



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Pereira Mendes Monteiro Guedes



2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Pereira Mendes Monteiro Guedes

Farmácia Nova do Forno
janeiro de 2022 a julho de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Alda Gonçalves

29 de julho de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. 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. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 29 de julho de 2022

Mariana Pereira Mendes Monteiro Guedes

Agradecimentos

Quero agradecer, antes de mais, à minha orientadora de estágio, a professora doutora Lúcia Saraiva que demonstrou toda a prontidão e disponibilidade em responder a todas as dúvidas e ultrapassar todos os obstáculos colocados no período de 6 meses.

Um enorme obrigada à Dra. Alda Gonçalves que me orientou todo o estágio, teve um papel essencial na minha formação e estabeleceu um exemplo a seguir.

Agradeço eternamente a todos os meus colegas, a Joana, a Manuela, o Jaime, a Rita e a Inês que me apoiaram durante todo o estágio e muito mais. Pela paciência e amizade demonstradas por todos.

Quero agradecer especialmente à Sílvia, pelo exemplo de profissional de saúde e pessoa que demonstrou ser. Mas, sobretudo, pela amizade que tive o prazer de experienciar, uma irmã mais velha que nunca tive, que me aconselhou sempre que necessitei e me chamou à atenção quando eu mais precisei.

Da forma mais especial possível, quero agradecer aos meus pais por me terem criado com um olho no sucesso e pelo amor incondicional que demonstraram e vão sempre demonstrar. Por me porem em primeiro lugar sobre tudo e todos. Pelas lições de vida, o apoio e as boleias.

Por último, mas o mais especial, quero agradecer ao meu companheiro de curso e de vida, o meu namorado, que me mostrou o que é amor eterno nestes últimos 5 anos.

Resumo

O relatório em questão descreve a atividade farmacêutica desenvolvida e os conhecimentos aprofundados na Farmácia Nova do Forno no decorrer de 6 meses, de 10 de janeiro a 9 de julho de 2022. Num período pós-pandémico relativamente ao Covid-19, surgiu também uma nova doença de carácter relevante em Portugal, a varíola dos macacos, o que despoletou um interesse meu em desenvolver na parte dedicada aos temas de rigor científico.

A primeira parte do presente relatório contextualiza o ambiente de estágio, refere as atividades de carácter farmacêutico realizadas durante os 6 meses, na forma de um cronograma comentado e evidencia cinco tipos de atividades farmacêuticas que decorreram em momento de estágio e exigiram mais tempo de pesquisa e mais capacidade técnico-científica de modo a responder às necessidades do utente. Nomeadamente, o aconselhamento farmacêutico de um anti-inflamatório tópico numa utente no segundo semestre de gravidez, a elaboração do Manual de Boas Práticas na Farmácia Comunitária, o uso de uma pílula anticoncecional numa gata com insuficiência cardíaca, a orientação para a divisão de comprimidos num idoso com disfagia e a apresentação oral à equipa farmacêutica relativamente à varíola dos macacos e o uso de tecovirimat.

A segunda parte encontra-se dedicada ao desenvolvimento de dois temas de carácter e rigor científico. O primeiro tema é relativo ao uso de probióticos em doenças neuropsiquiátricas, nomeadamente na síndrome de autismo visto que o uso de probióticos tem destacado mais interesse do que nunca da comunidade médica. A partir de diversas revisões sistemáticas, estudos clínicos e meta-análises, pretendeu-se comprovar o efeito do uso de probióticos na melhoria dos sintomas gastrointestinais das pessoas portadoras de síndrome de autismo e se os mesmos interferem nos sintomas comportamentais característicos da patologia. O segundo tema é relativo ao fármaco que ainda se encontra a ser investigado para a varíola dos macacos e outros vírus da mesma família em humanos, tecovirimat, mas já aprovado no tratamento da varíola na possibilidade de um surto futuro accidental ou intencional e terrorista. Com acesso a maioritariamente estudos pré-clínicos em animais no caso da varíola e estudos clínicos em humanos saudáveis relativamente à varíola dos macacos, o objetivo desta redação é relacionar o uso do tecovirimat na diminuição da taxa de fatalidade, na diminuição da gravidade da doença e na menor prevalência, interferindo na sua disseminação e propagação na comunidade.

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo.....	v
Índice geral.....	vi
Índice de anexos.....	viii
Lista de abreviaturas	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma de atividades e a sua explicação.....	2
3- Exemplos de atividades desenvolvidas	4
3.1- Atividade 1: Anti-inflamatórios de uso tópico na gravidez	4
3.2- Atividade 2 – Elaboração do Manual de Boas Práticas Farmacêuticas	5
3.3- Atividade 3: O uso de pílula anticoncepcional gatil numa gata com insuficiência cardíaca	6
3.4- Atividade 4: A possibilidade de quebra de comprimidos num doente com demência e dificuldades de deglutição.....	7
3.5- Atividade 5: Apresentação oral à equipa farmacêutica sobre o vírus da varíola dos macacos	8
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	10
Projeto 1: O Efeito dos Probióticos na Síndrome de Autismo.....	10
Pré e probióticos.....	10
Impacto dos probióticos nas doenças gastrointestinais	11
Impacto dos probióticos nas doenças psiquiátricas.....	12
Mecanismos possivelmente envolvidos na ação dos probióticos.....	13
Impacto dos probióticos na síndrome de autismo	15
Projeto 2: O Uso de Tecovirimat num Surto de Varíola dos Macacos	21
A varíola dos macacos no mundo	21
Possíveis causas dos surtos de varíola dos macacos	22
O vírus da varíola dos macacos.....	22
A infeção por MPXV	23
Processos inflamatórios envolvidos na infeção por MPXV	24
As dificuldades em países em desenvolvimento na resolução de surtos de varíola dos macacos	25
A infeção por MPXV em países desenvolvidos.....	26
O uso de vacinas vivas como profilaxia e tratamento	27
O papel do tecovirimat no tratamento da varíola e da varíola dos macacos	29
Mecanismo de ação do tecovirimat.....	31
Doses e aprovação de tecovirimat.....	32

Conclusão.....	36
Bibliografia	37
Anexos	43
Anexo I – Manual de Boas Práticas Farmacêuticas	43
Anexo II – Diapositivos da Formação Interna “O uso de probióticos na doença de autismo”	56

Índice de anexos

Tabelas

Tabela 1	2
----------------	---

Figuras

Figura 1	11
Figura 2	11
Figura 3	11
Figura 4	11
Figura 5	14
Figura 6	14
Figura 7	14
Figura 8	15
Figura 9	15
Figura 10	18
Figura 11	18
Figura 12	21
Figura 13	29
Figura 14	31
Figura 15	34

Lista de abreviaturas

CEV- Vírus de envelope associado à membrana

FDA- *Food and Drug Administration*

GABA- Ácido gama-aminobutírico

HIV- Vírus da imunodeficiência humana

IEV- Vírus intracelulares com envelope

Ig- Imunoglobulina

Il- Interleucina

Il1RA- Antagonista do recetor da interleucina 1

Il2R- Recetor da interleucina 2

IMV- Vírus intracelulares maduros

INF-Gama- Interferão gama

IV- Vírus imaturos

MNSRM- Medicamento não sujeito a receita médica

MOPICE- Órtologo das enzimas inibidoras do complemento do vírus da varíola dos macacos

MPXV- Vírus da varíola dos macacos

MSRM- Medicamento sujeito a receita médica

PCR- Reação da polimerase em cadeia

Rab9 GTPase- Rab9 guanosina trifosfatase

RCM- Resumo das características dos medicamentos

SEA- Síndrome de espectro de autismo

TDAH- Transtorno de défice de atenção e hiperatividade

Th- Células T auxiliares (células T *helper*)

TNF-Alfa- Fator de necrose tumoral alfa

WHO- Organização Mundial de Saúde

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular realizou-se entre janeiro e julho de 2022, na Farmácia Nova do Forno, encontrando-se numa zona comercial e habitacional em Rio Tinto, na Rua da Restauração, nº 16. Está rodeada de infraestruturas comerciais, educacionais (como escolas e infantários), lares de idosos e estruturas de saúde como uma unidade de saúde familiar. Por ser uma zona central e de bons acessos rodoviários e transportes públicos, existe uma afluência elevada de cidadãos estrangeiros bem como não locais da região, não sendo comum frequentar a farmácia regularmente.

Consequente de uma zona metropolitana e central, existe uma grande variedade de condições socioeconómicas e faixas etárias. Não se pode afirmar que a maioria dos utentes que frequentam o estabelecimento sejam idosos, existe uma grande heterogeneidade entre a comunidade pediátrica, adulta e idosa. Da mesma forma podemos afirmar que as condições económicas são díspares, o que exige uma maior empatia e cuidado por parte da equipa.

Deste modo, há uma procura diversa por medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de tratamento prolongado (no caso dos idosos), MSRM de uso ocasional para diversas idades, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos de uso veterinário, produtos de dermofarmácia, cosmética e puericultura, suplementos alimentares e dispositivos médicos. Tudo isto exige um conhecimento amplo sobre todas as áreas da saúde, de modo a interligar e relacionar conceitos aprendidos em contexto curricular.

Os serviços prestados na Farmácia Nova do Forno correspondem à administração de injetáveis e vacinas não abrangidas pelo Plano Nacional de Vacinação, a recolha de medicamentos danificados ou expirados através do plano ValorMed, o doseamento de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a pressão arterial e ritmo cardíaco, glicemia e colesterol total por colheita capilar bem como o peso, altura e índice de massa corporal.

A equipa corresponde a um técnico auxiliar, duas técnicas de diagnóstico e terapêutica e duas farmacêuticas, sendo a Dra. Alda Gonçalves a Diretora Técnica e a Dra. Joana Cavadas a Diretora Técnica substituta. A minha orientação foi principalmente da responsabilidade das duas integrantes da direção técnica, tendo os restantes funcionários desempenhado também um papel fundamental durante todo o estágio.

2- Cronograma de atividades e a sua explicação

Tabela 1: Cronograma representativo das funções exercidas durante o período de estágio.

[illegible]

A verde, na primeira linha da tabela 1, encontra-se representada a realização de testes rápidos de antígeno de Covid-19. Concretizei a recolha do consentimento informado, a recolha de amostra biológica, a realização do teste propriamente dito e a comunicação do resultado incluindo aconselhamento e esclarecimento de dúvidas. Esta atividade ocupou toda a duração dos meses de janeiro e fevereiro, sendo a única função que desempenhei.

A verde-azulado, está caracterizado o ato de reposição e armazenamento dos produtos farmacêuticos assim como a exposição dos mesmos.

A azul, na terceira linha, procedi à monitorização das temperatura e humidade respetivas ao local de atendimento ao público, armazém, *robot* e arca frigorífica. A leitura dos dados recolhidos pelos termohigrómetros era realizada duas vezes por dia, de manhã e no período da tarde a horas relativamente semelhantes, conforme as boas práticas da farmácia.

A roxo refiro-me à efetuação, receção e verificação de encomendas. Numa fase inicial na primeira semana de fevereiro, procedi à observação da criação e receção de encomendas por parte de outros colaboradores. De seguida, realizei estes procedimentos com supervisão até meados de abril, sendo posteriormente autónoma, mas sujeita a verificação final por outro funcionário. A cerca do início de junho, não se considerou necessária a confirmação posterior, pelo que adquiri

autonomia total nesta vertente. A gestão de reservas de medicamentos também se encontra incluída aqui.

A tonalidade rosa é relativa à parte do *backoffice* nomeadamente a devoluções, regularização de notas de crédito e verificação de validades, adquiri autonomia no início do mês de junho.

A cor vermelha é caracterizada pela prestação de cuidados de saúde como o rastreio de parâmetros bioquímicos aos utentes. Procedi à medição da pressão arterial e frequência cardíaca, glicemia e colesterol total, não esquecendo a promoção à adesão terapêutica e aconselhamento não farmacológico, consoante a situação. Foi feito esporadicamente durante todo o período de atividade em estágio.

Representado pelo laranja na sétima linha, encontra-se o atendimento ao público, propriamente dito. De fevereiro a inícios de maio, a capacidade de atendimento ao público era limitada, requerendo supervisão constante. Gradualmente, foi necessária uma menor atenção e confirmação por parte do monitor. A partir da segunda semana de abril, aproximadamente, passei a exercer um atendimento praticamente autónomo, exigindo uma ocasional confirmação ou correção. Após o início de maio até a finalização do estágio, o atendimento foi completamente autónomo. A dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes e o arquivo dos comprovativos de dispensa encontram-se neste parâmetro, também, respeitando o decreto-lei nº 15/93 de 22 de janeiro e respetivas alterações e portarias.

