



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Centro Hospitalar Universitário do Porto

Joana Beatriz Silva Costa



2021-2022

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



Centro Hospitalar Universitário do Porto
De setembro a outubro de 2021

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Joana Beatriz Silva Costa

Tomás Maciel Oliveira

Orientadora: Dr^a. Bárbara Gisela Bastos dos Santos

novembro de 2021

Declaração de Integridade

Declaramos que o presente relatório é da nossa 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 referenciação.

Temos consciência de que a prática de plágio e autoplágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de novembro de 2021

Laura Sofia Fernandes Carvalho

Joana Beatriz Silva Costa

Tomás Maciel Oliveira

Agradecimentos

Concluído este período de estágio, gostaríamos de deixar os nossos sinceros agradecimentos a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto que nos acompanhou nesta nova etapa do nosso percurso profissional, tendo prestado um contributo precioso para o nosso desenvolvimento enquanto futuros profissionais de saúde.

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer à Dr.^a Patrocínia Rocha, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos, pela oportunidade de realizar estágio nesta instituição de excelência.

À Dr.^a Bárbara Santos, um agradecimento especial pela disponibilidade e amabilidade com que nos recebeu e orientou.

A toda a equipa farmacêutica do CHUPorto, pelos desafios propostos, pela orientação, pela partilha de conhecimentos, pela compreensão e cuidado que nos dispensaram no decorrer da nossa passagem pelos Serviços Farmacêuticos.

A todos os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Administrativos, pela simpatia e disponibilidade com que nos receberam.

Um agradecimento, ainda, à Comissão de Estágios Curriculares da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo trabalho que tornou este estágio possível.

Por fim, aos meus colegas de estágio, pela cumplicidade, conhecimentos e momentos partilhados.

Resumo

No âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi-nos possível realizar um estágio de 2 meses em farmácia hospitalar, nomeadamente nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Este relatório encontra-se dividido em duas partes: a primeira faz uma contextualização sobre as atividades dos serviços farmacêuticos e relata algumas experiências concretas que presenciamos durante o nosso estágio; a segunda aborda um caso clínico de uma doente diagnosticada com angioedema hereditário, sendo detalhados aspetos relativos à sua classificação, sintomatologia, etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, tratamento e profilaxia.

Índice

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	II
AGRADECIMENTOS	III
RESUMO	IV
ÍNDICE	V
ÍNDICE DE TABELAS E ANEXOS.....	VI
ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	VII
PARTE I – ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	1
INTRODUÇÃO	1
1. CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO	1
1.1. CONTEXTO GERAL	1
1.2. SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	1
1.3. SISTEMA INFORMÁTICO	2
2. ARMAZÉM DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS.....	2
3. FARMACOTECNIA.....	3
3.1. PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO ESTÉREIS	4
3.2. PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTÉREIS E NUTRIÇÃO PARENTÉRICA.....	5
4. DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	7
4.1. DISTRIBUIÇÃO CLÁSSICA	7
4.2. DISTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DIÁRIA EM DOSE UNITÁRIA.....	8
4.3. DISTRIBUIÇÃO EM AMBULATÓRIO.....	9
4.4. DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A LEGISLAÇÃO ESPECÍFICA	12
4.4.1. <i>Estupefacientes e Psicotrópicos</i>	12
4.4.2. <i>Hemoderivados</i>	12
5. UNIDADE DE FARMÁCIA ONCOLÓGICA	13
5.1. CIRCUITO DO MEDICAMENTO CITOTÓXICO.....	14
6. UNIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	15
6.1. CIRCUITO DO MEDICAMENTO EXPERIMENTAL	16
PARTE II – PROJETOS DESENVOLVIDOS	18
1. ANÁLISE DE UM CASO CLÍNICO	18
1.1. INTRODUÇÃO	18
1.2. ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO	18
1.2.1. <i>Sintomatologia, Classificação e Epidemiologia</i>	18
1.2.2. <i>Etiologia e Fisiopatologia</i>	19
1.2.3. <i>Fatores de risco</i>	19
1.2.4. <i>Tratamento e Profilaxia</i>	19
1.3. CONCLUSÃO	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS	24

Índice de Tabelas e Anexos

TABELA 1. CRONOGRAMA DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO.	1
ANEXO 1. FORMULAÇÃO DE DIAZEPAM A 0,04%.	24
ANEXO 2. FORMULAÇÃO DE ATENOLOL 2 MG/ML.	25
ANEXO 3. FOLHETO INFORMATIVO DIAZEPAM A 0,04%.	27
ANEXO 4. INFORMAÇÃO COMPILADA POR FARMACÊUTICOS DO CHU PORTO SOBRE A LEGISLAÇÃO APLICÁVEL NA DISPENSA DE MEDICAMENTOS EM AMBULATÓRIO HOSPITALAR.	29
ANEXO 5. FOLHETO INFORMATIVO SOBRE A UFO PARA DISTRIBUIÇÃO PELOS DOENTES.	37
ANEXO 6. CERTIFICADOS DE TREINO EM BPC ("ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)"), EMITIDOS PELA GLOBAL HEALTH TRAINING CENTRE.	39
ANEXO 7. APRESENTAÇÃO EM FORMATO POWERPOINT DE UM CASO CLÍNICO VERÍDICO SOBRE O ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO.	40

Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

AE	Angioedema
AEH	Angioedema Hereditário
AEH-C1INIB	Angioedema Hereditário por Deficiência do Inibidor de C1
AEH-nl-C1INIB	Angioedema Hereditário com Inibidor de C1 normal
AO	Assistente Operacional
APF	Armazém de Produtos Farmacêuticos
AUC	Área Sob a Curva, do inglês <i>Area Under the Curve</i>
CdM	Circuito do Medicamento
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CTF	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUPorto	Centro Hospitalar Universitário do Porto
CTX	Fármacos Citotóxicos
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EC	Ensaio Clínico
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
GHAF	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HSA	Hospital Santo António
IT	Instruções de Trabalho
ME	Medicamento Experimental
NP	Nutrição Parentérica
OMS	Organização Mundial da Saúde
OP	Ordem de Preparação
PCD	Profilaxia de Curta Duração
PLD	Profilaxia de Longa Duração
SC	Serviços Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SI	Sistema Informático
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UFA	Unidade de Farmácia de Ambulatório
UFO	Unidade de Farmácia Oncológica
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

Parte I – Atividades Desenvolvidas

Introdução

O estágio nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto) decorreu entre o dia 1 de setembro e o dia 29 de outubro. Inicialmente, tivemos um conjunto de apresentações, em que cada responsável de unidade explicou, em traços gerais, de que forma estas estão organizadas e as suas atividades principais; seguiram-se 5 semanas durante as quais tivemos a oportunidade de contactar presencialmente com todas as unidades; por fim, dedicaram-se 2 semanas para a análise e apresentação de um caso clínico e elaboração do Relatório de Estágio. O cronograma completo pode ser consultado na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio.

	01/09 - 10/09	13/09 - 17/09	20/09 - 24/09	27/09 - 01/10	04/10 - 08/10	11/10 - 15/10	18/10 - 29/10
<u>Laura</u>	Iniciação	DIDDU	UFA	E/NP/NE	UFO	APF/UEC	Projeto + Relatório
<u>Joana</u>		APF/UEC	E/NP/NE	UFO	DID	UFA	
<u>Tomás</u>		UFA	DID	APF/UEC	E/NP/NE	UFO	

APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos ; DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária ; E - Estéreis ; NE - Não Estéreis ; NP - Nutrição Parentérica ; UEC - Unidade de Ensaio Clínicos ; UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório ; UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

1. Centro Hospitalar Universitário do Porto

1.1. Contexto geral

O CHUPorto engloba quatro entidades: o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA).⁽¹⁾ O HSA é composto por dois edifícios: o edifício Neoclássico e o edifício Dr. Luís de Carvalho.

1.2. Serviços farmacêuticos

Os SF do CHUPorto integram o suporte de prestação de cuidados de saúde e podem ser divididos em 8 unidades: armazém de produtos farmacêuticos (APF), distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), produção de medicamentos estéreis e de nutrição parentérica, produção de medicamentos não estéreis, unidade de ensaios clínicos (UEC), unidade de farmácia de ambulatório (UFA) e unidade de farmácia oncológica

(UFO). Apesar das funções serem distintas, as unidades dos SF são interdependentes, pelo que apenas é possível cumprir a missão se a equipa trabalhar em conjunto.

A equipa dos SF é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais (AO) e assistentes técnicos (AT). A direção técnica está a cargo de um farmacêutico, sendo atualmente dirigida pela Dr.^a Patrocínia Rocha. Os farmacêuticos têm ainda assento em algumas comissões interdisciplinares, como é a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética CHUPorto/ICBAS (CE) e a Comissão de Controlo de Infecção Resistente aos Antimicrobianos (inserida no Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência - PPCIRA). Para além disso, integram algumas consultas/grupos multidisciplinares tais como Grupo de Nutrição Artificial, Consulta da Dor, Cuidados Paliativos, Consulta de Doenças Inflamatórias Intestinais, Doenças Autoimunes, entre outros.⁽²⁾

Como estrutura, os SF estão acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS) e certificados pela ISO 9001:2015, o que significa que seguem um sistema de gestão da qualidade. Para o efeito, os SF seguem um conjunto de orientações, denominadas instruções de trabalho (IT), que detalham os procedimentos que a equipa deve seguir. Estas IT são atualizadas conforme surgem modificações nos procedimentos.⁽³⁾⁽⁴⁾

1.3. Sistema informático

O sistema informático (SI) utilizado pelos médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais do CHUPorto é denominado Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF).

O GHAF permite aceder a um módulo designado circuito do medicamento (CdM), no qual é possível, entre outras funcionalidades, visualizar as prescrições e proceder à sua validação farmacêutica e posterior dispensa. Apesar disto, este SI não engloba todos os procedimentos, havendo, para algumas situações, segundas plataformas usadas pelos profissionais de saúde, o que não é o ideal.

2. Armazém de produtos farmacêuticos

O APF tem as funções de adquirir os produtos, rececionar as encomendas, garantir a boa conservação e gestão dos artigos e, em alguns casos identificados, encaminhar os produtos diretamente para as outras unidades do hospital.

Para o efeito, o HSA dispõe de instalações com espaços bem definidos: uma área para a receção e triagem de encomendas; uma câmara frigorífica onde se guardam os medicamentos que devem ser mantidos a temperaturas entre 2°C e 8°C; uma sala com acesso restrito a farmacêuticos para os estupefacientes e psicotrópicos; uma sala exclusiva

para produtos inflamáveis, como antissépticos e desinfetantes; corredores com estantes para a restante generalidade de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, primeiramente divididos por tipo de produto (e.g. medicamentos, produtos de nutrição, material de penso) e depois organizados por ordem alfabética da substância ativa, se for o caso.

Quanto à aquisição de produtos, esta tarefa é efetuada em conjunto com o Serviço de Aprovisionamento, sendo elaborada uma lista comum no GHAF onde são registados os produtos a serem encomendados. Para além da visualização das unidades disponíveis em *stock* em formato digital (GHAF), é também utilizado outro em formato físico: os *kanbans*. Os *kanbans* consistem em cartões que indicam, para um determinado produto, qual o seu ponto de encomenda (i.e. quantidade em *stock* a partir da qual se deve proceder a uma nova encomenda) e a quantidade a encomendar. Assim, quando um produto é encomendado, o *kanban* segue para a área de receção de encomendas; quando a encomenda do produto em questão é rececionada, o *kanban* e os produtos rececionados são colocados nas estantes/gavetas; posteriormente, quando o produto atinge o ponto de encomenda, o *kanban* é recolhido, os produtos são novamente encomendados e o ciclo repete-se.

Foi-nos explicado e exemplificado os processos de encomenda de produtos, receção de encomendas e de sinalização por kanbans [Laura, Joana, Tomás]. Testemunhamos uma situação excecional na qual um doente, internado durante vários dias por apresentar um diagnóstico compatível com síndrome neuroléptica maligna, utilizou grandes quantidades de dantroleno, tendo sido necessário recorrer a empréstimos a outros hospitais [Laura, Joana, Tomás].

3. Farmacotecnia

A farmacotecnia é uma área dos SF com autonomia técnica e científica que se responsabiliza pela produção de medicamentos necessários ao tratamento dos doentes. Dentro destes medicamentos destacam-se os de produção estéril e não estéril. A área em que se verifica uma maior produção de medicamentos no CHU Porto é a da Pediatria, área na qual muitas das formulações comerciais existentes não conseguem dar resposta. Apesar da farmacotecnia englobar também os medicamentos citotóxicos (CTX), a produção destes é feita na UFO, dada a sua toxicidade.

A preparação de medicamentos manipulados torna-se necessária nos SF quando se verifica algum dos seguintes pontos: há necessidade de uma dose maior que a que se encontra comercializada; quando a substância ativa não está disponível no mercado; há falha na adesão à terapêutica (e.g. tornar o medicamento mais doce); adaptar às necessidades metabólicas de cada doente, quando existem intolerâncias a parabenos, a

lactose ou glicose, entre outros excipientes. Além destes objetivos, pretende-se com a produção de medicamentos na farmácia hospitalar economizar recursos através do fracionamento de fármacos.

O processo de manipulação destes medicamentos deve contar com a permanência de um farmacêutico, que deve assegurar que o fármaco final apresenta a qualidade, segurança e eficácia pretendidas e garantir que as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos manipulados sejam cumpridas.⁽⁵⁾

Os fracionamentos efetuados quer na produção de medicamentos estéreis, quer na de não estéreis, são úteis uma vez que permitem obter frações de um determinado medicamento, possibilitando a utilização de doses não disponíveis no mercado, assegurando a mesma estabilidade do fármaco original. Estes fracionamentos permitem uma poupança de custos significativa para os SF.

3.1. Produção de Medicamentos Não Estéreis

Os pedidos de preparação de medicamentos manipulados por parte de todas as unidades dos SF devem ser efetuados à unidade da produção de medicamentos não estéreis, via requisição GHAF ou *kanban*.⁽⁶⁾

Na sala de produção são várias as preparações efetuadas, como cápsulas, emulsões, soluções, pomadas e preparações ou diluições de soluções asséticas, para posterior distribuição pelos diversos serviços do hospital. Cada pedido deve fazer-se acompanhar da respetiva ficha de preparação, elaborada pelo farmacêutico responsável, e na qual constam as matérias-primas usadas, as quantidades, o lote, o laboratório de origem e prazo de validade. Após a produção, no sistema informático GHAF dá-se entrada do medicamento e saída das matérias-primas utilizadas.⁽⁶⁾

Quando a requisição chega pelo GHAF, o farmacêutico deve verificar se a prescrição é de um manipulado já produzido pelos SF. Se for nova, deve fazer uma revisão bibliográfica, consultar o laboratório de estudos farmacêuticos e analisar junto de outros hospitais a experiência que têm em relação à produção do medicamento. Após este processo, elabora-se uma formulação, registando-a e nomeando outro farmacêutico para verificar a formulação criada, e assim a validar.⁽⁶⁾

Nesta unidade ocorre também a preparação de papéis medicamentosos após o fracionamento e reembalamento de pós obtidos a partir de comprimidos. Numa situação de fracionamento, cabe ao farmacêutico implementar e atualizar a IT.⁽⁷⁾ Também é da competência deste profissional atribuir os lotes de produção e prazos de validade.

Durante o processo de produção, as condições de higiene são de extrema importância e devem ser garantidas, devendo para isso usar-se os equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados, como fatos de bloco, touca ou barrete para sala de operação, máscara com elástico e luvas.⁽⁶⁾

Na sala de produção, tomamos conhecimento das regras de higiene, e do modo de organização das substâncias ativas e material de laboratório [Laura, Joana, Tomás]. Com o apoio e em colaboração com o TSdT, preparei solução de permanganato de potássio, suspensão oral de baclofeno e saliva artificial [Joana]. Tivemos a oportunidade de presenciar a produção de soluções de banho de alfazema, xaropes, papéis medicamentosos e reconstituição de risdiplam [Laura, Joana, Tomás] e cápsulas de sulfapiridina [Joana]. Testemunhei, ainda, a preparação de uma solução oral de calcitriol a partir de cápsulas moles de calcitriol para um bebé com deficiência em vitamina D e que não respondera a outras soluções orais disponíveis no mercado (colecalfiferol, calcifediol) [Tomás]. A rotulagem e acondicionamento também foram tarefas que pudemos desempenhar [Laura, Joana, Tomás].

Durante a nossa passagem por esta unidade, foi-nos lançado o desafio de elaborar uma formulação de diazepam a 0,04 % (Anexo 1) [Joana] e de atenolol 2 mg/mL (Anexo 2) [Laura], bem como um folheto informativo da mesma substância ativa (Anexo 3) [Joana].

3.2. Produção de Medicamentos Estéreis e Nutrição Parentérica

As preparações estéreis produzidas em farmácia hospitalar resumem-se especialmente a colírios, intravítreos, injetáveis, e bolsas de nutrição parentérica, sendo as principais especialidades médicas a que se destinam a Pediatria, Neonatologia e Oftalmologia. A produção é feita em áreas limpas, designadas “salas brancas”, em que a entrada de materiais e do pessoal é feita por antecâmaras. Esta área deve ser mantida num estado de limpeza convencionado e alimentada com ar adequadamente filtrado. Assim, a produção é feita em salas com pressão positiva e em câmara de fluxo laminar (câmara de classe IIA com recirculação de ar e filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*)), garantindo-se o maior nível de esterilidade possível e evitando-se contaminações.⁽⁸⁾ Para tal, é fundamental partir-se de matérias-primas esterilizadas, assim como de material descartável e esterilizado. Todos os profissionais que integram a equipa de produção e limpeza devem usar os EPIs adequados à sala branca: primeiramente colocar os protetores de calçado, touca e máscara, com posterior lavagem das mãos; na sala cinzenta (imediatamente antes da sala branca) é vestida a bata que deve ser fechada nos punhos e no pescoço, ocorrendo nova desinfeção das mãos, culminando o processo com a colocação das luvas, que devem ser cirúrgicas, estéreis, sem látex e não empoadas.⁽⁹⁾ Assim, o fardamento deve ser efetuado de cima para baixo, para haver a menor contaminação possível e, em contrapartida, o desfardamento deverá ocorrer de forma inversa.⁽⁹⁾

A nutrição parentérica (NP) trata-se de um regime nutricional adequado às necessidades diárias de energia, nutrientes e fluidos. É um processo de nutrição artificial por via intravenosa, evitando assim o processo de digestão, absorção, estimulação de

hormonas digestivas e a primeira passagem pelo metabolismo hepático. A NP é direcionada exclusivamente a doentes cujas necessidades energéticas e proteicas não são satisfeitas pela via oral ou entérica por um período prolongado. São exemplo os doentes com síndrome do intestino curto, isquemia intestinal, vômitos ou diarreias intratáveis, malformações cardíacas congénitas em que a perfusão visceral está comprometida, e recém-nascidos com menos de 33 semanas de gestação com restrição de crescimento intrauterino.⁽¹⁰⁾

Na preparação das bolsas deve primeiro adicionar-se os macronutrientes e, posteriormente, os micronutrientes, juntando primeiramente os eletrólitos monovalentes, começando pelo fosfato e, seguidamente, os eletrólitos bivalentes, sendo o cálcio o último a acrescentar.⁽¹¹⁾ As bolsas ou seringas de NP, após preparação, são imediatamente identificadas com um rótulo que contém os nutrientes presentes e o doente a que se destina, sendo depois embaladas com mangas fotoprotetoras transparentes. No processo de produção de bolsas de NP e também de medicamentos estéreis faz-se sempre dupla verificação (farmacêutico e TSDT).

De forma a garantir a esterilidade, é feito um controlo microbiológico da primeira bolsa de cada sessão de trabalho e da última bolsa do dia, retirando-se uma pequena alíquota, a qual é inoculada num meio de cultura enriquecido, sendo depois enviado para o serviço de microbiologia do hospital. As superfícies da sala branca e as luvas dos operadores também são sujeitas a controlo microbiológico.⁽¹²⁾ O ambiente assético deve ser o principal foco neste tipo de produção, pela sensibilidade das preparações em causa e pelas vias de administração às quais se destinam.

De forma semelhante aos medicamentos não estéreis, os pedidos de preparações estéreis chegam à unidade da produção via GHAF ou *kanban*, e os das bolsas de NP chegam via GHAF, desencadeando-se o mesmo processo: emissão de rótulos e ordem de preparação (OP), que contém o material e matérias-primas necessárias, a formulação, a técnica, e ensaios de especificação. Às bolsas de NP deve ser feito um controlo gravimétrico, de forma a averiguar se o peso está em conformidade com o intervalo estabelecido na OP.⁽¹³⁾ O farmacêutico na produção de medicamentos estéreis e bolsas de NP não só executa a técnica laboratorial inerente ao procedimento, como também valida o processo.

Nesta unidade tivemos a possibilidade de aprender a forma correta de fardamento e entrada na sala branca, vendo previamente toda a preparação que é exigida, como a verificação de pedidos, emissão de ordens de preparação e rótulos, antes da entrada para a sala da produção [Laura, Joana, Tomás]. Visualizamos a preparação de alguns manipulados estéreis, como seringas de anacinra, aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, patisiran, midazolam, morfina e bolsas de NP [Laura, Joana, Tomás]. Preparei, em

colaboração com o farmacêutico, e sob a sua supervisão, seringas de morfina [Joana]. Efetuamos o controlo gravimétrico de bolsas, pesando-as e verificando se o peso se encontrava dentro do intervalo estabelecido previamente, assim como o seu embalamento [Laura, Joana, Tomás]. Acompanhei ainda a preparação de algumas unidades da vacina contra a doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) [Joana].

4. Distribuição de medicamentos

A distribuição é parte integrante do CdM, sendo fulcral na gestão de medicamentos, assumindo que, para o fármaco chegar ao doente e poder exercer o seu efeito terapêutico, tem de ser selecionado, adquirido e armazenado nas condições devidas pelos SF. ⁽¹⁴⁾ Assegura-se assim que os doentes, em processo de cumprimento de um plano farmacoterapêutico, acedem de forma segura e eficaz a medicamentos ou produtos de saúde, sempre sob supervisão de um farmacêutico hospitalar, que tem de validar toda a prescrição médica para que o processo tenha continuidade. ⁽¹⁵⁾

Trata-se, de entre todas as unidades dos SF, daquele em que há um contacto mais estreito entre os farmacêuticos e os serviços clínicos do hospital, sendo a unidade com mais destaque e que precisa de mais recursos humanos. ⁽¹⁴⁾

De acordo com o pressuposto no Manual de Farmácia Hospitalar, a distribuição de medicamentos tem como principais objetivos: garantir que a prescrição de cada doente é cumprida, permitir a racionalização de medicamentos e consequente custo com a terapêutica, assegurar que o medicamento é administrado de forma correta, diminuir os erros relacionados com a medicação (detetando troca da via de administração, erros de doses, dupla medicação), e reduzir o tempo que médicos e enfermeiros dedicam à manipulação dos medicamentos. ⁽¹⁴⁾

No CHU Porto, tal como refere o Manual de Farmácia Hospitalar, o processo da distribuição encontra-se dividido em: ⁽¹⁴⁾

- a) Distribuição Clássica;
- b) Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- c) Distribuição a Doentes em regime de ambulatório;
- d) Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação específica, como Estupefacientes e Psicotrópicos, e Hemoderivados.

Em cada contexto hospitalar o sistema de distribuição pode diferir, sendo que deve sempre ser privilegiado aquele que garanta a eficácia e a segurança de utilização do medicamento e produto de saúde.

4.1. Distribuição clássica

De forma geral, este tipo de distribuição fornece medicamentos para um determinado serviço clínico que efetua um pedido de reposição de *stock* em formato eletrónico ou

manual, sendo esta distribuição da responsabilidade do APF.⁽¹⁵⁾ Ocorre assim uma reposição de *stocks* fixos dos serviços clínicos (SC) de medicamentos previamente definidos pelos farmacêuticos, enfermeiros e médicos. A reposição dos *stocks* é feita numa periodicidade definida e deve ser suficiente para suprir as necessidades até à próxima reposição. O pedido para os medicamentos dos *stocks* nivelados é efetuado pelo enfermeiro do serviço a que está alocado, sendo validado pelo farmacêutico e depois satisfeito por um TSDT.⁽¹⁴⁾ A requisição de medicamentos com um controlo mais restrito devido às suas características, como hemoderivados, estupefacientes ou psicotrópicos, deve ser individualizada por medicamento e por doente.⁽¹⁵⁾ A reposição de *stocks* pode ser feita pelo sistema Pyxis®, sistema semiautomático de dispensa localizado nos serviços de cuidados intensivos e blocos operatórios, permitindo assim um acesso rápido à medicação. O sistema Pyxis® é nivelado pelo *stock* mínimo, e é independente de prescrição.⁽¹⁵⁾ Quando um enfermeiro necessita de um medicamento presente nestes sistemas, é enviada uma notificação aos SF, que é validada, e o medicamento é dispensado de forma automática. A reposição dos Pyxis® ocorre por *stock* nivelado, em dias estabelecidos e fixos, para que os medicamentos estejam disponíveis sempre que necessário, havendo um controlo mais rigoroso de *stock* e do medicamento.

Devido à situação pandémica do país, não nos foi possível acompanhar in loco a reposição do sistema Pyxis®. Contudo, nesse período pudemos inteirar-nos de documentos usados pelo APF, ambientando-nos com a localização dos medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como com o sistema informático usado nos SF do CHUPorto [Laura, Joana, Tomás].

4.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A DIDDU é um sistema que se dirige exclusivamente a doentes em regime de internamento. Surge como um tipo de distribuição personalizada, uma vez que a requisição é individualizada a cada doente e só depois de validada pelo farmacêutico é preparada para distribuição pelo TSDT.⁽¹⁵⁾ É um processo bem estabelecido, em que os medicamentos são distribuídos, quer nas formas farmacêuticas, quer nas dosagens adequadas a serem administradas ao doente, de acordo com a prescrição médica, num determinado tempo. Segundo o manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, emitido pela Ordem dos Farmacêuticos, são objetivos da DIDDU: aumentar a segurança no CdM, promover o acompanhamento farmacoterapêutico do doente, assim como racionalizar a distribuição e dispensa de medicamentos, diminuindo os riscos de interações, e permitir que os enfermeiros dediquem mais tempo ao cuidado dos doentes e menos aos aspectos de gestão relacionados com os medicamentos.

Neste processo, o farmacêutico apresenta-se com uma função importante que valida a prescrição, atendendo às deliberações da CFT, quando impostas, havendo horários

definidos para receção e validação das prescrições, de acordo com os SC e a FH, de modo a assegurar eficazmente o serviço de distribuição em tempo útil aos doentes.⁽¹⁵⁾ Para que este sistema seja aplicado, é necessário que haja uma distribuição diária de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Caso os SF não trabalhem 24h/24h, situação ideal, aos fins de semana terão de ser distribuídos medicamentos para 48 ou 72 horas.⁽¹⁴⁾

Uma vez validadas as prescrições por parte do farmacêutico hospitalar que chegam eletronicamente, são gerados mapas para preparação da medicação a dispensar, devendo a dispensa ser por doente, em dose unitária, salvo estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.⁽¹⁵⁾

A preparação dos medicamentos a distribuir pode ser feita de forma manual ou com o apoio de equipamentos semi-automáticos de aviamento (Pharmapick®). Idealmente, essa preparação deveria contar com este tipo de equipamento, porque permite reduzir não só os erros associados à dispensa, como também o tempo exigido para esta tarefa, tornando o trabalho mais eficiente, com racionalização dos diversos *stocks* nas unidades de distribuição.⁽¹⁴⁾

A dispensa pela DIDDU deve ser feita por serviço, contendo gavetas individuais com a medicação de cada doente, havendo a transferência do número correto de doses unitárias, correspondente a cada doente, devidamente identificadas, para cada uma das gavetas dos carros. É recomendável que na identificação conste a designação do serviço, nome do doente, data de nascimento e número do processo clínico.⁽¹⁵⁾

O programa informático do CHU Porto utiliza um sistema de cores que permite indicar os SC que já foram ou não validados, os que ainda precisam de validação e as prescrições urgentes.

A passagem por esta unidade permitiu-nos conhecer o sistema informático e o sistema de cores adotado pelo mesmo, assim como as prescrições eletrónicas. Colaboramos na cedência de estupefacientes e hemoderivados nos quais se utilizam impressos próprios. Tivemos ainda a oportunidade de, em colaboração com farmacêuticos, analisar as justificações, com ou sem necessidade de autorização da CFT, de prescrições de antibióticos e medicamentos anti-infecciosos apresentadas pelos clínicos [Laura, Joana, Tomás].

4.3. Distribuição em ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório trata-se de uma cedência gratuita de medicamentos, permitindo que o doente, não estando em regime de internamento, possa fazer o seu tratamento no domicílio. Esta domiciliação do tratamento permite ao hospital reduzir custos com internamentos e os riscos inerentes a estes, possibilitando ao doente um maior conforto por estar no seu ambiente familiar.⁽¹⁴⁾ A dispensa de medicamentos a

doentes em regime ambulatorio pelos SF deriva da necessidade de um maior controlo e vigilância em determinados regimes terapêuticos, por causa da carga tóxica de muitos fármacos, e da necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica. A comparticipação de certos medicamentos é a 100% se apenas forem dispensados pelos SF.⁽¹⁴⁾ O farmacêutico hospitalar desempenha de novo, como de resto se verifica nas restantes unidades, um papel fundamental para que esta distribuição alcance os objetivos pretendidos. Para que tal aconteça, estes profissionais devem ser apoiados por um sistema informático e instalações adequadas. Assim, a dispensa na farmácia de ambulatorio é feita numa zona separada das outras áreas dos SF, devendo estar equipada com tudo o que é necessário para um normal e funcional fluxo de atendimento, preservando sempre a qualidade do mesmo. Idealmente, deveria haver uma área de atendimento reservada, que pudesse garantir a privacidade dos doentes.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

O processo da dispensa tem início mediante a apresentação de uma prescrição médica.⁽¹⁵⁾ Esta deve ser devidamente analisada pelo farmacêutico, avaliando se está corretamente preenchida, confirmando sempre se a identificação para quem o medicamento se destina é congruente com o que o sistema informático revela após a informatização da prescrição. Além da identificação do doente, o sistema informático deve indicar o serviço clínico, o médico prescritor, a data de emissão, a validade da prescrição, e a forma farmacêutica prescrita pelo DCI, dose e posologia. A validação da receita pelo farmacêutico tem de respeitar a confiabilidade, qualidade e rastreabilidade dos medicamentos.⁽¹⁵⁾

O farmacêutico, no momento da dispensa, tem um papel diferenciador no aconselhamento ao doente sobre os medicamentos, devendo informá-lo dos cuidados em termos de conservação, modo de administração, possíveis reações adversas, e a importância da toma, tudo isto de modo a fomentar a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, um maior sucesso farmacoterapêutico, usando uma linguagem simples e compreensível.⁽¹⁵⁾ No ato da cedência, o farmacêutico deve averiguar o histórico do levantamento do doente, de modo a inteirar-se do tempo que passou desde a última dispensa, para haver um ajuste da quantidade de medicação a ceder, e avaliar a adesão do doente à terapêutica.

A quantidade a dispensar tem em conta a data da consulta seguinte, a patologia, especificidade do medicamento (valor), condições logísticas dos SF e imperativos legais.⁽¹⁵⁾ Conforme os requisitos anteriores, a medicação pode ser dispensada por até três meses. Medicamentos como a talidomida têm um programa de gestão de risco obrigatório, por necessitarem de um controlo mais rigoroso, sendo apenas levantados mediante a apresentação de um formulário de autorização de prescrição.

Quando o próprio não consegue deslocar-se aos SF para recolha da medicação, deve assinar um documento em que refira quem podem ser os seus representantes, devendo esse documento ser entregue na UFA para que esses dados sejam inseridos no sistema informático e a dispensa ocorra sem inconvenientes. Tratando-se de uma nova prescrição, ou sempre que o doente tenha consulta no CHU Porto, por requerer aconselhamento farmacêutico, não é possível enviar a medicação para o domicílio, devendo o doente levá-la na UFA.

Existem patologias cujos medicamentos possíveis de serem usados em regimes terapêuticos seguem legislação específica, devendo os clínicos ter atenção a este ponto. De forma a tornar o processo menos burocrático para os farmacêuticos no momento da dispensa, os SF do CHU Porto compilaram essa informação (Anexo 4). Em relação à hormona do crescimento, são apenas algumas as patologias que beneficiam de comparticipação integral, estando estas discriminadas no Despacho n.º 12455/2010, de 22 de julho.⁽¹⁶⁾

Além da dispensa gratuita de medicamentos pela UFA, também é possível a venda direta ao público. Tal acontece mediante a apresentação da respetiva prescrição médica, que deve apresentar pelo menos três carimbos de farmácias comunitárias, que comprovem a rotura do medicamento no exterior. O pagamento é feito nos serviços financeiros do hospital, sendo apresentado nos SF o recibo para posterior dispensa. Caso a premissa anterior esteja cumprida, e o doente já tenha número de processo, procede-se à dispensa. Caso não tenha número de processo, o assistente técnico é contactado para abertura do mesmo.

Durante a passagem pela UFA do CHU Porto, inteiramo-nos do programa informático usado, do modo de organização dos diversos medicamentos, assim como dos impressos usados nos diferentes casos. Tivemos a oportunidade, sob supervisão, de fazer dispensa de medicamentos a doentes, aprendendo como se valida a prescrição e que aspetos são de crucial importância neste momento. Esta tarefa permitiu-nos perceber que os doentes que mais acedem à UFA são os transplantados renais e hepáticos, insuficientes renais, doentes com doenças inflamatórias crónicas, e doentes em quimioterapia [Laura, Joana, Tomás].

Presenciamos ainda a dispensa de medicamentos para o hospital de dia e todo o processo inerente aos envios de medicação ao domicílio dos doentes. Como ocorreram algumas devoluções nas semanas em que passamos pela UFA, participamos na avaliação dos medicamentos devolvidos, analisando a integridade do medicamento, por observação da embalagem primária e secundária, data de validade e registo do lote, rejeitando todas as embalagens abertas ou com o mínimo sinal de alteração [Laura, Joana, Tomás].

