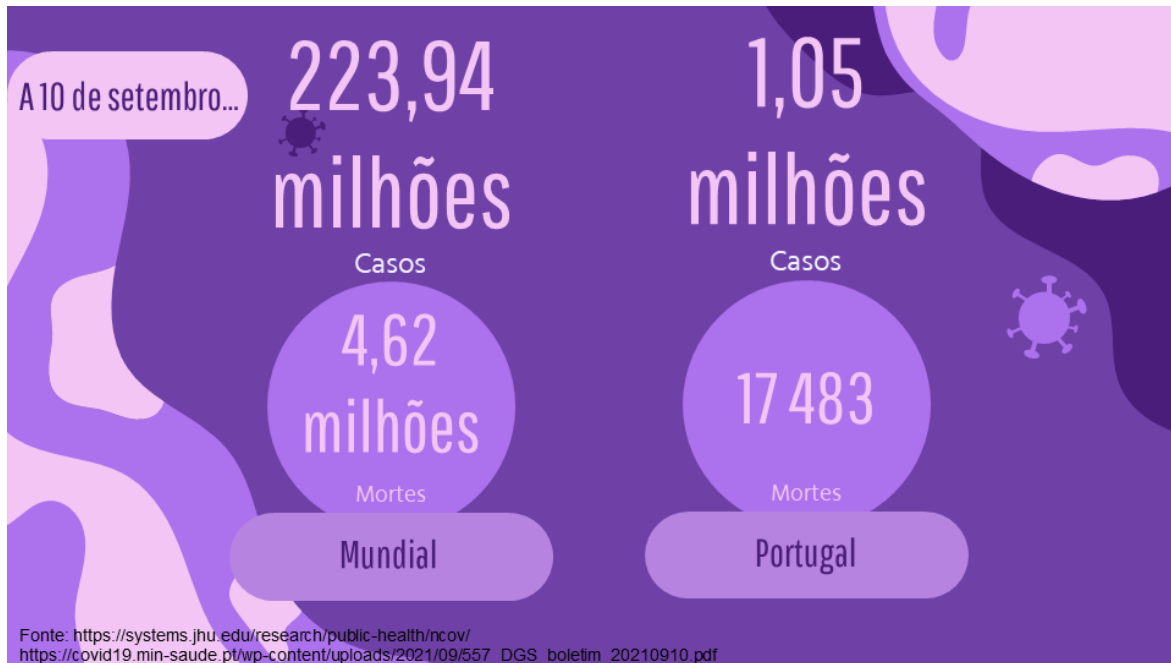


Fonte: adaptado de Diab, A. M., Carleton, B. C., & Goralski, K. B. (2021). COVID-19 pathophysiology and pharmacology: what do we know and how did Canadians respond? A review of Health Canada authorized clinical vaccine and drug trials. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 99(6), 577–588. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0038>

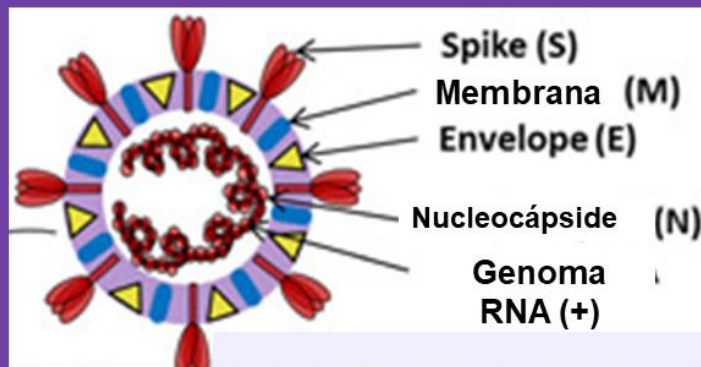
Anexo VI: Apresentação: “Comparticipação de TRAg SARS-CoV-2 e FAQs – Formação interna”





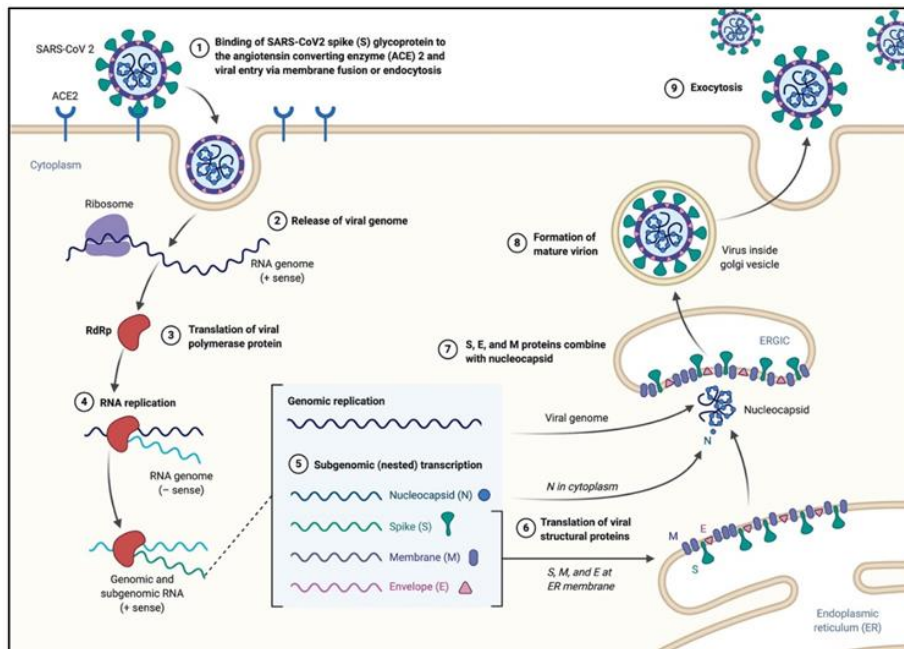


Estrutura



- 91 nm diâmetro
- Nucleocápside helicoidal

Figura 2. Representação esquemática da estrutura de SARS-CoV-2. Fonte: Kadam, S. B., Sukhrmani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A., & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of basic microbiology*, 61(3), 180–202. <https://doi.org/10.1002/jobm.202000537>



Ciclo de vida

Figura 3. Representação esquemática do ciclo de vida de SARS-CoV-2.

Fonte: Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S. M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2020.165878>

Sintomas

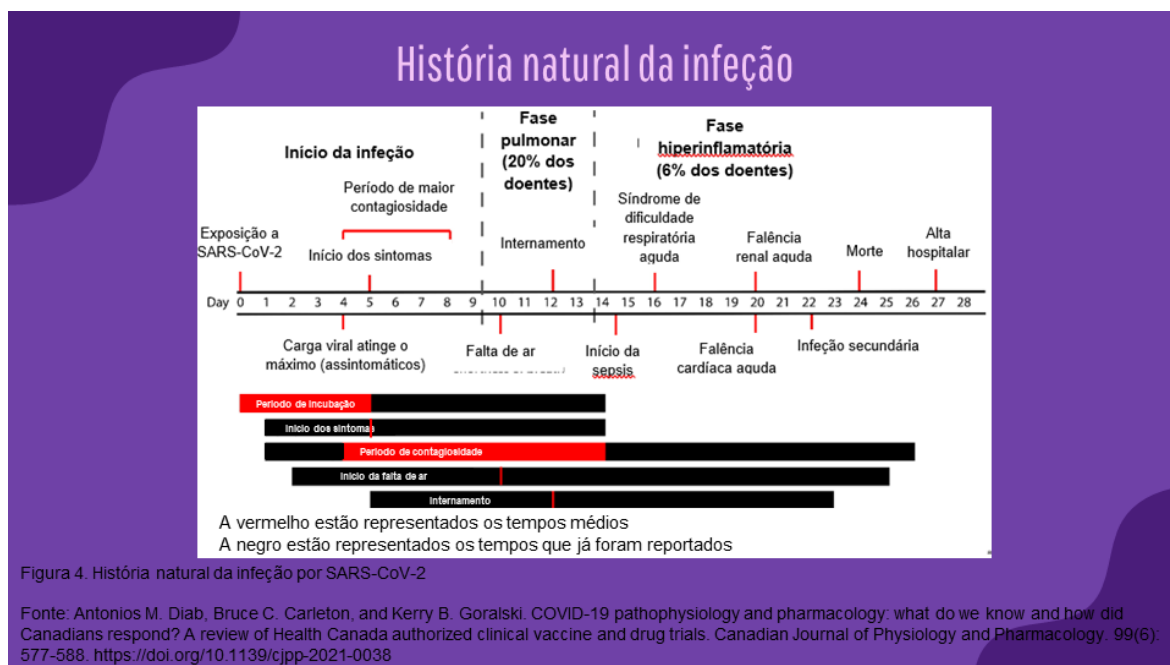
- 🌙 Garganta seca, irritada ou dorida
- 🌙 Tosse
- 🌙 Rinorreia
- 🌙 Tonturas, agitação, perda de atenção, desorientação
- 🌙 Ageusia, disgeusia e/ou anosmia
- 🌙 Fadiga, dor muscular
- 🌙 Outros ...

Fonte: Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. 2020. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl. J. Med. 382: 1708–1720.

02

Testagem

- História natural da infeção
- Tipos de testes aplicados em Portugal
- Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória



Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

01

Marcar o teste no horário disponível para o efeito. Máx. 4 pessoas por horário. Confirmar requisitos para comparticipação e pedir para trazer cartão de cidadão.

02

Quando o utente chega à FV verificar se já tem ficha. Se não, criar **COM O LEITOR DE CARTÕES DE CIDADÃO** e pedir MORADA e CONTACTO TELEFÓNICO.

03

Pedir ao utente que leia e assine o CONSENTIMENTO INFORMADO e confirmar os critérios para comparticipação, preencher e assinar a DECLARAÇÃO DE HONRA.

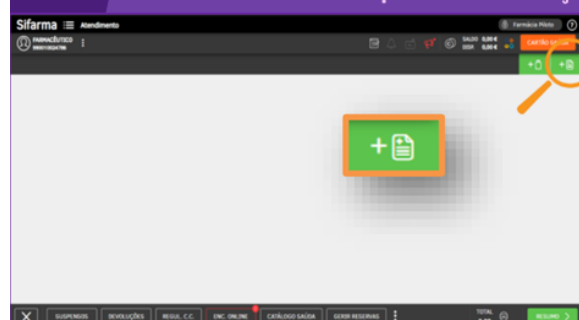
CRITÉRIOS:

- 1) Não ter a vacinação contra a COVID-19 completa ou ter completado há menos de 14 dias.
- 2) Não possuir certificado de recuperação com mais de 11 dias e menos de 180 dias.
- 3) Ter idade igual ou superior a 12 anos.
- 4) Não ter realizado 4 testes ou mais no mês em questão.

04

Pedir ao utente para aguardar a entrada para o gabinete de atendimento. Se for um caso suspeito ou contacto de risco, ENTRADA IMEDIATA

Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

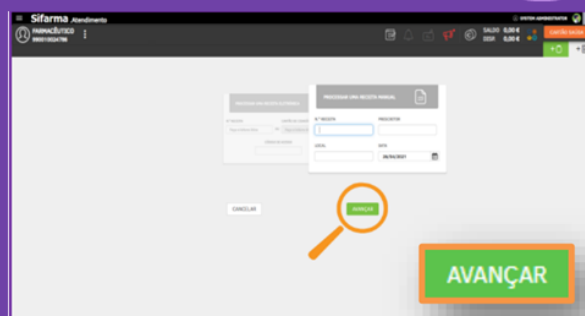


05

Abrir COMPONENTE COM COMPARTICIPAÇÃO

Avançar sem preencher em RECEITA MANUAL

06



Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

CÓDIGO/CNPEM	DESIGNAÇÃO
7104331	Serviço TRAg COVID-19 SNS
50123262	

07

Escolher o SERVIÇO TRAg COVID-19 SNS 7104331

Clicar no ícone para aceder à página de CONFIRMAÇÃO DE DADOS e REGISTO DE TESTE RÁPIDO COVID-19

08

Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

09

Clicar no local assinalado para validar elegibilidade para participação

Preencher os dados requeridos para confirmação e validar

10

DADOS DO BENEFICIÁRIO

Número SNS: 195620075

Data de Nascimento: 17-10-1933

Sexo: Feminino

VALIDAR

O utente é elegível à participação.

Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

Dados do Utente:

Nome: FARMACÊUTICO

Tipo de identificação: Cartão Cidadão

Nº de identificação: 000000021

Nacionalidade: Portugal

Endereço: Portugal

Endereço postal: 2710-693 SINTRA

11

Preencher os dados do utente que não são preenchidos automaticamente. Campos a vermelho são de preenchimento obrigatório

Preencher os dados do teste. Confirmar na folha afixada entre os postos de atendimento. Quando muda o lote, validade ou a marca do teste, alterar na folha

12

Dados do Teste:

Teste rápido para pesquisa de antígeno de SARS-CoV-2

Lot: 7079186

Validade: 04/05/2021 13:01

Operador que realizou o teste: System Administrator (admin)

Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

Dados do Teste:

Teste rápido para pesquisa de antígeno de SARS-CoV-2

Lot: 7079186

Validade: 04/05/2021 13:01

Operador que realizou o teste: System Administrator (admin)

13

Nos campos do OPERADOR que realizou e comunicou o teste, alterar SEMPRE PARA DR.RUI

No fim dos 15/30 minutos e de comunicação do resultado pelo responsável. Preencher o resultado do teste, confirmando SEMPRE, se possível pedir confirmação a colega

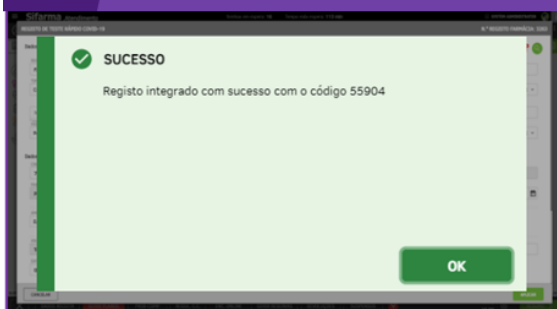
14

Resultado do Teste:

Positivo ☐ Negativo ☒ Indeterminado ☐

APLICAR

Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

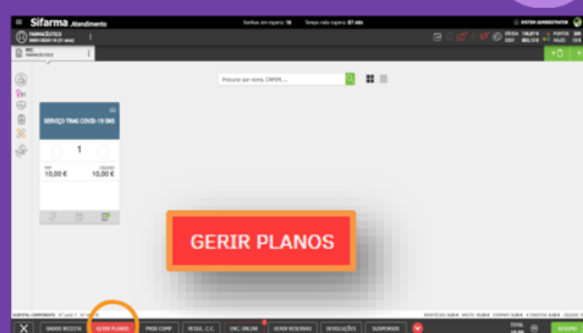


15

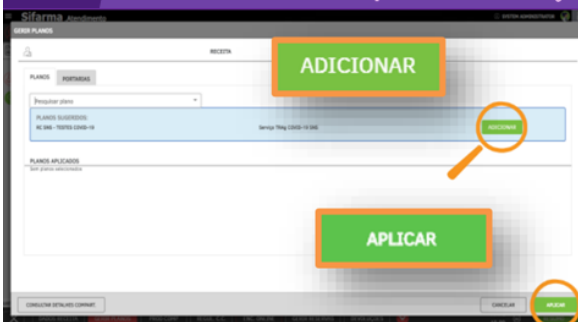
Registrar o número de comunicação ao SINAVE na DECLARAÇÃO DE HONRA

Carregar em GERIR PLANOS

16



Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

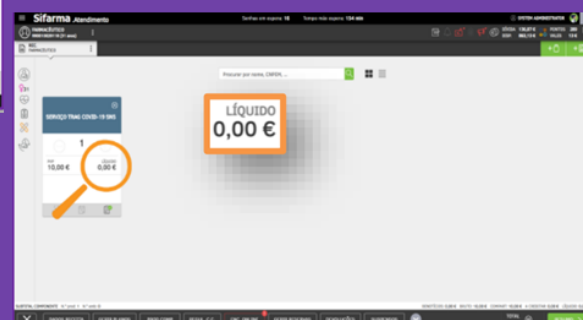


17

Adicionar o plano sugerido
Introduzir o número de utente
Aplicar o plano

Terminar o atendimento com custo 0,00€

18



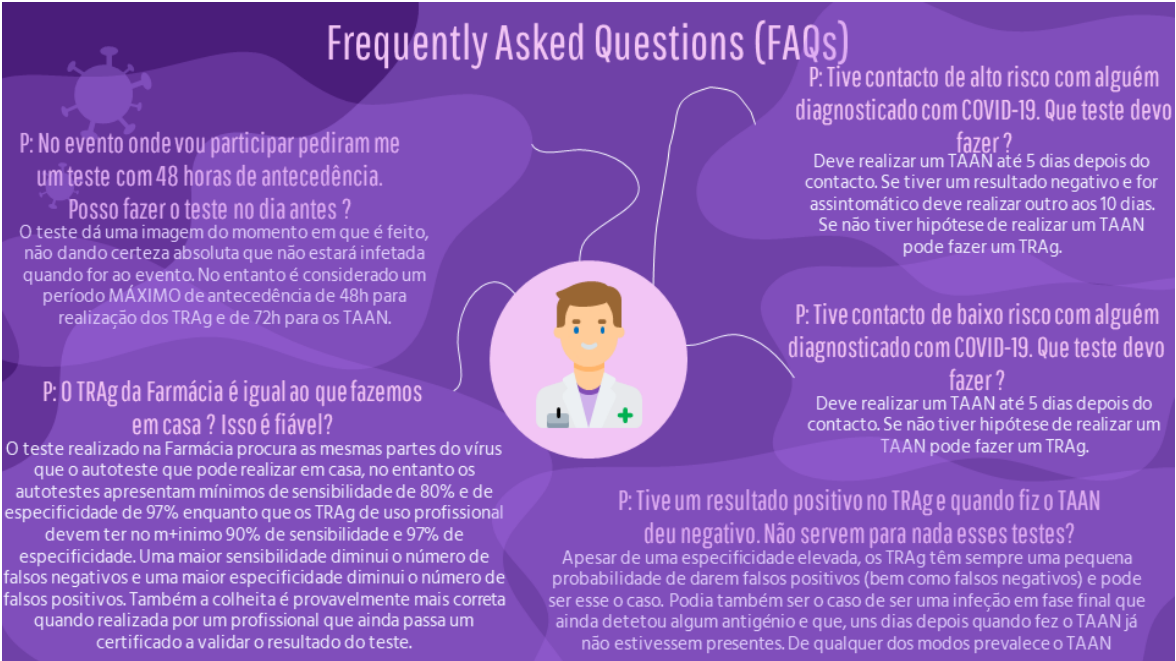
Procedimento para realização de TRAg na Farmácia Vitória

- 19 Perguntar ao utente se necessita do certificado em inglês ou apenas em Português. Se for em Português imprimir diretamente do final do atendimento
- 20 Confirmar resultado e nome, fechar envelope e entregar ao utente
- 21 Arquivar CONSENTIMENTO INFORMADO e guardar DECLARAÇÃO DE HONRA para envio no fim do mês em lote único e sequencial
- 22 Envio de informação do número total de TRAg realizados e do número de resultados positivos para o INSA até às 12 horas do dia seguinte

Fonte das imagens: One Point Lesson: Comparticipação com comunicação SINAVE. 2021. Associação Nacional das Farmácias.

03 Frequently Asked Questions (FAQs)

Frequently Asked Questions (FAQs)



P: No evento onde vou participar pediram me um teste com 48 horas de antecedência. Posso fazer o teste no dia antes?
O teste dá uma imagem do momento em que é feito, não dando certeza absoluta que não estará infetada quando for ao evento. No entanto é considerado um período MÁXIMO de antecedência de 48h para realização dos TRAg e de 72h para os TAAN.

P: O TRAg da Farmácia é igual ao que fazemos em casa? Isso é fiável?
O teste realizado na Farmácia procura as mesmas partes do vírus que o autoteste que pode realizar em casa, no entanto os autotestes apresentam mínimos de sensibilidade de 80% e de especificidade de 97% enquanto que os TRAg de uso profissional devem ter no mínimo 90% de sensibilidade e 97% de especificidade. Uma maior sensibilidade diminui o número de falsos negativos e uma maior especificidade diminui o número de falsos positivos. Também a colheita é provavelmente mais correta quando realizada por um profissional que ainda passa um certificado a validar o resultado do teste.

P: Tive contacto de alto risco com alguém diagnosticado com COVID-19. Que teste devo fazer?
Deve realizar um TAAN até 5 dias depois do contacto. Se tiver um resultado negativo e for assintomático deve realizar outro aos 10 dias. Se não tiver hipótese de realizar um TAAN pode fazer um TRAg.

P: Tive contacto de baixo risco com alguém diagnosticado com COVID-19. Que teste devo fazer?
Deve realizar um TAAN até 5 dias depois do contacto. Se não tiver hipótese de realizar um TAAN pode fazer um TRAg.

P: Tive um resultado positivo no TRAg e quando fiz o TAAN deu negativo. Não servem para nada esses testes?
Apesar de uma especificidade elevada, os TRAg têm sempre uma pequena probabilidade de darem falsos positivos (bem como falsos negativos) e pode ser esse o caso. Podia também ser o caso de ser uma infeção em fase final que ainda detetou algum antígeno e que, uns dias depois quando fez o TAAN já não estivessem presentes. De qualquer dos modos prevalece o TAAN

Obrigado pela Atenção!

Esta apresentação estará disponível e servirá como documento de consulta do procedimento de realização de TRAg na Farmácia Vitória





ENXAQUECA CRÓNICA

MÊS 1							MÊS 2						
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28
29	30	31					29	30	31				

Mês 3						
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

X DIA COM DOR DE CABEÇA **3** DIA COM ENXAQUECA

ELABORADO POR:

JOÃO MIGUEL SIMÕES MARRAZES
UC ESTÁGIO CURRICULAR

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO

PORTO

FARMÁCIA VITÓRIA

FONTES: ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE DOENTES COM ENXAQUECA E CEFALÉIAS. (2020). FACTOS E NÚMEROS. [HTTPS://MIGRAPORTUGAL.PT/SOBRE-CEFALÉIAS/ENXAQUECA/#_FACTOS_E_NUMEROS](https://migraportugal.pt/sobre-cefaleias/enxaqueca/#_factos_e_numeros). HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). (2013). THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS. 3RD EDITION (BETA VERSION). CEPHALALGIA, 33(19), 629-808.

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Centro Hospitalar do Baixo Vouga

João Miguel Simões Marrazes

M

2020-2021

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



1 de março a 30 de abril de 2021

João Miguel Simões Marrazes

Orientadora: Dra. Ana Maria Araújo Guedes da Rocha

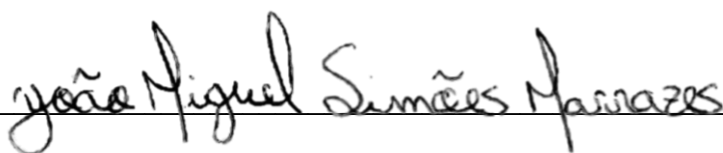
outubro de 2021

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de 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 da 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 autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de outubro de 2021



Agradecimentos

Que estes agradecimentos sejam considerados uma mera formalidade, uma vez que de certeza que os devo a muito mais pessoas do que as que refiro neste papel, em boa moda de alguém esquecido como eu. Por isso, agradeço:

A toda a gente de quem me esqueci e vou esquecer ainda, não só neste documento, mas num momento ou outro da vida e do meu percurso académico e que, no entanto, nunca se esqueceram de mim.

À Cidade do Porto, a minha morada durante estes 6 anos (não foi um ano a mais, foi só mais um ano) e em especial à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a minha Casa. Especificamente, aos Professores que me fizeram dar o meu máximo, transmitindo a noção de que vale a pena trabalhar para alcançar algo que vale muito. Aos funcionários, por fazerem, através do vosso trabalho e personalidade, com que cada um de nós se sinta especial e verdadeiramente “em casa” dentro da FFUP.

À Comissão de Estágios da FFUP e em especial ao meu tutor, o Professor Doutor Carlos Afonso, pela orientação excecional que ofereceu durante este processo e que, admito, tenho pena de não ter aproveitado ainda mais!

À Dra. Margarida Seabra por me ter acolhido no serviço que coordenava e me ter feito sentir sempre bem-vindo apesar de todos os contratempos, inserindo-me como membro da equipa em todas as situações em que o era possível. À Dra. Ana Rocha, por aceitar o desafio difícil de ser minha orientadora neste Estágio, pela amizade demonstrada e pelos ensinamentos transmitidos, quer durante o período do Estágio Curricular no serviço, quer através dos apontamentos e conselhos relacionados com a redação deste documento. Por, juntamente com a Dra. Patrícia Barbosa, me terem mostrado um exemplo de trabalho em equipa que não irei esquecer tão cedo e que me faz querer vir a ser um bocadinho como elas. Ainda pela música que estas duas futuras colegas me deram durante os meus dias de Estágio. À Dra. Cristina Pires, à Dra. Manuela Vieira e ao Dr. José Miguel Pedro, por terem sido os primeiros a receber-me na sua área funcional e, mesmo assim, não terem medo de me incentivar a colocar as mãos “na massa”, dando me responsabilidades nas tarefas e no atendimento supervisionado e por me darem a conhecer uma vertente única da Farmácia Hospitalar. À Dra. Anabela Madalena, à Dra. Michele Martins, ao Dr. Jorge Teixeira e à Dra. Vanessa Gomes, por me incluírem no funcionamento da Unidade de Preparação de Citotóxicos, dentro do possível legalmente e por me fazerem perceber a importância e seriedade do seu trabalho. A todos os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais que trabalham nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E., por me fazerem sentir parte da equipa e por me mostrarem que o trabalho do Farmacêutico pode ir muito mais longe quando fundamentado no trabalho realizado por todos os outros profissionais.

Aos Bravos e Duros, por serem o melhor ano que poderia escolher para acompanhar nesta aventura e pela rede que continuaram a estender para mim e onde sabia que podia sempre cair, mesmo quando as circunstâncias me afastaram de vocês. À Casa de Farmácia por experiências de vida que nunca pensei ter e que sei que não voltam. Ao Sendim, pelas confidências, aleatoriedades

e pelo mais importante: estar sempre lá. À Maria, pelas paredes que deitámos abaixo, pela calma e pela paz. À Carlos, pelo barulho, pela confusão e por saber sempre chamar-me no momento certo. À Sara, pelos risos e pelas sintonias. À Xandra, pelos conselhos, pelas chamadas de atenção de irmã mais velha.

Ao ano de 2016/2021, por me acolherem de braços abertos quando comecei a aparecer, como se tivesse estado ao vosso lado desde o início e me terem ajudado a que tenha sido só mais um ano (por terem feito com que não fosse um ano a mais, mas sim o ano que foi tudo o que devia ter sido). À Chula, por ser sempre casa em qualquer ponta do país. À Mizé, por tudo o que foi desde o início. À Marta, pelas boas descobertas da vida. Ao Pedro, pelo companheirismo em todos os momentos e pela força de vontade. À Mafalda, por ser uma certeza, pelo sim a tudo.

Ao João, pela asa debaixo da qual sempre encontrei abrigo e pela confiança que me fez ter em mim quando nem eu achava possível.

Àqueles a quem tenho o gosto de chamar amigos, da Tuna de Farmácia do Porto, pela compreensão das falhas, pelos grandes momentos que me fizeram viver, pelos lugares onde fui convosco. Por ser uma das minhas alegrias maiores durante os 6 anos, por ser uma das minhas forças, pela música! Por serem para sempre uma ligação minha à Cidade do Porto.