O aconselhamento farmacêutico (a amarelo), relativo aos medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde, foi mais exigente, sendo que atingi autonomia mais tardiamente. Até inícios de abril dependi de algum apoio do monitor quanto ao aconselhamento indicado. Nos meses de maio e abril, realizava o aconselhamento de forma autónoma, dependendo apenas da confirmação e validação final do monitor antes do momento da dispensa. A partir da última semana de maio adquiri total competência para realizar aconselhamentos sem validação.

A castanho, entre 16 e 25 de março e posterior correção entre 30 de março e 16 de abril tendo em consideração a aprovação da diretora técnica e a diretora técnica substituta, elaborei o manual de boas práticas da farmácia, que se encontra em anexo. Foi realizado tendo por base as regras de boas práticas de farmácia comunitária disponibilizadas pela Ordem dos farmacêuticos.

A cinzento, estão representadas algumas formações a que assisti como conteúdo complementar. Algumas de destaque foram uma palestra externa, relativamente à forma farmacêutica orodispersível de contração de emergência e formações internas relativas a produtos dermocosméticos de uma marca comercial, suplementos alimentares e produtos de higiene íntima, como exemplos.

Por fim, indicado a negro, encontram-se as duas formações que lecionei aos farmacêuticos presentes relativamente ao uso de probióticos no tratamento sintomático da doença de autismo e o uso de tecovirimat no tratamento da varíola dos macacos, dias 5, 6 e 8 de julho.

3- Exemplos de atividades desenvolvidas

3.1- Atividade 1: Anti-inflamatórios de uso tópico na gravidez

Contextualização: No seguimento de um atendimento farmacêutico, dia 14 de maio, surgiu a necessidade de aconselhar um anti-inflamatório tópico não sujeito a receita médica a uma utente grávida.

Devido à falta de estudos desenvolvidos em grávidas durante o processo de fabrico e desenvolvimento de um fármaco, por questões éticas, entre outras, muitos medicamentos e produtos farmacêuticos desaconselham o seu uso durante a gestação sem aconselhamento e seguimento médico, de modo a garantir uma maior segurança para a grávida e o feto.

A utente, queixando-se de dores musculares, sem a existência de trauma, pediu o aconselhamento farmacêutico tendo em consideração o seu estado. A via oral foi imediatamente descartada, de modo a evitar ao máximo, pelos riscos que poderiam decorrer para o feto. Após a consulta rápida de diversas embalagens de várias pomadas, cremes e géis contendo substâncias antiinflamatórias, naturais e de síntese, bem como o sistema informático do Sifarma, todos mencionavam a necessidade de indicação por parte de um médico em casos de gravidez.

Intervenção: Foram então consultados diversos resumos de características dos medicamentos (RCM) de modo a aprofundar os possíveis motivos e qual a melhor intervenção.

O creme de 100 mg de etofenamato por grama de creme descreveu no seu RCM que o uso não é aconselhado a grávidas (RCM REUMON® Creme 100 mg/g creme).

O gel que contém 10 mg de diclofenac por cada grama de gel menciona que o seu uso é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez, por ter um efeito antiagregante plaquetário (que aumenta o risco de hemorragia) e por mostrar evidências de inibição da contração uterina, o que prolonga o trabalho de parto. Foram pesquisados os motivos pelo qual o diclofenac pode causar danos fetais mesmo que por via tópica. A inibição de prostaglandinas na fase inicial da gravidez pode levar a malformações fetais (aumentando o risco de aborto espontâneo), cardíacas ou gastrosquise (caracterizada como uma malformação da parede abdominal). O seu uso no terceiro trimestre pode expor também o bebé a toxicidade cardiopulmonar, causando hipertensão pulmonar e disfunção renal. (RCM Voltaren® Emulgel 10 mg/g gel; Cassina et al., 2010)

Relativamente ao creme de raiz de *Symphytum officinale* (de nome comum consolida), não existem estudos relativamente ao seu uso na gravidez e é por isso utilizado apenas por indicação médica. Este mesmo motivo foi descrito pelo RCM do gel de 30 mg/g de nimesulida. (RCM Elás® 350 mg/g creme, RCM Nimed® 30 mg/g gel) O documento correspondente ao gel de 100 mg/g de naproxeno refere como contraindicação o terceiro trimestre, mesmo que o restante tempo de gestação não seja aconselhado sem recomendação médica. (RCM Momendol® 100 mg/g (10%) gel)

Posto esta informação, nenhum anti-inflamatório nos conferia segurança suficiente para confiarmos num aconselhamento isento de risco. Desta forma, a utente foi indicada ao médico.

Posteriormente, a senhora em questão regressou com indicação terapêutica do seu médico. Por se encontrar no final do segundo trimestre de gestação e por não possuir qualquer patologia relativamente à coagulação ou outra, foi recomendado o uso do creme de raiz de consolda, por ser o produto que confere maior segurança por comparação. O médico tomou a precaução de reduzir a sua frequência na posologia, tendo adaptado “quatro vezes ao dia” para um uso de 12 em 12 horas durante o período de tempo essencial ao tratamento, cerca de uma semana.

Conclusão: Desta forma, não foi possível atender à necessidade da utente de modo imediato, visto que necessitamos da indicação de um médico. No entanto, foi possível garantir a segurança da utente e do feto e o resultado desta intervenção foi positiva visto que solidificou a confiança desta utente no nosso trabalho como farmacêuticos.

A utente em questão autorizou a que esta informação fosse publicada neste documento público, após uma explicação breve relativa à confidencialidade.

3.2- Atividade 2 – Elaboração do Manual de Boas Práticas Farmacêuticas

Contextualização: Durante uma inspeção realizada pelas entidades do Infarmed, a 14 de março, foi detetada a ausência do manual de boas práticas farmacêuticas, adaptado às condições na farmácia em questão.

Intervenção: Posto isto, propus-me à realização do mesmo, com a correção e supervisão da direção técnica.

A sua elaboração decorreu entre o dia 16 e 25 de março, durante períodos menos ativos da atividade farmacêutica. As posteriores correções decorreram em períodos externos ao horário destinado ao estágio curricular.

O manual de boas práticas farmacêuticas é um documento fundamental para o bom funcionamento da farmácia, estando disponível para ser consultado por qualquer funcionário que tenha dúvidas relativamente a algum ato farmacêutico a efetuar. O manual permite a uniformidade de ação por parte de todos os funcionários, relembrando sempre as regras básicas que garantem a qualidade, segurança e eficácia do atendimento e de todos os procedimentos que o precedem. O cumprimento das boas práticas pelos funcionários está sob a responsabilidade da supervisão da direção técnica, mesmo após a leitura do documento.

Esta elaboração teve por base as normas específicas das Boas Práticas de Farmácia Comunitária de 2015, disponibilizadas pela Ordem dos Farmacêuticos, tendo sido adaptadas às metodologias já praticadas na farmácia em questão.

Foi criado um índice tendo por base o texto inicial de cada capítulo das normas, fornecido pela Ordem dos Farmacêuticos, que contém o objetivo, âmbito e as responsabilidades relativos a este documento.

Não tendo uma ordem de particular significado, foram detalhados os procedimentos relativos à receção de encomendas, ao armazenamento, ao registo e controlo da temperatura e humidade, à realização de transferências entre farmácias, à dispensa de medicamentos, ao ato de reservas de medicamentos, às devoluções ao fornecedor, ao controlo dos prazos de validade e confirmações de *stock*, ao doseamento de parâmetros bioquímicos e à realização e comunicação de testes rápidos de antigénio de Covid-19.

Foram mencionados os procedimentos técnicos adaptados ao programa Sifarma que se devem efetuar bem como a intervenção direta farmacêutica, como exemplo o aconselhamento farmacêutico e o apelo à adesão terapêutica e uso racional dos medicamentos. Atos simples que garantem segurança, como a confirmação dos dispositivos de selagem das embalagens de medicamentos durante a sua receção e a garantia do bom estado de conservação dos medicamentos durante todo o seu percurso na farmácia.

Após a minha intervenção, os documentos foram devidamente lidos, corrigidos e aprovados pela Diretora Técnica, Dra. Alda Gonçalves, sendo a data presente nos documentos a data da sua correção final.

Conclusão: Esta atividade em particular permitiu-me ter uma introdução de diversos atos de responsabilidade farmacêutica durante a fase observacional do estágio, antes de proceder à sua realização. Deste modo, foi uma vertente adicional à aprendizagem prática que me permitiu assimilar o modo de atuação bem como todos os fatores que devem ser tomados em consideração, quando nos propomos a desenvolver uma tarefa de carácter farmacêutico.

Na secção dedicada aos anexos encontram-se todas as páginas que compõem o manual de boas práticas de farmácia comunitária destinado à Farmácia Nova do Forno.

Desta forma, a minha intervenção teve um resultado muito positivo, contribuindo para a minha formação e aprendizagem, como também serviu de resposta a uma inconformidade da farmácia relativamente às normas impostas pela Ordem dos Farmacêuticos e o Infarmed.

3.3- Atividade 3: O uso de pílula anticoncecional gatil numa gata com insuficiência cardíaca

Contextualização: Durante o aconselhamento farmacêutico e dispensa de uma pílula anticoncecional gatil, em abril, a utente mencionou que a gata já demonstrava sinais de cio, pelo que a sua intenção é de interromper o período do cio, evitando a gestação. Durante o meu aconselhamento, questioneei a existência de alguma patologia, pelo que a detentora do animal afirmou tratar-se de uma gata com insuficiência cardíaca.

Intervenção: Foi necessário recorrer ao RCM da pílula anticoncepcional de modo a ajustar a posologia ao momento do início da terapêutica (já no período do cio), sendo que questionei o dia do aparecimento dos primeiros sinais, visto que o uso do anticoncepcional só é eficaz se for realizado nos primeiros 3 dias após a demonstração de sinais. Posteriormente, a ovulação não poderá ser evitada e uma gravidez poderá ocorrer. Por precaução, também procedi à possível contra-indicação em insuficientes cardíacos, apesar de duvidar dessa possibilidade. No entanto, por se tratar de uma patologia pouco comum em gatos, requer cuidados redobrados e foi confirmada a sua segurança. (RCM de Pilucat®, 5 mg)

A detentora da gata afirmou que o comportamento da mesma se alterou no dia anterior ao atendimento, pelo que o seu uso era eficaz com a primeira toma realizada no mesmo dia da compra.

Neste mesmo documento, nenhuma contra-indicação foi atribuída ao sistema cardiovascular, pelo que o seu uso no animal em questão é perfeitamente seguro.

De qualquer forma, é mencionado que a pílula de acetato de megestrol, por ser um progestagénio, diminui a sensibilidade de alguns tecidos à insulina, o que pode demonstrar uma prévia condição de Diabetes *Mellitus* que se encontrava em estadió subclínico, sendo mais comum em gatos do que em cães.

Pude concluir que a pílula é segura para gatos com insuficiência cardíaca mas que é contra-indicada em gatos com predisposição para desenvolver Diabetes *Mellitus*, levando também ao aumento de peso. Esta informação poderá ser útil para possíveis atendimentos futuros.

Conclusão: Esta intervenção teve um resultado positivo visto que foi garantida a eficácia e segurança do medicamento de uso veterinário e possibilitou a aquisição de conhecimentos para possíveis atendimentos no futuro, proporcionando segurança e eficácia no próximo atendimento.

A utente em questão autorizou a que esta informação fosse publicada neste documento público, após uma explicação breve relativa à confidencialidade.

3.4- Atividade 4: A possibilidade de quebra de comprimidos num doente com demência e dificuldades de deglutição

Contextualização: No seguimento de um atendimento farmacêutico e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica destinados a uma idosa, o filho da mesma mencionou que esta se encontrava com demência e consequente disfagia. Deste modo, o cuidador confessou que realizava a trituração de todos os medicamentos de modo a envolvê-los com água, formando uma pasta que era depois administrada por seringa por via oral, de modo a facilitar a sua deglutição.

Intervenção: Foi imediatamente precavido de que nem todos os medicamentos estão destinados ao corte da forma farmacêutica e que a mistura com água pode causar hidrólise da substância ativa, diminuindo a sua eficácia. No entanto, perante uma situação de dificuldade de

administração, esta foi a alternativa que o cuidador considerou ser preferível à interrupção do tratamento farmacológico.

De modo a esclarecer algumas dúvidas, foi pesquisada a capacidade de cada medicamento ser dividido de modo a facilitar a sua administração.