4.4. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação específica

4.4.1. Estupefacientes e Psicotrópicos

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são usados em regimes terapêuticos de algumas patologias ou situações clínicas, havendo por isso um controlo muito rígido, com diretivas que controlam a utilização deste tipo de substâncias, evitando-se o uso destes medicamentos para outros fins que não o terapêutico. A necessidade de um controlo do uso e cedência destes medicamentos resulta da sua atuação ao nível do sistema nervoso central, que quando o uso é abusivo leva a dependência física e psicológica, podendo ainda haver o risco do tráfico paralelo destes fármacos. No caso particular do CHU Porto, a prescrição destes medicamentos, que é feita em impresso próprio designado por Anexo X, chega aos SF por um auxiliar, sendo posteriormente analisada pelo farmacêutico, que verifica qual o medicamento, a forma farmacêutica, a dosagem e o SC ao qual se destina. Após este processo de validação, o farmacêutico prepara os medicamentos, que são enviados aos serviços requisitantes. Durante este processo, quem transporta os estupefacientes e psicotrópicos deve assinar as guias. Existe ainda a reposição de *stock* de estupefacientes através do GHAF nalguns serviços “piloto” (Medicina A e Cirurgia Vascular), em que a encomenda é despoletada sempre que existe uma prescrição médica, e o registo da administração pela enfermagem. Neste circuito ficam identificados todos os intervenientes.

Quando passamos pela DDDU tivemos a possibilidade de acompanhar a receção de prescrições de estupefacientes e psicotrópicos, avaliando o seu correto preenchimento por parte dos requisitantes, informatizando os débitos, com posterior preparação para a dispensa aos serviços clínicos [Laura, Joana, Tomás].

4.4.2. Hemoderivados

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os hemoderivados são constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico obtidos de plasma humano. Pelo facto de terem esta origem, apresentam um circuito de distribuição especial que assegura a sua rastreabilidade, já que a sua administração pode relacionar-se com doença infecciosa transmissível pelo sangue. Os hemoderivados apresentam como indicação situações de choque hipovolémico, diálise hepática, tratamento de grandes queimados, entre outras situações.⁽¹⁷⁾ A requisição chega aos SF em impresso próprio do Ministério da Saúde, identificado como “Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados”, sendo o mesmo usado em todos os hospitais do país. Este impresso tem duas vias: uma correspondente ao SC requisitante, que é arquivada ao processo clínico do doente, e outra correspondente à Farmácia, que deve ser arquivada nos SF por um período de 50 anos.

Após receção do impresso, o farmacêutico preenche a secção que lhe é destinada com o nome do medicamento, a dose, a quantidade dispensada, o laboratório, o lote, o número de Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, assina e data o documento. Após este processo, os hemoderivados são enviados aos serviços requisitantes. Caso não haja administração, deve haver a devolução aos SF.

Na dispensa de hemoderivados, vimos toda a legislação, impressos e processos necessários para a cedência de cada um deles, e a forma como o farmacêutico deve fazer o preenchimento correto da requisição. Tivemos a possibilidade de não só acompanhar dispensas, como também devoluções [Laura, Joana, Tomás].

5. Unidade de farmácia oncológica

A UFO é responsável pela validação e monitorização da prescrição médica de medicamentos citotóxicos (CTX), e sua manipulação. Adicionalmente, é feita a dispensa da medicação complementar aos ciclos de quimioterapia contemplada nos protocolos clínicos internos, bem como de compostos de ferro, albuminas e imunoglobulinas específicas para doentes com autorização da CFT.

Embora integre os SF, a UFO encontra-se fisicamente separada destes, sendo contígua ao Hospital de Dia Polivalente e contemplando os serviços de Oncologia e Hematologia. Esta segregação permite uma maior proximidade entre os locais de preparação e de administração dos fármacos, bem como a outros profissionais de saúde e ao doente, promovendo o acompanhamento integrado deste último. Por outro lado, a centralização da preparação de CTX na UFO permite não só minimizar a exposição ocupacional pessoal e ambiental, como também contribui para uma melhor gestão dos desperdícios e redução de custos.⁽¹⁸⁾

À semelhança dos medicamentos estéreis e NP preparados na unidade de produção, os CTX devem ser manipulados em condições assépticas controladas, em áreas limpas e câmara de biossegurança, com uso de EPIs e recurso a material descartável e esterilizado. Adicionalmente, a UFO apresenta uma divisão em quatro zonas, o que contribui para a minimização dos riscos associados à manipulação de CTX e para a manutenção da esterilidade das preparações: a zona negra destina-se à validação da prescrição pelo farmacêutico e armazenamento dos medicamentos da UFO; na zona cinza é efetuada a lavagem assética das mãos e a colocação de EPIs (touca, luvas estéreis de látex, protetores de calçado e máscara FFP3); na antecâmara veste-se a bata estéril impermeável, desinfeta-se as mãos com álcool isopropílico a 70° e calça-se o segundo par de luvas; na zona branca encontra-se a câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) de classe IIB, com filtros HEPA e pressão negativa, o que protege o operador e o ambiente de partículas tóxicas.⁽¹⁴⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

5.1. Circuito do Medicamento Citotóxico

A gestão do armazém da UFO baseia-se na utilização de *kanbans*.⁽²²⁾ Os CTX são recebidos no APF e transportados para a UFO pelo AO, em contentores fechados, antiderrame, inquebráveis e adequadamente identificados, em circuito próprio.⁽¹⁹⁾ Já na UFO, os CTX são reetiquetados e armazenados em local adequado.⁽²³⁾

Os doentes com agendamento no Hospital de Dia do CHU Porto realizam uma colheita de sangue aquando da sua chegada ao serviço, sendo depois dirigidos para cadeirões ou camas em função do seu estado de debilidade, da duração do tratamento e da via de administração. Se os parâmetros bioquímicos forem aceitáveis, o enfermeiro atribui “luz verde” através do sistema informático, sinalizando ao farmacêutico da UFO que o doente tem condições para realizar o ciclo de quimioterapia, podendo proceder-se à validação. Por outro lado, “luz amarela” indica a presença de desvios aos valores desejados, devendo o médico responsável decidir se o doente procede ou não ao tratamento. Já se o doente não apresentar condições para realizar o ciclo agendado, é dada “luz vermelha”. À medida que são atribuídas “luzes verdes”, o farmacêutico valida as prescrições médicas e emite as OPs, dando prioridade aos fármacos que segundo os protocolos de quimioterapia devem ser administrados em primeiro lugar.⁽²¹⁾

Na validação da prescrição, o farmacêutico da UFO verifica se esta reúne as condições necessárias à dispensa dos medicamentos, nomeadamente se está conforme os diplomas legais, os protocolos clínicos internos que refletem as diretrizes internacionais, e as autorizações da CFT, da CES, da Direção Clínica e do Conselho de Administração.⁽¹⁸⁾ Para tal, é consultada a prescrição eletrónica no GHAF, verificada a data de realização do último ciclo de quimioterapia, e assegurado que o protocolo e a indicação dos fármacos prescritos se adequam à patologia do doente a que se destinam. Adicionalmente, é feita a confirmação de que a dose prescrita está ajustada à superfície corporal, peso ou AUC, que a via e a duração da administração são as adequadas, e que a solução e volume de diluição conferem estabilidade ao fármaco.⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

Posteriormente, o farmacêutico faz o débito informático tanto da pré-medicação (e.g. antieméticos, corticoides) como da medicação dispensada ao doente, associando-lhe um lote e prazo de validade, o que facilita a rastreabilidade. Emite ainda dois rótulos: um externo, que identifica o destinatário, o fármaco e a dose, e outro interno, que corresponde à OP dos CTX que exigem manipulação. São, então, preparados tabuleiros individualizados que são colocados no *transfer*, de onde passam para a zona branca.⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾

Na zona branca, dois TSDT com formação específica e treino em preparação de CTX fazem a preparação dos mesmos.⁽²⁴⁾ O TSDT supervisor confirma se os elementos presentes no tabuleiro correspondem à descrição da OP (dupla verificação), seleciona o material consumível necessário e descontamina tudo com álcool isopropílico a 70°. O

TSDT manipulador é responsável pela manipulação das preparações na CFLV, devendo conferir sempre oral e visualmente com o TSDT supervisor que o fármaco e volume correspondem aos da OP. Finalizada a preparação, o TSDT supervisor rotula-a, verifica que o sistema está devidamente acondicionado e “clampado” (se aplicável) e coloca-a no *transfer* para que possa ser feita a dupla verificação pelo farmacêutico. Por fim, este liberta a preparação no GHAF, e coloca-a no local correto para que possa ser transportada da UFO para o SC do CHUPorto onde é administrada: Hospital de Dia (cadeirões/cateteres ou camas), Internamento ou CMIN.⁽¹⁸⁾⁽²¹⁾

No transporte de CTX deve observar-se a proteção dos profissionais envolvidos, do produto e do ambiente. Nesse sentido, os profissionais da UFO (e.g. TSDT, farmacêuticos, AO) devem possuir conhecimentos sobre como proceder, assim como ter acesso aos *kits* de derrame, na eventualidade de um derramamento accidental.⁽²⁵⁾

Na passagem pela UFO, pudemos observar a validação das prescrições médicas de ciclos de quimioterapia, bem como contactar com diversos protocolos clínicos de quimioterapia. Participamos ainda na dispensa de hemoderivados e da pré-medicação, na preparação dos tabuleiros para manipulação de CTX, e na verificação e libertação das preparações. Foi-nos também possível entrar na sala branca e observar o processo de manipulação dos CTX [Laura, Joana, Tomás].

Tivemos ainda oportunidade de contactar com diferentes fórmulas que auxiliam no cálculo da dosagem dos CTX, como a fórmula de Dubois para determinação da superfície corporal do doente, ou a fórmula de Calvert, utilizada no cálculo da dose de carboplatina [Laura, Joana, Tomás]. Foi-me ainda pedido a elaboração de um folheto informativo sobre a UFA para posterior distribuição pelos doentes (Anexo 5) [Joana].

6. Unidade de ensaios clínicos

Na sua qualidade de hospital central e universitário, o CHUPorto apresenta uma grande atividade de investigação, decorrendo atualmente cerca de cento e vinte ensaios clínicos (EC), a maioria dos quais de fase III.

Em Portugal, a realização de EC é regulada pela Lei da investigação científica (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril), alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho. A primeira define EC como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais (ME), ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais ME, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais ME, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

Dada a relevância dos EC no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, é fundamental garantir a sua validade através da implementação das Boas Práticas Clínicas

(BPC). Segundo a diretriz sobre BPC da Conferência Internacional de Harmonização de 2016, todos os EC devem ser concebidos, realizados, monitorizados, e os seus resultados revistos e divulgados de acordo com os princípios das BPC, que correspondem às determinações internacionalmente reconhecidas de qualidade ética e científica que devem ser adotadas em todas as fases dos EC. Assim, as BPC asseguram a credibilidade e a qualidade dos resultados dos EC, bem como o bem-estar, a segurança e os direitos dos participantes. Definem-se ainda as responsabilidades dos vários intervenientes nos EC, entre os quais se contam o promotor, as autoridades reguladoras, o investigador, o monitor, o coordenador, e os SF, a quem cabe a receção, armazenamento, preparação, dispensa e controlo do inventário do ME.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Os EC decorrem com a estrita cooperação dos vários intervenientes. Na visita de qualificação o promotor avalia se o CHU Porto possui potenciais participantes, e infraestruturas e recursos humanos adequados. Após aprovação das autoridades regulamentares, tem lugar a visita de início para treino da equipa de investigação nos procedimentos do EC, facultação do Dossier da Farmácia e preenchimento do *Delegation Log* e Registo de Treino, onde se identifica a equipa e delega tarefas. Posteriormente, o monitor realiza periodicamente visitas de monitorização para verificar se o estudo está a ser conduzido em conformidade com o protocolo e as BPC. Podem ainda ocorrer auditorias pelos promotores, e inspeções pelas autoridades reguladoras, com o objetivo de garantir a proteção dos participantes e a qualidade dos dados recolhidos.⁽²⁶⁾⁽²⁹⁾

6.1. Circuito do Medicamento Experimental

O ME possui um circuito próprio, segregado dos restantes medicamentos, cuja gestão, em conformidade com as BPC, é da responsabilidade da Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), unidade dos SF dedicada exclusivamente aos EC. Também os dispositivos e medicamentos complementares aos EC, estão a cargo da UEC.⁽²⁶⁾⁽²⁹⁾

A receção do ME, enviado pelo promotor, é feita pelo farmacêutico da UEC, que confirma a receção e que não houve desvios de temperatura no *data logger* durante o transporte. Seguidamente, o ME é enviado para a UEC, onde o farmacêutico confirma que a encomenda é compatível com o *drug shipment receipt* e acondiciona-o, em conformidade com o protocolo do EC, em armário (entre 15°C e 25°C) ou frigorífico (entre 2°C e 8°C) de acesso restrito. A sala de armazenamento da UEC apresenta condições de temperatura e humidade controladas, registadas em *data logger*, com certificados de calibração arquivados em dossier próprio.⁽²⁹⁾

A dispensa do ME é efetuada em conformidade com a atribuição de lote e número de kit registado pelo farmacêutico, e com a prescrição realizada em impresso apropriado pelo investigador. Se o ME exigir preparação na UFO ou na unidade de produção de medicamentos estéreis, o farmacêutico da UEC elabora a OP e os rótulos do ME. O

farmacêutico pode dispensar o ME ao coordenador, ao investigador, diretamente ao doente, ou à sua unidade de internamento.⁽²⁹⁾

Posteriormente, o participante deve fazer a devolução à UEC das embalagens primárias e secundárias, vazias ou contendo ME não administrado, para que possa ser determinada a adesão à terapêutica. As embalagens são guardadas na sala de armazenamento de acesso restrito e conferidas nas visitas de monitorização. Depois, a UEC devolve ao promotor a medicação devolvida pelos participantes, fora do prazo de validade ou não dispensada, para que este proceda à sua destruição, ou fá-lo localmente.⁽²⁹⁾

De acordo com o protocolo do EC, os registos de receção, dispensa, devolução e inventário podem ser efetuados em formato de papel, ou em softwares desenvolvidos especificamente para a gestão de EC, como o Fundanet® no *Interactive Web Response Systems* (IWRS), de acordo com o Protocolo. Toda a documentação e registos efetuados são arquivados no dossier do EC e guardados na UEC por 15 a 25 anos após o encerramento do centro de ensaio, de modo a assegurar a segurança, transparência e rastreabilidade do EC.⁽²⁹⁾

Durante a passagem por esta unidade auxiliamos o farmacêutico da UEC na receção, armazenamento e dispensa do ME, bem como na realização dos registos inerentes a estes procedimentos, em suporte de papel e em diferentes plataformas informáticas. Observamos também a devolução de embalagens vazias (ou não) de ME e respetivo armazenamento [Laura, Joana, Tomás].

Na UEC, tivemos ainda oportunidade de assistir a visitas de qualificação [Laura], de iniciação e de monitorização [Laura, Joana, Tomás]. Após as visitas de iniciação, auxiliei na elaboração de procedimentos internos de trabalho, e de uma OP e rótulos de um ME a ser preparado na UFO [Laura].

Realizamos ainda uma formação online em BPC (“ICH Good Clinical Practice E6(R2)”), cujos certificados, emitidos pela Global Health Training Centre, incluímos no Anexo 6 [Laura, Joana, Tomás].

Parte II – Projetos Desenvolvidos

1. Análise de um caso clínico

1.1. Introdução

Tal como nos foi indicado no início do estágio, após a nossa passagem pelas unidades dos SF, foi-nos solicitado a análise e apresentação de um caso clínico verídico. Os slides da apresentação em PowerPoint encontram-se no Anexo 7.

Este caso clínico relatava a ida de uma mulher de 24 anos, grávida de 18 semanas, às Urgências, com um angioedema (AE) da face sem exantema associado e sem dificuldades respiratórias ou dores abdominais. A doente mencionou que estes episódios de AE das mãos e dos pés lhe surgiram desde o início da gravidez (a segunda); mencionou, também, que o mesmo lhe acontecera na sua primeira gravidez, há dois anos; acrescentou que os primeiros episódios de AE da face e extremidades, que se foram tornando recorrentes, resolveram-se após interrupção do contraceptivo oral (0,02 mg de etinilestradiol + 0,075 mg de gestodeno). Não tinha conhecimento de casos de AE na família.

Em 2013 fez um doseamento do inibidor de C1, tendo os resultados revelado uma quantidade normal da proteína, embora não tenha sido feito um estudo funcional da mesma. A doente foi, então, diagnosticada com angioedema hereditário (AEH) com inibidor de C1 normal.

1.2. Angioedema hereditário

1.2.1. Sintomatologia, Classificação e Epidemiologia

O AE caracteriza-se por um edema que ocorre normalmente nas zonas da face, boca, laringe, mãos, pés e trato intestinal, tendo como principais complicações a constrição das vias respiratórias, que pode provocar dificuldades respiratórias, e fortes dores abdominais. Este fenómeno é consequência de um aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e consequente extravasamento do líquido intravascular para tecidos subcutâneos e submucosas.⁽³⁰⁾

O AE pode advir da produção de mediadores de mastócitos e basófilos ou da produção de bradicinina; o AE relacionado com a bradicinina pode ser do tipo adquirido ou hereditário (AEH); o AEH divide-se em AEH de inibidor de C1 deficiente (AEH-C1INIB) e AEH com inibidor de C1 normal (AEH-nl-C1INIB); por sua vez, o AEH-C1INIB subdivide-se em tipo I - deficiência quantitativa - e tipo II - deficiência qualitativa do inibidor.⁽³¹⁾

O AEH é uma doença rara autossómica dominante com uma prevalência entre cerca de 1 em cada 150 mil e 1 em cada 10 mil pessoas, estimando-se que em Portugal afete 300 a 400 indivíduos. O tipo I é o mais predominante (85%), seguido do tipo II (15%). A prevalência do AEH-nl-C1INIB não é conhecida, mas ocorre primariamente em mulheres.⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾

1.2.2. Etiologia e Fisiopatologia

No que toca à etiologia, o AEH-C1INIB provém de mutações no gene *SERPING1* (que codifica para o inibidor de C1), das quais cerca de 20% a 25% são mutações de novo. Por outro lado, o AEH-nl-C1INIB está relacionado com mutações em vários genes, como os genes *F12* (codifica para o fator XII), *PLG* (plasminogénio), entre outros, sendo a mutação no gene *F12* o mais prevalente (20%).⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

O inibidor de C1 é uma proteína com capacidade de regular os níveis de precursores da bradicinina, como o fator XIIa e a calicreína, intervenientes no sistema calicreína-cinina. Quando a proteína é escassa - tipo I - ou ineficaz - tipo II -, este controlo não é assegurado, resultando no aumento dos níveis da bradicinina, a qual se liga aos recetores B2 da bradicinina, permitindo o aumento da permeabilidade vascular e consequente AE.⁽³¹⁾

O mecanismo fisiopatológico do AEH-nl-C1INIB depende do tipo de mutação que o causa e nem todos os mecanismos foram discriminados. No caso da mutação no gene *F12*, por exemplo, teoriza-se que haja uma maior suscetibilidade para a ativação do sistema de ativação de contacto que, entre outros efeitos, ativa o sistema calicreína-cinina, resultando no aumento dos níveis de bradicinina.⁽³¹⁾

1.2.3. Fatores de risco

Há vários fatores que podem despoletar crises de AEH. São principais fatores de risco os traumatismos provocados por procedimentos médicos, em especial os dentários, e a toma de estrogénios exógenos, como anticoncecionais orais e terapia de substituição hormonal. Outros fatores incluem *stress*, fadiga, infeções por *Helicobacter pylori*, entre outros.⁽³⁴⁾ A gravidez também é um fator de risco, dado que, durante a gravidez, os níveis de inibidor de C1 estão reduzidos; está associada a uma elevação do fator XII, pré-calicreína, calicreína e cininogénio de alto peso molecular em mulheres com elevados níveis de estrogénios, como é normal nas grávidas.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

1.2.4. Tratamento e Profilaxia

O tratamento de crises agudas (“on-demand”) é fulcral para evitar complicações da doença, que podem levar a dores abdominais intensas, asfixia e, possivelmente, à morte. O arsenal terapêutico engloba a administração de concentrados de inibidor de C1 (derivado do plasma - Berinert® e Cinryze® -, ou fórmula recombinante, de momento não comercializada em Portugal - Ruconest®) e antagonistas dos recetores B2 da bradicinina - icatibant (Firazyr®). De salientar que a administração de anti-histamínicos ou corticosteroides não acarreta qualquer benefício.⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

A profilaxia pode ser dividida em profilaxia de longa duração (PLD) e de curta duração (PCD). O objetivo da PLD é reduzir o número e a gravidade das crises na sua generalidade. As opções terapêuticas incluem os concentrados de inibidor de C1, androgénios (contraindicado na grávida), antifibrinolíticos e lanadelumab (Takhzyro®). Por outro lado, a

PCD destina-se a eventos pontuais cuja probabilidade de desencadear uma crise é elevada, como os procedimentos médicos no trato respiratório (e.g. cirurgia oral, broncoscopia). São opções os concentrados de inibidor de C1.⁽³¹⁾⁽³⁴⁾

1.3. Conclusão

Foi prescrito à doente, nos casos de crise aguda, a administração de concentrado de inibidor de C1 (Berinert®) numa dose de 20 UI/kg, por via endovenosa, com uma velocidade de perfusão de 1 mL/min. Este foi também indicado para profilaxia de crise nos casos de procedimentos invasivos e para o parto. Dependendo da evolução da doença durante o resto da gravidez, poderá ser também equacionada a indicação de profilaxia de longa duração.

A decisão de administrar um concentrado de inibidor de C1 para eventuais crises agudas nesta doente não nos pareceu, inicialmente, a melhor opção: tendo sido a doente diagnosticada com AEH-nl-C1INIB, seria expectável que soluções que visam suprir as deficiências qualitativas ou quantitativas de inibidor de C1 não fossem eficazes. Porém, após uma pesquisa mais aprofundada, deparamo-nos com um estudo coorte que investigou o uso do Berinert® em indivíduos com AEH-nl-C1INIB, o qual revelou que, em 38 doentes com crises agudas, o fármaco foi eficaz para 34.⁽³⁶⁾ Para esta doente, a terapêutica adotada revelou-se efetiva.

Por fim, é de referir que a revisão bibliográfica efetuada é demonstrativa de como o conhecimento sobre esta patologia, principalmente sobre o AEH-nl-C1INIB, ainda é diminuto.

Considerações Finais

Este estágio permitiu-nos adquirir uma visão holística, embora resumida, sobre as várias vertentes da atividade do farmacêutico em farmácia hospitalar. De facto, quando as potencialidades dos farmacêuticos são devidamente aproveitadas, é possível garantir o uso responsável dos medicamentos e salvaguardar a sua qualidade, segurança e eficácia, o que ultimamente se reflete em melhorias para a saúde dos doentes e na redução de custos para o Estado.

Fazemos um balanço positivo deste estágio, pois este permitiu-nos experimentar uma área cujo contacto é reduzido durante o MICEF, ao mesmo tempo que nos fez valorizar ainda mais a nossa profissão.

Referências

- 1) Instituição - Apresentação. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>.
- 2) Serviços Farmacêuticos. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos>.
- 3) Acreditação. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0E0A0A0A/acreditacao>.
- 4) Certificação ISO. Centro Hospitalar Universitário do Porto (2021). [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0E0A0A0B/certificacao-iso>.
- 5) Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Diário da República 129, I série B, de 02 de Junho de 2004. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2004/06/129b00/34413445.pdf>.
- 6) Magalhães, A. (2020). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.086/3: Fracionamento de Medicamentos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 7) Magalhães, A. (2021). Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Produção Não Estéreis, Fracionamento e Reembalagem de Medicamentos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.
- 8) Portaria n.º 42/92, de 23 de janeiro, Diário da República 19, I série B de 23 de janeiro de 1992. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067108/portaria_42_92.pdf.
- 9) Caldeira, A. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.047/3: Gestão do Fardamento. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 10) Pereira-da-Silva, Luís., et al., (2019). Guidelines for Neonatal Parenteral Nutrition: 2019 Update by the Portuguese Neonatal Society. Part I. General Aspects, Energy, and Macronutrients. Portuguese Journal of Pediatrics. 50:209-19. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: <https://pjp.spp.pt/article/view/15981/14508>.
- 11) Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Nutrição Artificial. [Online]. [Citado 07 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf?fbclid=IwAR18NYZMpm3RNADBporqR_T9299WQOYSXz47cojg2U0T9decG0shqpjz-gl.
- 12) Caldeira, A., Santos, B. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.038/4: Controlo Microbiológico das bolsas de NP. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 13) Caldeira, A. (2018). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.045/5; Preparação da Nutrição Parentérica. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 14) Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. Infarmed. 2005. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.

- 15) Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D: Distribuição. 2019. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/capitulo_d_manual_de_boas_praticas_d_e_farmacia_hospitalar_21223437045d07678534ad5.pdf.
- 16) Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho, Diário da República, 2.ª série, n.º 148, de 2 de Agosto de 2010. [Online]. [Citado 1 de novembro de 2021]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/110-D_Desp_12455_2010.pdf.
- 17) Boletim do cim - CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO: Medicamentos Derivados Do Plasma Humano. 2013. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf.
- 18) Soares, C. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.029/2: Validação e Monitorização da Prescrição de Citotóxicos para Preparação em Câmara de Biossegurança. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 19) Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos. 2013. [Online]. [Citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf.
- 20) Soares, C. Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.080/3: Fardamento e Equipamento de Proteção Individual a utilizar na Manipulação de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 21) Magalhães, A. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.027/5: Manipulação de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 22) Oliveira, A. (2018). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.026/3: Gestão do armazém avançado do sector de produção dos Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 23) Soares, C. (2017). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.028/2: Regras de Transporte de Citotóxicos. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 24) Soares, C. (2019). Instrução de Trabalho IT.SFAR.GER.128: Formação dos Elementos da Unidade de Farmácia Oncológica. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 25) SHPA Standards of Practice for transportation of Cytotoxic Drugs from Pharmacy Departments. J Pharm Pract Res. 2007 Aug;37(3):234-5.
- 26) Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, Diário da República, Série I, n.º 75, 2014, 2450-2465. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2014/04/07500/0245002465.pdf>.
- 27) Lei n.º 73/2015, de 27 de julho, Diário da República, Série I, n.º 144, 2015, 5027-5028. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2015/07/14400/0502705028.pdf>.

- 28) European Medicines Agency. 2016. Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5. [Online]. [Citado 29 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.
- 29) Almeida, T. (2010). Implementação e atividade de uma unidade de ensaios clínicos nos Serviços Farmacêuticos de um Hospital Central Universitário. Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
- 30) Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Nov 1;41(Suppl 1):S18-S21. doi: 10.2500/aap.2020.41.200065. PMID: 33109320.
- 31) Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Zuraw BL, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jan;9(1):132-150.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32898710.
- 32) Cadinha S, Graça Castel-Branco M, Malheiro D, Lopes I. Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário. *Rev Port Imunoalergologia.* 2005;13(4):377-393.
- 33) “Especialistas alertam para diagnóstico correto de doença que se pode confundir com alergias” - Declarações de Manuel Branco Ferreira, presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), à Agência de Notícias de Portugal (Lusa). [Online]. [Citado 25 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.lusa.pt/article/34584655>.
- 34) Maurer M, Magerl M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018 Aug;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29318628.
- 35) Geng B, Riedl MA. HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Jan-Feb;34(1):13-8. doi: 10.2500/aap.2013.34.3635. PMID: 23406930.
- 36) Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, Floccard B, Martin L, Blanchard-Delaunay C, Launay D, Fain O. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatol.* 2017 Apr 1;27(2):155-159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948. PMID: 28251901.

Anexos

Anexo 1. Formulação de Diazepam a 0,04%.

Suspensão oral de Diazepam a 0,04% (0,4 mg/ml)						
Quantidade a preparar 100 ml						
	Matérias primas	Quantidade (para 100 ml)	Lote	Prazo de validade	Quem preparou	Supervisor
SA	Diazepam (comprimidos de 10 mg)	4 cps				
Agente suspensor	Metilcelulose 1%	40 ml				
Agente suspensor/solvente	Propilenoglicol	20 ml				
Agente conservante	Polissorbato	10 ml				
Veículo	Xarope comum	30 ml				
Preparação						
1 Triturar os 4 comprimidos de Diazepam em almofariz de porcelana						
2 Adicionar o propilenoglicol ao almofariz						
3 Adicionar cerca de 15 ml de xarope ao almofariz						
4 Transferir a suspensão para proveta rolhada						
5 Lavar o almofariz com metilcelulose 1%						
6 Completar o volume com Metilcelulose						
7. Verificar pH da suspensão (pH = 5)						
Verificação						
Cor (incolor)						
Aspeto (homogéneo)						
Odor (inodoro)						
pH (pH=5)						
Quantidade (100 ml)						
Velocidade de sedimentação das partículas						
Tamanho das partículas						
Densidade relativa						
Potencial zeta						
Prazo de utilização: Até 30 dias após a data de produção						
Data: 20/09/2021			Supervisor:			

Anexo 2. Formulação de Atenolol 2 mg/mL.

Proposta de Formulação de Atenolol 2 mg/mL

Informação sobre a SA: O atenolol é um fármaco de atividade anti-hipertensora, bloqueador seletivo dos recetores β_1 -adrenérgicos. Apresenta cardiosseletividade e não tem atividade simpaticomimética intrínseca. Para além do tratamento da hipertensão arterial, está também indicado no tratamento da angina de peito, no controlo das arritmias cardíacas, e no enfarte do miocárdio (intervenção precoce na fase aguda e profilaxia a longo prazo após o enfarte).¹

Solubilidade do atenolol em água (a 25°C): 13,3 mg/mL²

Forma farmacêutica: Os fatores preponderantes para o tipo de suspensão líquida são a solubilidade da substância ativa (SA) e a concentração pretendida. Sendo o atenolol praticamente insolúvel em água, a formulação com as características pretendidas será uma suspensão.

Uma suspensão é uma forma farmacêutica líquida, para administração oral/tópica, sendo um sistema heterogéneo de duas fases, em que a fase externa é líquida ou semissólida e a fase interna é constituída por partículas sólidas insolúveis no excipiente utilizado.

Origem da SA: Comprimidos revestidos de atenolol 50 mg (Tenormin Mite®), cujos excipientes são:²

- Carbonato de magnésio pesado (solubilidade = 0,1 mg/mL);
- Amido de milho;
- Laurilsulfato de sódio;
- Gelatina;
- Estearato de magnésio (insolúvel em água);
- Metil-hidroxipropilcelulose (os derivados da celulose atuam como agentes suspensores e viscosificantes, intumescendo em contacto com a água e originando soluções de maior consistência);
- Glicerina (edulcorante, viscosificante, conservante);
- Dióxido de titânio (E171, corante branco).

Proposta de formulação para a preparação de 100 mL de suspensão de atenolol 2 mg/mL:³

Atenolol 200 mg (4 comprimidos)
 Glicerina 4 mL
 Xarope comum q.b.p. 100 mL

Na formulação proposta, o atenolol é a substância ativa, de ação anti-hipertensora. A glicerina tem função de edulcorante, viscosificante e conservante. O xarope comum constitui o veículo da suspensão, ao qual se podem adicionar aromatizantes, o que pode ser útil em populações pediátricas.

Sugestão de procedimento:³

1. Verificar as condições de limpeza dos materiais a utilizar.
2. Em almofariz de porcelana, triturar os 4 comprimidos de atenolol até se obter um pó fino.
2. Adicionar a glicerina ao pó obtido, misturando até formar uma pasta.
3. Gradualmente, adicionar uma fração do xarope comum até que se forme um líquido.
4. Transferir para proveta rolhada de 100 mL.
5. Lavar o almofariz com o xarope e adicionar à proveta, até perfazer 100 mL.
6. Transferir para o recipiente final e rotular.
7. Lavar todo o material utilizado.

Prazo de validade: 14 dias^{3,4}

Referências bibliográficas:

- 1) AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. (2017). Resumo Das Características Do Medicamento - Tenormin Mite, 50 mg, comprimidos revestidos por película.
- 2) Atenolol. National Center for Biotechnology Information (2021) PubChem. [Online]. [Consultado a 28 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atenolol>
- 3) Atenolol Oral Suspension 2 mg/mL. Alberta Health Services. [Online]. [Consultado a 28 de setembro de 2021]. Disponível em: http://inphonet.albertahealthservices.ca/pharmacy/ahs_recipes/viewrecipe.asp?id=36
- 4) Patel, D., Doshi, D.H., & Desai, A. (1997). Short-term stability of atenolol in oral liquid formulations. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 1: 437-439.

Anexo 3. Folheto informativo Diazepam a 0,04%.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Na gravidez deve evitar-se o uso de benzodiazepinas a menos que não haja uma alternativa mais segura. A administração deste tipo de fármaco pode causar hipotensão, hipotermia e insuficiência respiratória no recém-nascido.

O Diazepam passa para o leite, pelo que **não deve ser tomado pela lactante durante o período de amamentação.**



Os efeitos do Diazepam como sedação, amnésia, dificuldades de concentração e alteração da função muscular podem **afetar negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.**



Em caso de intoxicação grave, ou para obter esclarecimentos, contacte o CIAV - Centro de Informação Antivenenos - INEM



Bibliografia: RCM Diazepam 10 mg (comprimidos), nome comercial: Diazepam Aristo, Aristo Pharma Iberia, SL, 2021.

Suspensão oral de Diazepam a 0,04%

FOLHETO INFORMATIVO

O que é este medicamento e para que é utilizado

Como tomar

Quais as contraindicações

Advertências e precauções e utilização

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Recomendações de conservação



O que é este medicamento e para que é utilizado

Esta formulação é um **medicamento manipulado, sujeito a receita médica, para administração oral**, cuja substância ativa é o Diazepam, uma benzodiazepina. Esta substância está indicada no alívio sintomático da ansiedade, tensão ou outras complicações associadas com a ansiedade. Apresenta relevância terapêutica no alívio do espasmo muscular reflexo devido a trauma, e no tratamento da espasticidade devido a lesão na coluna vertebral. Pode também ser utilizado como adjuvante no tratamento da ansiedade ou excitação associada a desordens psiquiátricas (por ex. alterações do comportamento ou esquizofrenia) ou se a ansiedade for a base de uma desordem funcional.

Como tomar

A dose deve ser individualizada devendo por isso seguir as recomendações do seu médico ou farmacêutico assistente. O tratamento deve ser o mais curto possível, começando-se com a dose mínima recomendada, nunca se ultrapassando a dose máxima aconselhada. Ao fim de 4 semanas deve avaliar junto do médico a necessidade de continuar com o tratamento. Na população adulta a dose diária terapêutica inicial pode variar entre 5 e 10 mg, podendo a dose diária habitual ser de 20 mg. Nas crianças, a dose de diazepam diária recomendada é de 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal. Esta população não deve fazer uso de benzodiazepinas sem uma avaliação cuidadosa da necessidade. Por se tratar de uma suspensão. **Agitar antes da sua utilização.**

Quais as contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou antecedentes de hipersensibilidade às benzodiazepinas, insuficiência respiratória e hepática grave. Está também contraindicada a toma de Diazepam a quem padece de miastenia gravis e síndrome de apneia do sono. Se tem alguma das situações anteriores, avise o seu médico.