Às Sirigaitas, por me deixarem ser um sirifã dedicado e pelos momentos bons de convívio.

À PJMG e aos que me acompanharam em alguns dos sábados à tarde durante estes 6 anos na minha Cidade. À Inês, à Rita, ao João e às Irmãs. Por perceberem quando aparecia menos e por nunca colocarem entraves. Por serem um escape e o meu momento de calma e tranquilidade da semana, por me fazerem esquecer dos problemas que ficavam no Porto. Por nunca me deixarem esquecer Dele.

À minha família, por me ter deixado “fugir” para uma cidade a 200km de distância há 6 anos, por acreditar sempre em mim, mesmo quando até para mim parecia complicado acreditar neste fim. Pelo apoio e pela compreensão que nunca duvidei que fossem ter e que sempre vivenciei desde pequeno. Por confiarem em mim. Em especial à Joana, aos meus pais e às minhas avós.

Ao fim de uma década e ao início de uma era

Resumo

Os cinco anos do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto oferecem uma formação transversal nas várias áreas da biologia, química e ciência do medicamento, no entanto nunca podem ser vistos como um fim em si mesmos, mas sempre como uma bagagem que levamos para irmos preparados no início de uma caminhada que deve ser de aprendizagem constante: a profissão Farmacêutica. O primeiro contacto que temos com aquela que pode ser a nossa realidade no resto da vida, ou algo muito semelhante, é o Estágio Curricular que temos oportunidade de frequentar durante o último ano do curso.

Foi com enorme gosto que tive oportunidade de realizar dois meses do meu Estágio Curricular e, consequentemente, ter a primeira experiência de trabalho com pessoas que vou poder chamar colegas Farmacêuticos, nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga em Aveiro, desde o dia 1 de março até ao dia 30 de abril de 2021. Durante estes dois meses tive oportunidade de acompanhar cada um dos Farmacêuticos Hospitalares do serviço e perceber o funcionamento deste na organização a nível de pessoal, circuito do medicamento, farmacotecnia e na posição privilegiada que um Farmacêutico Hospitalar ocupa num centro de troca de conhecimento, sempre a favor do doente, dado o nível em que se encontra na rede hospitalar do Serviço Nacional da Saúde.

O que apresento neste Relatório é um resumo do que pude ver neste serviço, o que achei mais relevante de registo e no fim de cada capítulo um breve testemunho das situações em que tive oportunidade de ter uma abordagem mais prática. Na segunda parte do relatório, deixo um pequeno resumo de uma pesquisa que me foi atribuída, sobre um assunto que seria discutido numa das reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e que aproveitei para adicionar uma parte mais científica.

Índice

Declaração de Integridade	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Índice	vi
Índice de Anexos	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Índice de Figuras	x
Parte I: O Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E., os Serviços Farmacêuticos e as funções do Farmacêutico Hospitalar	1
Introdução.....	1
1. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.....	1
2. Serviços Farmacêuticos Hospitalares	1
2.1. Serviços Farmacêuticos no Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.	2
2.1.1. Recursos Humanos e Horários de Funcionamento	2
2.1.2. Instalações.....	2
2.1.3. Sistema Informático	3
3. Gestão e Logística Hospitalar de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	3
3.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	4
3.1.1. Estupefacientes e Psicotrópicos.....	5
3.1.2. Medicamentos de Autorização de Utilização Excecional	5
3.1.3. Medicamentos que não pertencem ao Formulário Nacional do Medicamento	6
3.2. Receção de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	6
3.2.1. Situações especiais de receção	6
3.3. Armazenamento	7
3.3.1. Situações especiais de armazenamento.....	8
3.3.2. Controlo de Prazos de Validade	8
3.4. Distribuição de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	8
3.4.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	9
3.4.2. Distribuição clássica ou tradicional.....	10
3.4.3. Distribuição em sistema de dispensa automática Pyxis®	10
3.4.4. Distribuição em regime de Ambulatório	10
3.4.5. Distribuição de citotóxicos	11
3.4.6. Distribuição de gases medicinais	12
3.4.7. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva	12
4. Farmacotecnia.....	13
4.1. Preparação de citotóxicos	13
4.2. Preparações não estéreis.....	14

4.3.	Reembalagem de comprimidos.....	15
5.	Farmácia Clínica e Informação sobre Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos	15
5.1.	Informação a outros Profissionais de Saúde	15
5.2.	Comissões Técnicas	16
5.2.1.	O Farmacêutico na Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	16
5.3.	Farmacocinética	17
5.4.	Ensaio Clínicos	18
Parte II: Caso Prático - Pesquisa de informação relativa a um pedido de Pedido de Utilização <i>off label</i> de medicamento à Comissão de Farmácia e Terapêutica		18
Considerações finais		20
Referências Bibliográficas		22
Anexos.....		25

Índice de Anexos

Anexo I – Distribuição do período do Estágio	25
Anexo II – Os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga	26
Anexo III – Mapas terapêuticos por serviço e por doente para Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	29
Anexo IV - Anexo X - modelo nº 1509 do INCM (Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos)	30
Anexo V - Modelo nº 1804 da INCM (Hemoderivados).....	31
Anexo VI – A Unidade de Preparação de Citotóxicos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga	32
Anexo VII – Fracionamento e reembalagem de comprimidos	34
Anexo VIII – Exemplo de um impresso da Comissão de Farmácia e Terapêutica.....	35

Lista de Abreviaturas

AMS – Atrofia Multi-Sistémica
AO – Assistentes Operacionais
AT – Assistentes Técnicos
AUE – Autorização de Utilização Excecional
CA – Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.
CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHBV – Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Entidade Pública Empresarial
CNFT – Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
COVID-19 – *Coronavirus Disease* - 2019
DCI – Denominação Comum Internacional
DGS – Direção Geral da Saúde
DRA – Distribuição em Regime de Ambulatório
DSF – Direção dos Serviços Farmacêuticos
FGP – Formulário Galénico Português
FH – Farmacêutico Hospitalar
FNM – Formulário Nacional de Medicamentos
GHAF – Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia
HDA – Hospital Distrital de Águeda
HIP – Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. - Aveiro
HVS – Hospital Visconde Salreu - Estarreja
INCM – Imprensa Nacional Casa da Moeda
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento
MPFDM – Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos
SARS-CoV-2 – *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*
SF – Serviços Farmacêuticos
SNS – Serviço Nacional de Saúde
SPMS – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos
MEP – Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Índice de Figuras

Figura 1 - Exemplos e regras das etiquetas utilizadas no CHBV para identificação de MPFDM

Figura 2 – Apoio à seleção de impressos da CFT

Parte I: O Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E., os Serviços Farmacêuticos e as funções do Farmacêutico Hospitalar

Introdução

O Farmacêutico Hospitalar (FH) é o profissional do medicamento que dá suporte aos restantes Profissionais de Saúde do Hospital, responsável pela gestão de todos os Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (MPFDM). Para isso, os Serviços Farmacêuticos (SF) de um Hospital devem consistir num ambiente de trabalho de equipa, respeito, empenho, excelência, qualidade, dedicação. Estes SF devem prestar cuidados de qualidade, assegurando o cumprimento dos requisitos legais, valorizando o doente e promovendo a constante renovação de competências dos seus profissionais.

Desde o dia 1 de março até ao dia 30 de abril (Anexo I) pude observar como funcionam os SF do CHBV, onde são cumpridos todos estes requisitos, como reporto neste relatório.

1. Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.

O Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. (CHBV) foi criado a 01 de abril de 2011, pelo Decreto-Lei nº 30/2011 de 2 de março, agregando três unidades hospitalares: o Hospital Infante D. Pedro E.P.E. (HIP) de Aveiro, o Hospital Visconde Salreu (HVS) de Estarreja e o Hospital Distrital de Águeda (HDA). Passou assim a contar com cerca de 500 camas e a servir a população dos concelhos de Águeda, Albergaria-a-Velha, Aveiro, Estarreja, Ílhavo, Murtosa, Oliveira do Bairro, Sever do Vouga e Vagos, num total de cerca de 400 000 habitantes. Entre as 3 unidades, o CHBV oferece serviços de Hospitalização Domiciliária, Urgência, Hospital de Dia, Bloco Operatório, Consultas Externas e Internamento das especialidades de cardiologia, cirurgia geral, dermatologia, infeciologia, endocrinologia, nutrição, estomatologia, gastroenterologia, ginecologia, medicina interna, nefrologia, neonatologia, neurologia, obstetrícia, oftalmologia, oncologia, ortopedia, otorrinolaringologia, pediatria, pneumologia, reumatologia, urologia, cuidados intermédios (cardiologia, cirurgia e neonatologia), cuidados intensivos (coronários e polivalentes), psiquiatria e abuso de substâncias e cuidados paliativos³.

O CHBV tem a sua sede social no HIP, localizado na Avenida de Artur Ravara, 3814-501, em Aveiro². O organigrama do CHBV é encabeçado pelo Conselho de Administração (CA), do qual fazem parte a Presidente, o Diretor Clínico, a Enfermeira Diretora e ainda dois vogais efetivos³.

2. Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SF a nível hospitalar são órgãos de natureza assistencial, técnico-científica e administrativa, responsáveis pela prestação de serviços na seleção, aquisição, gestão, validação, dispensa e vigilância de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (MPFDM), em colaboração, quer com os doentes, quer com os vários Profissionais de Saúde do Centro Hospitalar e da Sociedade⁶.

A tónica da sua atividade deve ser colocada na otimização da utilização dos MPFDM, assegurando que é observado em todas as ações o pressuposto dos 7 certos: o medicamento certo, na dose certa, através da via de administração certa, durante o tempo de administração certo, para o doente certo, com a informação e a documentação certas^{4,6}. Baseiam-se, para isso, nas

indicações do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) e da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), gozando de autonomia técnica e científica⁵.

2.1. Serviços Farmacêuticos no Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.

Desde a criação do CHBV, os SF do Centro Hospitalar estão centralizados no HIP, sendo os MPFDM distribuídos posteriormente para o HVS e para o HDA pelos motoristas do CHBV. Ao longo do dia existe uma escala de horários para transportes que partem dos SF para satisfazer pedidos de reposição de stocks por Distribuição Tradicional (DT), validações de prescrições através da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), pedidos pontuais e necessidades conhecidas através do acesso a listas de doentes programados para alguns procedimentos, nomeadamente em Hospitais de Dia e Cirurgia de Ambulatório.

Os SF do CHBV exercem a sua atividade com elevados níveis de competência, excelência e rigor, garantindo a qualidade, segurança e eficácia dos MPFDM durante todo o circuito, começando na aquisição ainda antes destes entrarem no CHBV e terminando após a sua administração/utilização. São ainda funções deste serviço a Farmacotecnia, desde a aquisição das matérias-primas até ao controlo de qualidade do produto acabado; a colaboração com outros Profissionais de Saúde com fornecimento de informação sobre MPFDM diretamente e através das Comissões Técnicas, colaborando nas decisões terapêuticas; a participação em Ensaio Clínicos e Farmacovigilância. Para facilitar o cumprimento de todas as obrigações, os Farmacêuticos estão divididos em diferentes áreas funcionais dentro das quais partilham algumas responsabilidades para além das que dão o nome a cada área: Gestão e Aprovisionamento, Oncologia e Ambulatório.

Atuam sob a orientação do CA, no ramo do Apoio à Prestação de Cuidados do CHBV³.

2.1.1. Recursos Humanos e Horários de Funcionamento

Os SF do CHBV são constituídos a nível de Recursos Humanos por onze Farmacêuticos, dez Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), cinco Assistentes Operacionais (AO) e três Assistentes Técnicos (AT), estando a coordenação a cargo do Diretor dos Serviços Farmacêuticos (DSF), um Farmacêutico Especialista em Farmácia Hospitalar, nomeado pelo CA para o efeito⁶.

Encontram-se em funcionamento contínuo das 8:30h às 19:00h de 2ª a 6ª feira e das 9:00h às 13:00h ao sábado, sendo que funcionam com um Farmacêutico em regime de prevenção das 13:00h às 19:00h de sábado e das 9:00h às 19:00h de domingo para salvaguardar a necessidade da sua presença, numa emergência⁶.

2.1.2. Instalações

A entrada dos colaboradores dos SF é feita pelo Armazém onde existe uma zona de receção de encomendas perto da porta, armazenamento em paletes e os frigoríficos (Anexo II). No espaço contíguo encontram-se o armário rotativo e as gavetas (Anexo II). Para além destas zonas de armazenamento, existe ainda algum stock na sala de preparação da DIDDU no Kardex® e de alguma medicação que é menos dispensada, individualmente etiquetada (Anexo II). Os restantes espaços incluem o gabinete de DRA, a sala de etiquetagem, o laboratório, a sala dos Ensaio Clínicos, o cofre de estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas, o gabinete dos Farmacêuticos e o gabinete da DSF.

A localização dos SF do CHBV está conforme com as recomendações do Manual da Farmácia Hospitalar, com todos os armazéns, gabinetes e serviços num piso único, de fácil acesso externo e interno, próximos dos sistemas de circulação vertical, com um gabinete isolado para atendimento de doentes de ambulatório⁵.

Ao longo do período de estágio foi-se alterando a minha percepção do espaço dos SF do CHBV. O que no início me parecia adequado por desconhecimento do funcionamento de um hospital deste nível, rapidamente o deixou de parecer e mostrou-se uma das poucas limitações que encontrei. Existe uma quantidade limitada de secretárias de trabalho, com um Farmacêutico a trabalhar na sala de preparação da DIDDU, e com um gabinete de atendimento de Distribuição em Regime de Ambulatório (DRA) de dimensões desadequadas para armazenamento da medicação, havendo necessidade de haver um stock de excedentes fora do gabinete e que se torna desconfortável para um Farmacêutico que tenha que dispensar medicação neste local durante muitas horas.