De alguns exemplos, foi concluído que medicamentos que continham atorvastatina, pantoprazol e perindopril não poderiam ser divididos já que a atorvastatina e o perindopril sofrem fenómenos de hidrólise quando expostos à água, levando à sua degradação, o que não corresponderia à dose necessária. O pantoprazol encontra-se num comprimido gastrorresistente e a sua divisão implicaria a total degradação da substância ativa no estômago, pelo que este também não pode ser dividido. Os comprimidos de clopidogrel, memantina, levotiroxina e alprazolam podem ser divididos de modo a facilitar a sua deglutição. (Folheto informativo de alprazolam, atorvastatina, axura, clopidogrel, coversyl, eutirox e pantoprazol; PubChem)

Foi aconselhado ao cuidador que falasse com o médico para a possibilidade da alteração das formas farmacêuticas ou para o uso de comprimidos de menor tamanho de modo a facilitar esta tarefa. Novamente, foi reforçado que esmagar as formas farmacêuticas com água confere uma menor eficácia do tratamento farmacológico e que este assunto deve ser partilhado com o médico, sendo isto uma atitude temporária até obter aconselhamento médico, de modo a evitar o risco de obstrução das vias aéreas ou da interrupção do tratamento farmacológico.

Por último, foi recomendada a lavagem bucal da idosa, bebendo água, de modo a evitar ferimentos orais e esofágicos causados pela deposição de substâncias ativas na mucosa.

Conclusão: A minha intervenção foi benéfica visto que orientou o senhor relativamente às precauções a respeitar quando se altera a forma farmacêutica de um medicamento. De qualquer modo, este caso terá de ser complementado pela intervenção de um médico, de modo a adaptar a posologia às necessidades da doente, de modo a garantir doses terapêuticas.

O cuidador em questão autorizou a que esta informação fosse publicada neste documento público, após uma explicação breve relativa à confidencialidade.

3.5- Atividade 5: Apresentação oral à equipa farmacêutica sobre o vírus da varíola dos macacos

Contextualização: Durante o estágio, surgiu um utente na farmácia a pedir aconselhamento relativamente a “acne” súbita que lhe surgiu na face. Era estrangeiro e encontravamo-nos num momento em que casos de varíola dos macacos estavam a subir rapidamente entre homens.

Ao observarmos pústulas de cerca de 1 centímetro de diâmetro na face com um aspeto não coincidente com acne num adulto de cerca de 40 anos sem histórico de acne adulta, o senhor foi instruído a procurar ajuda médica imediata no hospital por se tratar de uma possível doença contagiosa e de relativa gravidade. Foi fortemente aconselhado o uso de máscara de modo a

prevenir a propagação de aerossóis contaminados e evitar tocar em objetos e outras pessoas, de modo a diminuir o contacto com as lesões.

O mesmo não voltou a surgir na farmácia e não foi possível avaliar a nossa intervenção farmacêutica neste caso. De qualquer forma, foi este caso que motivou o desenvolvimento do segundo tema presente na parte 2.

Intervenção: Após a apresentação oral realizada à equipa sobre o tema do uso de probióticos na síndrome de autismo, foi do interesse da direção técnica requerer outra apresentação oral relativamente ao vírus da varíola dos macacos, sabendo que era o segundo tema a ser desenvolvido na tese, também ela inspirada pelo contacto deste utente suspeito.

Foi, então, criada uma apresentação breve em formato de *powerpoint*. O tema foi ligeiramente adaptado à necessidade da farmácia comunitária visto que se focou mais no vírus, os sinais de alerta e sintomas, a progressão da doença e os cuidados a ter como profissionais de saúde caso estejamos em contacto com um caso suspeito bem como a administração de vacina viva em casos de profilaxia pós-exposição.

A apresentação da mesma ocorreu dois dias após a apresentação exigida pela Unidade Curricular do Estágio sobre o uso de probióticos.

Os farmacêuticos foram instruídos quanto às medidas de segurança no espaço de farmácia, de modo a garantir a nossa segurança bem como a dos restantes utentes sem estigmatizar a doença nem discriminar o possível caso suspeito, evitando comportamentos de alarme.

A etiologia da doença foi ligeiramente apresentada, apesar de ainda ser um assunto controverso e desconhecido. Foram mencionados os sintomas e a evolução da doença bem como os possíveis resultados da infeção em casos de acesso ou não a tratamento atempado.

Por último foi dado destaque à existência de vacinas vivas destinadas à profilaxia em profissionais de saúde em locais endémicos e incorporantes do exército bem como o seu uso profilático na possibilidade de exposição ao vírus. Foi também mencionado o tecovirimat, um medicamento aprovado no tratamento da varíola em humanos e no seu atual estudo relativo à expansão da sua indicação terapêutica para outras infeções causadas por orthopoxvírus.

Conclusão: A minha intervenção no conhecimento da equipa sobre uma doença de origem recente em Portugal e que é desconhecida por grande parte dos profissionais de saúde, causada pela falta de contacto com a mesma até então, foi positiva.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Projeto 1: O Efeito dos Probióticos na Síndrome de Autismo

Desde a descoberta da microbiologia, é inegável o importante papel que a nossa microflora desempenha na nossa saúde. Este conjunto de bactérias, fungos e vírus garantem o equilíbrio interno de muitas funções fisiológicas no nosso corpo. Ao longo da vida, a nossa flora vai-se modificando, ficando mais diversificada até à idade adulta.

Cada vez mais nos deparamos com prescrições de probióticos por médicos, geralmente durante e após tratamentos com antibióticos ou distúrbios gastrointestinais mais comuns como cólicas, vômitos e diarreia. Os probióticos são uma área da indústria com um elevado desenvolvimento, atualmente. É já um dado adquirido que a flora intestinal afeta todo o funcionamento gastrointestinal, tanto quando se encontra em equilíbrio como quando se encontra desregulada.

Pré e probióticos

Os prebióticos caracterizam-se como compostos dietéticos não digeríveis (particularmente, polissacarídeos e oligossacarídeos) que se destinam a estimular o crescimento e desenvolvimento de colónias microbiológicas específicas, funcionando como substrato e alterando-as de forma quantitativa, qualitativa e modificando a atividade da mesma. Os oligossacarídeos, como indica a figura 1, caracterizam-se pela ligação de 2 a 12 monossacarídeos (como a lactose e sacarose) enquanto que os polissacarídeos, sendo um exemplo a figura 2, são estruturas mais complexas, podendo ser formadas por centenas de monossacarídeos, como o amido e a celulose. Os galactooligossacarídeos, como na figura 3, são oligossacarídeos cuja maioria da sua composição corresponde ao açúcar galactose, com uma glicose terminal. Os xiloligossacarídeos, representados na figura 4, têm como principal açúcar a xilose.

Estes microorganismos que constituem uma colónia designam-se por probióticos, podendo ser bactérias e alguns fungos, que são suplementados em quantidades padronizadas como uma mistura de diversas estirpes específicas ou como monoestirpe, apesar de menos comum pela sua menor eficácia, com o intuito de beneficiar a saúde do hospedeiro.

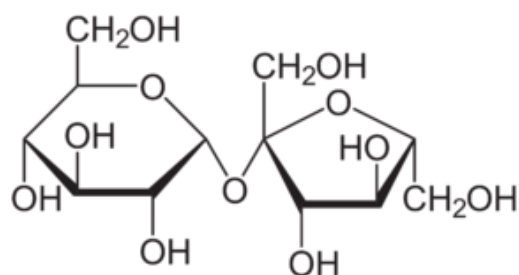


Figura 1- Estrutura química da sacarose, um exemplo de um oligossacarídeo.

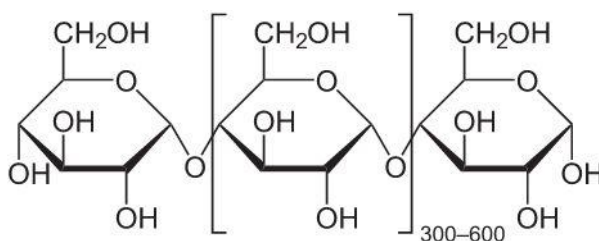


Figura 2 – Estrutura química do amido, um exemplo de um polissacarídeo.

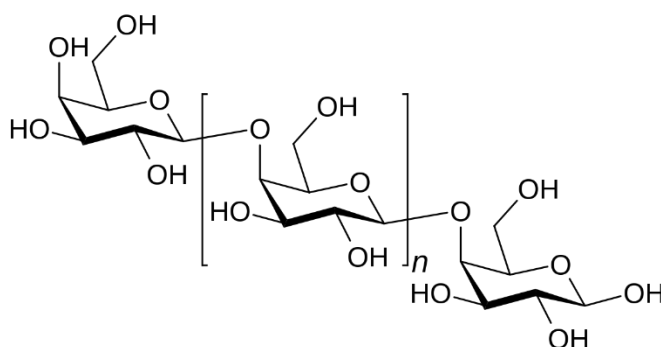


Figura 3 – Estrutura química geral de um galactooligosacarídeo.

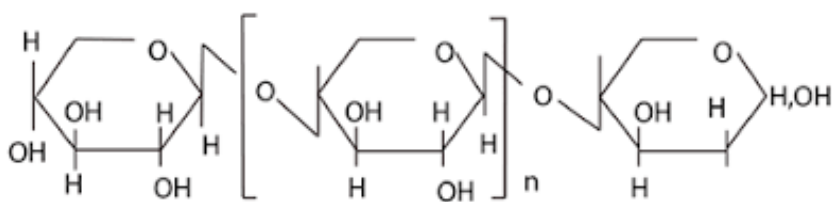


Figura 4 – Estrutura química geral de um xilooligosacarídeo.

Impacto dos probióticos nas doenças gastrointestinais

Os benefícios dos pré e probióticos (bem como os simbióticos, que correspondem ao uso concomitante dos dois) em distúrbios gastrointestinais já foram devidamente estudados, existindo algumas exceções que requerem uma investigação mais aprofundada por ainda não existirem resultados conclusivos tais como cólicas em recém-nascidos e doença de Crohn em adultos (Limketkai et al., 2020; Ong et al., 2019).

No caso das cólicas infantis, foi determinado (Ong et al., 2019) que a ingestão pela mãe dos probióticos (tanto durante a gestação como na amamentação) levava a uma diminuição do tempo de choro do bebê (sendo este considerado o principal indicador de cólicas) enquanto a ingestão pelo recém-nascido não suscitou resultados que levassem a crer a sua eficácia.

Diversos estudos foram compilados (Limketkai et al., 2020) de forma a determinar a eficácia na indução de remissão da doença de Crohn, sendo inconclusivo o seu papel. Todavia, foi reportada eficácia na colite ulcerosa. A diferença pode depender da inflamação na doença de Crohn ser em tecidos mais profundos comparativamente à colite e ser de menor alcance por parte dos probióticos. Outros estudos (Rasmussen et al., 2019; Ford et al., 2018; Asha et al., 2020, Dale et al., 2019) revelaram a eficácia de probióticos na melhoria dos sintomas relacionados com a síndrome do cólon irritável tais como dor, distensão abdominal, flatulência e urgência quando administrados duas vezes por dia durante diversas semanas comparativamente a placebo e a probióticos “monoestirpe”. Não só o número de estirpes afeta o resultado, como as combinações de estirpes usadas, a duração do tratamento e até o sexo do paciente podem influenciar.

Embora o uso destes produtos farmacêuticos revele melhorias nos sintomas gastrointestinais, não substituem de modo algum a farmacoterapia convencional, visto que os resultados são extremamente limitados tanto pela sua reduzida potência (sendo que em muitos estudos é praticamente equivalente ao placebo ou estatisticamente irrelevante) como pela pequena amostra de voluntários utilizada.

Partindo do uso de probióticos em doenças gastrointestinais, foi do meu interesse procurar evidências que consigam associar probióticos a patologias menos evidentes como as neuropatologias. Não é costume associar a neuropsiquiatria a causas como a microflora intestinal, apesar de esta relação ter sido traçada há cerca 20 anos. Na síndrome de autismo em que a terapêutica utilizada consiste em fármacos que pretendem tratar apenas os sintomas relacionados com a doença, como a risperidona, o aripiprazol e a fluoxetina, decidi pesquisar complementos à farmacoterapia que pudessem ser mais inócuos e pudessem atuar a nível gastrointestinal (Siafis et al., 2022).

Impacto dos probióticos nas doenças psiquiátricas

Como introdução ao uso de probióticos em doenças do fórum psiquiátrico, alguns exemplos podem ser genericamente abordados. Diversas revisões sistemáticas (Liu et al., 2019; Chahwan et al., 2019) reportaram que os probióticos podem levar a melhorias significativas em casos ligeiros a moderados de depressão ou em indivíduos saudáveis com sintomatologia depressiva. As depressões severas e os testes em humanos saudáveis não revelaram conclusões positivas, assim como o uso de probióticos se mostrou irrelevante.