Advertências e precauções de utilização

O uso repetido ao longo de poucas semanas pode levar a fenómenos de **tolerância** com diminuição do efeito hipnótico do fármaco. Também pode levar a **dependência física e psíquica**. Aquando da descontinuação do medicamento, os sintomas que levaram ao tratamento com Diazepam regressam, mas de forma mais intensa, podendo ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade e inquietação. Em crianças e idosos pode surgir Inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inapropriado e, nestes casos, o tratamento deve ser interrompido. Os **efeitos indesejáveis** mais frequentes são **fadiga, sonolência e fraqueza muscular**, que ocorrem sobretudo no início do tratamento e desaparecem com a continuação da toma.



Interações medicamentosas e outras formas de interação



Não deve ser consumido álcool durante o tratamento com Diazepam devido à inibição adicional do SNC e sedação aumentada. O uso concomitante de Diazepam e outros fármacos como Fenobarbital, Clozapina, Teofilina, e relaxantes musculares não é recomendado.



Recomendações de conservação: A suspensão oral de Diazepam a 0,04% deve ser **armazenada ao abrigo da luz, no frigorífico, longe do alcance das crianças.**

Prazo de utilização: 30 dias após a data de produção.

Anexo 4. Informação compilada por farmacêuticos do CHUPorto sobre a legislação aplicável na dispensa de medicamentos em Ambulatório Hospitalar.

Patologia Especial	Legislação Aplicável	Medicamentos	Medicamentos com autorização diversa
<u>Acromegália</u>	Despacho nº3837/2005, de 27/01 Retificação nº652/2005, de 06/04	Octreótido, Lanreótido, Pegvisomant	
<u>Antiepilético e</u> <u>Anticonvulsivante</u>	Circular Informativa nº10/93 de 22/03/1993 da DGS	Etossuximida	
<u>Artrite Idiopática Juvenil</u> <u>Poliarticular,</u> <u>Artrite Psoriática,</u> <u>Artrite Reumatóide,</u> <u>Espondilite Anquilosante,</u> <u>Psoríase em placas</u>	Portaria nº48/2016, 22 de março Portaria nº198/2016, 20 de julho	Adalimumab, Anacinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secucinumab (Psoríase), Ustecinumab	
<u>Deficiência da Hormona de</u> <u>Crescimento na Criança,</u> <u>Síndrome De Turner,</u> <u>Perturbações do</u> <u>Crescimento,</u>	Despacho nº12 455/2010, de 22/07	Somatropina	Mecassermina

<u>Síndrome de Prader-Willi, Terapêutica de substituição em adultos</u>			
<u>Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU)</u>	Despacho nº 9 767/2014, de 21 de julho	Adalimumab (DC+CU), Infliximab (DC+CU), Golimumab (CU)	
<u>Esclerose Lateral Amiotrófica</u>	Despacho nº8 599/2009, de 19 de março, alterado pelo Despacho nº14 094/2012, de 16/10	Riluzol	
<u>Esclerose Múltipla</u>	Despacho nº1 1728/2004, de 17 de maio, alterado pelos Despachos nº5775/2005, de 18/02, nº10303/2009, de 13/04, nº12456/2010, de 22/07, nº13654/2012, de 12/10 e nº7468/2015, de 07/07	Acetato de glatirâmero, Interferão beta-1a, Interferão beta-1b, Peginterferão beta-1a	Ciclofosfamida, Fampridina, Fingolimod, Fumarato de dimetilo, Metilprednisolona, Mitoxantrona, Natalizumab, Teriflunomida
<u>Fibrose Quística</u>	Despacho nº24/89, de 2 de fevereiro	Todos os medicamentos necessários ao tratamento	

<u>HCV</u>	Portaria nº158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria nº114-A/2015, de 17/02, Portaria nº216-A/2015, de 14/04 e pela Portaria nº146-B/2016, de 12 de maio	Boceprevir, Dasabuvir, Ledipasvir+Sofusbuvir, Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir, Peginterferão alfa 2-a, Peginterferão alfa 2-b, Ribavirina, Sofosbuvir	
<u>Hiperfenilalaninemia (HFA) em doentes com Fenilcetonúria (PKU) em doentes com deficiência em Tetrahydrobiopterina (BH4)</u>	Despacho nº1 261/2014, de 14 de janeiro	Sapropterina	
<u>HIV</u>	Despacho nº6 716/2012; Despacho nº13 447-B/2015	Todos os anti-retrovíricos	Atovaquona

<u>IRC e Transplantados Renais</u>	Despacho nº3/91, de 08/02, alterado pelo Despacho nº11 619/2003, de 22/05, Despacho nº14 916/2004, de 02/07, Retificação nº1 858/2004, de 07/09, Despacho nº25 909/2006, de 30/11, Despacho nº10 053/2007	Aparelhos Cardiovascular: Anti-hipertensores; Depressores da atividade adrenérgica: Bloqueadores alfa, Bloqueadores beta (Selectivos cardíacos, Não seletivos cardíacos, Bloqueadores beta e alfa), Agonistas alfa 2 centrais; Bloqueadores da entrada de cálcio; Inibidores da Enzima de conversão da angiotensina Sangue: antianémicos; Ácido Fólico, Sulfato Ferroso Aparelho digestivo: antiácidos: Hidróxido de alumínio; Fosfato de alumínio gel; Hormonas-Corticosteróides: Prednisolona; Nutrição-Vitaminas e sais minerais Aparelho locomotor: Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio: Complexo B, Carbonato de Cálcio, Carbonato de lantânio, Calcitriol, Alfacalcidol, Paricalcitol Corretivos da volémia e das alterações eletrolíticas: resina permutadora de catiões-fase cálcica, Sevelamer	Acetato de Cálcio, Cinacalcet, Minoxidil, Valganciclovir
---	--	--	---

<u>IRC</u> <u>(medicamentos contendo ferro para a administração endovenosa e epoetinas)</u>	Despacho nº10/96, de 16/05; Despacho nº9 825/98, 13/05 alterado pelo Despacho nº6 370/2002, de 07/03, Despacho nº22 569/2008, de 22/08, Despacho nº29 793/2008, de 11/11 e Despacho nº5 821/2001, de 4 de abril	Ferro endovenoso; Darbepoetina alfa; Epoetina alfa; Epoetina beta; Epoetina teta; Epoetina zeta; Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta	
<u>Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF-TTR)</u>	Despacho nº4 521/2001, de 31 de janeiro	Todos os medicamentos necessários ao tratamento dos doentes registados no Centro de Estudos de Paramiloidose	Tafamidis (Centro de Referência) Fludrocortisona
<u>Portadores de Paraplegias Espásticas Familiares e de Ataxias Cerebelosas Hereditárias</u>	Despacho nº19 972/99, de 20 de setembro	Antiespásticos, Antidepressivos, Indutores do sono, Vitaminas	

<u>Profilaxia Rejeição Aguda do</u> <u>Transplante Hepático</u>	Despacho nº6 818/2004 de 10/03 alterado pelo Despacho nº3 069/2005, de 24/01, Despacho nº15 827/2006, de 23/06, Despacho nº19 964/2008, de 15/07, Despacho nº8 598/2009, de 26/03, Despacho nº14 122/2009, de 12/06, Despacho nº19 697/2009 de 21/08, Despacho nº5 727/2010, de 23/03, Despacho nº5 823/2011, de 25/03, Despacho nº772/2012, de 12/01, Declaração de retificação nº347/2012, de 03/02 e Despacho nº8 345/2012, de 12/06	Micofenolato de mofetil, Tacrolímus	Ácido micofenólico
--	--	--	---------------------------

<u>Profilaxia Rejeição Aguda do Transplante Renal</u>	Despacho nº6 818/2004 de 10/03 alterado pelo Despacho nº3 069/2005, de 24/01, Despacho nº15 827/2006, de 23/06, Despacho nº19 964/2008, de 15/07, Despacho nº8 598/2009, de 26/03, Despacho nº14 122/2009, de 12/06, Despacho nº19 697/2009 de 21/08, Despacho nº5 727/2010, de 23/03, Despacho nº5 823/2011, de 25/03, Despacho nº772/2012, de 12/01, Declaração de retificação nº347/2012, de 03/02 e Despacho nº8 345/2012, de 12/06	Micofenolato de Mofetil, Everolímus, Ácido micofenólico, Sirolímus, Tacrolímus	
--	--	---	--

<u>Oncologia</u>	Portaria nº195-D/2015, de 30 de junho	Antineoplásicos e Imunomoduladores	Carboximaltose férica, Cianocobalamina, Eltrombopag, Epoetina, Folinato de cálcio, Nandrolona, Ondansetron
<u>Síndrome de Lennox-Gastaut</u>	Despacho nº13 622/99, de 26 de maio	Felbamato	
<u>Tuberculose</u>	Portaria nº195-D/2015, 30 de junho	Antituberculosos	Piridoxina

Anexo 5. Folheto informativo sobre a UFO para distribuição pelos doentes.

Como manusear os medicamentos



1º lavar as mãos antes e depois da manipulação dos medicamentos



2º Retirar os comprimidos ou cápsulas do seu recipiente imediatamente antes da administração



3º Os comprimidos ou cápsulas devem ser ingeridos inteiros, com um copo de água, sem mastigar nem dissolver na boca.



IMPORTANTE

Não falte às consultas! Caso se tenha esquecido do dia do tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico para marcar nova consulta assim que possível

Fale sobre os seus sintomas com o seu médico ou farmacêutico. Eles podem ajudar a esclarecer as suas dúvidas

Tenha sempre consigo o Cartão de Alerta que identifica qual o tratamento de Imuno-Oncologia que está a fazer.



Centro Hospitalar
Universitário do Porto

Como será o seu dia no hospital de dia



Quando chega ao hospital...



1º Fazer análises sanguíneas de rotina*



2º Avaliação dos resultados



3º Validação da prescrição com preparação e dispensa do medicamento pela Unidade de Farmácia Oncológica



4º Administração do tratamento instituído

*Além das análises, pode ser necessário a realização de outros exames complementares que auxiliam o médico na verificação da sua evolução durante o tratamento.

Deve estar atento se...

Olhos

- Alteração da visão
- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
- Olhos secos

Pele e cabelo

- Comichão
- Hemorragias ou formação de nódulos negros
- Aumento da sudorese
- Perda de cabelo

Garganta e Peito

- Tosse e falta de ar
- Voz mais grave
- Aumento do batimento cardíaco

Boca e Cabeça

- Mais fome ou sede que o habitual
- Boca seca
- Tonturas ou desmaios
- Dor de cabeça persistente ou não habitual

Estômago e Intestinos

- Náuseas e vômitos
- Obstipação e/ou diarreia
- Fezes negras, com sangue ou muco

Músculos e nervos

- Dor muscular ou fraqueza
- Inflamação temporária que provoca paralisia nos braços e pernas

Rins

- Urina escura
- Necessidade de urinar com mais frequência

Geral

- Cansaço
- Sensação de frio
- Febre
- Aumento ou perda de peso
- Ansiedade ou irritabilidade

• Quanto mais cedo identificar um sintoma como possível efeito adverso, mais cedo poderá ser tratado

• Fale com o seu médico ou farmacêutico caso tenha algum sintoma que o incomode e seja persistente

Recomendações para lidar melhor com os efeitos secundários

Diarreia

- Beba muita água ou outros líquidos claros
- Escolha alimentos leves como arroz, bananas, pão branco, peixe, frango e peru sem pele. Evite café, álcool, laticínios, sumo de laranja, alimentos ricos em gordura ou condimentados
- Manter uma higiene cuidada, particularmente na área retal, com água morna, após cada dejeção diarreica, lavando as mãos regularmente.

Náuseas e vômitos

- Use desodorizantes e sabonetes sem perfume
- Evite alimentos fritos ou ácidos; optando por refeições ricas em carne, peixe, nozes, massas ou cereais, fazendo várias refeições leves ao longo do dia.

Diminuição do número de glóbulos brancos

- Mantenha uma higiene cuidada, lavando e desinfetando as mãos regularmente;
- Evite multidões e pessoas com doenças contagiosas
- Use sabonetes, shampoo e gel de banho suaves para proteger a pele.

Anexo 6. Certificados de treino em BPC (“ICH Good Clinical Practice E6(R2)”), emitidos pela Global Health Training Centre.



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

LAURA SOFIA FERNANDES CARVALHO

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

30/10/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number de62a644-9b91-4e0d-b84e-cdcb016ff63 Version number 1



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

JOANA COSTA

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

18/10/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number ad8c8421-2a30-444e-b1ce-fcb5a3cae181 Version number 0



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

TOMÁS OLIVEIRA

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

100%

on

01/11/2021

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.






Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 258a3a79-e8b5-4091-9d52-111086b0163a Version number 1

Anexo 7. Apresentação em formato PowerPoint de um caso clínico verídico sobre o Angioedema Hereditário.

Caso Clínico

Angioedema hereditário

Apresentação realizada no âmbito do Estágio Curricular no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto)

Joana Costa | Laura Carvalho | Tomás Oliveira - Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

outubro de 2021

Apresentação do Caso

PERFIL

- Mulher
- 24 anos
- Grávida de 18 semanas (2ª gravidez)

MOTIVO DA URGÊNCIA

- Angioedema da face sem exantema associado

OUTRAS PATOLOGIAS

- Doença de Behçet
- Possível Síndrome hiper-IgM

MEDICAÇÃO HABITUAL

- Colchicina (alt Imuran)
- Ácido acetilsalicílico 150 mg
- Heparina de baixo peso molecular
- Vitaminas

OUTRAS INFORMAÇÕES

- Desde o início da 2ª gravidez tem tido episódios de angioedema das mãos e dos pés.
- Recidiva durante a 1ª gravidez, há 2 anos.
- Os primeiros episódios de angioedema da face e extremidades, que se foram tornando recorrentes, resolveram-se após interrupção do contraceptivo oral (0,02 mg de etinilestradiol + 0,075 mg de gestodeno).
- Angioedema sem histórico familiar.

DIAGNÓSTICO SUSPEITO:

Angioedema Hereditário com C1 inibidor normal

2

Angioedema: Sintomatologia

O angioedema (AE) caracteriza-se por um inchaço que resulta de um **aumento da vasodilatação** e consequente **aumento da permeabilidade vascular**, levando este fenómeno à saída dos fluidos para os interstícios subcutâneos e das submucosas.

O extravasamento dos fluidos para o exterior é a causa do edema característico desta patologia, e pode ocorrer nas mãos, pés, lábios, língua, pálpebras, trato gastrointestinal, vias respiratórias e órgãos genitais.

Este processo é muitas vezes autolimitado mas **pode tornar-se fatal**, sobretudo quando ocorre obstrução das vias aéreas, por haver **edema a nível da glote**, ocorrendo asfixia.

Além do inchaço, **outros sintomas** podem estar presentes no AE, como: **prurido, náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar ou em engolir**.



3

Angioedema: Classificação

O AE recorrente não alérgico pode ser classificado em 5 tipos:

- **angioedema hereditário (AEH)**
- angioedema adquirido (tipos I e II)
- angioedema por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)
- urticária relacionada com angioedema
- angioedema idiopático

4

Angioedema Hereditário: Generalidades

O **AEH** é uma doença autossómica dominante rara, que se caracteriza por edema doloroso a nível cutâneo, membranas mucosas, trato gastrointestinal e vias aéreas, apresentando como fundo fisiopatológico sobretudo a **produção excessiva de bradicinina**. Este aumento de bradicinina leva a um aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema.

O primeiro caso de angioedema de transmissão hereditária foi descrito por Osler em 1888.

Além do AEH tipo I e II, **em 2000 foi descoberto um terceiro tipo, caracterizado pela expressão e função normais do C1-inibidor**.

Estes episódios podem ocorrer espontaneamente ou em resposta a certos estímulos como:

- trauma cirúrgico; - procedimentos dentários; - ansiedade; - medicamentos e alimentos; - infecção por *Helicobacter pylori*; - exposição ao frio.

5

Angioedema Hereditário: Epidemiologia

- Estima-se que a prevalência do AEH de tipo I e II seja de 1 em cada 50 mil pessoas
- 20 a 25% das mutações (gene SERPING1) ocorrem em doentes sem história familiar de angioedema
- O tipo I é o mais comum, ocorrendo em 85% dos casos diagnosticados com AEH e o tipo II apenas em 15%
- O **AEH-nl-C1INH** é muito raro. Em Portugal são conhecidas apenas 43 famílias

6

Angioedema Hereditário: Contexto Português



21-10-2021 07:58

Especialistas alertam para diagnóstico correto de doença que se pode confundir com alergias

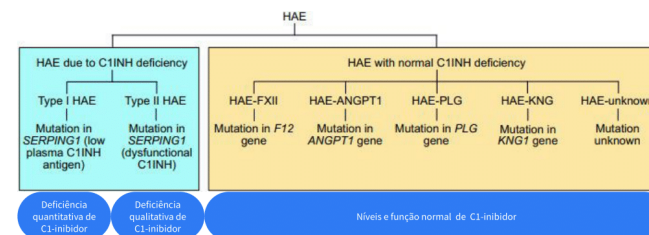
Declarações de Manuel Branco Ferreira, presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC), à Agência Lusa sobre o angioedema hereditário:

- afeta entre 300 a 400 pessoas em Portugal;
- é muitas vezes confundido com as alergias, porque a sintomatologia é parecida, o que faz com que as pessoas, quando se dirigem aos serviços de urgência, sejam tratadas com medicação para as alergias;
- muitas vezes, doentes demoram 15 a 20 anos desde o início das queixas até ao diagnóstico correto;
- o diagnóstico torna-se mais fácil quando há elementos da família que já têm um diagnóstico correto;
- sem medicação, há pessoas com ataques duas a três vezes por semana;
- com medicação, o número de crises reduz-se para praticamente zero vezes ao mês/ano.

7

Angioedema Hereditário: Tipo C1 inibidor normal

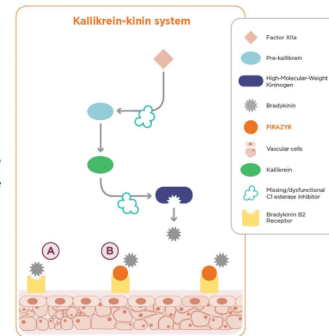
Por sua vez, o angioedema hereditário de tipo nl-C1INH pode ser subdividido consoante o tipo de mutação.



8

Angioedema Hereditário: Fisiopatologia

Está associada uma elevação do fator XII, pré-caliceína, caliceína e cininogénio de alto peso molecular em mulheres com elevados níveis de estrogénios.



9

Angioedema Hereditário: Grupos de risco

A prevalência do AEH é independente da raça, etnia ou género, havendo uma variabilidade individual na forma como a doença se apresenta e na consequente resposta ao tratamento.

Os dados disponíveis revelam que as **mulheres apresentam doença mais grave**, verificando-se um aumento de crises pós-puberdade, diminuição no período pós-menopausa e exacerbação com o uso de estrogénios exógenos. Estes factos sugerem assim um **papel preponderante dos estrogénios no AEH**.

O angioedema deste tipo é frequentemente dependente de estrogénios e é comumente **desencadeado pela toma de contraceptivos orais**, havendo uma ligação muito próxima entre as crises de angioedema e a gravidez.

10

Prevenção não farmacológica de crises

A prevenção de crises de angioedema pode passar pela **evicção da exposição a fatores precipitantes**.

Recomenda-se, pois:

- identificar e evitar situações de stress emocional;
- evitar traumas mecânicos, em especial intervenções médicas, cirúrgicas ou odontológicas invasivas. Se estas forem necessárias, deve recorrer-se a tratamento profilático de curta duração;
- tratar qualquer foco infeccioso, com antibiótoterapia ou cirurgia, se necessário;
- se crises maioritariamente abdominais forem recorrentes, deve-se pesquisar e eliminar *Helicobacter pylori*;
- em doentes com história de angioedema, devem-se evitar fármacos que desencadeiam ou agravam as crises, como os IECAs, estrogénios exógenos em contraceptivos orais, terapêutica hormonal de substituição (THS), e ativadores do plasminogénio.

11

Tratamento de crises agudas

- Concentrado de C1INH derivado do plasma (pdC1-INH, Berinert), IV**
A dose recomendada é de **20 UI/kg**, infundidos lentamente, não excedendo 4 mL/min. Dados limitados sobre o risco da utilização deste inibidor da C1-esterase em grávidas justificam que apenas seja utilizado durante a gravidez quando absolutamente necessário.
- Análogo recombinante de C1INH (rhC1-INH, Ruconest), IV**
Indicado para o tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes adultos, adolescentes e crianças com AEH devido a deficiência do inibidor da C1-esterase. **Não está disponível em Portugal.**
- Ecallantide (inibidor da caliceína plasmática humana), SC**
Recomenda-se a administração de 30 mg, em 3 injeções separadas de 10 mg. Os dados disponíveis não identificaram um risco de defeitos congénitos relevantes, aborto, ou outros efeitos adversos fetais ou para a grávida. Associado a reações alérgicas e anafiláticas. **Não está disponível em Portugal.**
- Icatibant (antagonista seletivo do recetor B2 da bradicinina), SC**
A dose recomendada para adultos é uma única injeção subcutânea de 30 mg. Não existem dados clínicos sobre a exposição ao icatibant durante a gravidez, pelo que apenas deve ser utilizado se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.
- Plasma fresco congelado**
Contém C1INH, podendo ser usado para tratar crises de AEH na ausência de outras opções viáveis. A eficácia não foi estudada em ensaios randomizados, havendo relatos de agravamento sintomático após a administração.



12

Profilaxia de curta duração (PCD)

- uma **dose única de 1000 UI de concentrado de C1INH derivado do plasma IV (pdC1INH, Berinert)** pode ser administrada menos de 6 horas antes do procedimento desencadeador.
- **rhC1INH** (50 UI/kg) também foi usado com sucesso para PCD, embora haja menos dados e experiência na sua utilização. **Não está disponível em Portugal.**
- um ciclo de **androgénios atenuados** (400-600 mg/dia de danazol) pode ser iniciado 5 a 7 dias antes do evento desencadeador, e continuado por 2 a 5 dias após o procedimento. **Os androgénios estão contraindicados durante a gravidez e amamentação.**
- **plasma fresco congelado** pode ser usado caso não esteja disponível pdC1INH e não haja tempo suficiente para um ciclo de androgénios anabólicos.

PARTO

- A PCD não é considerada indicada para parto vaginal, a menos que haja fatores de risco adicionais, já que as crises não são comuns. Se o parto exigir vácuo ou fórceps, recomenda-se uma dose de **pdC1INH**.
- A administração de **pdC1INH** como profilaxia pré-procedimento é recomendada antes do parto quando os sintomas têm recorrido com frequência durante o terceiro trimestre da gravidez.
- Se for necessário um parto de cesariana em doentes com AEH, uma dose pré-procedimento de **pdC1INH** deve ser administrada, e anestesia geral com intubação endotraqueal deve ser evitada se possível, pois pode produzir edema laríngeo. No período pós-puerperal, deve haver vigilância devido ao aumento do risco de uma crise de angioedema.

13

Profilaxia de longa duração (PLD)

- **Terapia hormonal** - O tratamento com contraceptivos orais contendo apenas **progestativos** demonstrou ser benéfico em mulheres com AEH-nl-C1INH. Os **androgénios atenuados** são **contraindicados durante a gravidez**, pois atravessam a placenta, podendo provocar efeitos adversos como insuficiência placentária e atraso do crescimento fetal.
- **Ácido tranexâmico** (antifibrinolítico) - Dados escassos apontam para a sua eficácia na PLD na AEH-nl-C1INH. Devido a dados insuficientes e ao facto de atravessar a placenta, **deve evitar-se ao longo da gravidez**, sendo usado apenas se o benefício esperado justificar o risco.
- **Lanadelumab** (anticorpo monoclonal inibidor da calicreína), **IV** - Atravessa a placenta no terceiro trimestre de gravidez, aumentando os efeitos potenciais sobre o feto. Os dados clínicos sobre a utilização de lanadelumab em doentes com AEH-nl-C1INH, ou em mulheres grávidas são reduzidos ou inexistentes, sendo preferível **evitar a sua utilização durante a gravidez**.
- **Concentrado de inibidor de C1 (pdC1INH, Cinryze)** (1000 UI, em intervalos de 3-4 dias), **IV** - Dados limitados sobre o risco da utilização durante a gravidez justificam que **apenas seja utilizado quando absolutamente necessário**, embora não sejam de esperar efeitos adversos no desenvolvimento fetal.

14

Tratamento e Profilaxia durante a Gravidez

Apesar da escassez de estudos controlados nesta área, o **concentrado de C1INH derivado do plasma (pdC1-INH)** é considerado o único fármaco aparentemente seguro e eficaz durante a gravidez e a amamentação em doentes com AEH de tipo I e II, mas apenas deve ser utilizado quando absolutamente necessário.

Tal é válido tanto para o tratamento de crises agudas, como para a prevenção de episódios de angioedema.

- **Tratamento de episódios agudos de angioedema:** 20 UI/kg de peso corporal, infundidos lentamente, não excedendo 4 mL/min.
- **Profilaxia de episódios de angioedema antes de intervenções:** 1000 UI (IV), menos de 6 horas antes de uma intervenção clínica, dentária ou cirúrgica.
- **Profilaxia de longa duração:** 1000 UI (IV), em intervalos de 3-4 dias.

15

Bibliografia

- Satomura, A., et al. (2018). Comparison of the Frequency of Angioedema Attack, before and during Pregnancy, in a Patient with Type I Hereditary Angioedema. *The Japanese Society of Internal Medicine*. 57: 751-755. doi: 10.2169/internalmedicine.9407-17.
- Chinniah, N., Kateraris, CH. (2009). Hereditary angioedema and pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 49: 2-5. doi: 10.1111/j.1479-828x.2008.00945.x
- Cicardi, MC, et al. (2010). Ecallantide for the Treatment of Acute Attacks in Hereditary Angioedema. *The New England Journal of Medicine*. 363: 523-31. doi: 10.1056/NEJMo0905079.
- Cadinha, S., et al. (2005). Protocolo de diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com angioedema hereditário - Algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 13(4):377-393. https://www.spac.pt/client_files/vpia_antigos/protocolo-de-diagnostico-tratamento-e-seguimento-de-doentes-com-angioedema-hereditario.pdf
- Busse, P. J., et al. (2021). US HAAE Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9(1): 132-150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
- Maurer, M., et al. (2018). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J*, 11 (5). <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0188-1>
- Craig, T. (2020). Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*, 41: S30-S34. doi: 10.2500/aap.2020.41.200058
- Caballero, T., et al. (2011). Consensus Statement on the Diagnosis, Management, and Treatment of Angioedema Mediated by Bradykinin. Part II. Treatment, Follow-up, and Special Situations. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 21(6): 422-441. <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/1.pdf>
- C1 inhibitor human (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/berinert-cinryze-c1-inhibitor-human-343210>
- Ecallantide (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/kalbitor-ecallantide-999410>
- Lanadelumab (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/takhyzo-lanadelumab-100024346>
- Tranexamic acid oral (Rx). Medscape. Acedido a 19 outubro 2021, em: <https://reference.medscape.com/drug/hysteda-tranexamic-acid-oral-99990340>
- RCM Icatibant 30 mg/3 mL (solução injetável em caneta pré-cheia), nome comercial Firazyr, Shire Pharmaceuticals (Ireland) Limited, 2013
- RCM Conestate alfa 2100 U (pó para solução injetável), nome comercial Ruconest, Pharming Group N.V.
- RCM Inibidor da esterase C1 humana 500 U.i./10 mL (pó e solvente para solução injetável ou para perfusão), nome comercial Berinert, CSL Behring GmbH, 2014
- RCM Lanadelumab 300 mg/2mL (solução injetável), nome comercial Takhyzo, Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, 2018
- RCM Ácido tranexâmico 100 mg/mL (solução injetável), nome comercial Ácido Tranexâmico Accord, Accord Healthcare, S.L.U., 2016

16



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt

U.PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Farmácia Santa Quitéria

Joana Beatriz Silva Costa

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Profissionalizante



Farmácia Santa Quitéria

De novembro de 2021 a fevereiro de 2022

Joana Beatriz Silva Costa

Orientador: Dr. (a) Joana Fernandes

Tutor FFUP: Prof. Doutor Paulo Lobão

março de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, março de 2022

Joana Beatriz Silva Costa

Agradecimentos

Endereço primeiramente o meu agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por me ter proporcionado estes cinco anos de formação, e a todos os professores com quem tive o privilégio de me cruzar, partilhando comigo anos de sabedoria. Um agradecimento em particular ao Professor Doutor Paulo Lobão pela disponibilidade permanente e pelo acompanhamento nestes quatro meses.

Seguidamente, endereço a todos os elementos da Farmácia Santa Quitéria, e em particular à Dra. Joana Fernandes, por me terem acolhido como estagiária e feito sentir parte integrante da equipa, pelos conhecimentos que partilharam comigo e, acima de tudo, por terem contribuído para a minha superação nesta experiência.

Aos meus amigos, que mesmo distantes fisicamente, acompanharam esta fase aligeirando-me muitas vezes as angústias sentidas.

Por último, mas o agradecimento mais especial de todos, é direccionado aos meus pais, pela estrutura e retaguarda que sempre me deram, por apoiarem a minha busca pelo conhecimento e evolução a todos os níveis.

À minha irmã, por nunca me falhar e por ser aquela que mais acredita que sou capaz.

Resumo

A unidade curricular Estágio, parte final do percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, lança-nos, enquanto estudantes, para outro patamar. Para muitos é o primeiro contacto com a componente comunitária de entre as muitas para as quais somos formados, sendo o momento de pôr em prática conhecimentos, competências e valores adquiridos ao longo dos 5 anos. Objetiva-se, portanto, que nesta fase haja integração num contexto profissional e que sejam muitas as aptidões, técnicas e humanas, desenvolvidas o que nos projetará para o exercício da profissão farmacêutica com o rigor e a seriedade que esta exige.

Com o presente documento pretende-se uma exposição das atividades desenvolvidas ao longo dos quatro meses de estágio na Farmácia Santa Quitéria. Tendo em vista este fim, está dividido em duas partes. A primeira conta com a descrição de tudo o que respeita ao funcionamento, gestão e organização da farmácia, bem como alguns aconselhamentos efetuados ao longo deste período nas mais variadas situações. A segunda contém os projetos desenvolvidos, tal como o seu enquadramento, objetivo e métodos e como a intervenção farmacêutica pode mitigar a situação. Os projetos desenvolvidos derivaram das situações com que mais me deparei no atendimento em resultado do contacto com os utentes, e por perceber junto da equipa a necessidade e a pertinência, no contexto da farmácia, de se explorar certo tema sobre o qual há também solicitações praticamente diárias de aconselhamento.

O primeiro projeto “Testes Rápidos de Antigénio COVID-19: Autotestes e de Uso Profissional” foi direcionado aos utentes tendo sido elaborados dois folhetos, um para cada um dos testes, e teve como principal objetivo fornecer informações sobre ambos, bem como o modo de realização e comunicação de resultados. Estes eram pontos que suscitavam muitas dúvidas, daí a necessidade de intervenção neste sentido.

O segundo projeto intitulado de “Problemas Inverno 2020/2021” veio no seguimento do anterior, acrescentando o facto de o estágio ter decorrido no inverno, tendo sido muito solicitada no que toca a aconselhamentos para as principais afeções que nele decorrem. Este projeto também foi direcionado aos utentes, fornecendo-lhe um folheto cujo objetivo foi transmitir informação para a perceção de sintomas, educação da população em relação a medidas preventivas e, também, medidas de reforço imunitário.