2.1.3. Sistema Informático

A nível informático, o software utilizado nos SF é denominado Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia (GHAF) e é a base de trabalho dos Farmacêuticos deste serviço. É neste software que são validadas as prescrições clínicas efetuadas no internamento pelo Farmacêutico ou área funcional encarregue, sendo também comum que outros profissionais registem alguns dados como os parâmetros biométricos do doente. Os registos de administrações dos medicamentos são registados noutras aplicações utilizadas paralelamente no CHBV, nem todas acessíveis aos Farmacêuticos, abrindo-se assim a possibilidade de uma validação inadvertidamente incorreta.

Desde o início do meu estágio tive contacto com o GHAF e fui me tornando autónomo com este software. Acedi principalmente às prescrições dos doentes na Unidade de Farmácia de Ambulatório e na validação no Internamento, às fichas de produtos, encomendas, prazos de validade e listas de consumos e stocks.

3. Gestão e Logística Hospitalar de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

É essencial que todos os MPFDM cheguem ao doente nas melhores condições possíveis para que sejam máximas a sua segurança e eficácia e os SF são os responsáveis por o garantir durante a seleção, aquisição e distribuição⁵. Para além disso, os gastos com MPFDM no CHBV atingiram um valor superior a 14 milhões de euros no relatório de contas de 2017 (último disponível) constituindo assim a segunda maior rubrica do seu orçamento anual². Apesar desta dever ser sempre uma motivação secundária à saúde do doente, deve ser igualmente tida em conta em cada procedimento do circuito do MPFDM no CHBV.

Para que seja obtido um resultado favorável para o doente e evitado o desperdício, é imprescindível uma gestão de stock cuidada, auxiliada pelo GHAF, com definição no software de um valor de stock de alarme (abaixo do qual passa a ser apresentado um aviso sempre que o medicamento é selecionado), um valor de ponto de encomenda (abaixo do qual passa a ser apresentado um aviso sempre que o MPFDM é selecionado e passa este a fazer parte da lista de

produtos a encomendar) e um valor de stock máximo e com verificações de prazos de validade regulares.

No CHBV esta área está a cargo da Dra. Patrícia e da Dra. Ana, da área funcional da Gestão e Armazenamento.

Durante uma semana acompanhei exclusivamente as duas Farmacêuticas desta área funcional e, com estas, todo o circuito do medicamento numa unidade hospitalar, algo que nunca é falado ao longo de todo o percurso académico e incrivelmente importante devido às idiossincrasias das compras públicas e ao esforço necessário para conseguir atingir um balanço custo-benefício que não ponha em risco a saúde de nenhum doente e ao mesmo tempo se enquadre no orçamento de uma entidade pública como o CHBV. Durante todo o estágio fui participando acompanhado nos vários circuitos de distribuição, naqueles onde o Farmacêutico apenas supervisiona outro profissional ou naqueles em que apenas o Farmacêutico pode atuar.

3.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

É aqui, na seleção, que podemos começar a acompanhar a passagem de um MPFDM pelas “mãos” dos profissionais dos SF do CHBV. Esta deve ser realizada tendo como base os medicamentos que fazem parte do Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), disponível online e atualizado regularmente pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), e da Adenda Hospitalar do CHBV, atualizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) local^{5,8}.

A aquisição de MPFDM é uma tarefa conjunta dos Farmacêuticos da área funcional da Gestão e Aprovisionamento e das AT dos SF, um dos exemplos da necessidade de confiar no trabalho em equipa no serviço⁶. Todos os dias de manhã o Farmacêutico responsável pelos pedidos desse dia gera uma listagem no GHAF de MPFDM que se encontram abaixo do ponto de encomenda (definido a partir de consumos de meses anteriores e ajustado quando necessário) e analisa-a, um a um fazendo uma triagem consoante o modelo de aquisição de cada MPFDM.

Para além dos MPFDM desta listagem, existem também os que nos SF do CHBV são chamados “medicamentos de calendário”, ou seja, medicamentos de DRA que são dispensados a poucos doentes no total (aproximadamente 5 ou menos) e de custo elevado e que por isso não existem grandes quantidades em stock nos SF. Quando um desses doentes levanta a sua medicação, o Farmacêutico faz as contas para estimar em que dia é que o doente terá que voltar aos SF e aponta nesse dia no calendário o nome do doente. A cada quarta-feira, o Farmacêutico responsável pelos pedidos confirma se já existe no stock a medicação dos doentes que a irão buscar na semana seguinte e encomenda assim tudo o que falta com antecedência.

Os MPFDM podem ser adquiridos: através de um fornecedor do catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E.P.E. (SPMS) que serve como intermediário com o objetivo de "centralizar, otimizar e racionalizar" as compras públicas em saúde⁷; através da abertura de um concurso, com seleção de um júri que analisa as propostas dos vários fornecedores e decide pela mais proveitosa; através da aquisição por ajuste direto, sem consulta de vários fornecedores, se o valor for inferior a 5000 euros; em situações de necessidade repentina de um MPFDM que não tenha muita utilização no CHBV, através do pedido de empréstimo a um hospital próximo, arquivando registos da saída e do envio e procedendo ao pagamento logo que o stock seja

restabelecido; quando se trata de um produto esgotado nos fornecedores habituais, de um manipulado que não compensa fazer nos SF ou de matérias-primas para os manipulados que são feitos nos SF, os produtos são adquiridos a uma Farmácia Comunitária; quando as quantidades de MPFDM a encomendar são pequenas e em alguns casos específicos, através da Alliance Healthcare, S.A.

Após a geração da necessidade de encomenda do MPFDM pelo Farmacêutico responsável, as AT elaboram a nota de encomenda para a sua posterior emissão, no entanto tal não acontece sem que previamente esta seja validada pelo Farmacêutico antes da AT completar o processo de aquisição.

Para MPFDM de alguns grupos, como os medicamentos de Autorização de Utilização Excecional (AUE) e os estupefacientes e psicotrópicos, existem alguns requisitos adicionais no que diz respeito ao processo de aquisição que irei aprofundar.

3.1.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Os Estupefacientes e Psicotrópicos são fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central e de enorme utilidade a nível hospitalar, maioritariamente no controlo da dor e no tratamento de perturbações psiquiátricas, respetivamente⁹.

O Decreto-lei 15/1993 legisla fortemente o percurso que os medicamentos destas categorias devem seguir, quem pode intervir neste circuito e todos os registos necessários ao rastreamento que devem ser preenchidos ao longo de cada passo. No que diz respeito ao momento da aquisição deste tipo de substâncias, à nota de encomenda deve ser aditado o Anexo VII que atualmente é preenchido automaticamente no GHAF contendo a descrição do produto encomendado, os dados do Responsável dos SF e do Diretor Técnico do fornecedor e o número da nota de encomenda. Este anexo é impresso em duplicado, assinado pelo Responsável dos SF ou Legal Substituto e ambas as cópias são enviadas ao fornecedor^{10,11}.

3.1.2. Medicamentos de Autorização de Utilização Excecional

Os medicamentos que necessitam que seja submetida uma AUE antes da aquisição são aqueles que não cumprem um requisito para a sua comercialização: uma AIM válida em Portugal. Sempre que isto acontece e cumulativamente são medicamentos considerados essenciais e única alternativa terapêutica, os AT enviam o pedido de AUE ao INFARMED em nome do Diretor Clínico do CHBV, durante o mês de setembro. O impresso inclui informação acerca do medicamento, do titular da AIM, do CHBV e da sua Direção Clínica (o requisitante)¹².

Estas AUE tinham anteriormente um prazo de um ano, no entanto, atualmente são válidas durante um triénio e é para esse período de tempo que o CHBV calcula as quantidades que irá utilizar. De qualquer modo durante o período de vigência da AUE podem ser requeridas quantidades adicionais por adenda ao pedido¹³.

Existem ainda situações em que os medicamentos possuem AIM, no entanto só podem ser utilizados após um relatório de avaliação prévia positivo. Existem exceções, quando for verificada a ausência de uma alternativa terapêutica, num doente que corra risco de vida ou de sofrer complicações graves, casos em que os hospitais podem requerer através da CFT uma autorização

especial de utilização. Este requerimento está associado sempre a um doente específico, e deve ser acompanhado da devida fundamentação. Desde a emissão da AIM e durante o prazo em que decorre o procedimento de avaliação prévia, estes medicamentos são disponibilizados através do Programa de Acesso Precoce, de acordo com o Decreto Lei nº 115/2017, de 7 de setembro.

3.1.3. Medicamentos que não pertencem ao Formulário Nacional do Medicamento

Tendo o FNM como base, a CFT do CHBV tem autonomia técnico-científica para, considerando as necessidades de cada doente e as especificidades de cada caso, incluindo a avaliação económica da opção terapêutica, autorizar a aquisição e utilização de medicamentos que não pertençam ao FNM^{5,7}. Para que isto seja possível é necessário que seja preenchido pelo clínico um formulário, que este seja submetido à CFT e discutido em reunião deste órgão, no entanto falarei detalhadamente destes impressos e da comissão no capítulo “5.2.1 – O Farmacêutico na Comissão de Farmácia e Terapêutica” deste relatório.

3.2. Receção de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

Ao chegar ao HIP, os elementos da empresa transportadora deslocam-se ao armazém dos SF onde tem lugar uma verificação de conformidade qualitativa e quantitativa (identificação do medicamento, número de unidades, aspeto da embalagem de transporte, lote e validade) realizada por um AO designado para o armazém que rubrica a guia de remessa/fatura. Posteriormente existe uma confirmação que apesar de poder ser realizada por um TSDT, é neste momento competência dos Farmacêuticos da área funcional da Gestão e Armazenamento que rubricam os mesmos documentos e que os remetem para as AT para ser dada entrada dos produtos⁵.

3.2.1. Situações especiais de receção

Quando recebe medicação de frio (que deve ser conservada entre 2°C e 8°C), o AO deve colocá-la imediatamente num frigorífico temporário enquanto aguarda a verificação do Farmacêutico. Esta medicação deve ter prioridade a ser conferida, verificada e armazenada.

O grupo de MPFDM que se segue na lista de prioridade na receção são os Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) que, para além da restante documentação, devem fazer-se acompanhar de uma das cópias do anexo VII assinado e carimbado pela Direção Técnica do fornecedor. A fatura é arquivada junto dos exemplares do Anexo X – modelo nº1509 do Instituto Nacional Casa da Moeda, inserida na ordem cronológica para posterior verificação mensal de movimentos de MEP^{4,5,10,11}.

Na receção de matérias-primas deve confirmar-se a presença e a informação do boletim de análise e da ficha de dados de segurança^{4,5,14}.

No caso de se tratar da receção de uma encomenda de medicamentos derivados do sangue ou plasma humano ou em que estes fazem parte do processo de fabrico (medicamentos hemoderivados), deve ser verificada a conformidade dos lotes rececionados com o Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL) e o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) respetivo, emitidos pelo INFARMED, sendo o CAUL arquivado enquanto estes lotes fizerem parte dos stocks do CHBV para preenchimento do modelo nº1804 do INCM, aquando da requisição/cedência de hemoderivados^{4,5,15}.

3.3. Armazenamento

O armazenamento dos MPFDM nas condições adequadas é essencial para que se evitem desperdícios e para que seja possível dispensar e administrar medicação com toda a confiança na sua segurança e eficácia.

Os SF do CHBV possuem várias zonas de armazenamento que se destinam a MPFDM com formas farmacêuticas e dimensões de embalagem diferentes. No armazém existem a zona das paletes onde são mantidos os injetáveis de grande volume e os frigoríficos onde é guardada a medicação que necessita de refrigeração, quer de DRA, quer para Hospitais de Dia e para os serviços (Anexo II). Nos armários rotativos guardam-se os restantes MPFDM, exceto os comprimidos, que são acondicionados em gavetas no mesmo espaço (Anexo II). A medicação de DRA mais usualmente dispensada encontra-se no gabinete de atendimento, com os excedentes nos armários rotativos e a restante nas gavetas (Anexo II). Esta divisão garante uma disposição de acordo com as características técnicas de cada MPFDM e ainda a facilidade e rapidez de acesso em segurança. Mesmo quando não são aconselhadas condições de conservação especiais, devem ser controlados os níveis de humidade relativa (entre 40% e 60%) e deve garantir-se que a temperatura não ultrapassa os 25°C, sempre protegendo da luz solar direta⁴.

Em qualquer uma destas localizações, é seguido o princípio First-expired, First-out (FEFO), garantindo assim que se apresentam em primeiro plano os MPFDM com um prazo de validade (PV) mais curto. Os MPFDM armazenados nos SF encontram-se organizados por ordem alfabética e de dosagens e devidamente identificados com etiquetas que respeitam regras de sinalética que se destinam a otimizar a sua utilização, diminuir enganos na dispensa e a ocorrência de problemáticas relacionadas com a utilização da medicação. Existe um procedimento interno nos SF do CHBV que uniformiza o formato geral destas etiquetas em qualquer armazém, como podemos confirmar na figura 1, definindo as suas cores exatas (segundo a norma da American Society for Testing and Materials), a denominação LASA – Look-Alike, Sound-Alike – (escrita de algumas letras em maiúscula dentro das DCI para prevenir confusão entre medicamentos com denominação semelhante) e a simbologia de alerta visual a utilizar (para os medicamentos LASA, de alerta máximo, que existem em diferentes dosagens e que necessitam de ser diluídos antes de utilizados), dando cumprimento à Norma 20/2014 da DGS com a atualização de 14 de dezembro de 2015. Estas etiquetas contêm ainda a dosagem, forma farmacêutica (quando não se trata de comprimidos) e o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM)^{16,17}.