A ansiedade mostrou alterações positivas mas pouco significativas e conclusões heterogêneas entre estudos com o uso de pré e probióticos. Estas conclusões estão limitadas pelo reduzido número de estudos efetuados e pelo restrito número de participantes. No entanto, notaram-se alterações nos processos cognitivos dos indivíduos, que podem indiretamente melhorar o seu humor, quando administrados durante pelo menos 8 semanas, revertendo estádios subclínicos de depressão. Deste modo, os probióticos podem ser vistos não como um tratamento isolado em casos ligeiros, antes de optar por antidepressivos, mas como uma possível medida preventiva no desenvolvimento de depressão.

Estudos (Ligezka et al., 2021; Barbosa et al., 2019) revelam não só diferenças relativamente à prevalência de certas estirpes entre portadores de doença e grupos controlo como demonstram que o uso atempado de probióticos pode impactar o risco de desenvolver doenças neuropsiquiátricas. As crianças e adolescentes com diagnóstico de transtorno de défice de atenção e hiperatividade (TDAH) têm uma menor prevalência de espécies bacterianas tidas como benéficas sendo um exemplo descrito a *Bifidobacterium longum*, comparativamente ao grupo controlo. O grupo que foi suplementado com probiótico de *Lactobacillus rhamnosus*, outra estirpe com impacto positivo, não recebeu diagnósticos de TDAH nem de síndrome de Asperger.

Outro estudo (Barbosa et al., 2019) reportou que a suplementação na gravidez e durante o período de amamentação (sendo a mãe suplementada em casos de amamentação de leite materno ou o bebé suplementado diretamente em casos de amamentação com leite de fórmula) reduziram a prevalência de diagnóstico de TDAH e Síndrome de Asperger relativamente a grupos controlo bem como atenuou os níveis de cortisol, o que diminuiu o stress e aumentou a capacidade de memória em indivíduos saudáveis. Isto pode despoletar o interesse da comunidade médica no aconselhamento do uso de probióticos durante a gestação e durante a amamentação nos primeiros meses de vida.

Mecanismos possivelmente envolvidos na ação dos probióticos

Esta relação cérebro-intestino não está devidamente estudada e comprovada, podendo haver múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, existindo já algumas teorias possíveis, segundo Martínez-González et al., 2020 e Barbosa et al., 2019.

Os mecanismos que podem estar envolvidos nesta interação intestino-cérebro estão relacionados com o “eixo intestino-cérebro”, um sistema comunicativo entre o sistema nervoso central e a zona gastrointestinal, pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal ou pelo sistema linfático, de modo bidirecional através de hormonas, substâncias imunológicas e estímulos físicos. O nervo vago é o mediador desta comunicação, especificamente no uso de probióticos com função antidepressiva já que estudos em ratos mostraram que danos no nervo vago interrompe o seu efeito.

O uso de probióticos modela a atividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, levando a uma menor produção de corticosteróides. Com isto, podemos concluir que uma disbiose pode desencadear não só sintomas gastrointestinais como sintomatologia neuropsiquiátrica, em pessoas que já tenham alguma neuropatologia, através da produção de hormonas consideradas de *stress* e substâncias imunológicas prejudiciais.

Outra hipótese é o intermédio de neurotransmissores (como exemplos, ácido gama-aminobutírico ou GABA, representado na figura 5, noradrenalina, adrenalina, dopamina, na figura 6, e acetilcolina, na 7) e metabolitos do triptofano, cuja estrutura química está evidenciada na figura 8, que se converte em quinurenina, figura 9, em condições proinflamatórias e que posteriormente se converte em diversos ácidos (antranílico, quinurénico e quinolínico) que funcionam como neuromodeladores. Esta interferência é um possível motivo pela influência do microbioma em doenças psiquiátricas, podendo ser parcialmente reguladas pela alteração da biodiversidade da flora intestinal e consequentemente afetar o ambiente neurotransmissor e inflamatório.

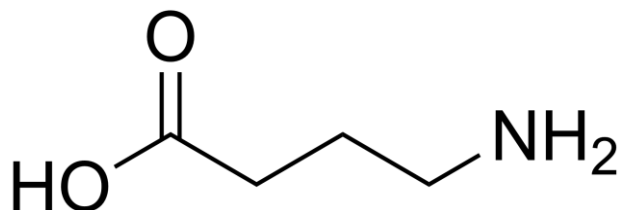


Figura 5 – Estrutura química do ácido gama-aminobutírico (GABA).

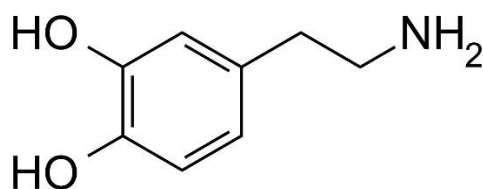


Figura 6 – Estrutura química da dopamina.

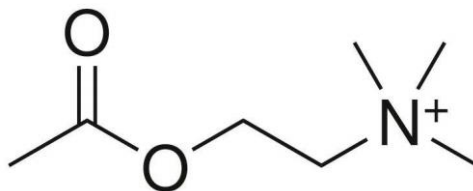


Figura 7 – Estrutura química da acetilcolina.

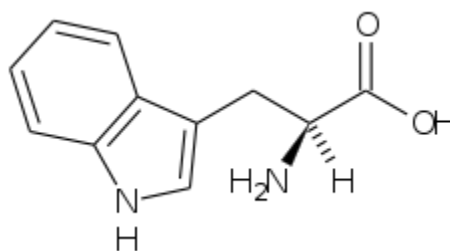


Figura 8 – Estrutura química do triptofano.

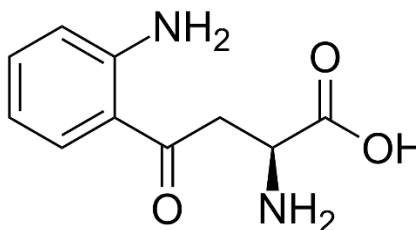


Figura 9 – Estrutura química da quinurenina.

O efeito imunomodelador da microbiota intestinal é também uma possibilidade, com a produção de citocinas como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que se encontram aumentados em algumas neuropatologias. A falha na função de barreira do intestino pode levar a um incremento de permeabilidade da camada mucosa epitelial e das “*tight junctions*” causada pelo efeito de certas bactérias. Desta forma, subprodutos da microflora, como lipopolissacarídeos (LPS), ativam a resposta inflamatória sistêmica, produzindo citocinas proinflamatórias, uma resposta imunológica mediada pelos recetores *Toll-like* e alterações na proporção das células CD4+ e CD8+, que atravessam a barreira hematoencefálica e afetam a circulação de neurotransmissores associados a estas patologias.

Os probióticos permitem que a microflora benéfica produza substâncias que estimulam o crescimento e regeneração das células epiteliais do intestino e imunológicas. O hospedeiro pode ser influenciado na produção de beta-defensina e imunoglobulina A (IgA), o que inibe a proliferação de microorganismos patogénicos, e mucina de modo a fortalecer a função de barreira intestinal. O uso de probióticos regenera esta função de barreira, o que resulta em melhor humor e comportamentos que comprovam melhorias nos sintomas depressivos. Para que tal surja, o tratamento deve durar pelo menos 8 semanas e preferencialmente deve conter as espécies *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (Chahwan et al., 2019; Barbosa et al., 2019; Martínez-González et al., 2020).

Impacto dos probióticos na síndrome de autismo

A síndrome de espectro de autismo (SEA) é caracterizada por um conjunto de doenças no desenvolvimento neuronal. Os indivíduos que apresentam esta patologia encontram dificuldades

cognitivas e sociais, podendo existir um largo leque de sintomas como comportamentos repetitivos e estereotipados e diferentes graus de intensidade de sintomas.

Afeta cerca de 1,7% da população e é possivelmente causada por fatores genéticos e ambientais mas a sua etiologia é relativamente desconhecida. A SEA é a doença psiquiátrica mais consistentemente associada a famílias de bactérias específicas, nomeadamente disbioses e 50% dos portadores experienciam sintomas gastrointestinais.

Nesta vertente, estudos (Bonnechère et al., 2022; Alvares et al., 2021, Iglesias-Vázquez et al., 2020; Wang et al., 2020) comprovam diferenças quantitativas entre diversas espécies de bactérias intestinais em doenças do fórum psiquiátrico comparativamente a indivíduos saudáveis, ainda que os resultados possam ser contraditórios entre estudos diferentes. Estes estudos basearam-se em amostras fecais de indivíduos saudáveis e indivíduos no espectro da síndrome de autismo, antes e após intervenção com probióticos. Isto leva a algumas complicações na interpretação de resultados visto que apenas serão contabilizadas as estirpes que se destacaram da parede intestinal para a colheita fecal, estando estas presentes, maioritariamente, na zona do cólon, podendo existir estirpes ao longo de todo o intestino delgado que não tenham sido colhidas.

Na síndrome de autismo isolada, existe um incremento da filo *Bacteroidetes* (cerca de 14,3% comparativo a 11,0% em crianças saudáveis), nomeadamente os géneros *Bacteroides* (9,1% vs 4,7%) e *Parabacteroides* (0,3% vs 0,04%); da filo *Firmicutes* (13,4% vs 10,8%), os géneros *Clostridium* (0,7% vs 0,2%), *Faecalibacterium* (6,8% vs 5,0%) e *Phascolarctobacterium* (0,1% vs 0,01%); das filas *Proteobacteria* (0,1% vs 0,02%) e *Tenericutes* (0,06% vs indetetável), comparativamente a indivíduos saudáveis.

Em indivíduos neurotípicos prevalece *Coprococcus* (0,1% em crianças com SEA vs 0,2% em indivíduos neurotípicos) e *Bifidobacterium* (0,5% vs 0,9%). Estas alterações da microflora também são diferentes caso exista uma coexistência de neuropatologias como a depressão ou esquizofrenia juntamente com síndrome de autismo, o que dificulta a associação causa-efeito em espécies específicas.

Acredita-se (Yang et al., 2020; Iglesias-Vázquez et al., 2020, Wang et.al., 2020) que determinados metabolitos derivados da microbiota intestinal induzem de certa forma a SEA, pelos mecanismos fisiopatológicos já referidos como possíveis hipóteses, em casos ainda por diagnosticar e portanto subclínicos. Outro exemplo é a presença de ácidos gordos de cadeia curta, p-cresol, dimetilamina e fenilacetilglutamina, visto que foram detetados em amostras biológicas em pacientes portadores. Possivelmente, estes compostos modelam os sistemas imunitário e neuronal do hospedeiro, resultado na sintomatologia associada a esta patologia.

O género *Clostridium* produz neurotoxinas indutoras de uma resposta proinflatória que percorrem a corrente sanguínea até ao cérebro e modificam a comunicação através de neurotransmissores, podendo ser uma causa no desenvolvimento clínico da síndrome de autismo. (Color Atlas of Medical Bacteriology, 3^a ed)

Tanto as bactérias do género *Clostridium* como as do género *Bacteroides* são metabolizadoras de triptofano. O triptofano corresponde ao precursor da serotonina, que se encontra elevada (cerca de 25% mais, comparativamente a indivíduos saudáveis) na SEA. Deste modo, o aumento destes géneros bacterianos aumenta a concentração de triptofano e serotonina, o que resulta numa exacerbação dos comportamentos típicos da SEA e na sintomatologia gastrointestinal. (Color Atlas of Medical Bacteriology, 3ª ed)

O género *Faecalibacterium* modifica a expressão de genes relacionados com a expressão do interferão gama (INF-Gama), cuja presença no desenvolvimento fetal pode ser indicativo de um futuro diagnóstico de SEA já que interfere indiretamente na plasticidade cerebral e na formação de sinapses. Este também leva à produção de ácidos gordos de cadeia curta como o ácido acético, butírico e propiónico, o que leva a respostas inflamatórias exacerbadas na zona intestinal e a alterações de permeabilidade intestinal, exacerbando sintomas gastrointestinais. Estes ácidos atravessam a barreira hematoencefálica durante o desenvolvimento cerebral, interferindo com a produção de serotonina e dopamina, originando distúrbios psiquiátricos.