Por último, com o terceiro projeto com o título “Perturbações do Sono: *Insónia*”, direcionado à equipa da farmácia, pretendi transmitir, através de uma apresentação em formato *PowerPoint*, conceitos importantes na compreensão do processo complexo e vital que é o sono, e os riscos que a sua privação acarreta. Por ser um tema muito atual e com o qual diariamente nos deparamos no atendimento, abordei também o papel do farmacêutico no manejo deste já considerado problema de saúde pública. A abordagem a este tema tornou-se útil e necessária para toda a equipa técnica.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice	vi
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de Abreviaturas	x
Parte I: Atividades Desenvolvidas na Farmácia Comunitária	1
Introdução e Contextualização	1
1. Farmácia Santa Quitéria	2
1.1. Localização e Horário de Funcionamento.....	2
1.2. Recursos Humanos	2
1.3. Espaço exterior e interior	3
1.4. Sistema Informático	4
2. Gestão de <i>Stocks</i> , Encomendas e Reservas	4
2.1. Receção e Conferência de Encomendas.....	5
3. Armazenamento	6
4. Controlo de Prazos de Validade	7
5. Devoluções.....	7
6. Dispensa de Medicamentos e outros Produtos de Saúde	8
6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	8
6.1.1. Prescrição Médica e Validação	8
6.1.2. Regimes de Comparticipação.....	10
6.1.3. Conferência de Receituário	11
6.1.4. Psicotrópicos e Estupefacientes.....	11
6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	12
6.3. Medicamentos de Uso Veterinário	13

6.4. Suplementos Alimentares.....	14
6.5. Dispositivos médicos.....	15
6.6. Produtos Cosméticos.....	15
6.7. Produtos de Puericultura	16
7. Serviços prestados pela FSQ.....	17
8. Formações Complementares	17
Parte II – Projetos desenvolvidos na Farmácia Comunitária	19
Projeto 1 – Testes Rápidos de Antígeno COVID-19: Autotestes e de Uso Profissional	19
1.1. Contextualização.....	19
1.2. Objetivo e métodos.....	19
1.3. Testes Rápidos de Antígeno - Autotestes.....	19
1.4. Testes rápidos de antígeno de uso profissional	20
1.5. Resultados	20
1.6. Conclusão.....	21
Projeto 2 – Problemas Inverno 2021/2022	21
2.1. Contextualização	21
2.2. Objetivo e métodos.....	21
2.3. Gripe.....	22
2.3.1. Etiologia	22
2.3.2. Transmissão.....	23
2.3.3. Sintomatologia	23
2.3.4. Grupos de Risco	23
2.3.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica.....	23
2.4. Constipação.....	24
2.4.1. Etiologia	24
2.4.2. Transmissão.....	25
2.4.3. Sintomatologia	25
2.4.4. Grupos de risco.....	25
2.4.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica.....	26

2.5. COVID-19.....	26
2.5.1. Etiologia	26
2.5.2. Transmissão.....	27
2.5.3. Sintomatologia	27
2.5.4. Grupos de Risco	28
2.5.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica.....	28
2.6. Reforços do Sistema Imunitário	28
2.7. Conclusão	31
Projeto 3 – Perturbações do Sono: <i>Insónia</i> (Formação Interna na FSQ)	32
3.1. Contextualização	32
3.2. Objetivo e métodos.....	33
3.3. O Sono e as suas Funções	33
3.4. Neurofisiologia do sono	34
3.5. Neuroanatomia do sono.....	35
3.6. Sono e a produção hormonal.....	36
3.7. Mecanismos Reguladores do Sono	36
3.8. Neurotransmissores indutores de vigília	37
3.9. Neurotransmissores indutores do sono.....	39
3.10. Perturbações do sono.....	39
3.11. Insónia	41
3.11.1 Tratamento da Insónia.....	41
3.11.2. Consequências da privação do sono	46
3.11.3 Intervenção do Farmacêutico	47
3.12. Resultados e Discussão	48
3.13. Conclusão	49
Conclusão Final	49
Referências bibliográficas.....	50
Anexos	55

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.....	1
Tabela 2: Formações realizadas ao longo do estágio	18
Tabela 3: Sistema de neurotransmissores e respetivo perfil de expressão no sono-vigília.....	39

Índice de Figuras

Figura 1: Esquema resumo da sequência de estágios do sono de um indivíduo saudável.....	35
Figura 2: Algoritmo de tratamento recomendado na insónia.....	46

Índice de Anexos

Anexo 1: Projeto 1: Folheto informativo Autotestes COVID-19	55
Anexo 2: Projeto 1: Folheto informativo Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - Uso Profissional..	56
Anexo 3: Projeto 2: Folheto informativo "Problemas inverno 2021/2022" - (parte exterior e interior)	57
Anexo 4: Projeto 3: Apresentação em formato PowerPoint: "Perturbações do Sono: <i>Insónia</i> "	58

Lista de Abreviaturas

ACh	Acetilcolina
CBTi	Terapia Cognitivo-Comportamental
COVID-19	Doença provocada pelo SARS-CoV-2
DA	Dopamina
DCI	Denominação Comum Internacional
DT	Diretora Técnica
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
EEG	Eletroencefalograma
EM	Estatuto do Medicamento
FSQ	Farmácia Santa Quitéria
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GAP	Gabinete de Apoio Personalizado
HA	Histamina
5-HT	Serotonina
IL	Interleucina
MnPo	Núcleo Pré-Ótico Mediano
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
NA	Noradrenalina
NREM	Movimento não rápido dos olhos
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
OMS	Organização Mundial da Saúde
PV	Prazo de Validade

PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
REM	Receita Eletrónica Materializada
REM	Movimento rápido dos olhos
RNA	Ácido Ribonucleico
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
RSP	Receita Sem Papel
RT-PCR	Reação de Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave provocada pelo coronavírus 2
SI	Sistema Informático
SNC	Sistema Nervoso Central
SRAA	Sistema Reticular Ativador Ascendente
Trag	Teste Rápido de Antigénio
VLPO	Núcleo Pré-Ótico Ventrolateral

Parte I: Atividades Desenvolvidas na Farmácia Comunitária

Introdução e Contextualização

A farmácia comunitária assume um papel de grande importância na comunidade, na medida em que é encarada como primeira linha de informação fidedigna quando a população necessita de ver esclarecidas questões relacionadas com a sua saúde. Transtornos menores, aquando de uma deslocação à farmácia, podem ser resolvidos evitando que hajam assim idas desnecessárias a um serviço hospitalar. O contrário também se verifica. Porém, o papel do farmacêutico vai muito além da interação com o utente, havendo muitas ações nas quais este profissional tem papel ativo e necessário.

O meu estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), decorreu entre 2 de novembro de 2021 e 28 de fevereiro de 2022, na Farmácia Santa Quitéria (FSQ) tendo como orientadora a farmacêutica Dra. Joana Fernandes. Inicialmente, o meu horário consistia em oito horas diárias, em dias úteis, com pausa de uma hora para almoço como os demais colaboradores. No entanto, o horário foi sofrendo alguns ajustes, havendo a necessidade de ficar mais tempo, tendo feito também serviço noturno.

Nas próximas páginas do relatório irão ser exploradas as diferentes atividades nas quais trabalhei ao longo destes quatro meses. Na Tabela 1 está o cronograma das atividades desenvolvidas ao longo deste período.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

	novembro	dezembro	janeiro	fevereiro
Integração na equipa				
Receção e armazenamento de encomendas				
Gestão de Stocks				
Organização e conferência de receituário				
Avaliação de parâmetros bioquímicos				
Atendimento ao público				
Formações				
Projeto 1				
Projeto 2				
Projeto 3				

1. Farmácia Santa Quitéria

1.1. Localização e Horário de Funcionamento

A FSQ localiza-se em pleno centro da cidade de Felgueiras no distrito do Porto. Tem uma localização privilegiada, uma vez que se situa numa avenida central tendo nas imediações várias instituições como o hospital, centro de saúde, posto de comando da polícia, biblioteca, posto de abastecimento de combustível e outros estabelecimentos comerciais, bem como uma vasta zona habitacional. Desta feita, pode afirmar-se que o público-alvo é diversificado, sendo uma fatia considerável a população mais idosa, polimedicada, que já tem uma relação de confiabilidade com a equipa, o que torna as visitas à farmácia recorrentes, em alguns casos mensais, e noutros, diárias. Esta localização estratégica, aliada a outros fatores, fazem da farmácia um local com um elevado fluxo de utentes.

O horário de funcionamento, em dias úteis, está compreendido entre as 9h00 e as 20h00 fazendo-se pausa de uma hora entre as 13h00 e as 14h00, sendo que aos sábados o horário é das 9h00 às 13h00. De seis em seis dias, e de acordo com uma escala de turnos que conta com a participação da Câmara Municipal de Felgueiras, a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e a Administração Regional de Saúde do Norte (ARS-Norte), a FSQ tem um serviço ininterrupto de 24 horas.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de experienciar diferentes horários: das 9h00 às 17h30; 9h00 às 20h00: horário noturno, das 22h00 às 8h00 e, também, sábados das 9h00 às 13h00. Com esta experiência foi possível verificar que nos diferentes horários o tipo de utente varia. Durante a manhã é notória a presença de uma faixa etária mais envelhecida, ou utentes que tiveram consulta médica na proximidade, sendo que ao final do dia é possível depararmo-nos com uma população ativa, isto é, com atividade profissional e que, por este motivo, apenas se desloca à farmácia após o horário laboral e/ou fim-de-semana.

1.2. Recursos Humanos

A equipa da FSQ tem como parte integrante três farmacêuticas, de entre as quais a Dra. Joana Mesquita, Diretora Técnica (DT), a Dra. Joana Fernandes, farmacêutica adjunta substituta e ainda a Dra. Rosário Queirós. A presença de três farmacêuticas no quadro faz com que a FSQ cumpra o pressuposto na legislação de que as farmácias devem ter, no mínimo, dois farmacêuticos integrantes [1]. Somam-se a estas profissionais mais quatro Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT): Carla Guimarães, Cátia Castro, Elisabete Martins e Márcio Marcelino. Completa a equipa uma auxiliar de farmácia, Joana Fernandes. Toda a equipa participou na orientação do estágio, acabando por cada elemento integrante transmitir competências pelas quais estão responsáveis no dia-a-dia enquanto colaboradores da farmácia.

1.3. Espaço exterior e interior

A FSQ, além da boa acessibilidade, encontra-se devidamente identificada e sinalizada, tal como indicam as Boas Práticas Farmacêuticas (BPF), permitindo assim uma fácil visualização e consequente identificação pelos transeuntes [1].

A entrada de colaboradores, utentes e distribuidores faz-se pela única porta de acesso ao exterior, que se encontra ao nível da rua, e que funciona de forma automática facilitando assim o acesso de todos, incluindo quem tem mobilidade reduzida [2]. Lateralmente à porta, onde se encontra afixado o horário da farmácia, está anexado um postigo para atendimento noturno. Ainda no espaço exterior, de notar a presença de uma máquina automática, *PharmaShop 24*, com produtos de venda livre.

Relativamente ao espaço interior, e de acordo com as BPF, a FSQ dispõe, como áreas fundamentais [2]:

Espaço de atendimento ao público - esta área inclui quatro balcões de atendimento, contíguos uns aos outros, sendo este o espaço onde o utente e farmacêutico estabelecem o primeiro contacto. Nesta zona, mais concretamente na retaguarda do profissional que se encontra ao balcão, e sem serem expostos visualmente aos utentes, estão Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) que têm grande rotatividade na farmácia. Além disso, também se encontram vários lineares com produtos de higiene oral, produtos de puericultura, dermocosmética, entre outros, todos eles com o respetivo preço de venda ao público (PVP) devidamente assinalado;

Gabinete de Atendimento Personalizado (GAP) - Trata-se de uma área reservada à restante farmácia onde se prestam cuidados farmacêuticos, se administram injetáveis e se procede à avaliação da pressão arterial e outros parâmetros bioquímicos. No GAP também decorrem consultas que a FSQ dispõe como Podologia, Nutrição e Audiologia;

Zona de receção de encomendas e Armazenamento de Medicamentos - estes dois pontos são restritos aos colaboradores. A primeira é contígua ao armazém e é o local onde se faz todo o trabalho de *back office* como realização, verificação e receção de encomendas. A segunda, subdividida em dois, é onde se armazenam os medicamentos atendendo à sua Denominação Comum Internacional (DCI) e ao número de unidades disponíveis em *stock*;

Laboratório - Os pedidos de manipulados à FSQ são feitos em número residual, não se tornando assim compensatória a sua produção, sendo a maioria dos pedidos satisfeitos pela Farmácia dos Clérigos. Porém, e apesar de não haver produção, o laboratório da FSQ apresenta todos os materiais necessários para o efeito, assim como condições físicas e suportes bibliográficos para eventual consulta;

Gabinete Administrativo - espaço da DT e onde ocorre todo o processo de gestão da farmácia e onde decorrem reuniões com colaboradores, delegados comerciais, entre outros.

Pude, ao longo de todo o tempo de estágio, fazer avaliação de parâmetros bioquímicos e pressão arterial no GAP, atividade esta devidamente descrita no ponto “Serviços Prestados pela FSQ”.

1.4. Sistema Informático

A FSQ tem em vigor o *Sifarma® 2000* e o *Sifarma® Módulo de Atendimento*, duas versões desenvolvidas pela Glintt®, sendo a última a mais recente [3]. A versão atualizada do Sistema Informático (SI) permite funções como o atendimento ao público, gestão de reservas, realização e gestão de encomendas. Funções como gestão de *stocks*, elaboração de receituário, regularização de devoluções e de prazos de validade são tarefas desempenhadas recorrendo ao *Sifarma® 2000*. Em caso de inviabilidade do *Sifarma® Modo de Atendimento*, por problemas de comunicação, o atendimento pode ser concretizado na versão antiga do mesmo. O objetivo a longo prazo é priorizar a versão mais recente na execução de todas as tarefas nas quais há necessidade de recorrer ao SI.

A situação com a qual me deparei logo no primeiro dia de estágio foi com o sistema informático, sobretudo a versão mais recente. Foi-me atribuída uma conta de operador sendo que todas as tarefas desempenhadas teriam de ser efetuadas através da minha conta. Não só nas primeiras semanas, mas nos meses subsequentes, fui explorando ambos os SI, tomando nota das características diferenciadoras e das ferramentas que cada um oferece, auxiliando-nos, enquanto farmacêuticos, num desempenho mais ágil e eficaz que, invariavelmente, passa para o utente. Esta exploração tornou-se útil, não só para o atendimento, mas também no trabalho de back office. Um ponto muito favorável do Sifarma® Modo de Atendimento, que me auxiliou em larga escala, foi a possibilidade de aceder facilmente à ficha de cliente de forma a perceber, em tempo útil, a marca de laboratório que o utente levava usualmente, e que não sabia qual era, reconhecendo apenas formatos ou cores das caixas. Este fator permite que quando não é o próprio utente a deslocar-se à farmácia, possamos dispensar de forma segura e certa o medicamento tal e qual o doente está habituado. Este ponto parece não ter relevância, contudo, quando se trata sobretudo de população mais idosa, que muitas vezes são terceiros que se responsabilizam pelo aviamento da medicação, quando ocorre uma alteração de laboratório, os mesmos recusam-se a continuar a terapêutica com receio do medicamento ter sido, inadvertidamente, alterado. Ademais, a facilidade de consulta da ficha do utente torna-se uma boa ferramenta para evitar problemas relacionados com a medicação (PRM), seja por duplicação e/ou interações medicamentosas.

2. Gestão de Stocks, Encomendas e Reservas

Como mencionado inicialmente, o papel do farmacêutico vai além da interação com o utente, assumindo este também um papel de gestor. Esta ação é extremamente importante uma vez que há que assegurar e suprir as necessidades dos utentes em tempo útil [4].

Cada produto tem pré-estabelecido pela farmácia, e na ficha de produto, um *stock* mínimo e máximo, sendo que quando o mínimo é atingido, é proposta a sua encomenda, embora antes da sua concretização, esta seja analisada pelo elemento responsável pelas encomendas. Os limites destes *stocks* não são estanques, pelo que podem sofrer alterações de acordo com as necessidades, e posterior procura dos utentes, de acordo com época do ano, condições do produto em termos económicos, tipo de prescrições médicas e capacidade de armazenamento pela farmácia.

Na FSQ a reposição dos *stocks* é feita através da realização de encomendas, através do SI, aos distribuidores grossistas que melhores condições oferecerem, e podem ser diárias, instantâneas e mensais, sendo estas últimas feitas diretamente aos laboratórios uma vez que se trata de quantidades maiores de produto. O primeiro tipo é quando, como já mencionado, se atinge o *stock* mínimo sendo gerado de forma automática a encomenda sendo que a decisão final de concluir essa encomenda é do responsável de compras. As encomendas instantâneas já são efetuadas no momento do atendimento e ocorrem quando o utente procura um produto e o mesmo não se encontra em *stock* na farmácia, por ter disponibilidade diminuta ou por não haver na quantidade pretendida no momento. No ato da encomenda é possível informar logo o utente da hora prevista de chegada do produto, bem como a sua disponibilidade e o valor.

Na prática tive a possibilidade de ver a realização de encomendas dos diferentes tipos não só pelo responsável de compras como pelos demais elementos. As encomendas que mais executei foram as instantâneas, feitas no momento de atendimento, quando me deparava com a inexistência do produto que o utente procurava. Considerei sempre, no momento da encomenda, as condições oferecidas pelos distribuidores disponíveis bem como o tempo decorrido até à entrega do produto na farmácia. De notar que, durante a minha experiência, houve por parte dos utentes procura de medicamentos, que, além de não haver stock na farmácia, estavam no momento indisponíveis no mercado, alguns deles por tempo indeterminado. Face a estas condições, e à necessidade de dar continuidade à terapêutica, recomendei que os utentes tentassem averiguar se conseguiam obter o medicamento numa outra farmácia, ou então trocassem de laboratório, caso a receita o permitisse. Houve o caso específico de uma doente, em que o medicamento que procurava há muito que já se encontrava indisponível, não estando inclusive a ser mais fabricado. Com a necessidade de continuar a toma, sugeri que falasse com o médico assistente na tentativa de se encontrar uma substituição.

2.1. Receção e Conferência de Encomendas

As encomendas chegam à FSQ em recipientes próprios de cada distribuidor e específicos para o efeito, sendo acompanhados pela fatura e guia de remessa. Os produtos de frio vêm em contentores característicos e devidamente identificados, com isolamento térmico, para que sejam imediatamente tratados e armazenados nas condições estabelecidas, no menor tempo possível para garantir a qualidade e segurança do medicamento. Uma vez chegados estes contentores à farmácia, a receção é efetivada no SI. Neste momento, é importante prestar atenção ao estado e integridade da caixa, se o

número de unidades encomendadas é concordante com as rececionadas e ao Prazo de Validade (PV). Também o Preço Inscrito na Cartonagem (PIC) deve coincidir com o PVP descrito na fatura. Durante o atendimento por vezes há a necessidade de reservar produtos que são encomendados, e é no momento da receção das encomendas que é possível tratar estes reservados, pagos ou não pagos, e direcioná-los para os locais que lhes estão destinados facilitando o momento de dispensa quando o utente retorna à farmácia para levantamento. Quando concluído o processo de receção no SI, as faturas são guardadas em local próprio para serem posteriormente verificadas e assinadas pelo responsável.

O processo de receção de encomendas foi das primeiras tarefas com que contactei durante o estágio e que executei várias vezes ao longo dos quatros meses, nos primeiros dias sob supervisionamento e depois de forma autónoma. Sendo que todo o processo que se desenrola no momento de dispensa do medicamento ao balcão está dependente da correta inserção da informação no SI aquando da receção dos produtos, reconhece-se a importância deste processo. Para além disso, sendo o nosso primeiro contacto com o medicamento desde que este chega à farmácia, a receção de encomendas foi uma excelente forma de me inteirar dos que existem no mercado, seja pelo DCI ou nome comercial como muitas vezes surgem nas prescrições. Isto facilitou em muito a procura dos medicamentos durante as fases iniciais do atendimento.

3. Armazenamento

É sabido que é também papel do farmacêutico assegurar as corretas condições de conservação dos medicamentos de acordo com as características do mesmo. Fatores como luz, humidade e variações de temperatura afetam veemente a integridade dos medicamentos afetando, posteriormente, a sua eficácia, qualidade e segurança [4]. Face ao pressuposto, é necessário protegê-los dessas alterações. Como exposto no ponto anterior, os produtos termolábeis, por carecerem de especial cuidado, devem ser priorizados no momento de armazenamento. Dadas as suas características são então guardados em frigoríficos nos quais a temperatura oscila entre os 2°C e os 8°C. Todos os outros medicamentos e produtos de saúde que não requerem refrigeração são armazenados à temperatura ambiente e condições de humidade até 60%. Para averiguar se estas condições estão garantidas, e se não ocorrem desvios aos valores esperados, são obtidos registos destes dois parâmetros. Em caso de desvios são adotadas todas as medidas necessárias para minimizar danos que possam advir daí e para evitar novas ocorrências. O armazenamento na FSQ segue o critério *First Expired, First Out* (FEFO) que se resume em priorizar a venda dos produtos cujo PV é mais curto, e o critério *First In, First Out* (FIFO) que defende que os produtos que entraram primeiro na farmácia deverão ser também os primeiros a sair. A maioria dos medicamentos de que a FSQ dispõe são armazenados em gavetas de acordo com a DCI mas também de acordo com a forma farmacêutica. Os MNSRM e suplementos encontram-se armazenados na zona de atendimento sem acesso aos utentes, enquanto produtos de cosmética, puericultura, higiene oral e outros estão nesta mesma zona, mas com acesso facilitado do público.

O armazenamento de medicamentos, a par da receção de encomendas, foi das primeiras tarefas a desempenhar e das que sempre fui realizando. Inicialmente, armazenar medicamentos permitiu-me familiarizar com o espaço, modo de organização, e ao mesmo tempo ir conhecendo os fármacos e outros produtos que desconhecia serem vendidos na farmácia. Reconheço que este conhecimento prévio, adquirido quer através do processo de receção de encomendas, quer pelo armazenamento, tornou o momento da dispensa ao balcão mais fluido e eficiente.

4. Controlo de Prazos de Validade

Como já foi dado a entender previamente, o controlo do PV dos medicamentos e outros produtos de saúde é uma atividade de grande relevância. Na FSQ o PV é monitorizado durante a receção e armazenamento de encomendas, mas também regularmente através da impressão de listas onde constam produtos cuja validade expira nos meses seguintes e nos quais se vai verificando a data de validade. Simultaneamente à verificação do PV, é também conferido se o *stock* físico de cada produto ou medicamento corresponde ao *stock* informático, de forma a proceder à atualização deste último, caso haja discrepância entre ambos. Todos os produtos com prazo de validade inferior a seis meses são identificados e/ou colocados em local próprio para que possam ser vendidos primeiro que os de PV maior, ou para serem devolvidos com antecedência, dois meses antes de expirar ou quando já não é possível a sua utilização dentro do prazo de validade. Os produtos cuja validade é de um mês, ou já tenham mesmo expirado, são removidos e são tomadas as medidas necessárias para devolução ao fornecedor.

A conferência de PV e de stocks foi uma das muitas atividades que tive a possibilidade de acompanhar todos os elementos da FSQ a executarem por diversas vezes. Por este acompanhamento, na fase final do estágio tive também a tarefa de conferir, não PV mas, sobretudo, o stock físico de alguns produtos e verificar se estavam em concordância com o stock que surgia no SI. Esta revelou-se uma ação necessária e importante sobretudo para o momento de atendimento.

5. Devoluções

Por vezes motivos como embalagem danificada, PV ultrapassado ou próximo disso, troca de produto, erro de encomenda, não levantamento de reservas de produtos sem saída na farmácia, entre outros, podem levar à necessidade de devolução. Existe ainda a necessidade de devolução quando é emitida pelo INFARMED uma suspensão de comercialização de determinado produto ou medicamento, sendo a devolução, por qualquer um dos motivos apresentados, feita ao distribuidor que o fez chegar à farmácia. O procedimento consiste em aceder ao SI e emitir uma nota de devolução onde consta toda a informação do produto, nome, número de unidades e motivo da devolução. Se a devolução for aceite pelo armazenista a quem é dirigida, este emite uma nota de crédito para a farmácia

regularizar posteriormente no SI, ou envia novo produto, concluindo-se assim o procedimento. No caso de a devolução ser não aceite, o produto retorna à farmácia até subsequente resolução.

Além de ter acompanhado alguns dos profissionais da FSQ no procedimento de devoluções, também me foi dada a possibilidade de as realizar, desta feita de produtos cujo prazo de validade se encontrava próximo de expirar. Também pude, após serem aceites pelos armazenistas, regularizar notas de crédito no SI, inicialmente sob supervisão e posteriormente de forma autónoma.

6. Dispensa de Medicamentos e outros Produtos de Saúde

A dispensa de medicamentos é, de resto, o papel mais atribuído de forma geral ao profissional do medicamento, sendo que este deve assegurar todas as condições para que o mesmo chegue ao utente com todos os requisitos de segurança, eficácia e qualidade satisfeitos. Após o momento de dispensa do medicamento ou produto de saúde, é o utente que passa a ser o responsável por garantir a continuidade das características acima apontadas. É também a última fase pela qual o utente passa antes de começar a terapêutica, pelo que é função do farmacêutico fomentar a adesão à terapêutica e transmitir ao utente, com linguagem clara e perceptível, todas as informações para um uso racional e correto do medicamento para o sucesso terapêutico [5]. Como pressuposto no Estatuto do Medicamento (EM), quanto à sua dispensa, os medicamentos são classificados em Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) [5].

6.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Segundo o EM, é considerado como MSRM medicamentos ou produtos que [5]:

- constituam um risco, de forma direta ou indireta, para a saúde do doente;
- tenham como via de administração a parenteral;
- apresentem na sua formulação substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, passíveis de reações adversas

Os MSRM podem ainda ser medicamentos de receita renovável, de receita médica especial e de receita médica restrita [5].

6.1.1. Prescrição Médica e Validação

As prescrições médicas chegam à farmácia sob a forma de prescrição eletrónica ou manual. Independentemente do tipo, manual ou eletrónica, ambas têm de apresentar as seguintes informações: número de receita (atribuído pela Base de Dados Nacional de Prescrição (BDNP)); identificação do local de prescrição, identificação do prescritor e do utente; entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação da receita; identificação do medicamento; posologia e duração de tratamento; o regime especial de comparticipação, quando se aplica, e a data da prescrição [6].

No que respeita às receitas manuais, os utentes apresentam-nas cada vez menos ao balcão da farmácia quando comparado com o número de prescrições eletrónicas. Porém, este tipo vê-se válido numa das seguintes situações excecionais [6]: falência informática; inadaptação do prescriptor; prescrição no domicílio, e outras situações, até um máximo de 40 receitas por mês [7]. Seja qual for a situação, deve ser sempre assinalada devidamente a exceção legal no local próprio da receita. Este tipo de prescrição tem validade apenas de 30 dias a contar da data da sua emissão, sendo que em cada uma só podem constar até quatro medicamentos diferentes, numa totalidade de 4 embalagens por receita [6]. Idealmente, este tipo de prescrição deve ser dispensada na sua totalidade sob o risco de inacessibilidade por parte do doente aos medicamentos não levantados. Quando o profissional, por uma das razões acima pronunciadas, opta por uma prescrição manual, além de atender às características referidas previamente, não deve rasurar a receita, nem usar canetas nem caligrafias diferentes na sua redação [6]. Neste caso em específico, a identificação do prescriptor é atestada pela aposição de vinheta, sendo a assinatura obrigatória [6]. Se alguma destas condições não for cumprida o utente pode ver inviabilizada a comparticipação da receita.

Ao longo do estágio tive, por diversas vezes, a oportunidade de me deparar com este tipo de receita. Primeiramente, e antes de verificar os medicamentos prescritos, inteirava-me do cumprimento de todos os aspetos anteriormente citados por parte do prescriptor. Após isso, procedia ao aviamento da receita propriamente dito. O tratamento deste tipo de receita, pelas suas particularidades, trazia-me de algum modo insegurança, exigindo da minha parte um maior grau de atenção e cuidado, uma vez que, neste caso em particular, a existência de algum erro não é detetada pelo SI, recorrendo algumas vezes a elementos da equipa para me certificar de que estava a proceder de forma correta. Os incumprimentos mais recorrentes foram a falta de data, assinatura ou vinheta do prescriptor. Neste seguimento, vi-me, por algumas vezes, impossibilitada de dispensar os medicamentos, justificando o motivo ao utente, tendo mesmo de fazer menção à necessidade de se deslocar de novo ao prescriptor para que o mesmo regularizasse a situação.

No que concerne às prescrições eletrónicas, estas são as que chegam em maior número à FSQ conferindo maior segurança no processo de dispensa e até de prescrição [6]. A receita eletrónica pode ser materializada (em papel) (REM), ou desmaterializada (sem papel) (RSP) [6]. Salvo as exceções apontadas para as receitas manuais, e de acordo com o Despacho n.º 2935-B de 2016, é obrigatória a prescrição exclusiva através da RSP [8]. As receitas eletrónicas são consideradas mais seguras no sentido em que, por introdução do número de receita no SI, se observam os medicamentos prescritos, de acordo como a DCI ou substância ativa, forma farmacêutica, seguido da dosagem, dimensão da embalagem, posologia e número de embalagens disponíveis para levantamento [6]. Na conclusão da operação é possível verificar se o produto a dispensar corresponde ao Código Nacional do Produto (CNP) referenciado na prescrição. Estas, ao contrário das receitas manuais, e quando se trata de tratamento prolongado, têm carácter renovável [6].

O tipo de receitas que mais tratei foram sem dúvida as eletrônicas. Este formato, sejam as RSP ou as REM, ao contrário das receitas manuais, permitiu-me sentir uma maior tranquilidade uma vez que pela introdução da receita no SI surge toda a informação sendo, de certa forma, menor a margem para erro. Pude constatar que, dada a grande quantidade de população idosa, as RSP se tornaram por vezes um problema, seja porque os utentes apagavam por lapso, ou mesmo desconhecimento, as mensagens recebidas do Ministério da Saúde, seja porque nem sequer sabiam onde deveriam procurar as receitas. Neste sentido, e na tentativa de diminuir a desorientação que muitos deles sentiam em relação aos medicamentos que tinham sido prescritos, quantidades e PV da prescrição, imprimia o correspondente à receita em papel para que fosse mais fácil o controlo e monitorização da medicação de acordo com as suas necessidades.

6.1.2. Regimes de Comparticipação

O Serviço Nacional de Saúde (SNS), através de regime de comparticipação geral ou especial, pode comparticipar determinados medicamentos. Segundo o Decreto-Lei n.º 48-A/2010, a comparticipação de um medicamento está dependente da demonstração técnico-científica do seu valor terapêutico acrescentado, ou equivalência terapêutica; e à demonstração da sua vantagem económica e de outras condições [9]. No regime geral de comparticipação, a percentagem do PVP paga pelo Estado é feita de acordo com diferentes escalões, atendendo à classificação farmacoterapêutica do medicamento [6][9][10]:

Escalão A - o estado paga 90% do PVP

Escalão B - o estado paga 69% do PVP

Escalão C - o estado paga 37% do PVP

Escalão D - o estado paga 15% do PVP

No regime especial de comparticipação de medicamentos, a comparticipação é feita em função dos beneficiários e de certas patologias ou grupos especiais de doentes [6]. Para que o primeiro grupo seja abrangido, os rendimentos têm de cumprir o estabelecido no Decreto Lei n.º 48-A/2010 de 13 de maio de 2010, sendo que a comparticipação aumenta 5% no escalão A e 15% nos demais escalões [6][9]. Utentes que necessitem de medicamentos para tratamento de patologias como ictiose, artrite reumatoide, lúpus, hemofilia, etc., também são abrangidos pelo regime especial de comparticipação sob condições específicas de dispensa, devendo o médico prescriptor fazer referência explícita na receita [6][11]. Produtos destinados ao controlo da diabetes *mellitus*, produtos dietéticos de carácter terapêutico, desde que prescritos em locais próprios, câmaras expansoras e dispositivos médicos para doentes ostomizados ou incontinentes, são também abrangidos por um regime de comparticipação específico [6]. A comparticipação dos medicamentos pode ainda ser feita por outros subsistemas que não o SNS, devendo nestes casos os utentes apresentar na farmácia o respetivo cartão da entidade da qual beneficia para que seja selecionado o plano correspondente durante o atendimento.

Alguns dos utentes da FSQ têm subsistemas de saúde, como Sindicato dos Bancários do Norte, Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos, Rede Solidária do Medicamento, e outros, pelo que, por algumas vezes, me foi possível entrar em contacto com este tipo de participação. A dificuldade sentida por vezes foi na seleção da entidade uma vez que no sistema aparece uma lista variada estando identificados pelas iniciais.

6.1.3. Conferência de Receituário

O objetivo desta atividade na farmácia é verificar se houve uma correta dispensa dos medicamentos tendo por base todas as características que foram sendo descritas. Assim, no final de cada mês, o responsável pela conferência do receituário na FSQ organiza em lotes de trinta unidades, as receitas de acordo com a entidade participante, bem como o número de lote e o número de receita dentro do respetivo lote. Quando validadas, tendo em consideração todos os requisitos explicados anteriormente, fecham-se os lotes sendo emitido pelo SI os verbetes de identificação dos mesmos que são posteriormente carimbados, assinados e anexados aos lotes das receitas correspondentes. É emitida depois a relação de resumos de lote e a fatura final mensal para cada organismo de participação. As receitas e a documentação já mencionada respeitante ao SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) sendo a documentação inerente às restantes entidades direcionada à ANF via correio, cada uma delas em dias específicos de cada mês. Após este processo, e só na ausência de inconformidades na documentação enviada ao CCF e ANF, é que a farmácia recebe o valor da participação.

Apesar de não ter efetuado diretamente a conferência de receituário, acompanhei de perto o elemento responsável pela tarefa na FSQ inteirando-me de tudo o que respeita a este processo.

6.1.4. Psicotrópicos e Estupefacientes

Os psicotrópicos e estupefacientes são medicamentos que apresentam propriedades terapêuticas benéficas no tratamento de certas doenças quando usados sob vigilância médica e de forma adequada, uma vez que atuam no sistema nervoso central podendo causar dependência. Por serem alvo de atos ilícitos este grupo é sujeito a legislação própria para um controlo mais rigoroso destas substâncias [12]. Na FSQ estes medicamentos, pelas características particulares que apresentam, encontram-se armazenados em local próprio e à parte de todos os outros. No momento da dispensa o farmacêutico deve registar informaticamente o nome e morada do doente, e também o nome, morada, data de nascimento, idade, número e validade de um cartão de identificação do adquirente que nem sempre é o próprio a quem se destina a medicação [6]. Devido à necessidade deste registo, o adquirente deve apresentar sempre o cartão de cidadão, ou outro documento de identificação válido, no balcão da farmácia. Neste formulário de dispensa destes medicamentos surge de forma automática o número da receita, uma vez que é obrigatória a sua apresentação para levantamento, e o nome do prescriptor. Finalizada a dispensa, e no caso de ser uma RSP ou REM, é impresso um talão comprovativo de

dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefaciente que é arquivado por três anos. Tratando-se de uma receita manual, o talão emitido deve ser anexado à cópia da prescrição e guardado também por três anos. A cada mês, a FSQ envia para o INFARMED a lista de saídas destes medicamentos.

Vários utentes que acorrem à FSQ fazem terapêutica com este tipo de medicamentos. Deste modo tive a possibilidade de os dispensar várias vezes realizando cada passo da identificação, quer do utente, quer do adquirente. De notar que na maioria das vezes quem adquiria não era o próprio doente, daí este registo informático acarretar responsabilidade.

6.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

São considerados MNSRM aqueles que podem ser dispensados sem apresentação de receita médica, não sendo comparticipados à exceção dos casos previstos pela legislação que define o regime de comparticipação do Estado [5]. Os MNSRM são úteis no alívio e tratamento de problemas de saúde ligeiros e sem gravidade e podem ser comercializados fora das farmácias em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares, exceto se o MNSRM beneficiar de comparticipação do Estado [13][14]. As situações passíveis de automedicação justificando assim o recurso a MNSRM, estão listadas no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho [13]. Contudo, existem medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia, isto é, medicamentos que dispensam a apresentação de receita médica, mas que só podem ser vendidos sob avaliação farmacêutica [15]. Este profissional deve assim apurar junto do utente os sintomas e a sua duração, e a existência de comorbidades, na tentativa de despistar se de facto se trata de um problema menor facilmente resolvido por um MNSRM, ou se há a necessidade de uma ida a uma unidade hospitalar.

A altura do ano em que o estágio decorreu compreendeu parte do inverno, motivo pelo qual os MNSRM mais aconselhados foram os antigripais (Cegripe®; Ilvico®; Griponal®; Panadol Gripus®); expetorantes (Fluimucil®; Bisolvon®; Broncoliber®; Milid®); antitússicos (Bisoltussin®; Levotuss®; Drill Tosse Seca®) e anti-histamínicos (Herpepoll®; Cetix®; Telfast®; Zyretc®; Allergodil®), desde xaropes e comprimidos. Outro grupo de MNSRM procurados foram laxantes, antiácidos e suplementos alimentares/vitaminas. Contudo, por algumas vezes, utentes acorriam à farmácia na tentativa de obter um antibiótico para uma situação gripal, desconhecendo por completo qual a finalidade deste grupo de fármacos, bem como do carácter obrigatório da apresentação de receita médica. Em cada aconselhamento inteirava-me dos medicamentos que os utentes pudessem estar a tomar, das comorbidades, caso existissem, para evitar possíveis efeitos indesejáveis, assim como a forma farmacêutica desejada (xarope, ampolas, comprimidos, cápsulas, etc.). A maior dificuldade que senti na dispensa, quando não havia apresentação de receita médica, foi saber quais medicamentos ou produtos eram estritamente dispensados sob apresentação de prescrição, e aqueles que eram de venda livre e que melhor se ajustavam a cada situação, tendo necessidade de recorrer à equipa, sobretudo nas primeiras semanas de atendimento. Contudo, ao longo do tempo, por força da experiência, foi-se tornando mais fácil essa categorização.