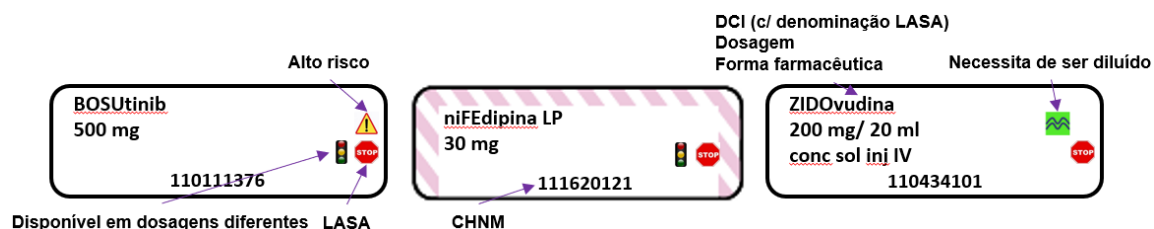


Figura 1 – Exemplos e regras das etiquetas utilizadas no CHBV para identificação de MPFDM

3.3.1. Situações especiais de armazenamento

Os MPFDM que necessitam de refrigeração são armazenados nos frigoríficos próprios para o efeito. Estes frigoríficos têm controlo de temperatura, fazendo soar um alarme nos SF e nos Serviços de Manutenção quando a temperatura sai do intervalo entre os 2 e 8°C.

Os MEP são guardados no cofre, fechados à chave, devido à sua natureza e aos vários usos indevidos que podem ter. Neste cofre encontram-se também as benzodiazepinas igualmente por uma razão de maior controlo, apesar de não ser obrigatório. A chave deste cofre está disponível a qualquer um dos Farmacêuticos dos SF. Esta categoria de MPFDM é alvo de um controlo de stock mais regular do que as restantes, devendo semanalmente ser impressa uma listagem de existências destes MPFDM devendo ser realizada uma contagem física dos MEP do cofre e dos armazéns de dispensa automática Pyxis® para comparar.

A medicação que faz parte dos ensaios clínicos a decorrer no CHBV é responsabilidade dos Farmacêuticos envolvidos e encontra-se armazenada num armário à parte, fechado, juntamente com a documentação dos mesmos ou num frigorífico próprio quando é o caso, respeitando as condições designadas pelo promotor.

Existe ainda um cuidado especial a ter no armazenamento de produtos inflamáveis e botijas de gases medicinais. No caso dos SF do CHBV estes encontram-se num armário próprio com todas as características de segurança exigidas, num espaço externo aos SF, mas próximo, diminuindo assim os potenciais danos causados às instalações e recheio no caso de um eventual acidente e garantindo fácil acesso⁵.

3.3.2. Controlo de Prazos de Validade

Um controlo de PV eficaz pressupõe que foi realizado o registo adequado deste parâmetro aquando da receção dos MPFDM (no GHAF) ou da reembalagem destes (no programa da máquina de reembalagem). No início do mês, deve ser emitida através do GHAF a listagem de MPFDM a expirar nos três meses seguintes e no programa da máquina de reembalagem a listagem de medicamentos reembalados com um PV inserido no mesmo período de tempo. São verificados todos os códigos das listas e se ainda se encontrarem unidades com esse PV nos SF, são identificadas com uma etiqueta vermelha com o texto “Produto a Expirar”. Se não for previsto o consumo desses medicamentos até ao dia em que expiram, pode ser pedido a outras unidades hospitalares próximas a sua utilização à consignação, sendo o empréstimo depois regularizado. Próximo da data ou mesmo após o término do PV, alguns laboratórios aceitam a devolução com a atribuição de crédito, caso as embalagens estejam intactas. Todos os movimentos de devolução ou destruição provenientes deste processo devem ser registados no GHAF e no caso da inutilização, em impresso próprio. Quando os MPFDM deixam os SF e passam para os stocks dos serviços, este controlo passa a ser responsabilidade dos enfermeiros do mesmo, exceto os que se encontram nos Pyxis e nos armazéns avançados¹⁸.

3.4. Distribuição de Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

A distribuição de MPFDM é uma função em que os SF são essenciais, articulando-se assim o trabalho realizado até este momento com o dos restantes Profissionais de Saúde do CHBV,

diminuindo a possibilidade de existência de possíveis erros e falhas, assegurando a validação e consequente cumprimento da prescrição médica⁵. Existem diferentes circuitos de distribuição aplicados no CHBV, tendo em conta as características do medicamento ou do doente a quem este será administrado e em que condições.

O Farmacêutico Hospitalar tem um papel preponderante na distribuição de MPFDM com a validação das prescrições médicas, na dispensa e controlo de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, como MEP e Hemoderivados, bem como na DRA.

3.4.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de DIDDU consiste na preparação individualizada da medicação, separada para cada doente e, se possível, por toma, para um período de 24 horas, exceto à sexta-feira (72 horas) e dias antes de feriados (48 horas)⁵. Este tipo de distribuição é reconhecido, inclusivamente na legislação, como o mais seguro e eficaz na dispensa de MPFDM a doentes em regime de internamento, quando existe capacidade dos SF para o pôr em prática diariamente e quando as características dos MPFDM em questão o permitem. Este sistema permite ao FH estar a par de cada alteração ao perfil farmacoterapêutico de cada doente, diminuindo riscos de interações e identificando mais facilmente quando um medicamento não é administrado e volta aos SF^{4,5}. No CHBV esta atenção individualizada é ainda maior, uma vez que os Farmacêuticos de cada área funcional validam sempre as prescrições dos mesmos serviços de internamento, permitindo assim conhecer as especificidades que podem existir em serviços como a Pediatria, Cuidados Intensivos ou Paliativos, por exemplo. Esta validação é efetuada através do GHAF, sempre realizada tendo em conta a medicação que já era administrada anteriormente ao doente (quando não se trata de um novo doente), tendo o FH acesso ao nome do doente, em que serviço está internado e desde quando, idade, peso, altura (estes últimos dois não são obrigatórios para a prescrição, por isso apenas aparecem se preenchidos pelo Enfermeiro), médico prescritor, data e hora e no que diz respeito aos MPFDM que o médico prescreve, estes devem conter a sua DCI, posologia, forma farmacêutica, via de administração e data de fim de tratamento (se aplicável). Com este procedimento são evitadas interações medicamentosas, duplicação de terapêuticas, posologias ou vias de administração desacuidadas, entre outros. Se persistirem dúvidas que impeçam o FH de validar a prescrição com plena confiança, deve ser contactado o médico prescritor. Posteriormente, é novamente realizada uma validação durante a parte da tarde das prescrições alteradas, em horários definidos para cada serviço.

Quando o FH valida as prescrições, são gerados mapas terapêuticos organizados por serviços clínicos de internamento e por doente (Anexo III). As gavetas de cada mala são preparadas com a medicação de cada doente pelos TSDT e as malas entregues pelos AO dos SF, num horário pré-definido. Quando é feito este transporte, retorna aos SF a mala enviada no dia anterior que é higienizada à chegada, procedendo depois os TSDT ao registo das revertências. Quanto ao HVS e ao HDA, as malas dos serviços localizados nestas unidades hospitalares chegam aos mesmos através do Serviço de Transporte do CHBV^{5,19}.

Durante todo o estágio pude acompanhar cada um dos Farmacêuticos a validar prescrições dos seus serviços, acompanhando desde logo as características da distribuição de MPFDM em cada

um. Após algumas semanas, começou a ser tarefa minha, com supervisão, satisfazer a lista de pedidos de benzodiazepinas para o stock de preparação da DIDDU (quer para o Kardex® quer para reembalagem) elaborada pelos TSDT, necessária uma vez que este tipo de medicação se encontra no cofre e é retirada deste após requisição em papel diariamente, na quantidade necessária.

3.4.2. Distribuição clássica ou tradicional

Este tipo de distribuição funciona através da reposição de stocks nivelados nos serviços, definidos pelos Diretores de Serviço e Enfermeiros Gestores do serviço e os Farmacêuticos da área funcional responsável pela validação das prescrições do mesmo serviço, com base e médias de consumos semanais, sendo a distribuição dos MPFDM feita semanalmente, no dia seguinte ao dia em que o pedido é efetuado no GHAF. É ainda realizada a distribuição para Armazéns Avançados em alguns serviços como Psiquiatria, Ginecologia e Bloco Operatório que, pertencendo ainda ao stock dos SF informaticamente, estão deslocalizados.

3.4.3. Distribuição em sistema de dispensa automática Pyxis®

Alguns serviços clínicos como Especialidades Cirúrgicas, Ginecologia/Obstetria, Urgência e Bloco Operatório estão equipados com armários de dispensa automática de medicamentos com controlo informático. Dentro de cada um destes armários existem várias tipologias de gavetas, estando estes armários assim preparados para a cedência controlada de medicamentos sujeitos a uma dispensa controlada. Em todos os serviços exceto o Bloco Operatório é possível o acesso à prescrição de cada doente²⁰.

Este sistema de distribuição contribui para um maior controlo de stocks, redução de erros relacionados com a utilização incorreta de medicação e controlo de prazos de validade, sendo os seus stocks planeados com base em consumos anteriores

O acesso é controlado através de registo biométrico ou *password*, estando todas as operações identificadas por utilizador²⁰.

3.4.4. Distribuição em regime de Ambulatório

A legislação determina que os doentes portadores de certas patologias possam ter acesso a medicamentos e produtos de saúde, devidamente dispensados com aconselhamento e acompanhamento farmacêutico, de forma gratuita e em regime de ambulatório. Algumas destas patologias estão inscritas na legislação, no entanto cada unidade hospitalar, através do seu CA, tem a possibilidade de autorizar a cedência de medicação através deste sistema a doentes com outros problemas de saúde. Deste modo é possível um maior controlo do grau de adesão à terapêutica de cada doente e de possíveis efeitos secundários, permitindo assim reduzir os custos relacionados com internamentos e que o doente continue o tratamento num ambiente mais confortável. No CHBV a maioria dos medicamentos distribuídos em regime de ambulatório são destinados a tratar a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, insuficiência renal, doenças desmielinizantes, doenças do foro oncológico, Hepatite B e C, doença de Crohn, artrite reumatoide e psoriática, colite ulcerosa, psoríase e espondilite anquilosante^{4,5}. Este mecanismo de dispensa abrange doentes internos, seguidos em consulta no CHBV, salvo exceções ao abrigo de despachos do Ministério da Saúde,

onde é autorizada a cedência de medicamentos a doentes provenientes de consultórios privados, devendo os prescritores fazer parte da lista de prescritores autorizados para o efeito.

Também neste sistema de dispensa, é necessário o acesso através do GHAF à prescrição médica e diagnóstico do doente, quando se trata de um doente interno do CHBV. Para que o FH possa considerar esta prescrição válida e dispensar adequadamente a medicação em causa, deve consultar outras informações disponíveis no GHAF como o histórico de levantamentos de medicação em regime de ambulatório, a data da próxima consulta, validade da prescrição e o nome do Médico que prescreveu para esclarecer alguma questão. Estes medicamentos devem ser acondicionados sempre que possível em unidose, uma vez que devem ser dispensados em quantidades controladas, tendo em conta as necessidades do doente, especificidades do medicamento (por exemplo condições de armazenamento), disponibilidade nos SFH e o período inscrito na lei para tal. Apesar deste período ser de um mês em condições normais, foi alargado para três meses (sempre que se garantam as restantes condições) devido à pandemia de Covid-19 que afeta atualmente o mundo⁴.

Os FH que dispensam medicamentos em regime de ambulatório no CHBV são também responsáveis pelo envio de medicamentos para tratamento pós-operatório, nunca superior a sete dias, a utentes sujeitos a cirurgias de ambulatório, igualmente através de prescrição médica (prescrição de protocolos de analgesia e medicação adjuvante), de analgésicos, anti-inflamatórios, antieméticos e/ou inibidores da bomba de prótons (paracetamol, tramadol, metoclopramida, ibuprofeno e pantoprazol)²².

O setor de DRA foi o primeiro por onde passei nos SF do CHBV e um dos que mais me agradou por conseguir chegar a um equilíbrio entre o tempo de trabalho em equipa e o de trabalho individual, por exemplo no gabinete de atendimento de DRA. É sem dúvida uma mais-valia da Farmácia Hospitalar do SNS. Após observar alguns dias de atendimentos, os FH desta área funcional puseram-me rapidamente à vontade para que dispensasse medicamentos a alguns doentes, sempre com supervisão. Tornei-me ainda autónomo na preparação dos medicamentos a enviar para o HDA para tratamento pós-operatório em cirurgia de ambulatório, consoante análise das prescrições de cada dia. Por último, uma vez que o fim do primeiro trimestre do ano coincidiu com a minha presença no CHBV, auxiliei ainda os FH da área funcional da DRA a compilar os dados trimestrais de consumo de medicamentos e número de doentes que beneficiam deste tipo de distribuição para registo no Sistema de Informação para Contratualização e Acompanhamento.

3.4.5. Distribuição de citotóxicos

Devido à gravidade e mortalidade normalmente associadas às patologias para as quais são utilizados os medicamentos citotóxicos e à especificidade e perigo inerentes aos próprios, a sua prescrição e validação da prescrição devem ser ainda mais controladas e personalizadas, tendo em conta parâmetros adicionais, baseando-se em protocolos terapêuticos normalizados, elaborados em cooperação por Médicos e Farmacêuticos e a sua manipulação e administração devem acontecer em condições altamente controladas, para segurança do doente e do Profissional de Saúde.

Quando o FH valida uma prescrição de medicamentos citotóxicos deve ter em conta, para além dos parâmetros que já referi para outros MPFDM, se o protocolo prescrito foi aprovado para esta

patologia (ou se o citotóxico estiver fora dos protocolos aprovados, se este tem aprovação pela CFT), se o esquema faz sentido com o histórico do doente, deve adaptar a dose prescrita às apresentações disponíveis (num intervalo percentual máximo de 10 por cento e comunicando sempre a alteração ao prescritor) e a estabilidade das substâncias ativas²³.

Após a validação pelo FH, as preparações são manipuladas na Unidade de Preparação de Citotóxicos, processo de que falarei mais à frente. Uma vez prontas e conferidas, seguem através dos Serviços de Transporte do CHBV para o HDA onde, desde o início da pandemia de Covid-19, se encontra instalado o Hospital de Dia de oncologia onde estes medicamentos são administrados na sua maioria, para permitir que os doentes com estas patologias e com sistemas imunitários deprimidos reduzam potenciais contactos de risco.