O género *Bifidobacterium* tem um efeito protetor, levando à produção de GABA, relacionado com a síntese do glutamato, um neurotransmissor excitatório associado a funções cognitivas como a aprendizagem e a memória. Na SEA uma menor prevalência de bactérias protetoras leva a baixas concentrações de GABA e consequentemente glutamato, esta redução está correlacionada com a ansiedade e alterações sociais e comportamentais características nesta patologia. (Iglesias-Vázquez et al., 2020; Wang et al., 2020)

Os géneros mencionados diversas vezes como benéficos e protetores são *Lactobacillus*, cuja coloração de Gram e aspeto ao microscópio se encontra na figura 10, pertencente à filo *Firmicutes* e a espécie *Bifidobacterium*, da filo *Actinobacteria*. Estes correspondem a bacilos de Gram positivo anaeróbios e encontram-se ao longo de todo o trato gastrointestinal, sendo espécies comensais e estando raramente envolvidas em infeções. (Color Atlas of Medical Bacteriology, 3ª ed)

O género *Bacteroides*, representado na figura 11 com coloração de Gram, trata-se de um tipo de bactéria anaeróbia de gram negativo, tem um relativo poder de patogenicidade, estando associado a infeções resistentes a diversos antibióticos.

Clostridium e *Faecalibacterium* são géneros de bacilos de gram positivo. *Clostridium* está muito associado a patogenicidade enquanto que *Faecalibacterium* é encontrado em amostras de fezes, em pequena quantidade. (Color Atlas of Medical Bacteriology, 3ª ed)

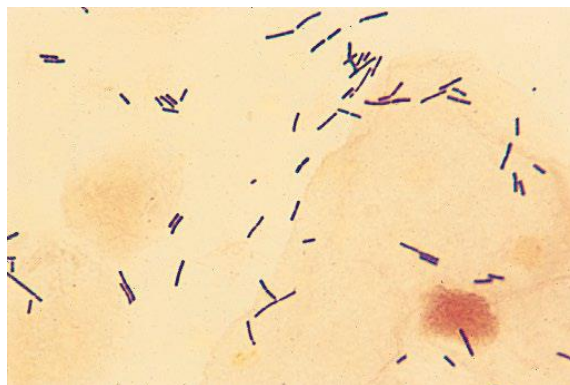


Figura 10 – Coloração de Gram de *Lactobacillus* spp. (retirado de Color Atlas of Medical Bacteriology)

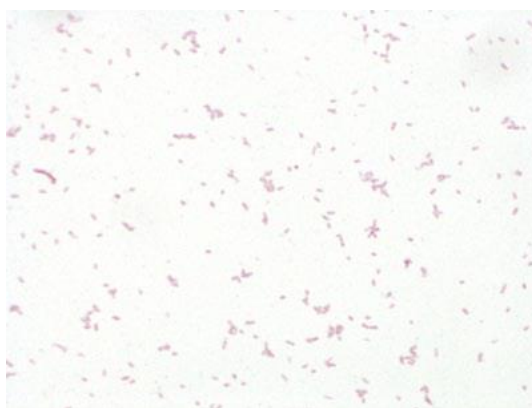


Figura 11– Coloração de Gram de *Bacteroides fragilis*. (retirado de Color Atlas of Medical Bacteriology)

Wang et al., 2020, associou a intervenção com simbióticos em crianças com SEA na estabilização das concentrações de ácidos gordos de cadeia curta, o aumento quantitativo de estirpes benéficas e da inibição do crescimento de colónias “malignas” e da regulação da via de produção do triptofano e neurotransmissores, assemelhando estes valores aos obtidos pelo grupo controlo. Este estudo engloba diversas teorias da intervenção da microflora intestinal no desenvolvimento neurocerebral e na sintomatologia gastrointestinal de forma direta e na sintomatologia neurológica de forma indireta na SEA em idade infantil.

Desta forma, a maior prevalência de bactérias conhecidas como prejudiciais e a menor quantidade de espécies de bactérias benéficas levam ao maior desenvolvimento das colónias “malignas”, que produzem metabolitos capazes de desregular a comunicação através de neurotransmissores e hormonas. Isto tem um efeito sobre a sintomatologia gastrointestinal, que ocorre com maior frequência e intensidade, e também na sintomatologia neurológica, afetando a irritabilidade e certos comportamentos indesejáveis, levando a uma caracterização mais grave da síndrome de espectro de autismo em crianças, por mecanismos ainda por descobrir.

Os distúrbios gastrointestinais são sintomas bastante comuns neste tipo de doença, afetando 50% dos doentes, muito possivelmente causados por disbioses já mencionadas, o que aumenta inflamações intestinais, segundo Barbosa et al., 2019 e Alvares et al., 2021.

Uma forma já conhecida de alterar a prevalência e intensidade de dor abdominal, entre outros sintomas é a implementação de dietas isentas de glúten e caseína, o que se acreditam alterar a microflora intestinal, melhorando os sintomas de forma indireta, pelo que os pré e probióticos devem ser estudados e ponderados como uma possibilidade de tratamento não farmacológico.

Yang et al., 2020, acredita que as espécies *Streptococcus*, *Alistipes putredinis*, *Bacteroides* e *Clostridium* estão relacionadas com sintomas de irritabilidade.

Foi reportada (Bonnechère et al., 2022) uma associação entre as famílias *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae* e *Ruminocaccaceae* e indivíduos com distúrbios gastrointestinais e SEA. O uso de probióticos em crianças portadoras desta patologia permitiu o aumento de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Lactobacilli* e *Enterococci*, consideradas espécies benéficas, enquanto que colónias suspeitas de patogenicidade, como algumas *Firmicutes*, *Desulfovibrio* e *Clostridium* diminuíram em amostras fecais, o que assemelhou estas amostras a amostras fecais de indivíduos saudáveis, segundo Yang et al., 2020.

O uso de probióticos (tais como *Lactobacillus plantarum*) diminuiu (Ligezka et al., 2021) a prevalência de comportamentos aberrantes como irritabilidade, impulsividade e hiperatividade, comportamento desafiador ou de oposição e “tics” típicos do transtorno obsessivo-compulsivo, muito associado a SEA, como ritualismos, ainda que não tenham sido significativos comparados às melhorias evidenciadas também no grupo placebo. Estas conclusões foram retiradas a partir da resposta a inquéritos e escalas de avaliação de cada sintoma, preenchidos pelo próprio utente ou, caso não fosse possível, pelo seu cuidador. Isto pode indicar que indivíduos mais novos beneficiem mais da intervenção de probióticos, por se tratar de sintomas e comportamentos mais associados à faixa etária juvenil, enquanto que os portadores adultos não sentem as melhorias de uma forma tão óbvia.

Nomeadamente em crianças e adolescentes diagnosticados com síndrome de autismo, existiram melhorias (Barbosa et al., 2019, Yang et al., 2020; Alvares et al., 2021; Wang et al., 2020) em distúrbios gastrointestinais, especificamente diminuição de flatulência, diminuição de dor abdominal e dor durante a defecação, uma maior frequência de defecação, melhoria na consistência das fezes e uma diminuição da frequência de diarreia assim como em comportamentos antissociais e dificuldades em comunicar e socializar após a intervenção com prebióticos e simbióticos, apesar de não poder ser estatisticamente comparável às melhorias do grupo administrado com placebo, também elas observáveis. Este estudo recorreu também ao preenchimento de inquéritos pré e pós intervenção. Estas melhorias permaneceram mesmo após a interrupção do tratamento, visto que as alterações à microflora se mantiveram.

Solidificando a teoria do efeito imunomodelador da microflora intestinal, o uso de probióticos foi descrito (Yang et al., 2020; Wang et al., 2020) como capaz de diminuir os níveis de TNF-alfa. O uso de prebióticos levou à redução de interleucinas como a Il-6 e Il-1 Beta, de células T e CD8+ e o TNF-alfa.

Com a intervenção de simbióticos, as células T e CD4+ tornaram-se menos prevalentes e normalizou-se a quantidade de ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico comparativamente a indivíduos saudáveis. O ácido butírico corresponde a um substrato energético, por se tratar de um ácido gordo de cadeia curta. É também uma substância proinflamatória e um regulador da permeabilidade intestinal e cerebral.

Tudo isto permitiu a alteração das características metabólicas de modo a assemelhar-se a indivíduos não portadores de doença.

A maioria dos probióticos testados em Yang et al., 2021 e Wang et al., 2020 representavam o género das *Bifidobacterium* e dos *Lactobacillus*, estirpes que agora temos como benéficas e protetoras na gravidade da sintomatologia associada à SEA. Num exemplo da suplementação das estirpes descritas, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *Bifidobacterium longum* e *B. lactis* demonstram melhoria da severidade da doença de autismo e seus comportamentos típicos através da comunicação por neurotransmissores e ácidos gordos de cadeia curta. A alguns destes estudos, foram acrescentados prebióticos de modo a favorecer o desenvolvimento das estirpes de interesse.

A suplementação de *Bifidobacterium infantis* e do prebiótico resultante do colostro bovino (Sanctuary et al., 2019) contribuíram para o tratamento de pelo menos um sintoma gastrointestinal em doentes com síndrome de autismo.

Resultante do baixo número de participantes neste estudo, os resultados estatisticamente não comparáveis ao grupo controlo e as diferenças na composição da microflora intestinal de indivíduo para indivíduo, estas conclusões podem ser apenas classificadas como sugestivas e não definitivas no papel dos pré e probióticos na melhoria de sintomas associados à síndrome de autismo. Serão necessários mais estudos concretos, com um incremento de participantes, formas objetivas de avaliar resultados e de os comparar e uma uniformização das estirpes usadas nestes estudos, de forma a vários trabalhos poderem ser comparados de forma objetiva e concreta.

De qualquer modo, o uso de pré e probióticos poderá ser uma possibilidade, administrando-se como suplementos alimentares durante a gestação e período de amamentação bem como o seu uso como complemento a regimes terapêuticos da depressão ligeira, da síndrome de autismo e TDAH, como exemplos.

Projeto 2: O Uso de Tecovirimat num Surto de Varíola dos Macacos

A varíola dos macacos no mundo

A 3 de maio durante o estágio em farmácia comunitária, surgiu o primeiro caso de varíola dos macacos em Portugal. Apesar de considerarmos uma doença nova que surgiu espontaneamente, a verdade é que esta patologia tem sido uma preocupação em países africanos, com surtos constantes há vários anos, até agora ignorada pela Europa.

Este surto teve muitas semelhanças à preocupação mundial sobre o ébola, que também continua a ser um grave problema de saúde pública em África, especialmente entre profissionais de saúde. Há várias semanas que Portugal é um dos países da Europa com o maior número de infetados com varíola dos macacos, tendo já sido o país europeu com mais infetados, como revela o mapa exposto na figura 12, e já ultrapassou os 500 infetados, reportado no mês de julho.

Qual será o motivo para tal? Porque é que a varíola dos macacos é uma preocupação em países africanos há vários anos mas o aumento de casos este ano é exponencialmente superior na Europa? Este foi o tema de desenvolvimento escolhido, de modo a aprofundar a etiologia da doença, os possíveis resultados de uma infeção, os sinais de alertas e as moléculas em estudo para o seu tratamento.

Por se tratar de um assunto recente, as grandes potências da investigação como a indústria norte-americana, estão ainda a trabalhar na descoberta de tratamentos eficazes, pelo que ainda não foram publicados artigos de carácter muito atual, tendo de me orientar por artigos desenvolvidos por investigadores que se dedicam a este tema há anos, maioritariamente em países africanos.

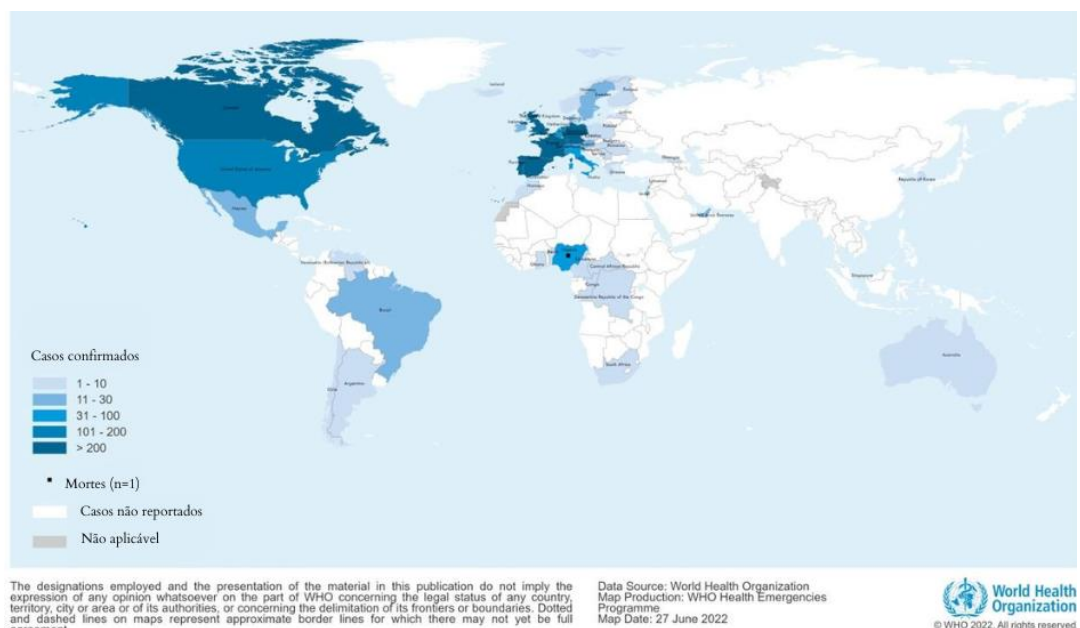


Figura 12 – Distribuição geográfica dos casos de varíola dos macacos correspondente ao surto de 2022. (adaptado de WHO, *multi-country monkeypox outbreak*, 2022)

Possíveis causas dos surtos de varíola dos macacos

Relativamente ao aumento de casos em África, foram considerados por Parker et al., 2007 e Vaughan et al., 2020, como potenciais motivos o aumento da interface entre animais infetados e humanos, havendo mais proximidade devido à desflorestação, industrialização e conflito armado e consequente destruição dos habitats das espécies reservatório, má nutrição da população ou coinfeção com outros vírus.