Exemplos de alguns aconselhamentos efetuados:

Situação 1: Senhora com cerca de 70 anos, polimedicada e diabética. Refere ter tosse com expetoração tendo dificuldade em expulsá-la, preferindo xarope a comprimidos, por já tomar vários diariamente. Tendo em conta as características da tosse e o facto de a senhora ser diabética, aconselhei Bisolnatural® 2 em 1 sem açúcar com toma de duas a três vezes por dia.

Situação 2: Senhora com histórico de obstipação encontra-se com dor na região abdominal por se apresentar há vários dias sem defecar. Após exploração do histórico clínico percebi que a utente sofria de diabetes, não tendo nenhuma patologia intestinal, ou outra, diagnosticada até à data do aconselhamento. Com base nisto, e no efeito rápido que se pretendia para alívio de sintomas, recomendei Microlax® enemas. De notar o desconforto e pudor da utente na abordagem a este tema cabendo-me a mim, numa posição de futura profissional de saúde, desmistificar o problema, reforçando a importância de falar sobre o assunto, uma vez que está associado a desconforto e por isso a uma redução da qualidade de vida.

Situação 3: Senhora dirige-se ao balcão e refere que o marido se encontra com diarreia, desde o dia anterior, e nauseado. Menciona que não sofre de nenhuma patologia nem faz medicação habitual. Pela situação descrita recomendei Imodium® Rapid, comprimidos orodispersíveis, cujo objetivo era parar a diarreia, sendo que a toma aconselhada foi de 1 comprimido após a dejeção, não ultrapassando os 3 por dia. Paralelamente, recomendei um probiótico o UL-250® comprimidos que ajudaria a restabelecer a flora intestinal funcionando como adjuvante no tratamento da diarreia. A toma aconselhada foi de 1 comprimido três vezes por dia. Aliado a isto, foram transmitidas medidas não farmacológicas como beber muitos líquidos, de forma a combater a desidratação, evitar alimentos estimulantes intestinais, entre outras. Foi ainda recomendado que, na persistência dos sintomas, o doente se dirigisse ao médico para despiste de outras situações

Situação 4: Senhora com cerca de 40 anos apresentava lábio superior muito inchado e com sensação de picada. Sendo este cenário coincidente com o herpes, recomendei Zovirax Duo® pomada, com o principal objetivo de tratar rapidamente a sintomatologia da utente e evitar recidivas. Juntamente com a pomada recomendei os pensos Compeed® que iriam conferir uma proteção da lesão até mesmo contra a agressão que o uso da máscara poderia provocar.

6.3. Medicamentos de Uso Veterinário

Medicamento veterinário é, segundo o Decreto-Lei n.º148/2008 de 29 de julho: “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico -veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [16]. As embalagens para uso veterinário devem possuir essa indicação explícita. Estes medicamentos não são comparticipados pelo Estado e as prescrições que chegam à FSQ são arquivadas por cinco

anos. Na FSQ a saída de medicamentos veterinários não ocorre em grande escala, no entanto foi possível perceber que a maior procura se concentra nos desparasitantes internos e externos e nos anticoncepcionais.

No que respeita aos medicamentos de uso veterinário assisti a uma situação particularmente interessante. Uma senhora que se dirige à farmácia com prescrição do médico veterinário à procura de Furosoral para o cão de raça Pincher. Na farmácia não havia o medicamento disponível e após consulta percebeu-se que estava indisponível nos distribuidores e nas farmácias com parceria com a FSQ. Posto isto, e como já era a segunda vez que a senhora se dirigia à farmácia, procurou-se encontrar uma alternativa. Assim, como se tratava de furosemida, entrou-se em contacto com o médico veterinário na tentativa de, em conjunto com ele, se perceber se seria possível substituir para o medicamento de uso humano, desta feita, o Lasix 40 mg, fazendo o ajuste de acordo com o peso do cão. A situação resolveu-se tendo sido a substituição efetuada.

6.4. Suplementos Alimentares

Segundo o descrito na legislação, entende-se por suplemento alimentar “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [17]. Antes do lançamento deste tipo de produto deve ser enviada uma notificação de comercialização à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) [18].

A FSQ dispõe de uma grande diversidade de suplementos alimentares. A grande procura a que assisti baseava-se sobretudo em produtos para combate à fadiga física e mental, aumento da concentração e foco e estimulantes do apetite. Tive a possibilidade de aconselhar este tipo de produto nas situações seguintes:

Situação 1: Senhora procura vitaminas que estimulem o apetite da filha com 13 anos. Despistei possíveis situações que pudessem estar a desencadear a falta de apetite como doenças que a criança pudesse apresentar, ou a existência de alguma perturbação relacionada com o ambiente escolar. Descartadas estas hipóteses, aconselhei o suplemento alimentar Absorvit® Geleia Real com a toma de uma cápsula por dia. A opção pelas cápsulas foi pelo facto de a criança já conseguir deglutir esta forma farmacêutica. Fiz menção da importância de consultar o médico na contínua ausência de apetite por parte da criança.

Situação 2: Senhor com cerca de 50 anos refere “sentir-se em baixo física e mentalmente”. Questionei se acompanhado desse cansaço físico tinha câibras respondendo-me que não. Perante esta situação ocorreram-me duas opções: Sargenor 5® e Ginsactiv®, visto que a preferência de forma farmacêutica

recaía em ampolas. No entanto, pelo facto deste último conter ginseng na sua constituição, que pode originar aumento de pressão arterial, perguntei ao utente se era hipertenso ou tinha propensão para tensão arterial mais elevada, não sendo esta a melhor opção. Apesar de não ser hipertenso, e por já conhecer o Sargenor 5® o utente optou por este, uma vez que já havia tomado e conhecia o produto. Aconselhei uma ampola pela manhã, e a continuação do uso por, pelo menos, mais três meses.

Situação 3: Mulher com cerca de 60 anos refere sentir-se cansada mentalmente, com vários esquecimentos. Diz que esta situação a preocupa. Perguntei se dormia bem, se não saltava refeições, se fazia uma alimentação equilibrada priorizando alimentos frescos, de qualidade nutricional. À primeira pergunta refere que, apesar de tomar alguns medicamentos, não dorme com qualidade, mas que se alimenta bem, inclusive, grande parte do que come é ela própria que cultiva ou cria em casa. Assim, recomendei MentalAction® 50+ pelos seus efeitos, sobretudo, a nível da memória e atividade cerebral e pelo extrato de Ginkgo biloba, que tem como ação a estimulação da circulação periférica e cerebral. A toma recomendada foi de 1 comprimido + 1 cápsula, em conjunto, uma vez que se trata de um pack duo. Referi que a toma deveria ser estendida por no mínimo três meses, para que os efeitos fossem notórios, já que no prazo de um mês a utente poderia não ver logo as melhorias pretendidas.

6.5. Dispositivos médicos

A definição de dispositivo médico pelo INFARMED é extensa, no entanto, em traços gerais é considerado dispositivo médico qualquer instrumento, aparelho, equipamento, material usado de forma isolada ou em combinação cujo efeito desejado no organismo não seja obtido por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, sendo destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de [19]:

- “i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da concepção.” [19]

Os dispositivos médicos que mais me foram solicitados foram tiras para medição da glicemia, sacos coletores de urina, meias de compressão, material de penso e, dada a fase pandémica, máscaras e autotestes de deteção de antigénio do vírus SARS-CoV-2, estes últimos maioritariamente na primeira metade do estágio.

6.6. Produtos Cosméticos

Os produtos cosméticos abrangem na sua definição produtos de higiene corporal (sabonetes, champôs, pastas dentífricas, desodorizantes, etc.) e produtos de beleza (maquilhagem, tintas capilares). Tratam-se de produtos cuja utilização se resume à sua aplicação nas partes externas do corpo humano, tendo como entidade reguladora o INFARMED [20].

A FSQ dispõe de uma vasta gama de produtos de cosmética, produtos de higiene corporal e de beleza de várias marcas em lineares próprios e acessíveis aos utentes. Dada a variadíssima oferta deste tipo de produtos torna o aconselhamento ao utente, a meu ver, e salvo exceções específicas, mais difícil. Os produtos que mais dispensei neste grupo em particular foram pastas dentífricas, cremes fixadores de próteses e elixires bucais. Porém, em relação a este grupo de produtos, aconselhei ainda uma jovem, com cerca de 25 anos, que procurava, pela primeira vez, um creme hidratante para o rosto. Referia ter pele mista e nunca ter aplicado nada em termos de hidratação. Sugeri um produto da marca Bioderma®, especificamente da gama Sebium Mat Control, pelo facto de me sentir mais à vontade nos produtos desta marca, uma vez que este episódio ocorreu posteriormente ao curso geral a que tive acesso. Além disso, a gama Sebium é a mais dirigida a peles mistas e oleosas. Fiz menção ainda à necessidade de uma lavagem adequada do rosto previamente à aplicação do creme.

6.7. Produtos de Puericultura

Tal como para os produtos de cosmética, a FSQ apresenta também uma grande diversidade de produtos de puericultura. Este grupo compreende todos os produtos que se destinam ao bebé e criança e vai desde fraldas, biberões, chupetas, tetinas, papas, leites, boiões, entre outros. Tal como para os de cosmética, dada a variedade, também o aconselhamento deste tipo de produtos se torna mais desafiador.

Na prática, as situações com as quais me deparei mais no que a este grupo de produtos diz respeito foi com o aconselhamento de papas. Geralmente eram pais que pretendiam iniciar a introdução deste tipo de alimento. No que concerne a esta população, bebés e crianças, houve uma situação à qual não pude ficar indiferente. Criança de ano e meio que apresentava grande eritema da zona da fralda. Tratava-se de uma zona de grande dimensão, com uma coloração muito vermelha, que denotava uma grande inflamação da zona. A mãe referiu que já se encontrava a aplicar a pomada reparadora Isdin Baby Naturals Zn 40®, e que numa ida anterior à farmácia lhe tinham recomendado também lavar a zona com água micelar, e que apesar disso, não verificou melhoras. Após isto, fiz-lhe uma série de perguntas como: se houve alguma alteração na alimentação da criança que a mãe pudesse suspeitar que estaria a causar aquela situação; se houve alteração de marca das fraldas ou toalhitas, ou outro produto que a criança pudesse estar a usar. A mãe responde que não houve nenhuma alteração no que respeita à fralda ou toalhitas, dizendo apenas que terá notado que a situação do eritema começou a surgir quando a criança fez a transição para o leite de vaca por recomendação do médico pediatra. Perante este cenário, recomendei que a zona da fralda passasse a ser lavada com compressas com água morna, uma vez que a água micelar poderia estar a contribuir para intensificar ainda mais o prurido. Propus-lhe que não usasse toalhitas, sabonetes, nem nenhuma outra solução de lavagem que pudesse levar à irritação. Em relação a um creme, e visto que o até então usado não estava a surtir efeito, indiquei que após a lavagem da zona, aplicasse a pomada reparadora Isdin Baby Naturals AF® que, apesar de ser muito idêntica à que aplicava, esta continha

antifúngico na sua constituição o que, a meu ver, já seria a melhor abordagem para a situação. A par disto, sugeri ainda que fosse referenciada ao pediatra a alteração que notou na criança após a transição para o leite de vaca para que se pudesse averiguar se eventualmente estaria a haver uma reação ao alimento.

7. Serviços prestados pela FSQ

A FSQ além de dispensa de medicamentos, e de tudo o que lhe é inerente, oferece também outros serviços. Dentro destes está a medição da pressão arterial, glicemia, colesterol total, triglicérideos e administração de injetáveis realizados no anteriormente mencionado GAP. Em dezembro, a FSQ aderiu à realização de testes rápidos de antigénio (TRAg) comparticipados, efetuados sob marcação, sendo mais um dos serviços prestados, verificando-se uma adesão em massa aos mesmos. Adicionalmente dispõe de consultas sob agendamento de especialidades como podologia, nutrição e audiolgia. Por último, a FSQ também efetua entregas ao domicílio, sobretudo à população que vive em locais onde não há disponibilidade de transportes e por isso não conseguem deslocar-se pelo seu próprio meio ao espaço físico.

A determinação dos parâmetros bioquímicos, bem como medição da pressão arterial, foi algo que desde o início comecei a desempenhar. Foi justamente nestes momentos de maior proximidade com os utentes, sendo que estes procedimentos são feitos no GAP, que foi possível perceber a falta de conhecimento por parte da população em relação a determinados aspetos relacionados com a sua saúde. Além disso, foram momentos que me possibilitaram estar mais atenta à variedade de público que acede à farmácia, assim como as necessidades e carências de cada um. Foi impossível não notar que o GAP tem crucial importância, assumindo muitas vezes um papel terapêutico pelo contacto mais estreito que existe entre profissionais e utentes, e por ser feito num espaço reservado aos demais. Por estes motivos, foi das atividades que considere mais satisfatórias, sobretudo devido à população mais idosa. Nestes momentos tornava-se ainda mais importante a transmissão de medidas não farmacológicas sobretudo quando os valores obtidos nas diferentes avaliações bioquímicas não estavam dentro dos valores parametrizados. Também presenciei a administração de injetáveis sempre com o consentimento dos utentes. Acompanhei ainda um momento de entregas ao domicílio com a pessoa responsável pela tarefa, podendo denotar a dupla função deste momento, por um lado fazer chegar medicamentos a quem não consegue aceder à farmácia, e por outro aligeirar, ainda que de forma breve, a solidão de muitos.

8. Formações Complementares

Ao longo do estágio, pude participar em algumas ações formativas. Estes momentos aos quais temos acesso, a meu ver, acrescentam-nos muito enquanto profissionais cuja necessidade de aconselhar é permanente e somos frequentemente questionados. Assim, o conhecimento adquirido no

seguimento destas formações permitiu-me conhecer determinados produtos, facilitando por vezes o aconselhamento e tornando-me mais confiante e segura desta ação. Algumas das formações frequentadas estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Formações realizadas ao longo do estágio.

Data	Local	Entidade Formadora	Duração
11/11/2021	FSQ	Sangool	2h
17/11/2021	Porto	Bioderma (Curso Geral)	7h
18/11/2021	FSQ	Caudalie	2h
24/02/2021	FSQ	Bial	45 minutos

Parte II – Projetos desenvolvidos na Farmácia Comunitária

Projeto 1 – Testes Rápidos de Antígeno COVID-19: Autotestes e de Uso Profissional

1.1. Contextualização

A exploração deste projeto surgiu de forma inesperada, fruto da variante Ómicron, do vírus SARS-CoV-2 que circulava em dezembro, e derivado das recomendações impostas por parte do estado Português para a testagem em massa da população devido à proximidade das festividades, momentos suscetíveis ao aumento da transmissibilidade. Neste seguimento, houve uma adesão em massa aos autotestes. No momento da dispensa destes era sempre questionada sobre o modo como se utilizavam, a sua fiabilidade, da diferença entre os autotestes e os testes rápidos de antígeno feitos por um profissional de saúde e acima de tudo como proceder em caso de obtenção de um resultado positivo. Além disso, em dezembro a FSQ aderiu aos Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) comparticipados pelo estado, sendo este mais um motivo para o desenvolvimento deste projeto de divulgação para clarificar dúvidas existentes.

1.2. Objetivo e métodos

O principal objetivo deste projeto foi então difundir informação em resposta às dúvidas apresentadas pelos utentes em relação à testagem, em particular aos testes vendidos e aos realizados na farmácia. Para tal foram elaborados dois folhetos, um referente aos autotestes (Anexo 1), e outro alusivo aos TRAg para uso profissional (Anexo 2) sendo o primeiro disposto nos diferentes balcões de atendimento disponíveis na farmácia, para facilitar a consulta e a explicação no momento de apresentação das dúvidas. O segundo foi colocado no gabinete onde se realizavam os TRAg para que, aquando do preenchimento da informação para a realização do teste, o utente o pudesse consultar e tirar qualquer dúvida existente. Todos os folhetos distribuídos, quer pelos balcões, quer pelo gabinete, foram plastificados para que em qualquer momento pudessem ser devidamente desinfetados.

1.3. Testes Rápidos de Antígeno - Autotestes

O método de referência para o diagnóstico da infeção pelo SARS-CoV-2 é o RT-PCR, do inglês *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, que permite a amplificação do material genético do vírus, usando amostras nasofaríngeas, nasais ou da garganta [21]. Apesar destes testes serem utilizados por laboratórios e hospitais, outros locais, onde os utentes que suspeitam estar infetados recorrem primeiramente, não dispõem deste equipamento, sendo por vezes a recolha da amostra e a sua análise feitas em locais distintos, levando este processo à demora na emissão do resultado gerando ansiedade e o risco de transmissões. Assim, para contornar esta situação, em vários países do mundo, foram aprovados para uso clínico os testes rápidos de antígeno (TRAg) que dispensam equipamento específico e caro [21]. Estes testes de diagnóstico rápido permitem gerenciar a pandemia, pois o aumento do acesso a estes testes, pela disponibilização no mercado, permite detetar mais precocemente

casos positivos e agilizar a aplicação de medidas no controlo de infeção impedindo o estabelecimento de cadeias de transmissão [22]. Os testes de antígeno são testes imunocromatográficos que visam a deteção qualitativa de proteínas específicas do vírus SARS-CoV-2 que se replica no trato respiratório. Para a sua realização, faz-se uma colheita de uma amostra nasal sendo que esta, ao contrário do que acontece com a técnica RT-PCR não é submetida ao processo de amplificação do material genético [23]. Geralmente os Kits dos TRAg contêm zaragatoa, tubo de extração da amostra e cassete de teste.

Sendo um teste imunocromatográfico, trata-se assim de uma reação entre o antígeno presente no exsudado nasal e o anticorpo contido na tira de teste presente na cassete onde a amostra corre por capilaridade. Assim, na presença de vírus na amostra, por reação com o anticorpo anti SARS-CoV-2, ocorrerá o surgimento de uma linha colorida indicativa de um resultado positivo. Pelo contrário, na ausência de infeção, e portanto de antígeno, a reação com o anticorpo não acontece não havendo por isso o aparecimento de coloração o que evidencia um resultado negativo. Em todos os testes tem de estar presente uma linha de controlo visível para que sejam considerados válidos. O resultado é obtido num curto espaço de tempo, entre 10 a 30 minutos, e devem ser feitos pelo próprio utente [23][24]. Estes testes têm uma sensibilidade menor que o método de referência, no entanto, quando feitos no período sintomático e numa fase inicial da infeção, quando a carga viral é tendencialmente maior, a sensibilidade aumenta [23].

Em caso de resultado positivo ou inconclusivo, deve comunicar-se via telefone à linha Saúde 24 ou via internet, através do preenchimento de um formulário, para que sejam dadas as informações necessárias sobre os procedimentos a seguir. Se o resultado obtido for negativo, devem ser mantidas todas as medidas habituais de prevenção de infeção [25].

1.4. Testes rápidos de antígeno de uso profissional

O fundamento destes testes é semelhante ao descrito no ponto anterior, havendo a diferença destes serem executados por um profissional de saúde, sendo os exsudados nasofaríngeos. A comparticipação destes testes teve como principal objetivo permitir que toda a população tivesse acesso a eles funcionando como medida de proteção, no entanto, nem todos os TRAg de uso profissional são comparticipados [26]. O período de tempo para a obtenção do resultado é igualmente curto como nos autotestes, devendo ser comunicado ao próprio utente e registado pelo profissional de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) [26]. Em caso de resultado positivo, e após registo na plataforma, o utente recebe posteriormente o contacto da linha Saúde 24 para que seja feito o registo dos contactos de risco e para que sejam adotadas as medidas necessárias.

1.5. Resultados

Como referido inicialmente, esta atividade surgiu por força do momento, pelas contínuas dúvidas que iam sendo recebidas, mesmo via telefone, em relação à diferença entre os dois testes descritos e em relação à comunicação dos resultados, pelo que se tornou útil a dispensa desta

informação de forma clara e simples. O *feedback* desta atividade foi imediato porque sendo usado como recurso informativo no momento do atendimento, e no instante em que as dúvidas surgiam, era possível perceber que estas eram de imediato esclarecidas.

1.6. Conclusão

Com base no objetivo desta atividade, posso considerar que o seu propósito foi alcançado. Uma vez mais, o papel do farmacêutico revelou ser útil e muito necessário no combate à desinformação que se cria, sobretudo em momentos tão particulares como o que gerou a criação destes folhetos.

Projeto 2 – Problemas Inverno 2021/2022

2.1. Contextualização

A ideia deste tema para abordar durante o meu estágio na FSQ derivou de, aquando da minha experiência no atendimento, me deparar com muitos pedidos de aconselhamento relacionados com as principais afeções de inverno como gripe e constipação, acrescentando a infeção pelo SARS-CoV-2. De notar que este número crescente de aconselhamentos se deveu à época em causa: o inverno. Assim, confrontada pelos pedidos dos utentes, e até algumas dúvidas em diferenciar as três situações, surgiu este projeto de divulgação para os utentes, dividido em: Gripe, Constipação e Covid-19. Esta divisão baseou-se então nos problemas mais reportados que pediam mais aconselhamento e onde o farmacêutico pode intervir. Aliado ao aconselhamento, é importante que o farmacêutico saiba educar o utente em relação à sintomatologia e medidas de prevenção. De mencionar que o pico de maior procura em relação ao aconselhamento sobre este assunto foi entre finais de novembro e janeiro.

2.2. Objetivo e métodos

Os dois principais objetivos desta intervenção foram, por um lado, auxiliar a população no despiste dos diferentes sintomas associados às infeções de inverno mais reportadas no atendimento e, por outro, auxiliar-me no que concerne a um aconselhamento mais direcionado à situação apresentada. A necessidade do despiste de sintomas deveu-se essencialmente à fase pandémica em curso, em que muitos dos sintomas de uma constipação eram confundidos com uma possível infeção pelo SARS-CoV-2 instalando-se muitas vezes o medo nos utentes. Assim, tendo por base estes objetivos, foi elaborado um folheto informativo (Anexo 3), onde foram incluídas informações como sintomatologia, medidas de prevenção e de contenção de infeção e reforços do sistema imunitário.

A minha abordagem passou por imprimir uma quantidade significativa destes folhetos e colocá-los à entrada da farmácia, junto ao ponto de desinfeção das mãos para que os utentes pudessem pegar no momento da entrada ou saída, ou até o pudessem consultar no momento da espera pelo atendimento.

2.3. Gripe

2.3.1. Etiologia

A gripe é uma infecção viral aguda contagiosa que afeta sobretudo as vias respiratórias causando mortalidade em todo o mundo [27][28]. O vírus da gripe pode afetar qualquer órgão podendo desencadear diversos graus de sintomas respiratórios e sistêmicos [27]. Este vírus sofre variações antigénicas rápidas e muito frequentes e é precisamente devido a este fenómeno que a gripe continua a ser uma doença infecciosa de importância global que pode levar à hospitalização [27][29]. Em Portugal, nos últimos anos, tem-se verificado que a maior atividade gripal tem sido registada entre dezembro e fevereiro [28].

O vírus da gripe cujo material genético é o ácido ribonucleico (RNA), pertence à família *Orthomyxoviridae* e encontra-se categorizado em quatro tipos: A, B, C e D [27][29]. Como agentes habituais da gripe sazonal estão os vírus influenza A e B, que variam entre si na combinação de proteínas que detêm na sua superfície [30]. A infeção causada pelo vírus influenza A é a mais frequente afetando quer humanos, quer animais, causando doença severa a moderada [27]. A infeção por influenza B é altamente contagiosa e pode causar doença severa. Por fim, o vírus influenza C infetou primeiramente humanos, vindo a causar também doença em animais, e pelo vírus influenza D não são conhecidas infeções em humanos [27]. A infeção pelo vírus da gripe desencadeia-se quando este penetra a membrana da célula hospedeira [30].

Como referido anteriormente, o vírus pode sofrer alterações nas suas proteínas, conhecidas estas alterações como *drift* antigénico, o que gera epidemias anuais com picos a ocorrer entre novembro e abril no hemisfério Norte e entre maio e outubro no hemisfério Sul, em zonas de clima temperado [29][31].

Em termos epidemiológicos, a gripe pode considerar-se esporádica, se apenas se verificam alguns casos na população; epidémica, se ocorre num maior número de pessoas, ou pandémica quando se propaga de forma rápida e generalizada a todo o mundo [27][29]. Esta última situação pode ocorrer quando um novo subtipo de influenza A surge por uma mudança drástica nas proteínas de superfície do vírus [31]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que as epidemias anuais de gripe resultam em cerca de 4 milhões de casos de infeção grave com cerca de meio milhão de mortes a cada ano. Contudo, a extensão da mortalidade, assim como morbilidade respeitante à gripe, num dado ano, reflete a alteração genética da estirpe dominante do vírus e posteriormente a eficácia da vacinação [32]. A infeção pelo vírus da gripe pode causar grande morbilidade e mortalidade em crianças, sendo que a faixa entre os 5 e os 17 anos de idade desempenham um papel importante na disseminação do vírus causando surtos sazonais [32]. O processo inflamatório resultante da penetração do vírus influenza nas células hospedeiras está relacionado com a libertação de citocinas pelas células do sistema imunitário em resposta ao agente invasor [33].

2.3.2. Transmissão

O principal modo de transmissão do vírus da gripe pode ser por via direta, através do contacto pessoa-a-pessoa, quando um indivíduo infetado tosse ou espirra, através de fômites ou por aerossóis, que são pequenas gotículas expelidas durante a fala ou exalação que contêm partículas virais [27].

2.3.3. Sintomatologia

Apesar da mortalidade associada à gripe, a esmagadora maioria da população experimenta infeções respiratórias não complicadas. A infeção é caracterizada por febre, mialgia, dor de cabeça, tosse seca, dor de garganta, suores ou calafrios, congestão nasal e um mal-estar generalizado que pode permanecer de dois a oito dias, ocorrendo, o início dos sintomas, rapidamente [29][31]. Outros sintomas também descritos e associados à infeção pelo vírus influenza são dor de garganta e perda de apetite, dores musculares e articulares e o surgimento de olhos vermelhos [27][33]. O período de incubação do vírus influenza pode oscilar entre 1 a 4 dias [31]. Após a infeção, a disseminação viral ocorre cerca de 24 a 48 horas após o início dos sintomas, sendo que os sintomas sistémicos podem durar cerca de sete dias, e a tosse persistir por semanas [27][31].

2.3.4. Grupos de Risco

Apesar da complexidade de sintomas que uma infeção por influenza pode assumir, existem grupos que são particularmente sensíveis aos seus efeitos. Indivíduos com mais de 65 anos e crianças com menos de 2 anos de idade são os grupos etários mais suscetíveis a desenvolver doença severa [27][31][32]. Além desta população, mulheres grávidas, ou em situação de pós-parto, também são um grupo social considerado de risco acrescido de desenvolver complicações graves pelo vírus influenza [27][31][32]. Acrescentando à população anterior, somam-se os indivíduos com excesso de peso, em condição de obesidade, com sistema imunitário debilitado por outras doenças víricas ou por quimioterapia, e doentes crónicos [27][31][32]. Importa referir que residentes em lares, quartéis militares, onde muitas vezes é exigida a partilha de dormitórios, assim como creches e escolas no geral, são locais de grande transmissão vírica dada as aglomerações que existem nesses locais [27].

O método mais eficaz de prevenção da gripe, bem como das suas complicações, é a vacinação [31]. Como mencionado anteriormente, devido às constantes alterações das variantes circulantes, a imunidade adquirida num determinado ano não promove proteção nos anos seguintes [31]. Além da vacinação existem também outras medidas para prevenir esta transmissão.

2.3.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica

Uma vez que os casos que mais recorrem à farmácia são casos de gripe ligeira, ou seja, sem complicações graves, o papel do farmacêutico passa sobretudo pela transmissão de medidas não farmacológicas e medidas preventivas para mitigação de surtos. Também deve ser papel do farmacêutico apelar à vacinação, quando se trata de pessoas elegíveis para tal, e aconselhar alguns

MNSRM que ajudem na melhoria dos sintomas. Assim, dentro das medidas não farmacológicas que são de especial interesse transmitir estão:

- Evitar aglomerados populacionais sempre que possível;
- Cobrir a boca e nariz sempre ao tossir ou espirrar;
- Rejeitar lenços de papel após o uso;
- Fazer uma higienização frequente das mãos, sobretudo após tocar na boca ou no nariz;
- Ingerir líquidos com abundância, em especial água;
- Alimentar-se bem, privilegiando alimentos nutritivos ao longo do dia;
- Descansar o mais possível e, quando com febre, ficar em casa.

Ainda dentro das medidas não farmacológicas, o farmacêutico pode fazer referência a determinados nutrientes que auxiliam o bom funcionamento do sistema imunitário e fomentar uma alimentação mais rica nesses mesmos nutrientes ou, se for difícil para o utente introduzir na sua alimentação determinados alimentos, pode recomendar algumas fórmulas comerciais para esse efeito. Dentro dos MNSRM, e quando está perante um quadro de febre, o profissional de saúde pode aconselhar antipiréticos de venda livre, e antigripais. É importante fazer referência ao utente que alguns antigripais já possuem na sua constituição paracetamol de forma a evitar casos de sobredosagem ao cruzarem um antigripal com paracetamol em medicamentos separados. Porém, quando o que causa mais desconforto ao utente é a congestão nasal, pode recomendar-se um medicamento com ação anti-histamínica para alívio da situação.

2.4. Constipação

2.4.1. Etiologia

Em média um adulto contrai uma constipação 4 a 6 vezes por ano, enquanto uma criança 6 a 8 vezes [34]. Existem mais de 200 vírus associados sendo que cada um deles contribui de forma diferente para a gravidade da sintomatologia. É uma doença viral sendo o agente causal mais comum o rinovírus, responsável por cerca de 80% das infeções, mas também pode ser o vírus parainfluenza, o vírus respiratório sincicial, o coronavírus, ou o adenovírus [35][36]. Por seu turno, os enterovírus como o coxsackievirus e echovírus, bocavírus, vírus Epstein-Barr (EBV) e metapneumovírus estão menos implicados em constipações [36]. A etiologia dos agentes varia com a idade do hospedeiro e época do ano [35]. No hemisfério Norte, a incidência da constipação varia consoante a sazonalidade, sendo baixa durante o verão, aumentando a partir do início de setembro até ao início da primavera. Os fatores contribuintes são a permanência em espaços fechados, devido à época mais fria, o que proporciona um contacto mais próximo com outros infetados. Além disso, o aumento da humidade ambiental e baixa humidade interna favorece a sobrevivência da maioria dos vírus [36]. No inverno e na primavera são mais comuns as infeções por coronavírus, enquanto no início do outono e no verão são mais comuns as infeções por enterovírus. Entre dezembro e fevereiro ocorre o pico do vírus respiratório sincicial e

metapneumovírus e os bocavírus surgem mais comumente no inverno mas cursam frequentemente como co-infecção [36].

2.4.2. Transmissão

As principais vias de transmissão destes vírus causadores de constipações, como nas demais infecções do trato respiratório superior, é a inalação de partículas virais e o contacto com secreções de um indivíduo infetado [36]. Assim sendo, os vírus mais bem-sucedidos serão aqueles que causarem mais secreções de muco, e durante as quais há a ocorrência frequente de tosse e espirros o que promove a transmissão [36].

2.4.3. Sintomatologia

O entendimento do que pode ser uma constipação é vago, pelos sintomas serem inespecíficos, mas algumas características têm de estar evidenciadas, sendo elas, indisposição generalizada, calafrios, e um corrimento nasal em excesso [34][35]. Além destes, outros sintomas comuns são a obstrução nasal, irritação da garganta, ocorrência de febre, embora baixa, e espirros [35]. Existem muitas variações na apresentação dos sintomas associados a uma constipação. A infeção por norma começa na cavidade nasal, mas pode começar na garganta, nos ouvidos ou nos brônquios, levando a sintomas como dor de garganta, dor de ouvidos ou tosse [34]. De um modo geral, e em comparação com a gripe, que pode gerar sintomas sistémicos como febre e dores musculares, a constipação causa doença leve com sintomas localizados no nariz e na garganta, podendo os sintomas permanecer geralmente por 7 dias [35]. As constipações nas crianças resolvem-se por si só, sem necessidade de intervenção terapêutica na maioria dos casos. O uso de antibiótico, quando usado nos sintomas de constipação pode potenciar a proliferação de organismos que se tornam resistentes a eles posteriormente [35][36]. Porém, existem situações específicas, resultantes de complicações de uma constipação, como sinusite, amigdalite, otites e infeção do trato respiratório inferior, nas quais o uso de antibiótico já se faz necessário [35]. As complicações da constipação não se limitam ao trato respiratório superior, podendo haver a possibilidade de se estenderem ao trato respiratório inferior [36].

O processo de infeção representa mais uma vez a dinâmica entre o organismo (hospedeiro) e o sistema imunitário. No caso em específico dos rinovírus, aquando da sua deposição na nasofaringe, ligam-se a recetores específicos nas células epiteliais originando uma cascata de eventos que gera um estado inflamatório dependente de NF- κ B, do inglês *Nuclear factor- κ B* [36].

2.4.4. Grupos de risco

Os vírus responsáveis pelas constipações podem exacerbar os quadros de asma, de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e de fibrose cística nos doentes que já padeçam dessas patologias. Acrescentam-se a estes grupos outros indivíduos que são extremamente suscetíveis às infeções como

os imunocomprometidos, devido a outras infeções víricas ou transplantados, os diabéticos e doentes com doenças autoimunes [36].

2.4.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica

As medidas de prevenção para a constipação são as mesmas que para prevenção de outras infeções do trato respiratório superior. Por serem principalmente disseminados por contacto direto ou aerossóis, as medidas físicas baseiam-se na higienização das mãos para evitar a auto-inoculação, e evitar o contacto com alguém infetado, ou pelo menos com sintomas suspeitos [36]. Além disso, devem ser evitados locais fechados e aglomerações, e deve ingerir-se líquidos em abundância [36]. A humidificação do ar pode ser também vantajoso por interferir com a viabilidade dos vírus.