3.4.6. Distribuição de gases medicinais

Gases medicinais são medicamentos ou dispositivos médicos, apresentados na forma de gás ou criogénica. Desde a publicação do Decreto-Lei nº 176/2006, estes agora medicamentos e dispositivos médicos passam para a alçada dos SF, no caso do CHBV em conjunto com os Serviços de Manutenção. Os FH são assim responsáveis pela gestão dos stocks e por distribuir os cilindros para os serviços sempre que requisitado, mantendo um registo de cada garrafa que sai dos SF, do seu lote e data de validade. Existe ainda fornecimento através de uma rede de distribuição²⁴.

3.4.7. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação restritiva

Alguns dos MPFDM que foram referidos neste relatório como casos especiais de receção e/ou armazenamento são também alvo de um controlo superior no que diz respeito à sua distribuição dentro do CHBV, até à sua administração.

Cada MEP começa por ter um stock definido em cada serviço, tal como no caso da distribuição tradicional da maioria dos MPFDM. Sempre que é efetuada uma administração (ou inutilização) de uma unidade destes MEP, sempre dependente de prescrição médica validada pelo FH, é preenchido o Anexo X - modelo nº 1509 do INCM (Anexo IV), assinado pelo Diretor de Serviço ou substituto e pelo Enfermeiro. Este impresso que inclui a identificação do serviço, o nome do doente e do seu processo, DCI do MEP, forma farmacêutica e sua dosagem serve então como requisição, sendo o original entregue ao FH para que este dispense para o serviço a quantidade necessária (a quantidade administrada) para a reposição do stock inicial, preenchendo a quantidade fornecida, assinando e datando, sendo responsabilidade do Enfermeiro que recolhe os MEP confirmar que estes correspondem aos requeridos. O FH que atendeu ao pedido procede o mais rápido possível à deslocação informática do stock dos SF para o do serviço requisitante, registando o número da requisição e arquivando o Anexo X numa pasta, em ordem ascendente de numeração, onde aguarda a conferência posterior. Semanalmente o Diretor dos SF imprime uma listagem de todos os movimentos de MEP (entradas e saídas) e compara com as requisições e guias de remessa desse período, corrigindo imediatamente o que não corresponder. Os originais do Anexo X são depois arquivados por um período mínimo de 3 anos^{10,11}.

No fim do meu primeiro mês de estágio foi altura de ficar responsável pela correção dos erros nas requisições de MEP, uma vez que é uma tarefa que não exige grande conhecimento teórico

específico e considerando que sempre que encontrei algum erro aparente, apenas o anotava para depois transmitir ao DSF que procedia às respetivas correções. Organizava também a pasta onde estas requisições aguardam a conferência, que começaram a ser ordenadas por ordem crescente logo neste passo, facilitando assim a conferência semanal.

Os medicamentos derivados do plasma humano (Hemoderivados), constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico não sintetizáveis por métodos convencionais, obtidos de dadores humanos, constituem igualmente um grupo diferenciado de especialidades farmacêuticas. Para além da documentação necessária aquando da receção deste tipo de medicamentos, o Despacho n.º 1051/2000 determinou a obrigatoriedade de utilização de um impresso próprio, o modelo n.º 1804 da INCM (Anexo V), com o objetivo de registar todos os medicamentos hemoderivados prescritos e dispensados em meio hospitalar e a quem são administrados, garantindo assim a rastreabilidade destes após administração. Este processo começa sempre com a prescrição pelo Médico de um medicamento hemoderivado a um certo doente, sendo o referido impresso preenchido aquando da saída do medicamento dos SF. Após identificação do hemoderivado dispensado, quantidade, lote, prazo de validade, número do CAUL, data e assinatura do FH que efetua a dispensa, a Via Farmácia fica nos SF e a Via Serviço segue com os hemoderivados para o serviço requisitante onde serão registadas as administrações pelo Enfermeiro^{15,25}.

Os principais medicamentos hemoderivados dispensados no CHBV são a albumina, algumas imunoglobulinas específicas e os fatores de coagulação.

4. Farmacotecnia

Apesar de ser uma prática que atualmente não tem grande representação nas Farmácias Hospitalares portuguesas, a Farmacotecnia continua a ser essencial em situações específicas como a preparação de citotóxicos em meio estéril, a preparação de formas farmacêuticas adaptadas a doentes com alguma especificidade (como fórmulas para pediatria), a reembalagem de fórmulas unitárias sólidas para preparação de DIDDU e, durante o meu estágio nos SF do CHBV, a preparação das vacinas contra SARS-CoV-2. Estes procedimentos devem ser regidos por um sistema de qualidade que garanta a exigência necessária para cada tipo de preparação⁵.

4.1. Preparação de citotóxicos

A preparação de medicamentos citotóxicos tem lugar na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) dos SF do CHBV, localizada separadamente dos SF e constituída pela sala de apoio, uma zona de armazenamento dos fármacos e do material utilizado nestas preparações, a antecâmara onde os FH e TSDT se equipam com o material de proteção individual (luvas, bata, touca, máscara e cobre-sapatos) e a sala limpa, sob pressão negativa e equipada com uma *pass box* que permite a comunicação com a sala de apoio e uma Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) dentro da qual são manipuladas as preparações de medicamentos citotóxicos (Anexo VI)²⁶.

Atualmente, em cada rotação, a equipa que trabalha na UPC é constituída por um FH e dois TSDT. O FH é responsável por, após validação da prescrição médica, definir a ordem de preparação dos citotóxicos prescritos para o dia, de acordo com as prioridades e com os horários dos transportes

para o Hospital de Dia de Oncologia no HDA, e imprimir as respectivas ordens de preparação que identificam a preparação, cuidados a ter com esta e o doente a que vai ser administrada, bem como informações acerca do diagnóstico como o estadiamento. Estas ordens de preparação são colocadas em capas num tabuleiro de inox destinado apenas ao material para preparação do citotóxico correspondente. Às ordens de preparação o FH adiciona ainda na sala de apoio a cada tabuleiro os fármacos, soluções de reconstituição, soluções de diluição, material de preparação e administração como seringas, agulhas, *spikes*, conectores ou bombas infusoras de 24 ou 48 horas e os rótulos e desinfeta todo o material com etanol a 70º antes de o passar pela *pass box* para a sala limpa^{23,26}.

Dentro da sala limpa, após dupla verificação das informações na ordem de preparação, é realizada a manipulação da preparação e primeira validação pelos TSDT que a enviam novamente para a sala de apoio onde o FH procede a uma conferência final de controlo de qualidade, analisando a cor e consistência da solução, confirmando a ausência de bolhas de ar e de derrame e o volume final, podendo assim libertar a preparação informaticamente com identificação do FH e dos TSDT responsáveis. Se a preparação for fotossensível deve ser protegida da luz e se for de refrigeração obrigatória deve ser imediatamente identificada com rótulo verde com o texto “conservar no frio” e colocada no frigorífico, devendo estas condições ser mantidas igualmente durante o transporte para o HDA, utilizando malas térmicas. Todos os citotóxicos são identificados com rótulo laranja com o texto “citotóxico”^{23,26}.

Durante uma semana pude acompanhar o FH na UPC, auxiliando a partir de um ponto na preparação dos tabuleiros e envio para a sala limpa posteriormente a confirmação do Farmacêutico. Ajudei ainda no armazenamento do material utilizado e dos fármacos. Apesar de atualmente na UPC dos SF do CHBV não existirem Farmacêuticos dentro da sala limpa aquando da manipulação das preparações, foi-me dada a possibilidade de o fazer por breves momentos, podendo assim perceber melhor a magnitude e importância de todas as medidas de segurança e material de proteção que serve para proteger quem manipula este tipo de fármacos, alguns potencialmente mutagénicos, e os doentes que derivado da sua patologia e tratamento têm sistemas imunitários mais sensíveis a patógenos provenientes de possíveis contaminações. Foi também bastante útil para ter uma noção mais prática de uma temática abordada no curso, uma vez que quando não estava na UPC durante essa semana, estudei a lista de protocolos aprovados pela CFT para utilização no CHBV.

4.2. Preparações não estéreis

No que diz respeito à preparação de manipulados não estéreis oficiais e magistrais nos SF do CHBV, esta está na maior parte dos casos a cargo dos TSDT que utilizam as fichas de preparação do Formulário Galénico Português (FGP) como base de trabalho, existindo fichas de outras formulações, sempre elaboradas e validadas previamente pelo Farmacêutico responsável de área. A instrução de trabalho para produção de medicamentos manipulados nos SF do CHBV destaca, no entanto, que sempre que um dos constituintes da fórmula a preparar seja uma substância estupefaciente ou psicotrópica, deve ser preparada por um FH. O manipulado mais frequentemente

preparado pelos TSDT é a suspensão oral de nistatina, uma fórmula magistral utilizada no serviço de Hospital de Dia de Oncologia.

Terminada a produção do manipulado é necessário que o operador preencha a ficha de preparação que será armazenada e produza o rótulo que acompanhará o produto final armazenado e que o identifica e ao utente, sendo atribuído a cada preparação um número de lote sequencial^{4,21}.

Uma vez que a preparação de manipulados não estéreis é praticamente na totalidade responsabilidade dos TSDT, não tive grande contacto com esta realidade durante o meu estágio. Tive apesar disso oportunidade de preparar uma “Suspensão Oral de Fenobarbital a 1 % (m/V)” (FGP A.VI.2.) para administração a uma criança, devido à dose e forma farmacêutica, que é responsabilidade do FH devido à presença de fenobarbital na sua constituição. Pude realizar, acompanhado por um FH, todo o procedimento desde a seleção da ficha de preparação a utilizar, cálculos, preparação do material e a manipulação em si.

4.3. Reembalagem de comprimidos

Em situações onde não é possível a distribuição de MPFDM na sua embalagem original, como a DIDDU de que já falei neste relatório, deve ser garantido que são transmitidas de forma igualmente eficaz todas as informações necessárias à sua correta administração. Deve ser identificado com DCI, dosagem, laboratório de origem, lote e prazo e validade e, sempre que for necessário criar um novo acondicionamento para o medicamento, deve ser estanque, proteger da luz e do ar e preservar a integridade, higiene e eficácia do medicamento. Este processo é igualmente útil nas situações de fracionamento de comprimidos e consequente reembalagem²¹.

Nos SF do CHBV este serviço é realizado por um AO que procede ao fracionamento, quando necessário, em tabuleiro desinfetado de inox, com luvas e máscara e na *hotte*, e à reembalagem numa máquina própria para o efeito conectada com um software que calcula e imprime no involucro a nova data de validade e o lote, registando-os para a posterior conferência que já aprofundei anteriormente (Anexo VII)²¹. A supervisão de todo o circuito é da responsabilidade dos TSDT

5. Farmácia Clínica e Informação sobre Medicamentos, Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos

O FH é fundamental para o bom funcionamento da máquina que é um Hospital como o CHBV pelo carácter multidisciplinar que a sua formação compreende e pela constante procura de informação necessária ao exercício da profissão farmacêutica. Por esta razão o FH é, por excelência, peça central na comunicação de informações sobre MPFDM no CHBV, quer como recetor, quer como fornecedor, sempre em colaboração com Médicos, Enfermeiros e restantes profissionais.

5.1. Informação a outros Profissionais de Saúde

Apesar da existência de equipas multidisciplinares nos hospitais portugueses não ser tão visível como em países como os Estados Unidos da América ou o Reino Unido onde os FH fazem inclusive parte das “rondas” e têm contacto direto com o doente, é fácil perceber as vantagens que traria a prática de uma verdadeira “Farmácia Clínica” com maior acesso do Farmacêutico a dados clínicos do doente, facilitando a sua atuação na utilização da medicação de modo mais seguro e eficaz. Com

isto em mente, é de realçar que no CHBV é função do FH que é responsável pela validação das prescrições de cada serviço estar presente nas reuniões do mesmo, hábito que infelizmente se tornou impossível de continuar devido à pandemia de COVID-19. Os Médicos e Enfermeiros não exitam em contactar o FH sempre que existe alguma questão e estão igualmente recetivos ao contacto do FH, sendo as questões mais comuns acerca das diferentes apresentações de um certo MPFDM, estabilidade, armazenamento, possíveis reações adversas ou interações e reconstituição, diluição e administração de injetáveis⁶.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a alguns destes pedidos de informação, realçando as conversas que tive aquando das visitas que fiz com alguns dos Farmacêuticos aos serviços, em especial no serviço de Pediatria onde fiquei agradavelmente surpreendido com o modo como todos os médicos valorizam a opinião do FH e a têm em conta como a de outro colega. Relembro ainda um caso em que foi necessário também no serviço de Pediatria administrar imunoglobulina humana contra a hepatite B a uma utente para efeitos de profilaxia pós-exposição e foram requisitadas algumas informações como a dosagem a administrar, se poderia ser administrada de uma única vez e em que zona, preferencialmente, informações que pude ajudar a pesquisar em bibliografia adequada de administração de medicamentos injetáveis.

5.2. Comissões Técnicas

As Comissões Técnicas são dos órgãos consultivos onde a presença dos FH pode ser de maior importância e levar a um maior número de *outcomes* positivos e no CHBV os FH fazem-se representar na Comissão de Feridas, Comissão de Qualidade e Segurança do Doente, Comissão de Risco, Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos, a Comissão de Ética e na Comissão de Farmácia e Terapêutica^{3,6}.

5.2.1.O Farmacêutico na Comissão de Farmácia e Terapêutica

A comissão de Farmácia e Terapêutica merece um capítulo próprio devido à sua importância e presença de Farmacêuticos, legislada pelo despacho 2325/2017. Esta é uma comissão paritária, constituída por 3 Médicos e 3 Farmacêuticos e é presidida pelo Diretor Clínico do CHBV e tem como missão propor orientações terapêuticas de utilização eficiente e segura dos medicamentos, tendo sempre bases farmacológicas e informação de custos. É ainda responsável pela monitorização de todos estes pontos.