A varíola foi um sucesso de saúde pública visto que foi erradicada nos anos 80. Uma consequência direta dessa erradicação foi a maior suscetibilidade a doenças causadas por outros Orthopoxvírus, como a varíola dos macacos. Já que a vacinação contra a varíola foi cessada, as faixas etárias posteriores tornaram-se suscetíveis à varíola dos macacos, daí a sua maior prevalência na população mais jovem em África. Outro possível motivo poderá ser a adaptação e mutação vírica de modo a poder infetar um maior número de espécies animais e uma expansão do raio geográfico das espécies reservatório.

O vírus da varíola dos macacos

Os vírus da varíola e da varíola dos macacos têm um ancestral comum, um Orthopoxvírus, causador da varíola bovina. O vírus causador da varíola dos macacos (MPXV) corresponde a um *Orthopoxvirus*, da família *Poxviridae* e subfamília *Chordopoxvirinae*. É um vírus com envelope de ácido desoxirribonucleico (ADN) de dupla cadeia, capaz de se transmitir de animais para humanos e, mais atualmente, de humanos para outros humanos, após uma mutação genética, nomeadamente uma deleção de um gene ainda desconhecido, apesar de ser menos virulento que a varíola. Após a entrada na célula, replica-se no citoplasma das células do hospedeiro (Nakazawa et al., 2015).

Existem duas variantes genéticas, a variante africana central (ou do Congo) e a variante do oeste africano, possivelmente devido a alterações climáticas ou alterações do ecossistema de cada variante ao longo de milhares de anos (Yoshinori et al., 2015; Nakazawa et al., 2015). Estas variantes do MPXV, originárias de diferentes regiões geográficas, apresentam diferenças nos terminais do genoma, afetando a transmissibilidade entre humanos e a sua virulência, visto que influencia a expressão dos genes relacionados com as proteínas modificadoras da resposta do hospedeiro.

Os isolados de MPXV originários do oeste de África são menos virulentos e menos transmissíveis do que os da região do Congo. O gene mais provável de afetar a virulência corresponde ao ortólogo das enzimas inibidoras do complemento do vírus da varíola dos macacos (MOPICE). Este encontra-se na sequência dos isolados do Congo mas não nos isolados do Oeste de África. Deste modo, a ausência de MOPICE aumenta a capacidade das células infetadas do

hospedeiro procederem à lise a partir da via do complemento, o que diminui a virémia, tornando a doença menos severa e menos transmissível. (Yoshinori et al., 2015; Nakazawa et al., 2015)

A infecção por MPXV

Segundo Huhn et al., 2005, o curso da infecção corresponde a cerca de 10 a 14 dias de incubação, seguida de febre inespecífica durante 3 dias (em cerca de 85% dos infetados, tipicamente superior a 38°C, em casos severos), mal-estar generalizado, hepatomegalia e linfadenopatia (71%) na zona axilar, do pescoço e da virilha. Após o 15º dia surge a erupção cutânea por todo o corpo (em 97% dos pacientes), originando no tronco inicialmente e podendo disseminar para a face, membros e área genital, embora esta última seja menos comum, com a formação de máculas que progridem para pústulas e úlceras e até lesões necróticas (25%) de cerca de 1 centímetro de diâmetro, que podem durar 4 semanas. Por fim, estas lesões cutâneas cicatrizam e descamam, podendo originar cicatrizes permanentes. Muitos dos sintomas mais comuns são inespecíficos e são facilmente confundidos com sintomatologia gripal tais como arrepios (71%), sudorese, enxaquecas (65%), mialgia e artralgia (56%), inflamação da garganta, tosse, dispneia, irritação ocular ou conjuntivite, náuseas, vômitos e dor abdominal.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais, como seria de prever numa doença vírica, pode ocorrer linfocitose (45% dos infetados), trombocitopenia (35%), elevado teor de transaminases (aspartato ou alanina, 50%) e fosfatase alcalina assim como hipoalbuminémia (50%).

As sequelas que podem originar de uma infecção por MPXV são infecções secundárias oportunistas por bactérias, nomeadamente broncopneumonias, infecções cutâneas, gastroenterite, septicémia, encefalite (muito comum em casos severos infantis) ou infecção da córnea, levando a perda de visão.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a varíola dos macacos pode ser caracterizada por estádios de gravidade, através do número de lesões cutâneas. Entre 5 e 25, a doença é considerada benigna, de 26 a 100 é moderada, de 101 a 250 é grave e um número superior a 250 é severa.

A rota de infecção, segundo Adler et al, 2022, passa inicialmente pelo tecido epitélio respiratório através de aerossóis e origina a sintomatologia do trato respiratório, seguido de transporte através da linfa até aos restantes órgãos vitais. De seguida, através da corrente sanguínea, instala-se nas camadas do epitélio da pele que correspondem à camada córnea e mucosa, causando exantema e enantema, erupções cutâneas na zona da pele e das mucosas, respetivamente. De seguida, a libertação de secreções orofaríngeas resulta na infecção de outros indivíduos. A infecção pode ocorrer devido ao contacto com pele lesada, nomeadamente as máculas e úlceras causadas bem como qualquer fluído corporal do infetado, como suor, material pustulento, secreções respiratórias e das mucosas, aerossóis (ainda que com menos capacidade infecciosa) e

possivelmente sémen e secreções vaginais, estando a ser estudada a possibilidade de infeção através do contacto sexual.

A transmissão de animais para humanos resulta do contacto próximo entre os dois, através do contacto com lesões cutâneas ou das mucosas, sangue e outros fluidos corporais. A alimentação de carne ou produtos derivados de animais infetados também é um comportamento de risco, especialmente em comunidades desfavorecidas cuja preparação de alimentos é ainda rudimentar.

A transmissão entre humanos é possível a partir do contacto com fluídos corporais ou lesões, assim como fómites, objetos contaminados pelo infetado. O contacto com aerossóis respiratórios é menos comum e exige contacto prolongado, como em casos familiares ou em ambiente hospitalar, colocando profissionais de saúde em risco. A transmissão placenta-feto ou durante o parto são também possibilidades.

Acredita-se (Ogoina et al., 2020) que o tempo de incubação poderá ser influenciado pela forma de transmissão da varíola dos macacos. Uma lesão causada por um animal infetado, que agrida a pele do novo hospedeiro poderá levar a um tempo de incubação mais curto do que nos casos de contacto com aerossóis da via respiratória ou o toque através de pele são diretamente nas lesões do infetado. Neste caso, é também provável que o primeiro sintoma seja a erupção cutânea e não o estado febril, devido à localização do vírus no tempo de incubação, resultando em sintomatologia local e numa menor probabilidade de desenvolver sintomas sistémicos.

Processos inflamatórios envolvidos na infeção por MPXV

Johnston et al., 2015, conseguiu co-relacionar os estadios de severidade da infeção por MPVX e uma tempestade de citocinas. Foi usada a classificação de doença ligeira, moderada, severa e séria, sendo estas de gravidade crescente. O recetor de Il-2 (Il-2R, presente em linfócitos de modo a estimular a resposta das células T reguladoras) e Il-10 mantêm-se igualmente elevadas em doença ligeira, moderada e severa mas aumentam exponencialmente na doença séria, estando a Il-10 diretamente proporcional à gravidade do caso porque indica a presença de cascata de citocinas. A interleucina 10 diminui a atividade das células dendríticas, monócitos, neutrófilos, prejudica a produção de citocinas associadas às células T-helper 1 (Th1) e promove a diferenciação de células T reguladoras e células B.

MIP-1 Alfa e Beta, quimiocinas proinflamatórias produzidas por monócitos e macrófagos na resposta imune inata que promovem a migração de granulócitos, encontram-se elevadas em todos os graus de gravidade, estando especialmente aumentadas em casos ligeiros.

O recetor antagonista da Il-1 (Il-1-RA), Il-6 (responsável pela diferenciação das células B e causadora de febre) e Il-15 (promotora da produção das células *natural killer*) também sofreram um incremento em todos os tipos de infeção, sendo que casos moderados tiveram um aumento menor de Il-1-RA e Il-15 e os casos severos eram caracterizados por menores concentrações de Il-6 e Il-

15, comparativamente aos aumentos nos outros graus. Os casos severos de varíola dos macacos foram caracterizados pelo incremento de fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF).

Foi comprovado, pelo mesmo autor, que durante a infeção por MPXV existe uma exacerbação da ação das células Th2 e uma menor resposta por parte das Th1, caracterizada pelas Il- 2 (estimuladora da maturação das células B e T), Il-12 e INF-gama, o que leva a concluir um declínio da resposta imune contra o vírus. As interleucinas 4 (que promove a diferenciação e produção de Th2, função antiinflamatória), 5 (que estimula a destruição de células infetadas por vírus) e 6, intrinsecamente ligadas às Th2, encontravam-se aumentadas e Il-10 está especialmente aumentada em casos sérios, como anteriormente referido.

A co-infeção com outros vírus e até bactérias leva a uma insuficiente resposta por parte do sistema imunitário, o que pode traduzir-se em casos mais graves da infeção, já que permitem a evasão do MPXV.

A taxa de fatalidade (morte entre os doentes infetados) é de cerca de 6%, enquanto que a taxa de ataque secundário (o risco de transmissão de uma pessoa infetada para um indivíduo saudável) é de 9%. (WHO, *monkeypox*, 2022)

Esta taxa de fatalidade normalmente está relacionada com indivíduos imunossuprimidos tais como crianças, pacientes infetados com HIV-SIDA ou co-infetados com outros microorganismos.

As dificuldades em países em desenvolvimento na resolução de surtos de varíola dos macacos

Segundo Bunge et al., 2022, um estudo na República Democrática do Congo, em 1980, demonstrou que a via de transmissão se inverteu, possivelmente devido a uma mutação genética desconhecida, pelo MPVX. Neste estudo, 78% dos indivíduos positivos adquiriam a infeção pelo contacto próximo com outra pessoa infetada e apenas 22% esteve em contacto com um animal infetado, tendo sido essa a origem da infeção. Deste modo, conseguimos concluir que uma doença tipicamente zoonótica se tornou gradualmente numa patologia mais abrangente e mais transmissível, especialmente entre humanos.

Durante vários anos, com as dificuldades económicas ainda evidentes agora em África, não existiam métodos de diagnóstico de deteção de anticorpos que pudessem diferenciar a varíola, dita comum, da varíola dos macacos, visto que a sintomatologia é muito semelhante, embora que a varíola dos macacos seja menos severa. A possibilidade de co-infeção com ambos os vírus era também comum, o que aumenta a transmissibilidade entre humanos mas diminui a possibilidade de morte.

De modo a concluir um diagnóstico diferencial que exclui varicela, varíola, sarampo, sífilis ou escabiose, deve ser ponderada uma avaliação laboratorial, preferencialmente através de reação

de polimerase em cadeia (PCR). A recolha de material biológico das lesões pustulentas e cicatrizadas e/ou do trato respiratório superior deve ser efetuada, e, se possível, realizar biópsia do tecido. A técnica de PCR não deve ser efetuada com sangue visto que existe um curto intervalo de tempo para ocorrer virémia durante a fase sintomática da doença.

A presença de linfadenopatia pode ser indicativo de varíola dos macacos, ao contrário da varicela e varíola, onde não costuma ocorrer.