O tratamento é meramente de suporte, sendo úteis medicamentos de venda livre que ajudam no alívio de sintomas, devendo o farmacêutico estar atento a determinados detalhes [36]. Os descongestionantes nasais e orais proporcionam um alívio rápido mas a curto prazo sendo necessário estar-se atento à congestão *rebound*. Os anti-histamínicos aliviam o corrimento nasal e os espirros, devendo ser evitados em crianças. Em combinação com descongestionantes mostram-se mais eficazes, mas decorre daí a ocorrência de boca seca, sonolência, insónia e tonturas [36]. Os antitússicos podem aliviar a tosse em adultos e crianças em idade escolar, devendo ser evitados em crianças muito pequenas [34][36]. Os anti-inflamatórios não esteroides ajudam no alívio da dor e mal-estar associado às constipações [36]. Também poderá ser vantajoso proceder à humidificação o ar.

2.5. COVID-19

2.5.1. Etiologia

A COVID-19 é o terceiro maior surto de doença respiratória relacionado com os coronavírus com significativo impacto socioeconómico em todo o mundo. Tal como o vírus influenza, são vírus cujo material genético é o RNA, que pertencem à família *Coronaviridae*, e são responsáveis por causarem infeção em mamíferos, provocando portanto infeção em humanos. Esta família é composta por quatro géneros: alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus e gamacoronavirus [37]. SARS-CoV-2, o vírus responsável pela atual pandemia, foi a designação dada pela OMS a um novo coronavírus que, segundo registos, surgiu na China e que conseguiu atravessar a barreira animal-Homem e causar a doença conhecida por COVID-19 [37]. Os hospedeiros iniciais mais provável do SARS-CoV-2 parecem ter sido os morcegos, tendo sido os pangolins os hospedeiros intermediários [38]. Este vírus, tal como o da gripe, sofre mutações, o que explica o surgimento de novas variantes que lhe conferem características que permitem uma transmissibilidade mais eficiente. Estas variantes têm tomado, ao longo do tempo, designações do alfabeto grego. A situação pandémica atual começou por um surto de vários casos de pneumonia cujo agente causal se desconhecia. Em 2020 a OMS decretou emergência de saúde pública classificando como epidemia. Meses mais tarde, a 11 de março, pela rápida disseminação pelos cinco continentes, foi declarada pandemia [37].

O vírus da gripe e o SARS-CoV-2 são vírus diferentes, embora tenham ambas características que se sobrepõem [32]. A adoção de medidas como uso de máscara em espaços públicos fechados, restrições de movimento em espaços comerciais, sob cumprimento de determinadas regras, influenciou a incidência, não só de Covid-19, como também de gripe [32].

2.5.2. Transmissão

Os meios de transmissão do SARS-CoV-2 não diferem muito dos da transmissão do vírus influenza. A transmissão pode ocorrer por contacto direto e por contacto indireto. Atualmente, é considerada como principal forma de transmissão direta o contacto com alguém infectado, através de gotículas expelidas quando se tosse, espirra ou fala, ou por toque em fluidos, como a saliva, que contêm partículas virais [37][38][39][40]. Os aerossóis libertados, quando a proximidade com a pessoa infectada é curta, inferior a um metro, facilmente entram pelas membranas mucosas, cavidade nasal e oral [40]. Em relação à transmissão por contacto indireto, acontece quando as mesmas gotículas ou aerossóis expelidos, que contêm os agentes patogénicos, são depositados em superfícies e objetos inanimados sendo assim uma fonte de transmissão [32][37][40]. Deste modo, ao tocar nestas superfícies contaminadas e tocando posteriormente com as mãos na boca, nariz ou olhos, sem lavagem prévia, promove-se a entrada do vírus no organismo. Sabe-se que o vírus, dependendo das condições atmosféricas, pode permanecer horas ou dias em superfícies, podendo ser destruído em menos de um minuto utilizando hipoclorito de sódio, peróxido de hidrogénio ou outras soluções desinfetantes [39]. Em hospitais, outra forma de contágio que pode acontecer, é a contaminação dos quartos onde doentes com COVID-19 foram tratados [37]. Dada esta facilidade de dispersão e contaminação de espaços, torna-se fulcral evitar a contaminação de áreas nosocomiais [37]. Alguns autores relatam já ter sido isolado SARS-CoV-2 de fezes e urina de pacientes com COVID-19 mas, embora esta via seja possível, representa pouca relevância como via de transmissão [32][38]. Contudo, este fato de que o vírus pode ser encontrado nestas amostras, revela características importantes como seja a capacidade de sobreviver no trato digestivo e na uretra [38]. A infeção pode ser transmitida por doentes sintomáticos mas também pode ocorrer através de assintomáticos e antes do surgimento dos sintomas [38]. A transmissão vertical do vírus, entre mãe e filho, parece, segundo alguns autores, ser possível de ocorrer até mesmo na fase final da gravidez, porém, o risco desta transmissão parece ser mínimo [38]. Por outro lado, outras pesquisas referem como causa da não transmissão do vírus da mãe para o feto uma baixa expressão dos recetores da enzima conversora de angiotensina 2, do inglês (ECA2), nas células da interface entre ambos [38].

2.5.3. Sintomatologia

As manifestações clínicas da COVID-19 variam desde estados assintomáticos a síndrome respiratório agudo grave com falência multiorgânica [39]. Os sintomas comuns incluem febre, em alguns casos, tosse, dor de garganta, dor de cabeça, fadiga, mialgia, falta de ar. Conjuntivite também

foi descrita [39]. Pela semelhança de sintomas provocados por outros vírus torna-os indistinguíveis de outras infeções respiratórias. Em alguns indivíduos, no final da primeira semana, a doença pode progredir para pneumonia, insuficiência respiratória e morte [39]. A infeção vírica é citopática para as células epiteliais das vias aéreas e também para as alveolares. O processo começa por ligação da proteína S do SARS-CoV-2 ao recetor ECA2 promovendo a entrada do vírus nos pneumócitos [38]. A agressão a estas células pulmonares conduz posteriormente a uma resposta inflamatória local com libertação de interleucinas (IL2, IL7, IL10), fator de necrose tumoral (TNF α) e outros que recrutam leucócitos em circulação. É este dano imunomediado que desempenha um papel importante na patogénese COVID-19 principalmente nos doentes graves [38][39]. Complicações da COVID-19 observadas são choque séptico, lesão pulmonar, renal, hepática e cardíaca aguda culminando numa falência orgânica [38][39].

2.5.4. Grupos de Risco

Toda a população é geralmente suscetível à infeção, não havendo predominância de sexo ou idade. No entanto, verifica-se maior extensão de efeitos adversos e mortalidade em idosos e indivíduos com comorbidades associadas como, diabetes, hipertensão arterial, doença cardiovascular e cancro, tendo estes mais probabilidade de sucumbir ou experienciar formas mais graves da doença [38][39]. Calcula-se que a taxa de mortalidade varie entre 2 e 3%. A doença em recém-nascidos, bebés e crianças parece ser significativamente mais leve do que em adultos [39].

2.5.5. Medidas de Prevenção e Intervenção Farmacêutica

A prevenção e o controlo desta infeção são ações de extrema importância. As medidas de prevenção da COVID-19 não variam muito das apresentadas para o vírus influenza. De entre as medidas comuns às duas infeções estão: lavar frequentemente as mãos, cobrir a boca e o nariz ao espirrar ou tossir, evitar aglomerados e ficar em casa na presença de algum sintoma. A estas medidas acrescentam-se ainda a necessidade de se evitar o contacto próximo com indivíduos infetados e a de desinfetar recorrentemente utensílios domésticos e de uso regular [37]. O uso de máscara é outra medida que promove a contenção da propagação da infeção [37]. A vacinação é um instrumento chave para prevenir infeções víricas disseminadas e consequente morbilidade e mortalidade [38].

A educação da população em relação às medidas de prevenção é primordial sendo neste momento a intervenção do farmacêutico necessária. Além disso, e tal como na gripe, este deve informar sobre a utilidade da vacinação, sobre a qual muitas vezes é veiculada informação que instala a dúvida e o medo.

2.6. Reforços do Sistema Imunitário

Em todas as afeções descritas foi possível evidenciar o papel crucial que o sistema imunitário desempenha no controlo das mesmas. Está bem estabelecido que vitaminas e minerais desempenham

um papel importante no sistema imunológico, e que uma alimentação saudável e equilibrada está ligada a uma forte imunidade [41][42]. As vitaminas e os minerais são componentes essenciais de coenzimas e cofatores, que desempenham um papel essencial nas reações metabólicas. Assim, uma deficiência na disponibilidade destes elementos causa perturbações metabólicas conduzindo ao enfraquecimento da função imunitária [41].

A **vitamina D** funciona no nosso organismo como hormona e como nutriente, e é sintetizada em reposta à luz solar [42]. Esta vitamina aumenta a imunidade inata, aumentando a secreção de peptídeos antivirais como por exemplo defensinas [41][43]. As defensinas consequentemente mantêm a integridade das junções estreitas entre as células epiteliais, e aumentam a expressão de genes antioxidantes [43]. Quando os níveis de expressão do recetor de vitamina D estão baixos, há um aumento da expressão de claudina-2 e de processos inflamatórios [43]. Esta vitamina também promove a diferenciação de monócitos em macrófagos, enquanto aumenta a produção de superóxido, potencia a fagocitose e a destruição bacteriana. Além disso, é capaz de modular a resposta imune adaptativa, suprimindo a função das células T helper tipo 1 (Th1) e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-2 e interferon-gama (INF- γ) limitando assim o dano tecidual induzido por estas citocinas [42][43]. A vitamina D também promove o “desvio” de células pró-inflamatórias para um fenótipo anti-inflamatório. A deficiência em vitamina D tem sido apontada como um fator que aumenta a incidência e a gravidade da infeção por COVID-19. O seu uso é sugerido para aumentar a imunidade contra a COVID-19 e reduzir a mortalidade humana [43]. O uso de suplementos de vitamina D demonstrou reduzir infeções respiratórias virais, especialmente em pessoas com carência de vitamina D [41].

A **vitamina C**, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel que desempenha um papel importante como antioxidante e como fator de correlação de várias vias biossintéticas no sistema imunológico. É um nutriente essencial que não pode ser sintetizado pelo corpo humano com inúmeros efeitos positivos no sistema imunológico, e desempenha um papel estrutural significativo na síntese de colagénio, um componente dos tecidos conjuntivos humanos [41][42]. Trata-se de um cofator de várias enzimas envolvidas nos processos de biossíntese e regulação génica de enzimas [42]. O ácido ascórbico é conhecido por reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α e aumentar as citocinas anti-inflamatórias (IL-10) [43]. Esta vitamina tem efeitos anti-histamínicos e pode aliviar sintomas semelhantes aos da gripe, como corrimento nasal, congestão, espirros e inflamação dos seios nasais [42]. Ensaio em humanos observaram uma diminuição significativa na incidência de pneumonia quando doses aumentadas de vitamina C foram administradas na dieta. Estas observações sugerem que a vitamina C tem grande potencial para diminuir a vulnerabilidade a infeções do trato respiratório inferior [42]. A vitamina C fornece uma barreira epitelial contra vários organismos patogénicos, aumentando a capacidade quimiotática das células fagocitárias contra os agentes patogénicos. Foi demonstrado que a vitamina C desempenha um papel fundamental na remoção de neutrófilos antigos dos locais de infeção e na diminuição do dano potencial aos tecidos infetados [42].

Estudos clínicos demonstraram ainda que a ingestão de 1 g por dia de vitamina C aumenta a secreção de IL-10 pelas células mononucleares. A IL-10 funciona como um mecanismo de *feedback* negativo com a IL-6 controlando a inflamação, que é crítica em algumas infecções do trato respiratório superior. Os idosos são mais suscetíveis à infecção devido à diminuída função imunitária [41][43]. Estudos recentes recomendam o consumo de vitamina C para controlar infecções do trato respiratório inferior, e a suplementação desta vitamina representa uma das estratégias terapêuticas que auxiliam o suporte da resposta imune contra a COVID-19 [42][43].

A **vitamina E** é lipossolúvel e é uma das vitaminas mais importantes para manter o sistema imunológico. É um poderoso antioxidante e pode reduzir os níveis de *stress* oxidativo no corpo, neutralizando as espécies reativas de oxigênio (ROS) protegendo a membrana celular [41][44]. De acordo com pesquisas, a vitamina E aumenta a resposta imunitária através de três mecanismos: 1) diminuição da produção de óxido nítrico (NO), que resulta na desregulação da prostaglandina E2 e inibição da ciclooxigenase-2; 2) iniciação da sinalização dos linfócitos T e 3) modulação do equilíbrio células Th1/Th2 que libertam citocinas. A vitamina E também inibe a proteína quinase C (PKC) que afeta a proliferação de monócitos, macrófagos, neutrófilos e reduz a produção de radicais livres de superóxido em neutrófilos e macrófagos [41]. Esta vitamina tem um contributo significativo para a proliferação de linfócitos, provocando uma reação imunológica robusta contra agentes invasores.

O **selênio (Se)** é um elemento importante que é necessário apenas em pequenas quantidades no organismo. Atua como um cofator enzimático que participa das reações *redox*. Como a condição nutricional do hospedeiro é crucial na proteção contra várias doenças, carências em vários nutrientes influenciam a reação imune e a infecção viral [42]. Uma dieta deficiente em selênio pode levar ao aumento do *stress* oxidativo no hospedeiro, resultando na mutação do genoma viral e possivelmente transformar um vírus benigno num patogénico altamente virulento e mais infeccioso. Foi demonstrado que baixos níveis de selênio aumentam a patogenicidade viral do vírus influenza e do vírus coxsackie e transformam o genoma de um vírus não virulento em um vírus virulento [42]. De acordo com estudos feitos, a deficiência de selênio pode ser um fator de risco para a mortalidade por COVID-19 [41]. O teor de selênio presente em produtos alimentares varia consoante a quantidade de selênio existente no solo. Assim, há uma variação do teor de acordo com as diferentes localizações geográficas. No entanto, as fontes primárias desse elemento são a carne, pão, cogumelos, laticínios, peixes, frutos do mar e nozes [42].

O **zinco** é um mineral essencial, envolvido em muitos processos biológicos, como na imunidade, e é encontrado em várias frutas e vegetais. Desempenha um papel vital na manutenção e crescimento de células imunes adaptativas e inatas atuando sobretudo como antioxidante, pois confere proteção contra o *stress* oxidativo provocado por ROS [41][42][43]. Este elemento desempenha um papel significativo no recrutamento de neutrófilos e na atividade quimiotática, possuindo efeitos positivos nas células NK e fagocitose. Em relação ao coronavírus, foi demonstrado que o zinco inibe o complexo de síntese, replicação e transcrição do vírus [43]. O zinco também desempenha um papel

estrutural no organismo pela manutenção da integridade das membranas e da pele [42]. Quando há carência de zinco há redução da contagem de linfócitos sendo prejudicada a sua função, resultando numa disfunção do sistema imunológico aumentado a suscetibilidade a infecções e doenças [42][43]. A carência de zinco aumenta consideravelmente as citocinas pró-inflamatórias, com impacto na remodelação do tecido pulmonar [43]. Também reduz a produção de anticorpos, afetando por seu turno a função do sistema imunológico inato, com redução da produção de citocinas pelos monócitos, além de causar quimiotaxia e oxidação de granulócitos, afetando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e a transdução de sinal de monócitos [41][43]. Como a carência de zinco promove a produção de citocinas pró-inflamatórias este fenómeno parece estar relacionado com a alteração inflamatória do pulmão que predispõe à fibrose [42].

A suplementação de zinco aumenta a imunidade antiviral, intrínseca e humoral, restaurando e melhorando a função das células imunes, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou idosos, nestes últimos, por corrigir a superprodução de citocinas pró-inflamatórias [41]. A suplementação de zinco em casos de hepatite C e infecção pelo papilomavírus humano demonstrou uma melhoria clínica [42]. De facto, a suplementação de zinco aumenta o número de células T e células NK e aumenta a expressão do recetor de interleucinas [43].

As preparações de **equinácea**, de entre outros fitoterapêuticos com ação imunoestimulante, estão entre os suplementos dietéticos mais extensamente utilizados na Europa e nos Estados Unidos. Tem sido sugerido que as preparações de equinácea podem ser úteis no tratamento de infecções do trato respiratório superior, como gripes e constipações, infecções por *Candida albicans* e *Listeria monocytogenes*, infecções pélvicas crónicas, síndrome da fadiga crónica, infecções por herpes, artrite crónica e uma variedade de doenças de pele, feridas e úlceras [44]. Os efeitos de reforço imunológico atribuídos à equinácea parecem estar relacionados com a sua capacidade de potenciar a atividade fagocitária, ativação de macrófagos e atividade de células NK. Estudos demonstraram que, em alguns pacientes, preparações de equinácea reduziram os sintomas e infecção associados a constipações [44].

A prática de **atividade física**, além das funções relacionadas à prevenção do excesso de peso e bem-estar, parece apresentar também um potencial benefício na redução de doenças transmissíveis, incluindo patologias virais, por alterar significativamente o sistema imunológico. Estudos indicam que a modulação da resposta imune relacionada ao exercício depende de fatores como regularidade, intensidade, duração e tipo de esforço aplicado. Exercícios físicos de intensidade moderada estimulam a imunidade celular, enquanto práticas prolongadas ou de alta intensidade sem repouso adequado podem desencadear diminuição da imunidade celular, aumentando a propensão para infecções [45].

2.7. Conclusão

O reconhecimento de sinais e de sintomas nas mais variadas situações torna-se importante, pois permite que sejam tomadas medidas de contenção de surtos, ajudando também, no decurso da infeção, a prevenir a prescrição despropositada de antibióticos. A quantidade de agentes externos a

que a população é exposta fragilizam o organismo e as respostas que este tem de dar aos agentes invasores. Desta forma, eleva-se a importância da contribuição diária de vários elementos, seja através de alimentos naturais, ou de suplementação, para potenciar o sistema imunitário e consequente combate às infeções.

Projeto 3 – Perturbações do Sono: *Insónia* (Formação Interna na FSQ)

3.1. Contextualização

Nos primeiros contactos com o atendimento deparei-me com o elevado número de utentes que revelava não conseguir dormir, incluindo aqueles que já faziam uso de medicamentos para o efeito. A solicitação de produtos para este fim despertou a necessidade de me informar sobre o tema de forma a transmitir de maneira fidedigna, e fundamentada nas evidências existentes até à data, a melhor informação de modo a devolver a estes utentes a qualidade de vida, por muitos perdida há muito tempo. Assim, e após averiguar junto dos elementos da equipa da FSQ, a pertinência deste assunto no dia-a-dia, obtive luz verde por parte de todos, uma vez que é comum receberem diariamente solicitações neste âmbito, revelando ser esta uma boa forma de eles mesmos se inteirarem de aspetos pertinentes e que permitem uma abordagem mais eficiente aos casos que lhes chegam. Serviu também de mote a abordagem a este assunto a informação veiculada numa nota de imprensa emitida pela Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) e Sociedade Portuguesa de Medicina no Trabalho (SPMT), no dia 15 de março de 2019, sobre os hábitos de sono, no âmbito do dia Mundial do sono cuja informação mencionava que: “6% dos portugueses com idade igual ou superior a 25 anos dormem menos de 6 horas por dia, 21% dizem que demoram mais de 30 minutos para adormecer, 32% consideram ter um mau sono e 40% reportam dificuldade em manter-se acordados durante a condução e outras atividades diárias” [46].

A definição de saúde, de acordo com a OMS, compreende não só a ausência de doença, mas o bem-estar físico mental e social. Ora, destaca-se então a importância de abordar as perturbações do sono e tudo o que lhe está implícito, educando a população para a necessidade e importância de um sono com qualidade, quer em tempo, quer em regularidade, de modo a que o estado de saúde não esteja comprometido. Importa referir que as perturbações do sono não afetam somente a população adulta. Estudos apontam que cerca de 25% das crianças em alguma fase do seu desenvolvimento padecem de uma perturbação do sono, sendo esta umas das queixas mais comuns nesta fase da vida [47][48]. Maus hábitos de sono estão relacionados com o desenvolvimento de emoções negativas afetando a nossa capacidade intelectual, promovendo a sensação de tristeza refletindo-se este estado na vida pessoal e social [49]. Por estes motivos, e enquanto sociedade, torna-se imperioso estarmos atentos e cuidarmos das nossas crianças, para que estas cresçam emocionalmente saudáveis. Ao mesmo tempo, nos adultos, estas perturbações do sono além do impacto também na vida profissional, são um gatilho para o uso de tabaco e outras drogas [49].

3.2. Objetivo e métodos

Como referido anteriormente, esta formação interna teve como principal objetivo a transmissão de informação útil para a abordagem, enquanto farmacêuticos, deste problema de saúde pública, em crescente expansão, razão que leva Portugal, e outros países, a demonstrar cada vez mais interesse no seu entendimento [50].

A formação interna intitulada “Perturbações do Sono: *Insónia*” (Anexo 4) decorreu em fevereiro nas instalações da FSQ, com recurso ao programa *Microsoft PowerPoint* suportando-me em várias referências bibliográficas. Na impossibilidade de fazer a apresentação para todos os elementos da equipa ao mesmo tempo, houve a necessidade da realização da apresentação em duas partes para que todos pudessem tirar proveito.

A organização da exposição que me pareceu mais pertinente foi fazer uma abordagem inicial ao sono na sua generalidade, referenciando a sua função e importância, seguindo-se as noções de neurofisiologia para se entender determinados conceitos. Também foram abordados mecanismos envolvidos na indução de sono e vigília, avaliando-se depois as perturbações, e os riscos que a privação de sono acarretam. O sono, no seu global, é um assunto complexo de ser explorado.

3.3. O Sono e as suas Funções

O sono é uma necessidade biológica, primitiva e evolutivamente conservada ao longo do tempo, preenchendo em média um terço da nossa vida [51]. É caracterizado como um estado natural, reversível, de diminuída responsividade a estímulos externos e dotado de determinada inatividade, cujo nível de consciência varia [52][53]. Trata-se de um processo cíclico porque o estado de sono alterna-se com o de vigília, em ciclos de 24 horas, sendo assim estes dois modos indissociáveis [54]. A resposta diminuída a estímulos, do ponto de vista evolutivo, podia representar uma ameaça à sobrevivência porém, dado ser uma necessidade inerente a quase todos os animais, prova uma aptidão do organismo para este processo [52]. O sono, vital ao ser humano, tem sido proposto como um mecanismo através do qual há o restauro de energia, a reparação celular, termorregulação, regulação do metabolismo, e modulação da função imunológica, ocorrendo uma diminuição da frequência cardíaca e relaxamento muscular [52][54][55]. Também está criticamente relacionado com a regulação do humor e do apetite, e função hormonal [55].

Embora ocorram estes processos fisiológicos aliados a um não processamento por parte do cérebro da informação captada pelos órgãos sensoriais, o sono é um “estado ativo do cérebro” [54]. Ocorre assim a sua divisão em duas categorias: por um lado serve funções como memória ou plasticidade cerebral, e por outro, auxilia na reparação de substratos neuronais degradados durante a vigília [51].

Numa sociedade globalizada em que crescem as preocupações, o tempo de horas em que o trabalho ocupa num dia, prolongando-se pela noite, tira a qualidade e o número de horas necessárias, que variam de indivíduo para indivíduo. Desta forma o sono tem sido negligenciado e tomado como

perda de tempo canalizando-se assim esse tempo, que seria dedicado a dormir, ao trabalho ou outras atividades, desvalorizando-se os efeitos que a privação pode causar durante o dia [54]. Importa salientar que nem todos exigem o mesmo número de horas de sono para ter igual desempenho durante o período diurno. Quer isto dizer que existem variações inter-individuais, devido até a influências genéticas, que permitem que existam indivíduos matutinos, que obtenham um maior rendimento numa fase mais inicial do dia, e indivíduos vespertinos que o obtêm mais ao fim do dia [54][55]. Além desta influência genética, fatores ambientais, responsabilidades familiares e laborais, dinâmica da vida social, são causas que condicionam a razão quantidade de sono necessária e a efetivamente obtida [55].

Ainda que as necessidades não sejam universais, o que é facto é que a duração do sono está associado ao desenvolvimento de doenças do foro cardiovascular, cerebrovasculares, metabólicas, cancro e depressão [55].

3.4. Neurofisiologia do sono

Como referido anteriormente, o sono é um estado ativo do cérebro. Constatação deste facto foi a descoberta do eletroencefalograma (EEG) que permitiu evidenciar alterações a nível da atividade elétrica cerebral, através do registo de ondas cerebrais, revelando a heterogeneidade deste fenómeno composto por dois estados neurofisiológicos diferentes [54][56][57]. Estes estados de sono são designados por REM e NREM, do inglês *Rapid Eye Movement*, e *Non Rapid Eye Movement*, respetivamente [57]. As fases do sono são conhecidas recorrendo ao registo da atividade elétrica cerebral e muscular e do movimento dos olhos [54].

O estado REM foi estudado em 1953, durante o sono de bebés, em que se verificou a ocorrência de movimentos oculares rápidos [58]. Anos mais tarde, em adultos, percebeu-se que estes movimentos estariam relacionados com determinados padrões de ondas cerebrais sendo nesta fase do sono a ocorrência de sonhos mais comum [54][58][59]. Identifica-se esta fase, além dos movimentos oculares, por ondas de alta frequência e baixa voltagem [60]. O sono REM assume também, por parte de alguns autores, a designação de sono paradoxal, por haver uma alta atividade cerebral associada a uma atonia muscular, à exceção dos olhos e músculos respiratórios [54][58].

O sono tem assim dois estados neurofisiológicos distintos, o REM, já descrito, e o NREM, sendo este último dividido em três fases, e acontecendo primeiro [54]. Na primeira fase, há transição de um estado de vigília ativa para um estado de vigília passiva (fase “pré-adormecimento”) [54][61]. Este estado dura em média 1 a 5 minutos e caracteriza-se por batimentos cardíacos, respiração e movimentos oculares lentos com relaxamento muscular podendo ocorrer espasmos [61]. As ondas cerebrais começam a desacelerar e o EEG regista a presença de ondas cerebrais alfa em detrimento de ondas beta, ondas de maior frequência, captadas no modo de vigília ativa [54][61]. É das fases em que é mais fácil despertar. A fase 2 é um período de sono leve que antecede o sono mais profundo, durando cerca de 10 a 25 minutos, durante o primeiro ciclo de sono. Os batimentos cardíacos e a respiração ficam mais lentos e os músculos relaxam ainda mais. Neste momento, a temperatura corporal diminui,

parando o movimento dos olhos. A atividade das ondas alfa diminui, dando lugar às ondas teta [54][61]. Por fim, o estágio 3 é o período em que o sono é mais profundo, com cerca de 20 a 40 minutos. Ocorre em períodos mais longos durante a primeira metade da noite [61]. As ondas cerebrais registadas tornam-se ainda mais lentas, acompanhadas de batimentos cardíacos e respiração que atingem níveis ainda mais baixos, os músculos ficam mais relaxados o que justifica a dificuldade em despertar [61]. Acredita-se que esta fase é a que mais contribui para um sono reparador, com influência positiva no sistema imunitário, fomentando a memória e a criatividade, enquanto o sono de fase REM é mais importante no estímulo de processos de aprendizagem e memória [61]. Após as fases NREM, em aproximadamente 90 minutos, entra-se no sono REM. Num primeiro ciclo, a fase REM estabelece-se apenas em alguns minutos, sendo que nos ciclos posteriores, a duração aumenta. Este revezamento constante entre sono NREM e sono REM durante a noite apelida-se de ciclo do sono, sendo que a duração de cada ciclo pode variar. Assim, uma noite com oito horas de sono tem em média 5 ciclos, sendo que à medida que o tempo noturno vai avançado, o sono NREM vai diminuindo e o REM aumentando [54]. Dada a relação existente entre as fases do sono e as funções que exercem no nosso organismo, não é de menosprezar a informação de que, a privação de sono, total ou parcial, tem impacto negativo no desempenho motor e cognitivo [54].

Apesar da evidência da existência, e de muitos anos volvidos desde a descoberta do sono REM, ainda não é totalmente clara a necessidade destes dois estados [58].

No esquema da Figura 1 está representada a sequência de estágios que compõe o sono num indivíduo saudável.

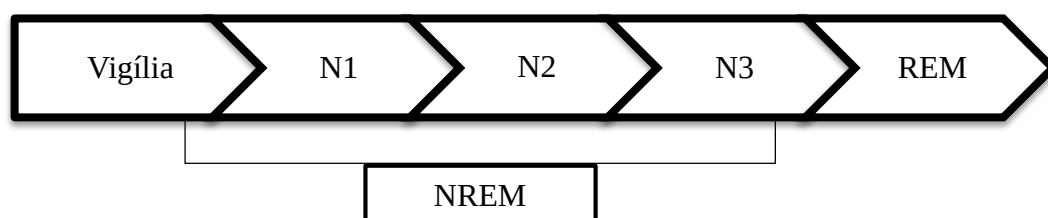


Figura 1: Esquema resumo da sequência de estágios do sono de um indivíduo saudável.

3.5. Neuroanatomia do sono

Existem estruturas a nível cerebral que participam na arquitetura do sono. O hipotálamo é encarado como um fator chave no sono e vigília [61]. Aqui, existe o núcleo supraquiasmático (NSQ) - um conjunto de células que recebem informação sobre a exposição à luz, condicionando o comportamento [62][63]. Outra estrutura implicada é o tronco cerebral que está em estreita comunicação com o hipotálamo controlando as transições entre o estado desperto e o sono. A nível do tronco cerebral e do hipotálamo, as células produtoras de sono produzem o Ácido gama-aminobutírico

(GABA) cuja função é diminuir as excitações destes locais. O tronco cerebral tem papel importante no sono REM pois envia sinais que relaxam os músculos. O tálamo é outra região cerebral muito ativa durante o sono REM, transmitindo imagens, sons e outras informações ao córtex cerebral caracterizando os sonhos típicos nesta fase, como já mencionado anteriormente [62]. A glândula pineal recebe sinais do NSQ para que ocorra um aumento da produção de melatonina [62][63]. Dada a relação entre o NSQ e a produção de melatonina, e sabendo de antemão a função do NSQ entende-se que os invisuais, a fim de terem o seu ciclo sono-vigília estabilizado, beneficiam com a toma de melatonina. O prosencéfalo basal atua como sistema de excitação, e a adenosina que liberta impulsiona o sono [62]. Por último, a amígdala participa no processamento das emoções tendo papel muito ativo no sono REM [62].

3.6. Sono e a produção hormonal

Os níveis da hormona do crescimento aumentam durante o sono, atingindo o seu máximo logo após o seu início. A sua secreção é feita de modo intermitente dadas as características de alternância entre a o sono NREM e REM. Doentes com *stress* pós traumático, que geralmente padecem de transtornos do sono, como consequência verão os níveis de hormona de crescimento diminuídos [64]. A melatonina é uma hormona importante na regulação do sono, sendo influenciada pelo ritmo circadiano, ou seja, a sua produção diminui com a exposição à luz, projetando-se a sua via de secreção do NSQ para o núcleo paraventricular. É importante uma libertação sustentada desta hormona para que haja uma correta manutenção do sono, sendo que fármacos como os betabloqueadores suprimem a secreção de melatonina [64]. É uma hormona que apresenta benefícios anti-inflamatórios, antioxidantes e de preservação da degradação óssea [65]. O cortisol, outra hormona circadiana, libertada de forma intermitente, começa a aumentar durante a noite atingindo o pico pela manhã, favorecendo a vigília em detrimento do sono [64]. Estudos demonstraram que a privação do sono leva a um aumento da produção de cortisol podendo refletir-se numa diminuição da formação óssea [65]. Em relação a hormonas como a grelina e leptina, hormona promotora e inibidora do apetite, respetivamente, ainda não há estudos claros sobre a relação destas duas hormonas com a privação de sono, porém, há uma necessidade da sua investigação [64][65]. A orexina, também designada por hipocretina, é uma substância secretada pelo hipotálamo e estimula a vigília, entre outros comportamentos [63][65]. A perda de neurónios de orexina pode levar à narcolepsia (sonolência excessiva) [59].

3.7. Mecanismos Reguladores do Sono

O sono, além de outros fatores, é regulado por dois processos biológicos internos, que trabalham entre si: Processo Circadiano ou Processo C e Processo Homeostático ou Processo S [62][63]. O processo circadiano, controlado como já referido pelo NSQ, sincroniza-se com os sinais externos como luz e temperatura [62]. O contacto da luz com os fotorreceptores a nível da retina, gera

sinais que migram através do nervo ótico até ao NSQ, e daqui partem para outras regiões cerebrais. Uma vez na pineal, esta glândula irá reagir a este estímulo suprimindo a produção de melatonina, hormona já discutida previamente. Pelo contrário, na ausência de luz, a pineal irá produzi-la, razão pela qual, num indivíduo saudável, os níveis de melatonina, aumentam ao anoitecer gerando sonolência, dado que, neste período do dia, os estímulos luminosos tendem a estar ausentes. O NSQ também controla funções sincronizadas com o ciclo sono-vigília como a temperatura corporal, secreção de hormonas, entre outras [62]. De forma geral pode dizer-se assim que o ciclo circadiano é controlado pelos sinais emitidos pela retina ao NSQ e toda a resposta que isso gera na pineal, na presença e na ausência do estímulo luminoso. Interrupções do ciclo circadiano ocorrem quando se viaja para zonas de diferente fuso horário originando a situação conhecida como *jet lag*. Para ultrapassar o desconforto que esta situação acarreta manipula-se o “relógio biológico” para que ocorra o seu reajuste. Para tal, submete-se os indivíduos a terapia de luz, durante várias horas, perto da hora a que pretendem acordar [62]. Importa referir que quem trabalha por turnos, abrangendo muitas vezes o período da noite, pode partilhar da mesma situação, estando estes indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de problemas cardíacos, emocionais e mentais. Pessoas com cegueira total, por incapacidade de captarem luz, vivem num estado permanente de *jet lag* e insónia periódica pela desregulação no ciclo circadiano [62].

O processo homeostático defende que a necessidade de dormir está relacionada com a acumulação de uma molécula hipnogenética, a adenosina [63]. A adenosina que resulta do consumo de energia celular, da utilização de glicogénio na atividade do organismo, vai acumular-se no prosencéfalo basal, inibindo esta região, induzindo sonolência [62][63]. A cafeína é uma substância que contraria os efeitos da adenosina. Este mediador é ainda capaz de inibir neurónios de orexina [63].

3.8. Neurotransmissores indutores de vigília

O sono e vigília, apesar de serem fenómenos interconectados, operam, em cada um deles, diferentes intervenientes. Ocorre assim um sistema despertar/vigília e outro adormecer/sono [63].