A CFT é o órgão que compila então um Formulário Hospitalar de Medicamentos, que inclui os MPFDM utilizados no CHBV, tendo como base o FNM e ainda outros fora deste sempre que a situação seja devidamente identificada e justificada. Sempre que um Médico do CHBV queira prescrever ou passar a utilizar no seu serviço um MPFDM que não pertença ao FNM ou em casos especiais como a prescrição *off label* e a prescrição de MPFDM que necessitem de uma justificação doente a doente pela CFT local, o caso deve ser avaliado pela CFT, sendo necessário que preencha o impresso correspondente (Figura 2), dependendo da situação especial a que se refere cada pedido, que este seja assinado pelo Diretor de Serviço, que passe pelos SF e que seja enviado para o endereço de email da CFT (Anexo VIII). Este circuito permite que os membros da CFT possam preparar a documentação necessária de suporte à discussão na reunião (RCM, informação do FNM,

relatórios de avaliação prévia, artigos científicos, entre outros)^{3,6,27}. É ainda responsabilidade da CFT gerir os pedidos e compras de medicação para doentes com hepatite C, devido aos custos elevados desta terapêutica e necessidade de maior controlo da adesão.

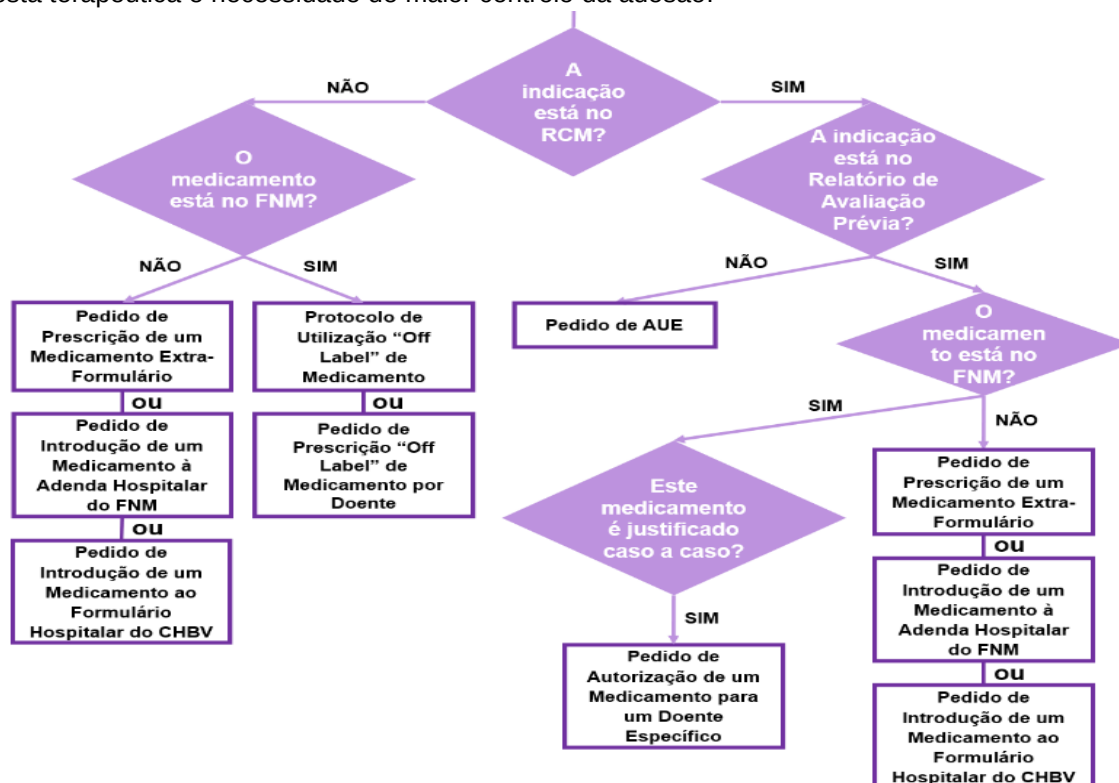


Figura 2 – Apoio à seleção de impressos da CFT

Logo no primeiro dia em que estive nos SF, uma das primeiras tarefas que tive foi a de juntar informação relativa a alguns pedidos de autorização que seriam discutidos na próxima reunião da CFT. Tornei-me rapidamente autónomo na pesquisa desta informação. Dependendo do impresso, consultei os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) para confirmar as indicações terapêuticas, o FNM online para confirmar que estavam inscritos neste, os Relatórios de Avaliação Prévia do INFARMED e quando necessário, artigos e guidelines.

5.3. Farmacocinética

Na Farmácia Hospitalar é crucial uma administração dos fármacos o mais individualizada possível, não só para cada doente, mas também para cada momento, ou seja, baseada na monitorização de concentrações séricas do fármaco, impedindo assim a sobredosagem ou a administração de doses subterapêuticas de medicamentos de índice terapêutico curto ou com grande variabilidade de comportamento cinético. Este controlo e a utilização destas informações para alterar o esquema terapêutico do doente é o que se chama Farmacocinética Clínica e o Farmacêutico é essencial na interpretação dos valores das concentrações séricas e no cálculo consequente da dose a administrar e do intervalo entre doses⁵.

Apesar de no CHBV esta função do farmacêutico não ter grande aplicação, no momento, em situações especiais é fundamental, principalmente na administração de antibióticos como a vancomicina e a gentomicina. Para funcionar em pleno é necessário designar um FH responsável pela área, que estabeleça protocolos e se articule com os demais profissionais das áreas envolvidas,

clínica, enfermagem e patologia clínica na garantia dos melhores quase exclusivamente para o efeito e investir em equipamento e laboratório para efetuar as determinações.

5.4. Ensaios Clínicos

Os Ensaios Clínicos são estudos realizados a medicamentos experimentais, novos ou utilizados para uma patologia diferente, para avaliar a sua eficácia e segurança no Homem. É sempre uma mais valia permitir a realização de Ensaios Clínicos num hospital como o CHBV, permitindo aos doentes o acesso a medicamentos experimentais²⁷.

A realização destes Ensaios, utilizando os hospitais como centros de Ensaios Clínicos, exige a constituição de equipas multidisciplinares nas quais o FH é essencial como responsável do circuito do medicamento. Os SF são então responsáveis pela receção, armazenamento, preparação quando necessário, dispensa, recolha e destruição (no CHBV esta opção não existe é válida e por isso a intervenção fica pela devolução) desta medicação, procedendo a todos os registos necessários. Existe sempre um ou mais FH indicados como responsáveis pela medicação de cada Ensaio Clínico. Um dos Farmacêuticos do serviço é responsável pela ligação entre os promotores dos Ensaios Clínicos e os SF e por receber toda a informação do ensaio na reunião de início do ensaio²⁸.

Parte II: Caso Prático - Pesquisa de informação relativa a um pedido de Pedido de Utilização *off label* de medicamento à Comissão de Farmácia e Terapêutica

Realço então um caso prático em que me pediram que procurasse alguma informação e que considero acrescentar uma componente científica relevante a este relatório, refletindo um pouco uma das atividades em que me envolvi durante o meu estágio nos SF do CHBV.

Uma Médica propôs para aprovação um protocolo de utilização *off label* da fludrocortisona no seu serviço para controlo da hipotensão ortostática causada pela Atrofia Múlti-Sistémica (AMS), associada a parkinsonismo. A AMS é uma condição neurodegenerativa que se apresenta habitualmente com falência progressiva do Sistema Nervoso Autónomo dando origem aos sintomas esperados, semelhantes aos presentes nos doentes com doença de Parkinson, o que faz sentido uma vez que ambas as patologias fazem parte do grupo das α -sinucleinopatias, ou seja, distúrbios provocados por uma acumulação em agregados de α -sinucleína presentes em inclusões citoplasmáticas nos oligodendrócitos. No início, a maioria dos doentes apresenta alguma disfunção urinária (quer o aumento da frequência ou da sensação de bexiga cheia, quer a incapacidade de esvaziar completamente a bexiga), disfunção erétil nos homens, desordens do sono e hipotensão ortostática (em 60% dos doentes após 3 minutos em pé e em 70% após 10 minutos) e posteriormente os sintomas motores clássicos, conhecidos no geral por ataxia cerebelosa, como a rigidez e a bradicinesia^{29,30,33}. O diagnóstico e distinção de outras patologias semelhantes baseia-se na apresentação destes sintomas, com progressão mais rápida do que por exemplo nos doentes com doença de Parkinson, na fraca resposta à terapêutica com levodopa, instabilidade emocional, disfonia, disartria, postura anormal, disfunção respiratória ou a presença de um sibilo²⁹.

No que diz respeito à hipotensão ortostática, esta aparece quando o sistema nervoso autónomo perde a capacidade de contrariar a influência da gravidade na redistribuição sanguínea, não ativando baroreflexos e não ocorrendo vasoconstrição, sendo marcada por uma diminuição de pelo

menos 20 mm Hg em relação à pressão arterial quando na posição horizontal. Apresenta-se regularmente com tonturas, sensação generalizada de mau estar, síncope ou pré-síncope, cansaço, visão desfocada, diminuição da capacidade cognitiva, dor nos ombros e pescoço ou no peito e dispneia quando em pé, sintomas que se agravam em ambientes quentes, com a rapidez com que o doente se levanta, com o tempo em que esteve sentado ou deitado e o tempo em que fica em pé^{30,31,33}.

O controlo da hipotensão ortostática deve ser efetuado em primeiro lugar com recurso a medidas não farmacológicas. O doente deve ser educado sobre maneiras de diminuir a sua exposição a fatores exacerbadores da condição, deve aprender manobras físicas para a reverter, pode utilizar meias de compressão, elevar a cabeceira da cama, ajustar alguma medicação que possa estar a piorar o problema (antidepressivos tricíclicos, antagonistas colinérgicos, diuréticos, nitratos, inibidores da fosfodiesterase E5, antagonistas α_1 adrenérgicos, bloqueadores β adrenérgicos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do recetor da angiotensina tipo II, entre outros) e aumentar o volume plasmático através do aumento do consumo de sódio e de fluídos^{30,31}.

Como medidas farmacológicas incluem-se agentes simpaticomiméticos e fármacos para aumentar o volume sanguíneo. No grupo dos agentes simpaticomiméticos podemos considerar fármacos de primeira linha como a midodrina e droxidopa e segunda linha como a piridostigmina e atomoxetina e quanto aos fármacos que aumentam o volume sanguíneo temos como exemplos a fludrocortisona e os análogos da vasopressina como a desmopressina^{29,31}.

Os estimuladores noradrenérgicos são a primeira linha de tratamento. A midodrina é um pró-fármaco, hidrolisado ao composto ativo que é a desglímidodrina, um agonista adrenérgico α_1 , que leva assim ao aumento da pressão arterial e da resistência vascular periférica, tendo alguns efeitos secundários relacionados com a sua atividade simpaticomimética: comichão no escalpe, sensação de frio, retenção urinária e hipertensão quando o doente está deitado (recomenda-se que a toma não seja efetuada a menos de 5 horas antes de se deitar). É necessário monitorizar de perto os doentes com insuficiência cardíaca congestiva a quem seja administrado este fármaco. A droxidopa é um aminoácido modificado, convertido em norepinefrina pela DOPA descarboxilase, aumentando assim a pressão sanguínea. Pode levar igualmente a um aumento da pressão arterial quando o doente está deitado, dores de cabeça e náuseas^{30,31,32}.

A desmopressina, em pequenas quantidades, como análogo de uma hormona antidiurética, reduz a poliúria noturna (ideal para quando está presente noctúria) e melhora os sintomas da hipotensão ortostática pela manhã. Pode, no entanto, piorar a hipertensão quando o doente está deitado e os níveis de sódio plasmático devem ser monitorizados, podendo haver o risco de ocorrer hiponatremia. A fludrocortisona, composto que me fez iniciar esta pesquisa, é um mineralocorticosteróide sintético, ou seja, vai aumentar a reabsorção de sódio a nível renal, aumentando assim o volume sanguíneo. O seu efeito é temporário, atingindo o seu pico na segunda semana de tratamento e existe risco de hipocaliémia, edema e aumento da hipertensão quando o doente está deitado. Tal como com a midodrina, é necessário algum cuidado quando é administrada a doentes com insuficiência cardíaca congestiva^{29,31,32}.

Quanto ao pedido para utilização da fludrocortisona neste âmbito pela Médica, após análise detalhada da situação e alternativas terapêuticas, restam então algumas questões. Em primeiro lugar é de notar que, como já falamos, os simpaticomiméticos são considerados primeira linha em relação aos expansores de volume. Em segundo lugar, a fludrocortisona não é comercializada em Portugal, estando apenas aprovada para utilização através de uma AUE e existem algumas alternativas comercializadas em Portugal, como a midodrina e a desmopressina. Apesar de não terem indicação terapêutica para esta condição, a midodrina e a droxidopa são, por exemplo, aprovadas pela Food and Drug Administration, agência reguladora do medicamento nos Estados Unidos da América, para utilização no tratamento da hipotensão ortostática associada a neuropatias^{31,32,34,35}.

Uma vez que tanto a fludrocortisona como a midodrina requerem uma especial atenção quanto à administração a doentes com insuficiência cardíaca congestiva, procurei alguma informação sobre este assunto e sobre a segurança relativa de cada um e encontrei um artigo do Journal of the American Heart Association que comparou taxas de incidência de hospitalizações por qualquer causa ou por insuficiência cardíaca congestiva, entre os doentes a quem foi administrada fludrocortisona e aqueles tratados com midodrina, entre 1995 e 2009, nos Estados Unidos da América. Mesmo tendo em conta que, inicialmente, os doentes que começaram a tomar fludrocortisona tinham uma menor prevalência de patologias do foro cardiovascular, estes representaram um total de 1489 hospitalizações por mil pessoas por ano no total de hospitalizações, comparando com as 1330 por mil pessoas por ano entre os doentes a tomar midodrina. Entre os doentes com insuficiência cardíaca congestiva, estes números de hospitalizações por qualquer causa foram de 2448 por mil pessoas por ano para o grupo da fludrocortisona e 1820 por mil pessoas por ano para o grupo da midodrina³⁶.