As dificuldades dos países em desenvolvimento passam também pela desinformação e falha na educação para a saúde entre a comunidade hospitalar, visto que um inquérito (Harapan et al., 2020) comprovou que apenas 20% dos médicos de hospitais na Indonésia foram informados acerca deste vírus, sendo que 74% destes obtiveram informação através de fontes *online* e 10% através de colegas. Apenas 9% dos inquiridos tinham um bom conhecimento sobre o MPXV, o seu modo de transmissão, as precauções a seguir e opções de tratamento. Parte deve-se ao facto de no momento do inquérito, não haver qualquer registo de casos de varíola dos macacos neste país. Em contraste, os mesmos profissionais de saúde apresentaram uma boa taxa de conhecimento relativamente a doenças endémicas na Indonésia, comprovando que a falta de contacto com casos afeta o conhecimento da comunidade ligada à saúde. Certamente, teríamos resultados semelhantes em Portugal se o mesmo inquérito fosse elaborado num momento prévio à entrada de casos no país.

A infeção por MPXV em países desenvolvidos

O MPXV trata-se de um vírus estável e de elevada diversidade em animais reservatório com capacidade de se modificar geneticamente de modo a adaptar-se a novas espécies, o que o torna propício a causar surtos noutros países. O primeiro caso europeu de varíola dos macacos ocorreu num surto em 2003. O mesmo decorreu nos Estados Unidos da América a partir da importação de roedores africanos infetados que entraram em contacto com cães da pradaria americanos usados como animais de estimação, nesse mesmo ano. Por se tratar de uma zoonose, o contacto com estes cães da pradaria resultou em pelo menos 6 humanos infetados.

Curiosamente, já se deteta uma diferença entre o surto de 2003 e o surto atual. Huhn et al., 2005 reportou que dos infetados, 53% eram do sexo masculino e 70% eram adultos a partir dos 18 anos, sendo que a população entre os 6 e os 31 anos não se encontrava vacinada contra a varíola, o que explica a maior prevalência na faixa etária 18-31 anos que se verificou. Neste surto, a nível mundial, em 2022, os infetados correspondem quase exclusivamente a homens, maioritariamente com idade superior aos 30 anos. Em Portugal, apenas 2 meses depois do primeiro infetado no país, foi reportado o primeiro caso numa mulher, revelando algum tipo de disparidade entre sexos e na probabilidade de infeção.

Em 2017, um grande surto ocorreu na Nigéria, que envolveu 500 casos suspeitos, dos quais 200 foram confirmados. A taxa de fatalidade foi calculada em 3%. Ainda hoje se detetam novos

casos decorridos deste surto, não tendo sido ainda travado. Surtos mais recentes (entre 2018 e 2022) decorreram de viagens internacionais de infetados, nomeadamente para o Reino Unido, Israel, Singapura e Estado Unidos da América. O surto atual na Europa, à data da elaboração deste trabalho ainda não foi investigada, de modo a saber a sua origem. (WHO, *monkeypox*, 2022)

Apesar do nome atribuído à patologia, as espécies reservatório vão além de espécies de primatas como chimpanzés e macacos. Também envolvem diversas espécies de esquilos, outros roedores, o porco doméstico, cães da pradaria e uma espécie de elefante, onde se encontraram anticorpos para este vírus, indicando infeções prévias e consequente imunidade nos animais.

Apesar de a vacinação contra a varíola ser o método atual de combate à varíola dos macacos, o cidofovir apresenta resultados positivos em infeções de maior gravidade. É uma molécula com função antivírica contra praticamente todos os vírus de ácido desoxirribonucleico.

Adler et al., 2022, registou o tratamento de 3 pacientes com varíola dos macacos, em 2018, no Reino Unido. O tratamento consistiu em brincidofovir numa dose de 200 mg por semana, durante 3 semanas, 7 dias após a erupção cutânea. Após a segunda dose, dois dos infetados demonstraram um declínio da carga viral presente no trato respiratório superior, ainda que não esteja comprovada a relação com o tratamento farmacológico. Os três pacientes revelaram a alanina transaminase elevada, o que levou à interrupção do tratamento.

Noutro paciente foi ponderado (Adler et al., 2022) o tratamento com tecovirimat, 600 mg duas vezes por dia durante 2 semanas de modo a ativar a imunidade humoral em resposta à infeção. Após o primeiro dia de tratamento não ocorreram novas lesões cutâneas e após uma semana o paciente obteve alta hospitalar e continuou o tratamento em ambulatório. Pelo facto de o tecovirimat não ter dose infantil aprovada, o único paciente menor de idade não obteve acesso a tratamento antivírico, tendo apenas suporte dos sintomas.

Tanto o tecovirimat como o brincidofovir, no momento da sua administração, não estavam aprovados para o tratamento da varíola dos macacos, tendo sido permitido excecionalmente como “*repurpose*” de medicamentos, com efeitos experimentais.

O uso de vacinas vivas como profilaxia e tratamento

Como profilaxia, entre o quarto e o 14º após exposição ao vírus, é possível administrar a vacina contra a varíola, a IMVANEX (que corresponde à vacina Ankara modificada), por conferir alguma proteção contra a varíola dos macacos. Também é possível administrar em momentos de pré-exposição nos casos de profissionais de saúde que podem entrar em contacto com pacientes infetados, durante surtos. É reconhecido que o aparecimento de uma pústula típica de varíola no local da injeção é indicativo de aquisição de imunidade contra o vírus da varíola, aparecendo geralmente 7 dias após a administração da vacina (Simpson et al., 2020).

A quarentena de pessoas que estiveram em contacto com infetados é também uma medida inespecífica comum e pode durar 1 mês.

De momento, está a decorrer em estudo coorte (Petersen et al., 2019) de modo a testar a eficácia de duas doses de IMVAMUNE (comercialmente conhecida como IMVANEX), administradas com 28 dias de diferença, na prevenção de varíola dos macacos em profissionais de saúde no período de 2 anos, e a duração da mesma, pretendendo-se averiguar o número de casos suspeitos e confirmados nestes profissionais de saúde, em contacto com infetados. São efetuados testes serológicos a cada 6 meses ou mais recentemente no caso de uma exposição confirmada. Todas as exposições ao vírus da varíola dos macacos são registadas, de modo a detetar variações na concentração de anticorpos contra o orthopoxvírus.

A primeira e segunda geração de vacina da varíola são classes de injeções de viriões de diferentes estirpes capazes de se replicar, sendo a primeira de origem animal e a segunda extraída do vírus replicado em cultura celular, e, portanto, mais segura no que toca a contaminações. Isto acarreta graves consequências pois o vírus poderia propagar-se por todo o corpo e provocar a infeção como se tratasse de uma exposição natural, transmitindo-se para outros indivíduos suscetíveis. As primeira e segunda gerações poderiam provocar encefalite em crianças com idade inferior a 2 anos após serem vacinadas ou miocardites, na população geral. A terceira geração de vacinas engloba o vírus atenuado, de modo a ser incapaz de se reproduzir, provocando ulceração apenas no local de injeção. (Petersen et al., 2019)

Segundo o Centro de Controlo e prevenção de Doenças (CDC) e Simpson et al., 2020, por protocolo norte-americano, profissionais de saúde, particularmente os responsáveis pelo diagnóstico laboratorial da varíola dos macacos, e militares devem ter direito ao acesso às vacinas ACAM2000 ou JYNNEOS (caso o uso da ACAM2000 confira perigo a doentes imunocomprometidos) em casos de profilaxia pré-exposição.

A vacinação posterior à exposição ao MPVX é capaz de prevenir a infeção (até 4 dias após exposição) ou atenuar a sintomatologia (entre 4 e 14 dias após exposição) consoante o período destinado à sua administração.

A vacina ACAM2000 corresponde a uma vacina viva do vírus *Vaccinia* (fazendo ele parte, também, dos *Orthopoxvirus*) na pele, de segunda geração, pelo que se deve tomar precauções, havendo possibilidade de transmissão do vírus a indivíduos suscetíveis. Em 28 dias, a pessoa pode-se considerar vacinada e protegida. Foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) de modo a controlar emergências relacionadas com varíola nos Estados Unidos da América.

As vacinas JYNNEOS e IMVAMUNE correspondem a vacinas vivas atenuadas e, portanto, de terceira geração, sem capacidade de se replicar. Trata-se de duas doses subcutâneas com 4 semanas de intervalo. A sua proteção é conferida 2 semanas após a segunda dose. A vacina IMVANEX também pertence ao grupo de vacinas de terceira geração contra a varíola, sendo caracterizada pela sua segurança em indivíduos com dermatite atópica e infetados com o vírus da

imunodeficiência humana (HIV/SIDA), segundo Petersen et al., 2019. Demonstrou eficácia na proteção contra a varíola dos macacos em modelos animais. Não se encontra ainda aprovada nos Estados Unidos, tendo apenas estudos pré-clínicos e clínicos completos. No entanto, já é permitido o seu uso na União Europeia em casos excepcionais de infecção pelo vírus da varíola. (Petersen et al., 2007)

A grande desvantagem do uso das vacinas vivas torna-se um risco grave em zonas que a infecção por HIV tem elevada prevalência. Num indivíduo imunocomprometido, como infetado com HIV/SIDA, ou um doente oncológico, ou com patologias dermatológicas como a dermatite atópica, a vacina viva contra a varíola pode replicar-se no organismo e causar doença, tendo elevada probabilidade de ser mais severa pelo sistema imune depletado do indivíduo. Deste modo, em casos de imunocomprometimento e exposição ao MPXV, as vantagens e desvantagens da imunização por vacina têm de ser devidamente ponderadas, de modo a que o paciente corra o mínimo risco de vida possível.

O papel do tecovirimat no tratamento da varíola e da varíola dos macacos

Outro teste realizado (Chinsangaram et al., 2012) em animais envolvendo a molécula ST-246 (que passaria a ser tecovirimat, cuja estrutura química de encontra na figura 13), em doses de 100mg/kg de peso corporal diárias, comprovou que todos os animais tratados no dia 0, 1, 2 e 3 após a exposição a doses letais de partículas virais de MPXV sobreviveram. Esta estatística decresceu para 67% quando os animais iniciaram o tratamento no quarto dia. Deste modo, este composto diminuiu a carga viral, o número de lesões cutâneas e aumentou a sobrevivência dos animais testados, imunocompetentes ou imunocomprometidos. Com o estudo realizado com primatas não humanos, foi permitido estabelecer uma relação de eficácia e segurança para os humanos de 400 mg diários de modo a diminuir a carga viral, pós-infecção.

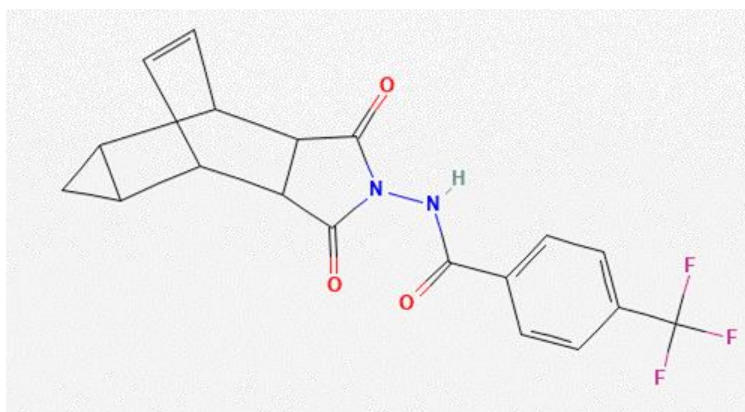


Figura 13 – Estrutura química de tecovirimat (retirado de PubChem)

Tecovirimat, com o nome IUPAC, conferido pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), de 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[*f*]isoindol-2(1H)-il)-benzamida, é um agente antivírico oral destinado ao tratamento da varíola, apesar de ser eficaz numa amplitude de espécies de orthopoxvírus, o que o caracteriza como um antivírico de largo espectro. É um composto originado inteiramente por síntese (Russo et al., 2021), através de testes em culturas celulares em 2005. Posteriormente, sofreu alterações em grupos funcionais de modo a conferir maior estabilidade e potência.

É uma base fraca, com pK_a igual a 9,0 e é lipofílica com um coeficiente óleo-água (cLogP) de 2,94. Deste modo, a sua administração com alimentos aumenta a sua absorção e consequente biodisponibilidade. É o primeiro da sua classe e não apresenta qualquer semelhança química a outros compostos de uso humano e veterinário. (Pubchem, *Tecovirimat*)

Tecovirimat liga-se a cerca de 80 % das proteínas plasmáticas em humanos. Comprovou-se (Hoy, 2018) que a administração deste fármaco com alimentos afeta também a sua eliminação, bem como a sua absorção, já que a taxa de *clearance* se encontrou mais baixa nos humanos que administraram a cápsula com uma refeição prévia.