A evidência de um sistema reticular ativador ascendente (SRAA), uma região cerebral heterogénea, demonstrou que o sono não é um processo passivo, estando este sistema por detrás do estado de vigília. Estudos revelaram que o SRAA mantinha o estado desperto, estando envolvido no sono REM, pois ao induzir lesões verificou-se hipersonolência, e ao ativar-se gerava-se um estado desperto [63][66]. Neste seguimento foi proposta a hipótese de que se estabelecia o estado de vigília pela chegada de projeções excitatórias ao tálamo, hipotálamo e prosencéfalo basal, tendo estas projeções duas vias: monoaminérgica e colinérgica [59][63][66].

No que concerne à influência do sistema colinérgico, esta promoção de vigília é concedida pela ação da acetilcolina (ACh). O prosencéfalo basal e o tronco cerebral são duas estruturas ricas em neurónios produtores de ACh [66]. Estes neurónios colinérgicos promovem a vigília e o sono REM levando a alterações nos padrões do EEG em que se verificam ondas cerebrais mais rápidas estando

também associados a processos cognitivos. As projeções ascendentes dos neurónios promovem a ativação cortical com libertação de ACh no tálamo levando a ativação cerebral [63][66].

Em relação ao sistema monoaminérgico, o estado de vigília é mantido por neurotransmissores como a Noradrenalina (NA), Histamina (HA), Serotonina (5-HT) e Dopamina (DA).

A NA é sintetizada no locus coeruleus havendo maior libertação durante o estado de vigília, diminuindo progressivamente durante o sono NREM com inibição no REM [59][66][67]. Períodos de *stress* e outros estímulos promovem a libertação de NA pelo locus coeruleus. Dado este facto é previsível que níveis elevados deste neurotransmissor origine insónias, associada por vezes à ansiedade [67].

A grande fonte de HA no cérebro é o núcleo tuberomamilar, e tal como acontece com os outros neurotransmissores de monoaminas, o seu perfil de libertação é maior durante a vigília havendo diminuição no sono NREM e mais ainda no REM [66][67]. A ação da HA na vigília explica-se pelos efeitos sedativos de medicamentos anti-histamínicos, sem alteração da arquitetura do sono [67]. Este neurotransmissor apresenta ainda a capacidade de melhorar a atenção e o desempenho psicomotor [66].

Os produtores de 5-HT, os núcleos da rafe, encontram-se ao longo do tronco encefálico que enerva áreas como hipotálamo, prosencéfalo basal e tálamo, influenciando o estado de vigília inibindo o sono REM, padrão de libertação semelhante ao da NA e HA [66]. A evidência da influência da 5-HT no sono vem, tal como os anteriores, da observação de manifestações clínicas dos medicamentos serotoninérgicos [67]. Investigações específicas revelaram que a ativação dos subtipos de recetores de 5-HT espoletava o estado de vigília levando à percepção de que antagonistas destes recetores seriam potenciais candidatos terapêuticos para o tratamento da insónia [67].

Com potente efeito na vigília está também a DA, pelas conexões que tem com os circuitos sono-vigília. Os neurónios dopaminérgicos estão em abundância na substância cinzenta e área tegmental ventral [66]. A influência direta da DA na vigília é explicada pela presença do efeito contrário, a sedação, quando se usam agonistas dos recetores de dopamina, mais propriamente nos recetores D2, no tratamento do Parkinson ou síndrome das pernas inquietas [67].

Os neuropeptídeos excitatórios, como a orexina, ou também designada de hipocretina, são sintetizados pelo hipotálamo lateral e posterior, e desempenham papel importante na regulação do estado sono-vigília, sendo que a libertação ocorre ativamente no estado de vigília havendo silenciamento na fase REM e NREM do sono [66]. Diminuição dos níveis destes neuropeptídeos é observável em condições como narcolepsia.

Pode concluir-se assim que esta interação entre o sistema colinérgico e monoaminérgico forma a base do raciocínio que explica a alternância entre o sono NREM e REM durante a noite, sendo este último predominantemente colinérgico [63][66].

3.9. Neurotransmissores indutores do sono

A promoção do sono ocorre devido a um aumento da atividade inibitória, pela inibição do SRAA, proporcionada pelo núcleo pré-ótico mediano (MnPo) e núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO) [59][63][67]. O primeiro liberta o neurotransmissor GABA, enquanto o segundo além de GABA, liberta também o neuropeptídeo glanina, enervando ambas substâncias sistemas excitatórios, ou seja, o sistema desencadeador do estado de vigília [59]. Antevê-se portanto que lesões nesta área possam desencadear um sono diminuído e fragmentado [59][67]. O impulso neuronal nos neurónios do MnPo acontece imediatamente antes do sono NREM, o que sugere um papel desta região no início do sono. Já os neurónios do VLPO disparam durante o sono NREM, estando silenciados no estado de vigília [67]. Como a estimulação do circuito promotor de sono espolata por seu turno a inativação da via promotora de vigília, existe um mecanismo *flip flop* que garante que estas transições cíclicas aconteçam entre os dois estados de forma rápida e concertada [59]. Outras substâncias promotoras de sono são a melatonina e a adenosina. Como referido antes, o ciclo sono-vigília é controlado pelo ritmo circadiano cujo fator envolvido é a luz. O NSQ, ao nível do hipotálamo, é influenciado pela luminosidade do período diurno, e no período noturno pela melatonina, induzindo o estado de sono [63]. Por sua vez, a adenosina que aumenta na sequência da atividade metabólica ao longo do estado de vigília, vai acumular-se e ativar os neurónios do VLPO [59].

Em suma, e de forma mais simplificada, pode ver-se na Tabela 3 os neurotransmissores envolvidos, bem como o seu perfil de expressão, ao longo do estado sono-vigília.

Tabela 3: Sistema de neurotransmissores e respetivo perfil de expressão no sono-vigília. (Legenda: ↑↑ taxa de libertação rápida; ↑ taxa de libertação lenta; - pouca ou nenhuma libertação). *Adaptado de España A e Scammel, T. [66].*

Neurotransmissor	Estado de vigília	Sono NREM	Sono REM
Acetilcolina	↑↑	-	↑↑
Monoaminas	↑↑	↑	-
Orexina/Hipocretina	↑↑	-	-
VLPO/MNPO	-	↑↑	↑↑

3.10. Perturbações do sono

As perturbações do sono são muito comuns entre a população. Os sintomas muitas vezes reportados referem-se a uma dificuldade em adormecer e/ou manter o sono, com muitas interrupções durante a noite, com movimentos incomuns a acompanhar, sonolência e fadiga durante o período diurno, ansiedade, depressão e irritabilidade [68]. Durante a avaliação de um doente com perturbação

do sono é importante atentar alguns pontos. Por um lado, averiguar quando se iniciaram os sintomas, bem como a existências de fatores psicológicos precipitantes no momento, a sua duração e recorrência. Por outro, é relevante estar atento à ocorrência de certos sintomas noturnos, mais especificamente durante o sono, como bruxismo, apneia ou dispneia, pernas inquietas, paralisia, refluxo gastroesofágico. Sintomas diurnos como hipersonolência, baixa produtividade, cataplexia, dificuldade de concentração, alterações de humor, entre outros, não devem ser esquecidos aquando da pesquisa da perturbação do sono em causa [68]. Hábitos do doente como medicamentos que toma, o uso de café e bebidas energéticas, horários e higiene do sono devem ser apurados [68].

Os fatores precipitantes de transtornos do sono podem ser inerentes ao próprio doente ou ocasionais, como situações pessoais ou por mudanças no meio que o rodeia. Além destas avaliações, também é necessária uma avaliação física, uma vez que as perturbações do sono recorrentemente se associam à hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e obesidade [68]. Acresce o exame neurológico, apenas quando as queixas apresentadas o justificam, e o exame da cabeça e pescoço para pesquisar, além de outras situações, o desgaste dentário, alguma atrofia nasal, desvio do septo, entre outras [68]. Além destas, outras avaliações podem ser feitas.

Dada a grande heterogeneidade de sintomas, e de modo a tornar mais fácil a abordagem às perturbações do sono, a Academia Americana de Medicina do Sono publicou a terceira Classificação Internacional das Doenças do Sono ICSD-3, do inglês *International Classification Sleep Disease* [68][69]. De acordo com esta classificação, os transtornos dividem-se sete categorias: 1) insónia; 2) transtornos do sono relacionados com a respiração; 3) hipersonolência; 4) parassonia; 5) distúrbios associados ao ritmo circadiano; 6) perturbação do sono relacionado com o movimento; 7) outros transtornos [68]. A seguir estão apresentados alguns exemplos de distúrbios que se inserem em algumas das categorias mais abrangentes [68][69]:

Insónia: aguda ou crónica;

Transtornos do sono relacionado com a respiração: apneia obstrutiva; transtorno de hipoventilação associada ao sono; hipoxemia; ressonar

Parassonias: sonambulismo; terror noturno; paralisia do sono; pesadelos; enurese noturna;

Distúrbios associados ao ritmo circadiano: trabalhos por turnos; mudanças de fuso horário (*jet lag*);

Perturbação do sono relacionado com o movimento: síndrome das pernas inquietas; bruxismo; câimbras durante o sono; transtorno do movimento rítmico no sono.

A insónia por ser, de entre todas as categorias, a perturbação do sono mais frequente, sendo encarada como um problema de saúde pública pelo grande impacto na qualidade de vida, será o transtorno em destaque nos pontos seguintes [59][68].

3.11. Insónia

A insónia é um transtorno que se manifesta por uma diminuição na quantidade e qualidade do sono, marcada por dificuldade em adormecer e/ou manter o sono, por despertares noturnos com dificuldade em iniciar o sono novamente e também por despertar precoce [68][70]. Esta situação gera no período diurno sonolência e fadiga, baixa produtividade e alterações no estado emocional, condições estas com grande impacto na vida pessoal e profissional [68][70]. Pode cursar com a insónia um outro transtorno como a síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono, narcolepsia, sendo por isso importante a sua investigação aquando do diagnóstico [68][70]. Contudo, na presença de outros sintomas, só se define como insónia se as alterações no padrão do sono acontecerem pelo menos três vezes por semana [69][70]. A insónia parece ser mais frequente no sexo feminino, e no idoso, existindo uma grande relação entre esta perturbação e o desenvolvimento de depressão, ansiedade, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e diabetes [68][70].

Esta perturbação, de acordo com o tempo de persistência dos sintomas, pode ser classificada em aguda, se por tempo inferior a três meses, ou crónica, se superior a três meses [68][69][70][71]. A forma aguda geralmente instala-se devido a um evento gerador de *stress*, como a perda de alguém, falta de emprego, doença autolimitada, ou devido a algum acontecimento que gerou mudança repentina no padrão de sono como o nascimento de uma criança ou trabalho por turnos [68][71]. Por norma, quando se remove ou resolve o fator que gerou o *stress*, ou organismo cria mecanismos de adaptação à alteração que ocorreu, a insónia resolve-se [70]. Porém, se o fator se perpetuar, o quadro agudo evolui para a cronicidade. A insónia crónica abrange cerca de 5 a 10% da população dos países industrializados causando um grande impacto económico [70].

Além da duração dos sintomas, a insónia pode também ser classificada quanto à sua etiologia como primária, quando não associada a outra doença, e como secundária quando deriva de uma condição médica [59][70][72].

Em relação ao diagnóstico, é importante a pesquisa de outros fatores do foro: cardíaco (insuficiência cardíaca); endócrino (hipertireoidismo; gravidez; menopausa; carência em vitamina D); pulmonar (apneia do sono, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)); músculo-esquelético (doenças inflamatórias, dor crónica); psiquiátrico (depressão, ansiedade). Outros fatores como o consumo de álcool, café, medicamentos ou outros produtos estimulantes do sistema nervoso central (SNC), idade e comportamentos no que concerne à higiene do sono, devem ser pesquisados [69][70][71]. Num diagnóstico devem ser tidos em conta estes fatores para se chegar à melhor opção terapêutica e, com isso, ao resultado pretendido.

3.11.1 Tratamento da Insónia

O tratamento desta perturbação apresenta como principal objetivo devolver a qualidade de vida ao doente por melhorar a qualidade do sono e consequentemente as funções no período diurno [68][70][71]. A abordagem ao tratamento passa primeiramente por caracterizar a insónia, bem como

a sua etiologia e intervir na remoção ou atenuação dos fatores que possam estar por detrás e/ou a acompanhar a insónia. A primeira linha de tratamento passa pela implementação de medidas não farmacológicas isoladamente e, em caso de insucesso destas, combinar com a terapia farmacológica [68][70][71][72].

a) Medidas Não Farmacológicas

A terapia cognitivo-comportamental, do inglês *Cognitive Behavioural Therapy* (CBTi), engloba um conjunto de medidas multimodais direcionadas sobretudo à mudança de hábitos de sono, e deve ser implementada por um profissional de saúde [70][71]. Uma destas medidas consiste na terapia de restrição de sono, isto é, estabelecer horários de sono e de despertar regulares. Outra medida é a do controlo de estímulos, e caracteriza-se pela limitação do uso de dispositivos como telemóvel e televisão, e outros comportamentos, tornando o quarto um local agradável, em termos de luz e temperatura, propício ao sono [70][71][72]. Outras intervenções são as técnicas de relaxamento, pela prática de exercícios respiratórios, hipnose, e uma higienização do sono, evitando certos hábitos como a prática de exercício físico, refeições pesadas, consumo de álcool e cafeína no período da noite [70][71][72]. Há evidências da eficácia e segurança da CBTi de médio a longo prazo, por redução da latência do sono e despertares noturnos e por aumento do tempo total de sono, contrariando as sensações negativas de ansiedade e frustração associadas à dificuldade em adormecer [68][71]. Com aplicação destas medidas há evidências consideráveis de benefícios no humor e bem-estar [71]. Além das terapias anteriores, a fototerapia também se apresenta como válida, submetendo-se o doente à incidência de luz na retina perto da hora a que este pretende acordar, regulando assim o ritmo circadiano [62].

Com mencionado anteriormente, as mulheres em menopausa, são suscetíveis à insónia, sobretudo à diminuição da latência de sono em muito relacionado com alterações hormonais. A CBTi tem mostrado eficácia no tratamento da insónia neste grupo com benefícios até 6 meses após início do tratamento. Em mulheres no período pós-menopausa também se verifica haver maior incidência de distúrbios respiratórios do sono [71].

Outro grupo sensível são as grávidas que relatam a falta de qualidade do sono, sendo que a grande parte não tem dificuldade em adormecer, no entanto, acorda frequentemente durante a noite. As causas desta diminuída qualidade variam de acordo com o trimestre de gravidez. No primeiro devido às náuseas, frequência da necessidade em urinar e dores nas costas. No segundo trimestre estas perturbações a nível do sono já decorrem, em parte, por causa dos movimentos fetais sendo que no último tempo de gestação já se deve a sonhos frequentes, cólicas e à diminuída capacidade de retenção da urina [71]. Neste grupo em particular beneficia-se com a implementação de uma higiene do sono e estilo de vida; gerenciar as queixas associadas diminuindo a ingestão de líquidos no período da noite e usar almofadas de gravidez que oferecem um suporte completo do corpo [71].

Também nas crianças, a CBTi deve ser a primeira linha de tratamento a ser implementada pela correção de atitudes e comportamentos inadequados para um sono saudável [68][71].

A insónia na população com mais de 55 anos geralmente também responde bem à aplicação da CBTi.

Em qualquer um destes grupos, quando a CBTi não é suficiente, ou não é possível estabelecê-la, opta-se pela terapia farmacológica, tendo em conta as particularidades de cada um.

b) Tratamento Farmacológico

A implementação do tratamento farmacológico torna-se necessário quando a CBTi não é suficiente no manejo da insónia, ou não é possível a implementação deste tipo de terapia.

Relembrando o que já foi descrito anteriormente para entender a abordagem farmacológica, os neurotransmissores como a NA, 5-HT, DA, HA, acetilcolina e orexina estão envolvidos em via de excitação, e, portanto, a promoção da vigília, inibindo as vias sedativas. Assim, quando se pretende promover a ação sedativa no cérebro há a necessidade de diminuir a ação destes neurotransmissores. Contudo, a instauração do sono é levada a cabo pelo neurotransmissor GABA, pela sua ação inibitória, logo, potenciando-se a sua ação, promove-se o estado de sono e diminuiu-se o estado excitatório. Existe ainda a adenosina, cujos níveis aumentam ao longo do dia contribuindo isto para promover o estado de sono. Assim, de um modo geral a intervenção farmacológica pode ser por promoção da via GABAérgica e melatonérgica ou antagonização dos efeitos da orexina [68][71]. A escolha da abordagem a seguir depende de fatores como: o objetivo que se pretende atingir com o tratamento; fenótipo do doente, no que concerne às características da insónia; as propriedades farmacocinéticas do fármaco; e particularidades do doente [68][70]. Quanto ao fenótipo, se a insónia se caracterizar pela dificuldade em adormecer, fará sentido o uso de medicamentos de carácter lipofílico uma vez que são rapidamente absorvidos chegando assim ao SNC desempenhando o seu papel de promotor de sono num curto espaço de tempo, apesar do tempo de semivida curto. Por outro lado, doentes cuja dificuldade se reflete na manutenção do sono com despertares frequentes, a abordagem mais acertada será optando por fármacos cujo tempo de semivida seja o mais longo possível [68][70].

→ Agonistas dos recetores GABA

Estes agonistas podem ser divididos em medicamentos benzodiazepínicos e medicamentos hipnóticos não benzodiazepínicos [68].

As **benzodiazepinas** modulam os recetores de GABA, por ligação a eles, provocando uma hiperpolarização da célula. Sabendo de antemão o papel do GABA como inibidor, por ligação das benzodiazepinas aos seus recetores haverá a promoção de sedação, com diminuição da ansiedade e relaxamento muscular [72][73]. Estes medicamentos suprimem o sono REM reduzindo a fase 3 do sono NREM e prolongando a fase 2 [72]. A taxa de metabolismo destes fármacos é importante avaliar em doentes com insuficiência hepática, renal ou idade avançada sob risco de sofrer bioacumulação levando a efeitos adversos como sonolência diurna ou perda de memória [73]. O uso de benzodiazepinas na insónia torna-se favorável quando o uso é de curta duração, verificando-se melhorias significativas na qualidade e continuidade do sono, assim como bem-estar ao acordar. Pelo

contrário, quando o tratamento é de longo prazo levam a alterações na arquitetura do sono com diminuição do tempo de sono profundo o que leva a que os doentes sintam fadiga no período diurno [73][74]. Há o risco de dependência física e psicológica às benzodiazepinas com tendência a aumentar com a dose e duração de tratamento. Esta dependência pode acontecer em dias ou semanas, se fármacos com tempo de semivida curto, e entre dois a quatro meses se o tempo de semivida é maior [70][73]. Entre 15 a 40% dos doentes que seguem tratamento prolongado com benzodiazepinas relatam sintomas graves de abstinência quando cessam o tratamento. Mesmo com algumas semanas de terapia os doentes apresentam insônia *rebound* e aumento da ansiedade [73]. O tempo de desmame das benzodiazepinas deve ter tanto maior quanto maior o nível de dependência, mas em geral deve ir de 4 semanas a 6 meses fazendo-se uma redução de 25% da dose a cada 2 ou 3 semanas [70]. As benzodiazepinas estão contraindicadas em grávidas e mulheres a amamentar devendo ser evitadas em doentes com apneia do sono/DPOC por poderem inibir o impulso respiratório [73].

Os **hipnóticos não benzodiazepínicos**, chamados também fármacos z (zolpidem, zaleplon, eszopiclona) são dos fármacos mais prescritos para a insônia, estando indicados mais na forma aguda como tratamento de curto prazo, diminuindo o tempo de latência do sono [72][73][74]. Estes medicamentos, tal como as benzodiazepinas, ligam-se ao recetor do GABA provocando hiperpolarização. No entanto, e ao contrário da outra classe, esta ligação ocorre a subunidades específicas do recetor provocando o efeito sedativo em detrimento do efeito hipnótico [73]. Os efeitos adversos são relevantes, sobretudo quando em doses mais altas, e podem ser perda de memória, tonturas, distúrbios gastrointestinais e alucinações. Havendo também o potencial de abuso destes fármacos por poderem causar, paradoxalmente ao efeito terapêutico, estimulação, ansiedade, euforia, o prescritor deve estar atento a essa possibilidade, sobretudo em dosagens elevadas. Além de tratar a insônia pela diminuição do tempo de indução e manutenção do sono, o zolpidem tem sido usado para reajustar o ritmo circadiano [73]. O zaleplon e a eszopiclona têm características farmacocinéticas distintas o que lhes confere indicações diferentes. Assim, o primeiro tem um tempo de semivida muito curto sendo mais indicado para melhorar a latência do sono e não a manutenção do mesmo, ao passo que o segundo fármaco tem maior tempo de semivida tornando-o mais eficaz na manutenção do sono. Os medicamentos hipnóticos não benzodiazepínicos podem ser usados durante a gravidez apenas se os benefícios do tratamento superarem os riscos [73].

→ **Agonistas dos recetores de Melatonina**

A melatonina é uma hormona sintetizada na glândula pineal, tem papel fundamental na regulação do ritmo circadiano, e liga-se aos recetores de melatonina MT1 e MT2 no hipotálamo, sendo o primeiro responsável pela indução do sono e o outro pela regulação do ritmo circadiano [70][71][72][73]. A melatonina reduz o tempo de início do sono, estando a sua síntese comprometida com a idade, o que pode justificar a insônia na população mais idosa [70][71]. Agonistas dos recetores MT1 e MT2, como melatonina exógena ou análogos como o fármaco ramelteon, atuam por ligação a eles melhorando o sono através do sistema regulador endógeno [70][71][72]. O ramelteon reduz o

tempo de início do sono, quando administrado 30 minutos antes de dormir na dose de 8 mg, sofrendo metabolização hepática pela isoenzima CYP1A2, sendo importante evitar fármacos ou substâncias inibidoras desta enzima [70]. O uso da melatonina no tratamento da insónia não é consensual e, por interferir com a hormona luteinizante, está contraindicada na gravidez e puberdade sendo a sua síntese inibida por fármacos beta bloqueadores e anti-inflamatórios não esteroides [70][71].

→ **Antagonistas dos recetores de Orexina**

A orexina, por ligação aos seus recetores (ORX-A e ORX-B) no hipotálamo, promove o estado de vigília. Os antagonistas destes recetores, como o suvorexant, suprimem a vigília estimulando o sono, inibindo os dois recetores [70][71]. O seu uso demonstra eficácia na diminuição do tempo de latência, e na manutenção do sono, em doses de 10 mg e 20 mg, e sendo metabolizado pelo citocromo P450 deve ter-se em atenção o risco de aumento das concentrações séricas quando se dá o uso concomitante de fármacos ou substâncias inibidores deste complexo [70].

→ **Anti-histamínicos**

A HA promove a excitação estando os seus valores altos durante o dia e diminuídos no período da noite. Os antagonistas dos recetores H1 da HA vão reduzir a ação desta amina levando a uma diminuição da excitação e aumento do efeito sedativo [71][72]. São exemplo destes antagonistas a difenidramina, hidroxizina e doxilamina e são muito usados ao deitar na insónia ocasional [70]. Pela possibilidade destes antagonistas interagirem com outros recetores cerebrais, confere-lhe um efeito anticolinérgico, não devendo ser usados em doentes com glaucoma ou com dificuldade de retenção urinária [70][71][73]. Como apresentam tempo de semivida longo podem provocar sonolência no dia seguinte [70]. A doxilamina e a difenidramina podem ser considerados como opção no tratamento da insónia em mulheres grávidas por se mostrarem eficazes nas náuseas e insónia sendo geralmente seguros durante o período gestacional [73].

→ **Antidepressivos**

Os antidepressivos têm sido amplamente utilizados no tratamento da insónia pelos seus efeitos sedativos e hipnóticos [70][73]. O mecanismo de ação não é conhecido, contudo pensa-se estar relacionado com o antagonismo do recetor H1 da HA, sendo mais eficazes no tratamento da insónia de curta duração [70]. Os antidepressivos provocam efeitos anticolinérgicos como xerostomia, obstipação, visão turva, entre outros; efeitos histaminérgicos como sonolência e/ou aumento de apetite e efeitos antiadrenérgicos como hipotensão postural e tonturas, não devendo, por causa dos efeitos anticolinérgicos, ser administrados em doentes com glaucoma ou dificuldade de retenção urinária [70][73]. A doxepina, trazodona, mirtazapina, amitriptilina e nortriptilina são fármacos usados como antidepressivos e têm uso *off label* no tratamento da insónia, à exceção da doxepina que é um antidepressivo aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da insónia caracterizada por contínuos despertares [70][73]. A doxepina é um antagonista seletivo dos recetores H1 de HA em doses baixas, bloqueia a vigília promovendo o sono mas provoca insónia *rebound* [70]. O efeito da trazodona parece dever-se ao antagonismo que exerce num tipo de recetores de serotonina (5-HT₂) e em doses baixas,

tem demonstrado efeito na manutenção do sono. Um dos efeitos adversos mais relevante é a hipotensão ortostática podendo levar a quedas e lesões sobretudo na população mais idosa [70]. Na Figura 2 é possível ver esquematizado o algoritmo de tratamento recomendado para a insónia.

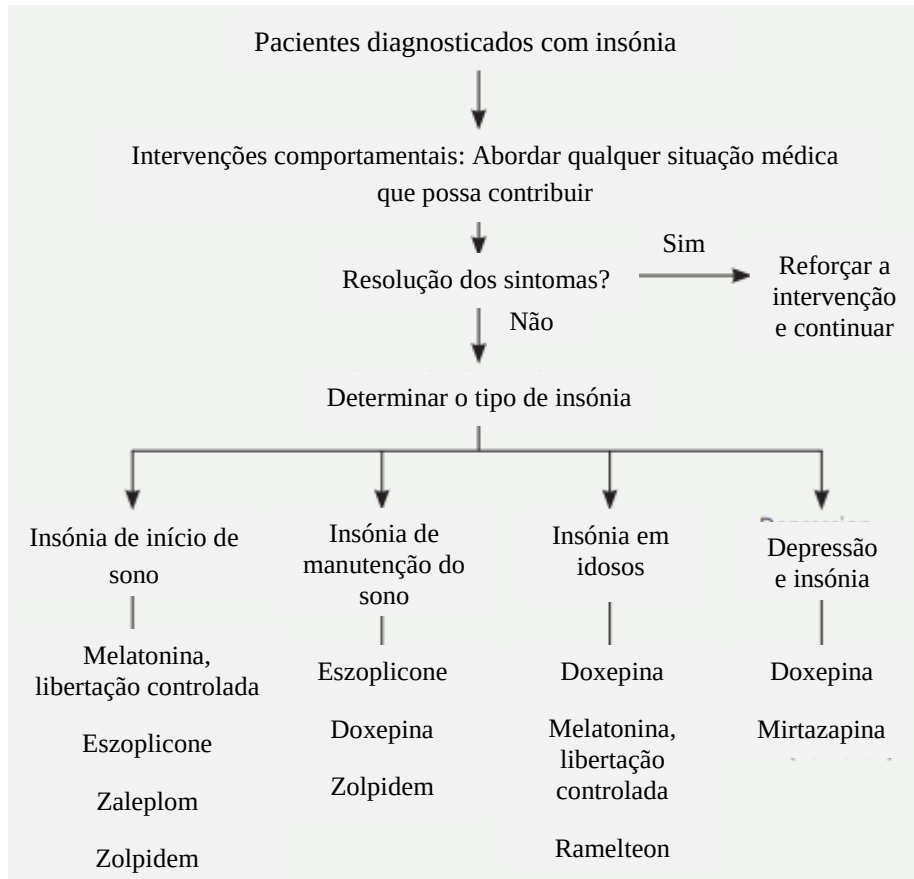


Figura 2: Algoritmo de tratamento recomendado na insónia. *Adaptado de Matheson E., e Hainer, BL. [73].*

3.11.2. Consequências da privação do sono

A privação total ou parcial de sono tem impacto a vários níveis. A insónia crónica é fator de risco para o desenvolvimento de perturbação a nível da função imunológica, metabolismo, humor, função cardiovascular e hormonal, refluxo gastroesofágico e um défice de atenção e cognição [65][75]. Investigações evidenciaram que menos de 7 horas de sono aumenta o risco de desenvolvimento de doença quando comparado com um maior número de horas de descanso [75].

A nível da saúde cardiovascular, estudos apontam que há uma relação positiva entre a duração do sono com menos de 6 horas por noite quando comparado com uma duração de 7/8 horas e o risco de mortalidade e morbilidade por doença cardiovascular [75][76]. Esta influência da insónia a este nível é principalmente devido à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise decorrendo um aumento da atividade do sistema nervoso, com produção de citocinas e um aumento no nível de proteína C reativa [76]. O impacto também se faz sentir pelo aumento da tensão arterial com redução da frequência

cardíaca e aumento do risco de arterogénese. Em pacientes com insónia, há um risco de cerca de 27 a 45 % de ocorrer um enfarte do miocárdio [76].

Em relação à função metabólica, a insónia é um gatilho para a redução da sensibilidade à insulina com consequente impacto no metabolismo da glicose e aumento dos níveis de cortisol que é um antagonista da insulina [75]. Esta sobrecarga no pâncreas é um fator de risco ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 [75][76]. Os mecanismos que explicam este risco da insónia para o desenvolvimento de doenças metabólicas assentam também na desregulação do eixo hipotálamo-hipófise com aumento do nível de cortisol, inibição do metabolismo da glicose e desequilíbrio no sistema leptina-grelina que aumenta o apetite, situação esta que aumenta o risco de obesidade [75][76]. Suporta esta ideia estudos prospetivos que demonstraram haver uma relação positiva entre a privação de sono e o risco de obesidade, em que se verificou que poucas horas de sono na infância estavam associadas a um excesso de peso três anos mais tarde [75].

Verifica-se também uma relação bidirecional entre o refluxo gastroesofágico e a insónia, caracterizando-se esta, em igual proporção, na dificuldade de iniciar o sono e de mantê-lo. Todavia, o tratamento com inibidores da bomba de protões melhorou a situação do sono [76].

A insónia também tem impacto na função normal do sistema imunitário, por diminuição da função e mobilização das células *natural killer* tornando o organismo mais suscetível a infeções [75].

A nível mental, este transtorno do sono está também associado a sintomas de depressão, proporcionando ideias suicidas, ansiedade e *stress* psicológico [75]. A possibilidade da ocorrência de asma em doentes com insónia é considerável, e apesar de não se conhecer ao certo o mecanismo, pensa-se que esteja relacionado com a libertação de mediadores inflamatórios, como a IL-6 e o fator nuclear kappa B (NF-KB) desenvolvendo uma reação inflamatória nas vias aéreas. A privação de sono também parece reduzir a produção de interferão gama [76].

O risco de perturbações a nível da tiroide ainda não é conhecido, no entanto, esta relação pode dever-se à desregulação do circuito hipotálamo-hipófise que conduz a flutuações dos níveis de hormonas da tiroide, uma vez que se verificam níveis aumentados destas hormonas, particularmente da hormona estimulante da tiroide (TSH) [76].

Com a extensão do impacto da privação do sono a vários níveis num individuo, é expectável que em caso de cronicidade desta privação, os sintomas se agravem deteriorando a pouca qualidade que ainda possa restar na vida de um doente com insónia, sendo crucial a intervenção de um profissional de saúde.

3.11.3 Intervenção do Farmacêutico

O farmacêutico pode desempenhar um papel ativo na manutenção desta perturbação do sono intervindo em cooperação com outros profissionais de saúde. Dada a farmacoterapia que os doentes com insónia podem seguir, é importante estar atento a reações adversas que daí advenham, bem como monitorizar a terapêutica e respetivos resultados, promovendo a adesão à terapêutica não

farmacológica e farmacológica, caso o doente já se encontre a seguir esta via. É importante despistar, numa primeira conversa os fatores, de origem pessoal ou profissional, no caso do doente se mostrar confortável, que possam estar direta ou indiretamente a perturbar o sono. Ultrapassado este momento, numa primeira fase, todos os doentes devem ser educados em relação a uma boa higiene do sono de modo a aplicar certas medidas que visam a melhoria do sono, nos casos em que seja possível. Desta forma deve fazer-se menção da necessidade de [72]:

- Manter um horário regular de deitar e de acordar diariamente, mesmo quando em período de férias, evitando sestas durante o dia;
- Não ver televisão nem utilizar nenhum outro dispositivo, permanecendo na cama apenas durante o sono;
- Promover no quarto um ambiente propício ao sono, diminuindo assim a luminosidade ajustando a temperatura ambiente para um maior conforto térmico no momento de adormecer;
- Praticar atividade física regular, preferencialmente horas antes de se deitar;
- Optar por refeições leves de fácil digestão no período noturno;
- Evitar o consumo de álcool, cafeína, fumar ou outros produtos com substâncias estimulantes.

No caso destas intervenções se mostrarem ineficazes ou insuficientes na reversão da situação, deve ser papel do farmacêutico recomendar uma avaliação médica. Nos utentes que fazem terapia farmacológica, o farmacêutico pode intervir na educação do uso correto da medicação, alertando para o risco de dependência. Também deve referir a possibilidade de surgirem efeitos adversos no período diurno, que podem tornar a condução de veículos e máquinas uma atividade perigosa, garantindo sempre que o doente compreendeu a terapêutica e cumpre as orientações do prescritor. É importante também fazer o alerta de que a interrupção da terapêutica, quando se trata sobretudo de benzodiazepinas, não deve ser feita de forma drástica.

O farmacêutico tem ainda de ter atenção à faixa etária do utente que procura a ajuda, se é mais jovem ou mais idoso, sendo que este último grupo é, geralmente, o mais polimedicado, sendo mais suscetível por isso, e também pela idade ou contexto social em que está inserido, a erros na medicação, merecendo especial atenção e maior acompanhamento.

3.12. Resultados e Discussão

A formação interna foi bem-sucedida e aceite pela equipa da FSQ. Como referido previamente, foi feita a apresentação em dois momentos para que todos os elementos pudessem tirar proveito dos conteúdos partilhados. Após a apresentação ocorreu um momento de partilha de opiniões sobre o tema apresentado. Pelo *feedback* recebido percebi que houveram conceitos que foram lembrados e outros aos quais passarão a prestar mais atenção quando se depararem com algum utente com insónia ou outra perturbação do sono. Sendo que em março se celebra o dia mundial do sono, sugeri que, com base na apresentação feita, pudessem nesse dia realizar um folheto informativo onde constassem sobretudo as

medidas não farmacológicas para que a informação fosse difundida e muitos utentes pudessem pôr em prática algumas intervenções no seu quotidiano.