Depois da pesquisa que fiz, considerei que não era suficientemente fundamentada a utilização da fludrocortisona em detrimento, por exemplo, da midodrina. Claramente que, em algumas situações, a primeira opção será mais benéfica para o doente, no entanto, devem ser definidos os parâmetros clínicos dos tipos de doentes a quem deve ser administrado este medicamento ou a alternativa, principalmente tendo em conta os resultados de segurança relativa presentes no estudo de que falei anteriormente.

Efetivamente, soube após a reunião da CFT que o pedido acabou por não ser aceite, sendo que os seus membros também consideraram a fundamentação insuficiente, solicitando à Médica que fundamentasse melhor a utilização que pretendia fazer da fludrocortisona no seu serviço.

Considerações finais

Considero que esta foi mais uma etapa concluída com sucesso, em que dei o meu melhor, tentando absorver o máximo de informação nesta oportunidade única, bem como aplicar o conhecimento adquirido durante os anos do MICF. Se o Estágio Curricular pretende ser uma ferramenta de aplicação dos conhecimentos adquiridos, interessa a toda a comunidade a realização deste nas diferentes áreas, provando assim a versatilidade não só da profissão, mas da formação que lhe dá acesso. Sendo uma oportunidade de estágio num ambiente que nem sempre é tido em conta, nomeadamente durante a formação académica, foi importante para conhecer o trabalho de

extrema importância que todos os dias é realizado por Farmacêuticos em hospitais por todo o país. Para além disso, tive a sorte de realizar o meu estágio num hospital em que pude observar e participar na maioria das valências inerentes à participação do Farmacêutico Hospitalar no circuito do medicamento, bem como vivenciar o verdadeiro trabalho em equipa entre Farmacêuticos e outros profissionais de que dependem estes serviços.

Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de março, Cria o Centro Hospitalar de São João, E.P.E., o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., o Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E., o Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E. e o Centro Hospitalar de Leiria-Pombal, E.P.E. e alteração do Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., Diário da República, 1ª série, n.º 43, 2011, 1274-1277. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/30/2011/03/02/p/dre/pt/html> (acedido a 19 de março de 2021).
2. Conselho de Administração do CHBV. Relatório de Contas. 2017. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/01/RelContas2017CHBVDF09052018.pdf>. (acedido a 19 de março de 2021).
3. Conselho de Administração do CHBV. Regulamento Interno do CHBV. 2016. Disponível em: <http://www.chbv.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/11/D1.pdf> (acedido a 19 de março de 2021).
4. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. 2019. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar/> (acedido a 24 de março de 2021).
5. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar. Manual de Farmácia Hospitalar. 2005, Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c> (acedido a 24 de março de 2021).
6. Rocha A., Rosete I., Seabra M., Martins M., Lau, M.J. (2020). Regulamento Interno dos Serviços Farmacêuticos do CHBV.
7. Decreto-Lei n.º 19/2010, de 22 de março, Cria a SPMS - Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E., Diário da República, 1ª série, n.º 56, 2010, 900-906. Disponível em: dre.pt/application/conteudo/611341 (acedido a 1 de abril de 2021)
8. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março, Determina a missão e aprova o regulamento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) das entidades de natureza hospitalar do setor público, Diário da República, 2ª série, n.º 55, 2017, 4913-4914. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/106619399> (acedido a 1 de abril de 2021)
9. Jacinto A., Oliveira-Martins A. (2015). Psychoactive substances: Issue, analysis of the current legislation and its appropriateness to the reality. Rev. Port. de Farmacoterapia. 7. 110-116. Disponível em: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/4> (acedido a 1 de abril de 2021)
10. Decreto-Lei n.º 981/98, de 8 de junho, Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos, Diário da República, 2ª série, nº 216, 1998, 6479.
11. Loreto F. (2019). Instrução de Trabalho - Circuito de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.
12. INFARMED. Deliberação n.º 1546/2015. 2015. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69955534> (acedido a 1 de abril de 2021)

13. INFARMED. Circular Informativa nº 174/CD/100.20.200. 2018. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/CircularInformativa_174_17122018_AUA%28revRegulamento/50b0665f-c1b6-456f-8f72-095fd31c3159 (acedido a 2 de abril de 2021)
14. INFARMED. Deliberação nº1497/2004. 2004. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3185390> (acedido a 2 de abril de 2021)
15. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, Define os procedimentos de registo da requisição, distribuição e administração dos medicamentos hemoderivados, Diário da República, 2.ª série, n.º 251, 2000, 17584-17585. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/3623673> (acedido a 2 de abril de 2021)
16. ASTM D4774-11(2017), Standard Specification for User Applied Drug Labels in Anesthesiology, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2017
17. Martins M. (2018). Procedimento - Identificação de Medicamentos e Produtos de saúde no CHBV.
18. Loreto F., Martins M. (2016). Instrução de Trabalho - Controlo de prazos de validade de medicamentos e dispositivos médicos no CHBV.
19. Martins M., Barbosa P. (2013). Norma de Procedimento - Sistemas de Distribuição. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga.
20. Martins M., Barbosa P. (2013). Norma de Procedimento - Procedimento para a Reposição do Sistema de Dispensa Automática PYXIS.
21. Loreto F. (2015). Circuito dos Medicamentos e Dispositivos Médicos no Centro Hospitalar do Baixo Vouga.
22. Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro, Estabelece as condições e os requisitos para que os estabelecimentos e serviços prestadores de cuidados de saúde, públicos e privados, independentemente da sua natureza jurídica, dispensem medicamentos para tratamento no período pós-operatório de situações de cirurgia de ambulatório, Diário da República, 1ª série, nº 7, 2009, 232. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/13/2009/01/12/p/dre/pt/html> (acedido a 4 de abril de 2021)
23. Madalena A. (2020). Instrução de trabalho – Receção e Validação da Prescrição Médica, Elaboração da Ordem de Preparação e Rótulos e Libertação da Preparação UPC.
24. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (2012). Manual de Gases medicinais.
25. Ordem dos Farmacêuticos. (2013). Boletim do Centro de Informação do Medicamento nº 107 – Medicamentos derivados do plasma humano.
26. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. (2013). Manual de Preparação de Citotóxicos.
27. INFARMED. Ensaios Clínicos. 2016. [online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos> (acedido a 24 de maio de 2021)

28. Comissão de Ética para a Investigação Clínica. (2013). Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+-+Circuito+dos+produtos+medicinais+investigacionais+e+auxiliares/fc31bee2-dd5d-4755-8bb6-51d2e30c9efd> (acedido a 25 de maio de 2021)
29. Tu P.H. et al. (1998). Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Ann Neurol.* 44(3). 415-422.
30. Freeman R. et al. (2018). Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *JACC.* 72(11). 1294-1309. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.079> (
31. National Health System. (2020). Multiple system atrophy. [online]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/multiple-system-atrophy/> (acedido a 10 de junho de 2021)
32. Coon, E.A. Et al. (2021). My treatment approach to Multiple System Atrophy. *Mayo Clin Proc.* 96(3).
33. Adrianus A.J. et al. (2004). Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure.. 519(1). 1-10.
34. Gibbons C. et al. (2017). The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 264(8). 1567-1582.
35. INFOMED. Resumo Características do Medicamento *Gutron* 2,5 mg comprimidos. (acedido a 15 de junho de 2021)
36. Grijalva, C. et al. (2017). Fludrocortisone Is Associated With a Higher Risk of All-Cause Hospitalizations Compared With Midodrine in Patients With Orthostatic Hypotension. *Journal of the American Heart Association.* 6(10).

Anexos

Anexo I: Distribuição do período de Estágio

Março						
D	S	T	Q	Q	S	S
	1	2	3	4	5	
	8	9	10	11	12	
	15	16	17	18	19	
	22	23	24	25	26	
	29	30	31			

Abril						
D	S	T	Q	Q	S	S
				1	2	
	5	6	7	8	9	
	12	13	14	15	16	
	19	20	21	22	23	
	26	27	28	29	30	

- Direção dos Serviços Farmacêuticos
- Distribuição em Regime de Ambulatório
- Gestão e Aprovisionamento
- Validação e Serviços
- Ensaio Clínicos
- Unidade de Preparação de Citotóxicos

Anexo II – Os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga



Injetáveis de grande volume



Frigoríficos



Armário rotativo



Gavetas



**Gavetas na sala de
preparação de DDDU**



**Zona de receção de
encomendas**



Gabinete de Distribuição em Regime de Ambulatório



Zona de material a enviar pelos Serviços de Transporte



Malas de DDDU por serviço

Anexo III – Mapas terapêuticos por serviço e por doente para Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. (CHBV, E.P.E.)									
Data: em 24-03-2021 09:39:00-uf54008									
Dist. Unidade									
Matas - unidade									
Lista Preparação/Cama									
Serviço.: 1#30448-INFECOLOGIA									
Camas: [] - [zzzz]									
[Com Localização]									
Data: 23-03-2021 a 24-03-2021									
Armazém.: F1 - Arm. Farmácia									
Cama - Sala - Episódio									
Designação Artigo									
7525- 781-INT-2									
Processo Nome Processo									
Qtd Freq SOS Quant Qtd Ant. Dif Adm Observação									
Data Adm Data Alta Designação Especialidade Data Ini Data Fim Susp.									
05/03/2021 05/03/2021 INFECOLOGIA									
111212040 - butilescopolamina 20 mg/ 1 ml sol inj									
23/03/2021 3,00 24/24h 3,00 3,00 0,00									
110820204 - levETIRAcetam 500 mg/5 ml conc sol inj IV -									
23/03/2021 6,00 12/12h 6,00 6,00 0,00									
110844146 - paracetamol 1000 mg/100 ml sol inj IV-IVa									
23/03/2021 3,00 8/8h 3,00 3,00 0,00									
27/02/2021 INFECOLOGIA									
112008062 - enoxaparina sódica 40 mg/ 0,4 ml sol inj									
23/03/2021 1,00 12h 1,00 1,00 0,00									
110412024 - sulfametoxazol + trimetoprim (400 + 80) mg/5									
23/03/2021 6,00 7,15,23h 6,00 6,00 0,00									
110836177 - fraZODona 100 mg-[Via oral]									
23/03/2021 1,00 21h 1,00 1,00 0,00									
04/03/2021 INFECOLOGIA									
112404004 - acetilcisteína 600 mg comp efervescente-[Via									
23/03/2021 2,00 11,23h 2,00 2,00 0,00									
111620249 - amLODIPina 5 mg-[Via oral]									
23/03/2021 1,00 21h 1,00 1,00 0,00									
111616432 - bisoprolol 5 mg-[Via oral]									
23/03/2021 1,00 12h 1,00 1,00 0,00									
114404050 - cETIRizina 10 mg-[Via oral]									
23/03/2021 1,00 19h 1,00 1,00 0,00									
23/03/2021									
Licenciado a: Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E. (CHBV, E.P.E.)									
www.sti.pt									
Reg: 30 - Pag:1/3									

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

Número de série 1774422 VIA FARMÁCIA

 **MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**
REQUISICÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

QUADRO A

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo,
n.º de utente do SNS)

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

REQUISICÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

QUADRO B

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

QUADRO C

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

QUADRO D

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

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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

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

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

Anexo VI – A Unidade de Preparação de Citotóxicos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Baixo Vouga



Zona de preparação dos tabuleiros



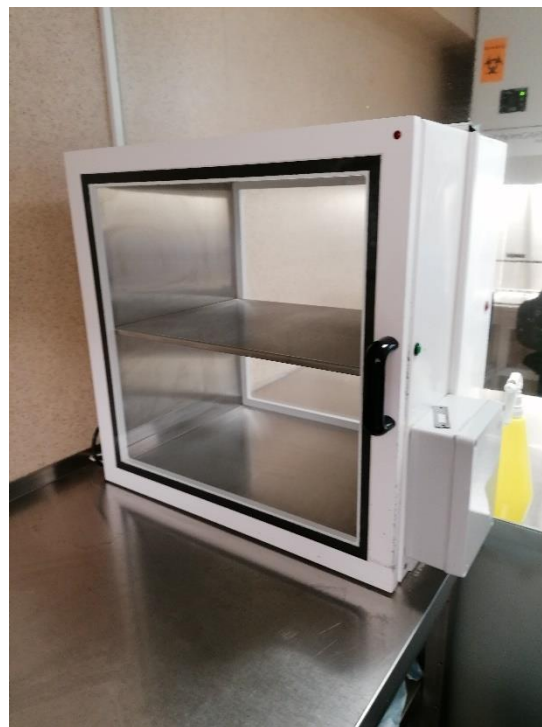
**Material de preparação e
administração de citotóxicos**



**Frigorífico de medicamentos
citotóxicos**



**Câmara de Fluxo Laminar Vertical
na Sala Limpa**



Pass box



Câmara de Fluxo Laminar Vertical

Anexo VII – Fracionamento e reembalagem de comprimidos



Hotte no laboratório de manipulados



Fracionamento de comprimidos na hotte



Máquina de reembalagem de comprimidos



Centro Hospitalar do Baixo Vouga, E.P.E.
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA

Protocolo de utilização "Off Label" de Medicamento

Serviço Prescritor	
Substância(s) Ativa(s)	
Nome do medicamento	
Forma farmacêutica	
Via de administração	
Apresentação	
Indicações terapêuticas propostas	
Posologia(s) e duração de tratamento(s)	

Justificação clínica	
Referências bibliográficas que suportam a prescrição do medicamento (colocar em anexo cópia dos documentos)	
Identificação do Serviço	Data:
Assinatura do Diretor de Serviço	