3.13. Conclusão

A recolha de informação para preparar esta apresentação foi uma ação bastante enriquecedora. Aprendi e revi determinados aspetos inerentes ao sono que desconhecia e que ajudam muito na abordagem do assunto ao balcão, sentindo-me assim mais segura nos atendimentos futuros destes casos. Além disso, permitiu-me estar alerta para os fármacos *off label*, referidos no trabalho, uma vez que alguns são muito dispensados, sendo provável que o seu uso se destine ao tratamento da insónia sem que quem os dispensa, e até quem os usa, tenha essa ideia.

Apesar destes aspetos vantajosos, é de referir que, por se tratar de um tema muito vasto, se tornou um pouco difícil chegar à organização mais adequada para que nenhuma informação importante ficasse esquecida e/ou perdesse o sentido durante a escrita.

Conclusão Final

A possibilidade de estar durante quatro meses na FSQ, partilhando o dia-a-dia com a equipa, sentindo-me parte integrante dela, permitiu-me entrar em contacto, pela primeira vez, com a realidade da profissão de farmacêutica numa vertente comunitária. O percurso foi pautado por desafios, que me permitiu aperfeiçoar, junto de quem trabalha na área há muitos anos, algumas competências, e outras aprender de raíz.

Encerro, por isso, o percurso na FSQ com o sentimento de superação. Levo destes meses a convicção de que ser farmacêutico é ter papel ativo e participativo na melhoria das condições de saúde pública, tendo a sensibilidade necessária para estar atento ao que nos chega para um melhor direcionamento, sendo muitas vezes a primeira linha de pedido de ajuda.

Sigo agora para outras experiências profissionais com a certeza de que tudo o que foi adquirido neste período me acrescentou, não só profissional, mas também (ou sobretudo) pessoalmente.

Referências bibliográficas

- [1] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina*
- [2] Santos, H.J., Cunha, I.N., Coelho, P.V., et al., Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BFP); 3.ª edição; Conselho Nacional da Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 2009
- [3] Glintt: Sifarma. [Online] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx> [acedido a 5/12/2021]
- [4] Conselho Nacional da Qualidade (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3a ed. Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa
- [5] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto - Estatuto do Medicamento*
- [6] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2018
- [7] Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. *Diário da República, 1.ª Série - N.º 144-27 de julho de 2015.*
- [8] Presidência do Conselho de Ministros e Finanças do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 2935-B/2016 - *Diário da República, 2.ª Série - N.º 39-25 de fevereiro de 2016*
- [9] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio - *Diário da República, 1.ª Série - N.º 93-13 de maio de 2010*
- [10] Ministério da Saúde. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho - *Diário da República, 1.ª Série - N.º 125-30 de junho de 2015.*
- [11] INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Regimes excecionais de comparticipação. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-compaticipacao> [acedido a 8/12/2021]
- [12] INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro: Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos
- [13] INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho - DR, 2.ª série, n.º 154, de 10 de Agosto de 2007 - Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação
- [14] Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto - *Diário da República. 1.ª Série - N.º 156 de 16 de agosto de 2005*
- [15] Apifarma: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). [Online] Disponível em: <https://www.apifarma.pt/conhecimento/tratar-de-mim/medicamentos-nao-sujeitos-a-receita-medica/> [acedido a 11/12/2021]

- [16] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho – *Diário da República*, 1.ª Série - N.º 145-29 de julho de 2008
- [17] Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho - *Diário da República*, 1ª Série A - N.º 147 de 28 de junho de 2003
- [18] Direção Geral de Alimentação e Veterinária: Suplementos Alimentares. [Online] Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [acedido a 12/12/2021]
- [19] INFARMED: Dispositivos médicos na farmácia. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia [acedido a 12/12/2021]
- [20] INFARMED: Cosméticos. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos> [acedido a 12/12/2021]
- [21] Yamayoshi, S., *et al.* Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses*. 2020. 12, 1420
- [22] Dinnes, J., *et al.* Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection (Review). *Cochrane Library*. 2021.
- [23] Serviço Nacional de Saúde (SNS) e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge. Diagnóstico COVID-19: Testes de pesquisa de antígeno. 2020. [Online] Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/diagnostico-covid-19-testes-de-pesquisa-de-antigenio/> (acedido a 17/12/2021)
- [24] INFARMED. SARS-CoV-2 Rapid Antigen Nasal Test Instruções para o paciente. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3584301/Auto+testes+IFU+9901+NCOV/41f0de0a-903f-3b9d-f3a6-283b2b6927ae> (acedido a 17/12/2021)
- [25] Serviço Nacional de Saúde (SNS). COVID-19| Reporte de autotestes. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/06/22/covid-19-reporte-de-autotestes/> (acedido a 17/12/2021)
- [26] Serviço Nacional de Saúde (SNS). Comparticipação testes rápidos COVID-19. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/testes-e-tratamento/comparticipacao-testes-rapidos-covid-19/> (acedido a 17/12/2021)
- [27] Javanian, M., *et al.* A brief review of influenza virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2021; 1-9
- [28] Serviço Nacional de Saúde (SNS). Gripe. 2021. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/gripe/> (acedido a 19/12/2021)
- [29] Vabret, A., *et al.* [Seasonal Flu]. *Pathologie Biologie*. 2010; 58: e51–e57
- [30] Keilman, L.J. Seasonal Influenza (FLU). *Nursing Clinics of North America* 2019; 54:227-243
- [31] Ghebrehewet, S., MacPherson, P., Ho, A. Influenza. *BMJ*. 2016; 355:i6258
- [32] Solomon, DA., Sherman, AC., Kanjilal, S. Influenza in the COVID-19 Era. *JAMA Insights*. 2020
- [33] Eccles, R. Mechanisms of symptoms of common cold and flu. *Common Cold*. 2009; 23–45

- [34] Worrall, G. Common cold. *Canadian Family Physician*. 2011; (57)
- [35] Jain, N., Lodha, R., Kabra, SK. Upper Respiratory Tract Infections. *Indian Journal of Pediatrics*. 2001; (68)
- [36] Passoti, M., Maggina, P. The common Cold: Potential for Future Prevention or Cure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14:413.
- [37] Sharma, A., *et al*. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021; 13:202
- [38] Shi, Y., *et al*. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)*. 2020; 21(5):343-360
- [39] Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020; 87(4):281–286
- [40] Chams, N., *et al*. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8(383)
- [41] Ahvanooei, MR., *et al*. Beneficial Effects of Vitamins, Minerals, and Bioactive Peptides on Strengthening the Immune System Against COVID-19 and the Role of Cow's Milk in the Supply of These Nutrients. *Biological Trace Element Research*. 2021; 1-14
- [42] Junaid, K., *et al*. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020; 12, 2992
- [43] Shakoore, H., *et al*. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*. 2020; (143):1-9
- [44] Block, KI., Mead, MN. Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review. *Integrative Cancer Therapies*. 2003; 2(3): 247-267.
- [45] Silveira, MP., *et al*. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020; (1):15-28
- [46] Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Comunicado de Imprensa – Resultados de inquérito da SPP e da SPMT revelam que os portugueses dormem mal. 2019.
- [47] Klein, JM., Gonçalves, A. Problemas de sono-vigília em crianças: um estudo da prevalência [Sleep-wake problems in children: a study about prevalence]. *Psico-USF*. 2008; 13(1): 51-8. Portuguese
- [48] Rangel, MA., *et al*. Qualidade do sono e prevalência das perturbações do sono em crianças saudáveis em Gaia: um estudo transversal. *Revista Portuguesa Medicina Geral Familiar*. 2015; 31:256-64
- [49] Ordem dos Psicólogos. COVID-19: Sono Saudável| Recomendações para adultos, trabalhadores e pais. [Online] Disponível em https://www.ordemdospsicologos.pt/ficheiros/documentos/covid_19_sono_saudavel.pdf [Acedido a 16/01/2022]

- [50] Duarte J. Privação do sono, rendimento escolar e equilíbrio psicoafectivo na adolescência [Doutoramento em Saúde Mental]. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto. 2008.
- [51] Frank, MG., Heller, HC. The Function(s) of Sleep. Handbook of Experimental Pharmacology. 2018
- [52] Rasch, B., Born, J. About Sleep's Role in Memory. American Physiological Society. 2013; 93:681-766
- [53] Yuval, N., Tononi, G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. Trends Cogn Sci. 2010; 14(2):88
- [54] Gomes, A. Sono, sucesso académico e bem-estar em estudantes universitários [Tese de doutoramento]. Universidade de Aveiro. Aveiro. 2005.
- [55] Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion
- [56] Martins, R., *et al.* Perturbações do sono em adultos/idosos hospitalizados. Gestão e Desenvolvimento. 2016; 24:109-122
- [57] Le Bon, O. Relationships Between REM and NREM in the NREM-REM Sleep Cycle: A Review on Competing Concepts. Sleep Medicine. 2020; 70:6-16
- [58]. Peever, J., *et al.* The Biology of REM Sleep. Current Biology. 2017; 27:237–248
- [59] Saper, CB., Neurobiology of Sleep. Continuum. 2013; 19(1):19–31
- [60] Drago, V., *et al.* Cyclic alternating pattern in sleep and its relationship to creativity. Sleep Medicine. 2011; 12:361-366
- [61] Sleep Foundation – A OneCare Media Company. [Online] Disponível em <https://www.sleepfoundation.org/stages-of-sleep> [Acedido a 25/1/2022]
- [62] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain Basic: Understanding Sleep – Anatomy of Sleep. [Online] Disponível em <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Understanding-Sleep> [Acedido a 25/01/2022]
- [63] Gomes, M., *et al.* Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. Revista Brasileira de Neurologia. 2010; 46:1 5–15.
- [64] Kim, TW, *et al.* The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism (Review Article). International Journal of Endocrinology. 2015:591729
- [65] Yi, SS., *et al.* Sharing Pathological Mechanisms of Insomnia and Osteoporosis, and a New Perspective on Safe Drug Choice. Journal of Menopausal Medicine. 2018; 24:143-149
- [66] España, RA., Scammell, TE. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. Sleep. 2011; 34 (7)
- [67] Schneider, L. Anatomy and Physiology of Normal Sleep. Sleep and Neurologic Disease Chapter 1. The Stanford Center for Sleep Sciences and Medicine, Redwood City, CA, USA. 2017
- [68] Neves, GSM., *et al.* Transtornos do sono: Atualização (1/2). Sleep Disorders : Up To Date (1/2). Revista Brasileira de Neurologia. 2017; 53(3):19-30.

- [69] Sateia, MJ. International Classification of Sleep Disorders -Third Edition - Highlights and Modifications. Contemporary Reviews in Sleep Medicine. CHEST. 2014; 146:5.
- [70] Centro de Informação do Medicamento (CIM). Perturbações do Sono: Insónia - Boletim julho-setembro CIM. Ordem dos Farmacêuticos. 2021.
- [71] Wilson S., *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. Journal of Psychopharmacology. 2019; 33(8) 923–947
- [72] Karna, B., Gupta, V. Sleep Disorder. 2021. [Online] Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/> [Acedido a 3/2/2022]
- [73] Matheson, E., Hainer, BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. American Family Physician. 2017; 96(1):29-35
- [74] Bastien, CH., LeBlanc, M., Carrier, J., Morin, CM. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines. Sleep. 2003; 26(3): 313-7
- [75] Watson, NF., *et al.* Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2015; 11(8)
- [76] Bollu, P., Kaur, H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. Missouri Medicine. 2019; 116:1 (68-75)

Anexos

Anexo 1: Projeto 1: Folheto informativo Autotestes COVID-19



covid-19 +

AUTO TESTES COVID-19



Os auto-testes detetam proteínas específicas (antígenos) do SARS-COV-2. Designam-se de auto-testes porque são feitos pela própria pessoa em vez de profissionais de saúde. Estes testes permitem controlar as cadeias de transmissão e por conseguinte as cadeias de infeção. Nestes auto-testes é feita a recolha de de uma amostra da área nasal devendo-se consultar o folheto informativo de cada teste e seguir as instruções para a sua utilização.

NOTA: os auto-testes não substituem os testes feitos por profissionais de saúde como seja o RT-PCR ou o teste rápido de antígeno.



COMO FAZER?

- Inserir toda a ponta absorvente da zaragatoa na narina (que mede cerca de 1,2 a 2 cm)
- Introduzir a zaragatoa no interior da narina e girar durante 3 a 5 segundos contra as paredes nasais, enquanto aplica pressão com um dedo na parte de fora da narina
- Repetir o procedimento na outra narina usando a mesma zaragatoa

Nota: A inspiração pela boca aquando da introdução da zaragatoa facilita o processo

O processo de recolha da amostra é crítico para a fiabilidade do teste

RESULTADOS

O resultado surge em 15-25 minutos

+ Se **positivo** ou **inconclusivo**: comunicar ao SNS24 através do número 808 24 24 24, que posteriormente deverá prescrever um teste RT-PCR de modo a confirmar o resultado. No período de espera deve permanecer em isolamento e cumprir todas as medidas de prevenção da infeção.

Se **negativo**: Deverá continuar a cumprir todas as medidas de prevenção. Em caso de surgirem sintomas contactar a linha SNS24.

ATENÇÃO: um resultado negativo não elimina a possibilidade de infeção por SARS-CoV2, uma vez que a concentração de antígeno na amostra recolhida pode estar abaixo do limite de deteção do teste.

Em caso de dúvida ou necessidade de esclarecimentos em relação a este ou outros testes de deteção do SARS-CoV 2 pergunte ao seu farmacêutico

 255 923 290

www.farmaciasantaquiteria.pt

Anexo 2: Projeto 1: Folheto informativo Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) - Uso Profissional



covid-19



Testes Rápidos de Antígeno (TRAg)

Quem deve realizar

As pessoas que apresentam sintomas até 5 dias e/ou tenham tido um contacto com caso confirmado nos últimos 5 dias. Podem ainda ser realizados a pessoas sem sintomas e sem contacto com caso confirmado.

Ao utente compete: ler cuidadosamente a informação veiculada pelo farmacêutico e assinar, se concordar, um consentimento informado e uma declaração de compromisso.

Ao farmacêutico compete: realizar o TRAg de acordo com as boas práticas, respeitando os requisitos de qualidade e segurança pondo em prática todas as medidas de desinfeção.





Positivo

Se o caso positivo surgir de um TRAg em contexto de rastreio, este resultado deve ser confirmado por RT-PCR no prazo de 24h.

- Comunicação **obrigatória** do resultado:
 - A pessoa (por escrito)
 - Ao SINAVE
 - Ao médico prescritor, se aplicável
- Recomendar medidas adicionais
- Entrega I Saúde *Testei Positivo. E agora?* (se aplicável)

Negativo

Utente com quadro clínico fortemente suspeito ou contacto de alto risco

- Comunicação **obrigatória** do resultado:
 - A pessoa (por escrito)
 - Ao SINAVE
 - Ao médico prescritor, se aplicável
- Utente deve ligar para a **Linha SNS 24 – 808 24 24 24** e seguir orientações

COMUNICAÇÃO DOS RESULTADOS

O resultado deve ser comunicado ao utente por escrito onde conste:

- Número de utente ou nome completo ou data de nascimento
- Dados do teste: nome comercial, fabricante do teste, lote e prazo de validade
- Data de realização do teste
- Resultado
- Nome do farmacêutico ou técnico que comunica o resultado
- Nome e contacto da farmácia

NOTA: O resultado para a emissão do certificado digital europeu fica disponível no portal do SNS por 48h devendo ser feito o pedido de emissão pela própria pessoa.



255 923 290

www.farmaciasantaquiteria.pt







Anexo 3: Projeto 2: Folheto informativo "Problemas inverno 2021/2022" - (parte exterior e interior)



REFORÇOS DO SISTEMA IMUNITÁRIO

ELEMENTO	FUNÇÃO	ONDE ENCONTRAR
VITAMINA C	Diminui a expressão de mediadores pró-inflamatórios	Laranja, quiwi, limão, morango
VITAMINA D	Regula o sistema imunitário	Peixes gordos, exposição ao sol
VITAMINA E	Fortalece o sistema imunitário e parece combater o stress	Frutos secos, óleos vegetais, azeite
SELÉNIO	Estimula o sistema imunitário	Cogumelos, carne, cereais e derivados, frutos do mar, sementes, leite
ZINCO	Fortalece o sistema imunitário	Carne, derivados de cereais, leguminosas, sementes, ovos
EQUINÁCEA	Acalma as vias respiratórias, sobretudo a nível da garganta	



PROBLEMAS INVERNO 2021/2022

255 923 290  www.farmaciasantaquiteria.pt



	COVID-19	GRIPE	CONSTIPAÇÃO
SINTOMAS	VARIAM ENTRE LEVES E GRAVES	SURTEM DE FORMA REPENTINA	SURTEM DE FORMA GRADUAL
 FEBRE	COMUM	COMUM	RARO
 TOSSE	COMUM	COMUM	COMUM
 DOR DE GARGANTA	ÀS VEZES	COMUM	COMUM
 FALTA DE AR	ÀS VEZES	NÃO	NÃO
 CANSAÇO	ÀS VEZES	COMUM	ÀS VEZES
 DORES NO CORPO	ÀS VEZES	COMUM	NÃO
 DORES DE CABEÇA	ÀS VEZES	COMUM	COMUM
 CONGESTÃO NASAL	ÀS VEZES	ÀS VEZES	COMUM
 DIARREIA	RARO	ÀS VEZES	NÃO
 ESPIRRO	NÃO	NÃO	COMUM



Intervenções protetoras de autocuidado para prevenir e controlar as situações descritas anteriormente

- ✓ Cubrir a boca e o nariz com um lenço, braço ou cotovelo, ao tossir ou espirrar
- ✓ Deitar, imediatamente após o uso, os lenços de papel no lixo
- ✓ Lavar frequentemente as mãos por, pelo menos, 30 segundos
- ✓ Manter as mãos longe dos olhos, nariz e boca
- ✓ Limitar o contato pessoal (face a face) com outras pessoas
- ✓ Usar barreiras de proteção (máscara e/ou luvas)
- ✓ Manter-se aquecido
- ✓ Ingestão de líquidos
- ✓ Evitar bebidas alcoólicas
- ✓ Evitar fumar
- ✓ Ficar em casa, em caso de febre, por pelo menos 24 horas, se possível
- ✓ Evitar aglomerações, sobretudo pessoas idosas, doentes crónicos e grávidas
- ✓ Comer refeições nutritivas ao longo do dia
- ✓ Reforçar o sistema imunitário
- ✓ Vacinar-se contra a gripe e COVID-19

Anexo 4: Projeto 3: Apresentação em formato PowerPoint: "Perturbações do Sono: *Insónia*"

Farmácia Santa Quitéria
fevereiro de 2022



Formação Interna

Perturbações do sono: *INSÓNIA*

Joana Costa | Estagiária do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica da Universidade do Porto

fevereiro de 2022



● Plano

- [Contextualização](#)
- [Importância do sono](#)
- [Necessidades de sono](#)
- [Neurofisiologia do sono](#)
- [Sono NREM](#)
- [Ciclo do Sono](#)
- [Sono e a produção hormonal](#)
- [Processo circadiano vs Processo homeostático](#)
- [Neurotransmissores](#)
- [Insónia](#)
- [Consequências da privação de sono](#)
- [Aconselhamento farmacêutico – Medidas não farmacológicas](#)
- [Aconselhamento farmacêutico – MNSRM](#)
- [Referências bibliográficas](#)

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: *INSÓNIA*

2

● Contextualização

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA



COMUNICADO DE IMPRENSA

Resultados de inquérito da SPP e da SPMT revelam que os portugueses dormem mal

Quase metade dos adultos com mais de 25 anos dorme menos de seis horas por dia

15 de março | Dia Mundial do Sono

46% dos portugueses com idade igual ou superior a 25 anos dormem menos de 6 horas por dia, 21% dizem que demoram mais de 30 minutos para adormecer, 32% consideram ter um mau sono e 40% reportam dificuldade em manter-se acordados durante a condução e outras atividades diárias.

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÓNIA

3

● Importância do Sono

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA

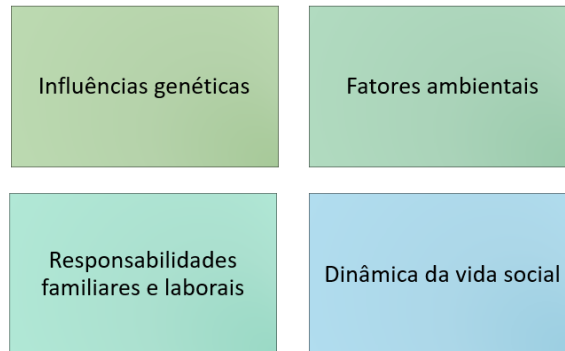
- ✓ É uma necessidade biológica, conservada ao longo do tempo
- ✓ Ocupa cerca de 1/3 da nossa vida
- ✓ Promove o restauro de energia, reparação celular, termorregulação, regulação do metabolismo e modula a função imunológica
- ✓ É um estado ativo do cérebro
- ✓ Processo cíclico – o estado de sono alterna-se com o de vigília, em ciclos de 24h

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÓNIA

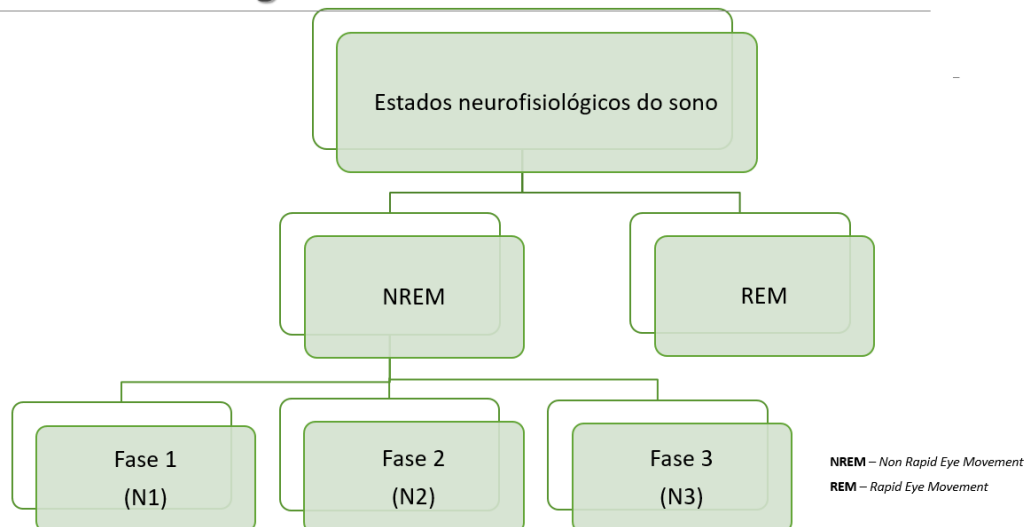
4

● Necessidades de Sono

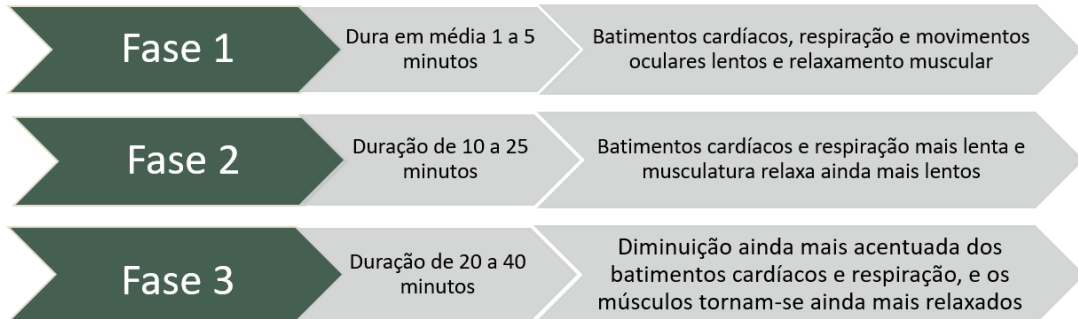
Do que pode depender a variabilidade das necessidades do sono?



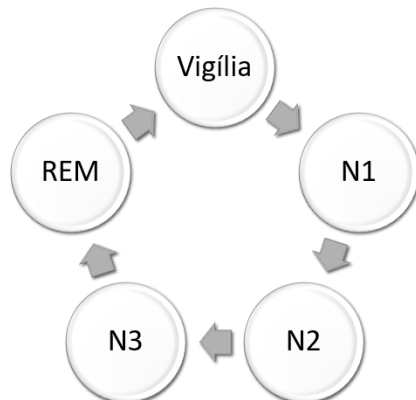
● Neurofisiologia do Sono



● Sono NREM



● Ciclo do Sono



O **Ciclo do sono** é o revezamento entre sono NREM e REM podendo a duração de cada ciclo variar

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA

● Sono e a produção hormonal

Hormonas Circadianas

MELATONINA	Diminui com a exposição à luz e com fármacos betabloqueadores	Benefícios anti-inflamatórios, antioxidantes e prevenção da degradação óssea
CORTISOL	Começa a aumentar durante a noite atingindo o pico pela manhã favorecendo a vigília	A privação de sono leva a um aumento da produção de cortisol refletindo-se na diminuição da formação óssea
OREXINA*	Estimula o estado de vigília	A perda de neurónio de orexina pode levar a narcolepsia

*Orexina também designada de Hipocretina

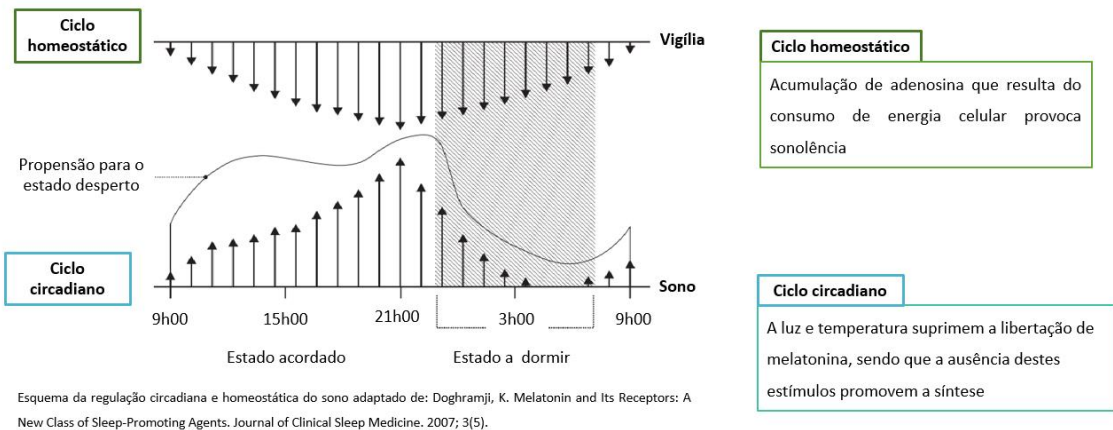
JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

9

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA

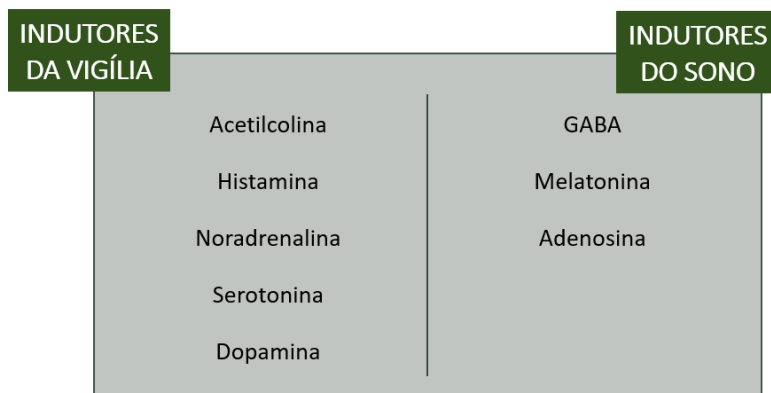
● Processo circadiano vs Processo homeostático



JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

10

● Neurotransmissores



Os neurotransmissores inibidores do estado de vigília promovem o estado de sono

● Insónia

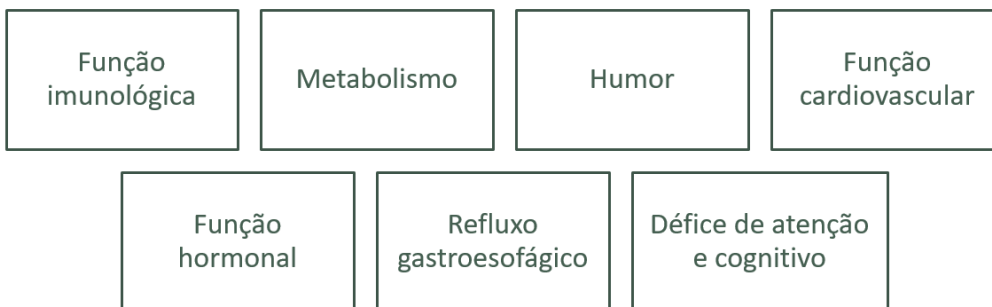
- ✓ É um transtorno que se manifesta por uma diminuição na quantidade e qualidade do sono
- ✓ É marcada pela dificuldade em adormecer e/ou manter o sono, por despertares noturnos com dificuldade em iniciar o sono novamente e também por despertar precoce
- ✓ Insónia parece ser mais frequente no sexo feminino e no idoso
- ✓ Só se define com insónia se as alterações no padrão do sono acontecerem pelo menos três vezes por semana
- ✓ Relação entre perturbação e o desenvolvimento de depressão, ansiedade, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e diabetes

fevereiro de 2022



● Consequências da privação do sono

A privação de sono é fator de risco para as seguintes situações:



JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

13

fevereiro de 2022



● Aconselhamento farmacêutico - Medidas não farmacológicas

- Manter um horário regular de deitar e de acordar diariamente
- Evitar sestas durante o dia
- Não utilizar dispositivos no período antes de adormecer permanecendo na cama apenas durante o sono
- Diminuir a luminosidade do quarto ajustando a temperatura do mesmo
- Praticar atividade física regular, preferencialmente num horas antes de se deitar
- Optar por refeições leves e de fácil digestão no período noturno
- Evitar álcool, produtos com cafeína, fumar ou outras substâncias estimulantes

CBTi - Cognitive Behavioural Therapy

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

14

fevereiro de 2022



● Aconselhamento farmacêutico - MNSRM



Dormidina®

Substância ativa: Doxilamina → pertence a um grupo de medicamentos denominados anti-histamínicos de primeira geração

Tratamento sintomático da dificuldade temporária em adormecer

- ✓ Tem propriedades sedativas;
- ✓ Reduz o tempo de início do sono;
- ✓ Aumenta a duração do sono.



ZzzQuil® NATURA

Composição: 1 mg de melatonina + extratos de plantas (valeriana, camomila e lavanda);

Reduz o tempo necessário para adormecer

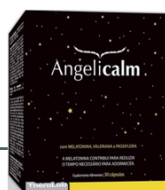
JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

15

fevereiro de 2022



● Aconselhamento farmacêutico - MNSRM



Angelicalm®

Composição: Melatonina + Valeriana + Passiflora

- ✓ Dificuldade em adormecer
- ✓ Proporciona sono calmo e reparador
- ✓ Não causa sedação nem dependência física



Grávidas
Crianças



Valdispert Noite Total®

Composição: Melatonina + Óleo essencial de Lavanda + Extrato de Papoila da Califórnia

- ✓ Reduz o tempo para adormecer
- ✓ Propriedades relaxantes (Lavanda)
- ✓ Diminui os despertares noturnos (Papoila)

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

16

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA

● Aconselhamento farmacêutico - MNSRM

Mulheres grávidas e amamentar
devem consultar o médico



STILNOITE®

Composição: Melatonina + Extrato de Papoila da Califórnia e Melissa
+ Extrato de Passiflora

- ✓ Reduz o tempo necessário para adormecer
- ✓ Reduz os despertares noturnos
- ✓ Sono reparador



JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

17

fevereiro de 2022

FARMÁCIA
STA. QUITÉRIA

● Aconselhamento farmacêutico - MNSRM



VALDISPERT® 45mg

Composição: 45 mg de extrato de
Valeriana

3 a 6 comp.

Indicado na insônia e ansiedade ligeira

Não recomendado em idade < 12 anos



VALDISPERT® 125mg

Composição: 125 mg de extrato de
Valeriana

3 a 5 comp.

Indicado na insônia e ansiedade ligeira

Não recomendado em idade < 12 anos



VALDISPERT® 450 mg

Composição: 450 mg de extrato de raiz
Valeriana

1 comp.

Indicado na insônia

C.I: em crianças com idade < 12 anos

JOANA COSTA | FORMAÇÃO INTERNA: INSÔNIA

18

● Referências bibliográficas

- Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Comunicado de Imprensa – Resultados de inquérito da SPP e da SPMT revelam que os portugueses dormem mal. 2019
- Frank, MG., Heller, HC. The Function(s) of Sleep. Handbook of Experimental Pharmacology. 2018
- Gomes, A. Sono, sucesso académico e bem-estar em estudantes universitários [Tese de doutoramento]. Universidade de Aveiro. Aveiro. 2005
- Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion
- Le Bon, O. Relationships Between REM and NREM in the NREM-REM Sleep Cycle: A Review on Competing Concepts. Sleep Medicine. 2020; 70:6-16
- Yi, SS., et al., Sharing Pathological Mechanisms of Insomnia and Osteoporosis, and a New Perspective on Safe Drug Choice. Journal of Menopausal Medicine. 2018; 24:143-149
- Doghramji, K. Melatonin and Its Receptors: A New Class of Sleep-Promoting Agents. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2007; 3(5).
- Neves, GSM., Macedo, P., Mota Gomes, M. Transtornos do sono: Atualização (1/2). Sleep Disorders : Up To Date (1/2). Revista Brasileira de Neurologia. 2017; 53(3):19-30.
- Valdispert® 45 mg. [Online] Disponível em: <http://valdispert.pt/produtos/plantas/45mg/> (acedido a 17/02/2022)
- Valdispert® 125 mg. [Online] Disponível em: <http://valdispert.pt/produtos/plantas/125mg/#self> (acedido a 17/02/2022)
- Valdispert® 450 mg. [Online] Disponível em: <http://valdispert.pt/produtos/plantas/450mg/> (acedido a 17/02/2022)
- Stilnoite®, [Online] Disponível em: <https://www.stilnoite.pt/stilnoite> (acedido a 17/02/2022)
- Angelicalm®, [Online] Disponível em: <https://www.farmacaviatoria.pt/pt-pt/loja-online/angelicalm-capsulas> (acedido a 17/02/2022)
- ValdispertNoite® Total. [Online] Disponível em: https://farmaciavirtual.pt/produto/valdispertnoite-total/?gclid=EAlaIqobChMI-4bowZvf9giV_pBoCR0oOgxxEAYASABEgKof_D_BwE (acedido a 17/02/2022)

DIA MUNDIAL DO SONO

18 de março de 2022





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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