Este composto é facilmente eliminado nas fezes sob a forma inalterada e parcialmente pela urina sob a forma de metabolitos, sendo excretado cerca de 77% nas primeiras 24 horas e 95% após 72 horas.

Apesar de influenciar algumas enzimas do citocromo P450, nomeadamente ser um indutor fraco da CYP3A4 e um inibidor fraco da CYP2C8 e CYP2C19, não revelou interações medicamentosas relevantes.

A janela terapêutica ideal para implementar o tecovirimat é até 4 dias após exposição. No entanto, este fármaco está apenas indicado para casos diagnosticados de varíola (que podemos extrapolar para a infeção da varíola dos macacos caso a sua indicação terapêutica seja expandida no futuro), o que se traduz realisticamente em cerca de 12 a 17 dias pós-exposição. Desta forma, o uso concomitante da vacina nos primeiros dias após o contacto e o uso terapêutico de tecovirimat nos dias posteriores pode ser benéfico de modo a evitar a instalação da infeção ou de modo a diminuir a gravidade dos sintomas e a taxa de fatalidade.

Interações entre o tecovirimat e vacinas anti-varíola estão ainda por apurar em humanos, apesar de Hoy, 2018 e Russo et al., 2020 revelarem uma diminuição na resposta imunitária à vacina viva em animais quando ocorre administração concomitante, apresentando menor concentração de anticorpos, o que se traduz no facto de o uso de tecovirimat com a vacina viva em casos de risco de exposição nulo não ser recomendado como profilaxia. A administração de tecovirimat permitiu a formação de uma pústula de menor tamanho e que cicatriza mais rapidamente após a administração da vacina viva ACAM2000 em 50% dos animais testados.

Jabeen et al., 2017, reportou a comparação do uso da vacina ACAM2000 isoladamente, tecovirimat isoladamente e a combinação de ambos em modelos animais. Tecovirimat, tanto

isoladamente como combinado com a vacina conferiu total proteção contra a infecção por varíola dos macacos. Particularmente, observou-se uma eficácia de 83% caso a administração ocorresse no quarto e quinto dia após a infecção e de 50% no sexto dia.

Em Russo et al, 2020, reportou-se que ao expor os animais testados ao vírus da varíola, todos os animais não vacinados morreram após 12 dias, todos os indivíduos vacinados com ACAM2000 sobreviveram e no grupo de administração concomitante de ACAM 2000 e tecovirimat apenas 1 teve de ser abatido aos 12 dias devido a complicações provocadas pela infecção.

Neste estudo, o grupo controlo apresentou virémia após a exposição e um elevado número de anticorpos contra o vírus causador da varíola ainda que insuficiente para a resolução da doença. O grupo a quem foi administrada a vacina não apresentou virémia em qualquer momento do estudo mas, em contraste, o grupo a quem foram administrados tecovirimat e a vacina viva apresentou algumas cópias virais no sangue, havendo depois um decréscimo constante até à eliminação total.

Desta forma, conclui-se que o uso de vacinas vivas e tecovirimat não prejudicam a aquisição de imunidade contra o vírus da varíola, e possivelmente contra MPXV.

Mecanismo de ação do tecovirimat

A molécula tecovirimat, reportado por Russo et al., 2021, atua como inibidor da interação entre a Rab9 guanosina trifosfatase (Rab9 GTPase) e a TIP47 (uma proteína efetora), o que resulta na proteína VP37, resultante de uma região genética conservada a todos os orthopoxvírus, o gene F13L. Esta proteína é essencial para revestir as partículas maduras intracelulares do vírus com a membrana originada pelo complexo de Golgi, de forma a produzir viriões com envelope capazes de se disseminar, processo este que está representado no esquema ilustrativo da figura 14. Deste modo, o tecovirimat interfere nas etapas finais da maturação do vírus, impedindo a sua disseminação de uma célula infetada para outras células do hospedeiro.

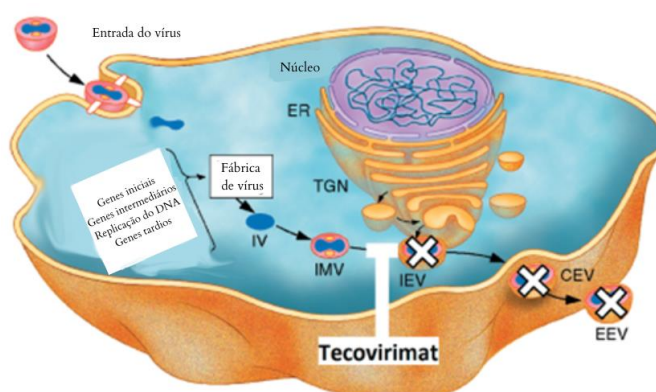


Figura 14 – Esquema ilustrativo do processo de maturação vírica e intervenção do tecovirimat (adaptado de Russo et al., 2021). A replicação do vírus após a entrada na célula é no citoplasma, “fábrica de vírus” corresponde às regiões de formação das partículas víricas, originando os vírus imaturos (IV). Estes IV sofrem um processo de revestimento por membrana de modo a originar vírus intracelulares maduros (IMV). Posteriormente, um segundo revestimento por dupla membrana, desta vez originada pelo complexo de Golgi, onde a proteína VP37 tem particular influência, origina vírus intracelulares com envelope (IEV). De seguida os IEV dirigem-se para a membrana celular, onde se fundem e incorporam-se, sendo os designados vírus de envelope associados à membrana (CEV). Por fim libertam-se da membrana para o exterior, passando a vírus de envelope extracelulares, tendo estes a capacidade de se disseminar e infetar outras células.

Doses e aprovação de tecovirimat

Em 2018, como revela Hoy, 2018, a molécula em estudo foi aprovada nos Estados Unidos da América para a intervenção terapêutica na varíola em humanos com peso superior a 13 quilos, em casos de diagnóstico confirmado, a partir da regra da eficácia animal da FDA que determina a possibilidade da aprovação de um medicamento a partir de estudos rigorosos em animais por questões éticas que impossibilitam testes em humanos (por se tratar de uma doença erradicada, os testes em humanos doentes exigiria infetar propositadamente seres humanos). Para que tal aconteça, diversos parâmetros têm de ser cumpridos tais como a descrição detalhada do mecanismo fisiopatológico da toxicidade do fármaco, efeito comprovado em mais do que uma espécie animal, o objetivo do estudo tem de ser relacionado com o resultado benéfico desejado em humanos e a presença de informação concreta e detalhada acerca da farmacocinética e dinâmica do medicamento em causa de modo a prever e calcular a dose eficaz em humanos.

Isto confere uma dificuldade visto que estudos realizados em animais para uma doença exclusivamente humana origina um modelo pouco comparável à instalação de doença num humano. Em primatas não humanos, a infeção pela varíola resulta na administração intravenosa de vírus, o que avança o período de incubação assintomático e o período prodrómico e representa apenas a infeção equivalente nos humanos após a virémia. Os estudos em coelhos são realizados a partir da injeção subcutânea de partículas víricas e, portanto, assemelham-se mais ao percurso infeccioso em seres humanos. (Hoy, 2018)

De modo a satisfazer as necessidades da população pediátrica abaixo dos 13 quilos, está a ser estudada e desenvolvida uma formulação líquida de suspensão, de modo a tornar acessível o tratamento de todos os indivíduos no caso de um surto causado por varíola, ou outros orthopoxvírus, caso as indicações terapêuticas expandam.

A necessidade de desenvolver um medicamento destinado ao tratamento de uma doença erradicada deriva do medo de um ataque bioterrorista ou da libertação do vírus de modo accidental

numa população novamente desprotegida devido à descontinuação da vacinação contra a varíola. Para casos de elevada gravidade onde a deglutição não seja possível, também se encontra em desenvolvimento uma formulação destinada à via intravenosa.

Vários estudos em primatas não humanos e coelhos demonstraram que a eficácia do tecovirimat se mostrou reduzida em animais imunocomprometidos, o que se pode traduzir para humanos. Desta forma, é recomendável alargar o período de tratamento com tecovirimat em indivíduos imunossuprimidos devido a doenças oncológicas, a infeção por HIV/SIDA, a transplantes de órgãos ou a terapia imunossupressora em doenças autoimunes. Um caso curioso foi reportado (Russo et al., 2021) de um militar prestes a deslocar-se para zonas de risco de varíola e foi-lhe administrada a vacina ACAM2000 como profilaxia. Posteriormente foi diagnosticado com leucemia e o tratamento com tecovirimat teve de se prolongar por 62 dias até o seu sistema imune poder responder à infeção causada pela vacina viva. Outro caso semelhante prolongou-se até 73 dias de tratamento.

Foi realizado um estudo clínico de fase I, ou seja, em humanos saudáveis, (Jordan et al., 2008) de modo a detetar a sua tolerância e segurança quando administrado diariamente. Apesar de existirem alterações pouco significativas em parâmetros bioquímicos e alguns sintomas ligeiros não dependentes da dose (mialgia, enxaquecas e obstipação), nenhum indivíduo necessitou de interromper o tratamento e tecovirimat foi classificado como seguro. A sua excreção também demonstrou não ser dose-dependente. Foi estabelecido o possível intervalo de doses seguras e eficazes em humanos (400-800 mg diários) através dos estudos de eficácia usando primatas não humanos.

De seguida, Jordan et al., 2010, completou a investigação com um novo estudo clínico de fase I, administrando 250, 400 ou 800 mg diários durante 21 dias em indivíduos saudáveis. Neste, um paciente reportou enxaquecas (12% de prevalência entre pacientes, entre vários estudos) de elevada intensidade, o que motivou a sua interrupção do tratamento, tendo sido o único. Também foram notificados problemas intestinais como xerostomia, flatulência, náuseas (5%) e vômitos (2%), não tendo sido de gravidade de modo a justificar o abandono do estudo. O tempo de semivida nos 3 grupos foi de aproximadamente 20 horas, não sendo dependente da dose. O mesmo ocorre com o tempo correspondente à concentração máxima de tecovirimat no sangue. Não se observou acumulação de substância ativa no organismo no último dia de tratamento, tendo a excreção se mantido constante. Ao avaliar a área sob a curva da substância observou-se uma saturação na absorção relativamente à dose de 800 mg, tendo esta medida deixado de incrementar proporcionalmente ao aumento da dose.

A sua dose ideal foi descrita dependente do peso do indivíduo, tendo ficado estabelecida na América (Russo et al., 2021) como 600 mg duas vezes ao dia para indivíduos de mais de 40 quilos, 400 mg duas vezes ao dia para doentes entre os 25 e 40 quilos e 200 mg duas vezes ao dia em crianças entre 13 e 25 quilos. Esta posologia é considerada por diversos estudos excessiva, visto

que ultrapassa a dose mínima eficaz mas mantém-se abaixo da dose máxima não indutora de efeitos secundários em animais, pelo que é segura. O tratamento tem uma duração de 14 dias e encontra-se na forma farmacêutica de cápsulas, podendo ser abertas e misturar o seu conteúdo em líquidos ou alimentos. A administração recomendada é a toma por via oral até 30 minutos após a ingestão de uma refeição com teor lipídico, de modo a facilitar a sua absorção.

Estudos em animais (Hoy, 2018) provaram que as dose mínimas eficazes em macacos e coelhos são 3-10 mg/kg de peso corporal e 20-40 mg/ kg durante 14 dias e administradas nos primeiros 4 dias da infeção (quando ainda não se verificam sintomas nem virémia) de modo a conferir 90% ou mais de taxa de sobrevivência.

Existem diferentes formas polimórficas de se apresentar a molécula, consoante a sua hidratação, que neste caso são as formas I (ou monohidratada, figura 15) e forma V (hemihidratada). Um estudo clínico de fase I (Chinsangaram et al., 2012) comprovou que a forma V é mais facilmente absorvida pela via oral do que a forma I, numa dose diária de 400 mg. As concentrações plasmáticas entre as duas formas foram muito semelhantes, tendo sido consideradas bioequivalentes nesse aspeto. Não se reportaram efeitos adversos graves durante todo o estudo, sendo que todos os parâmetros bioquímicos dos indivíduos se mantiveram constantes. Segundo o FDA, o tecovirimat foi considerado um fármaco de classe II no sistema de classificação de biofármacos, o que corresponde a uma molécula de baixa solubilidade mas elevada permeabilidade, por ser lipofílica. Deste modo, a sua solubilidade afeta a sua absorção por via oral. A bioequivalência total entre as 2 formas não foi comprovada apesar das concentrações plasmáticas, tempos de semivida e de eliminação serem semelhantes entre si. Deste modo, por a forma I ser segura e mais estável que a V, garantindo uma dose terapêutica adequada, é a possibilidade a considerar para o tratamento da varíola dos macacos.

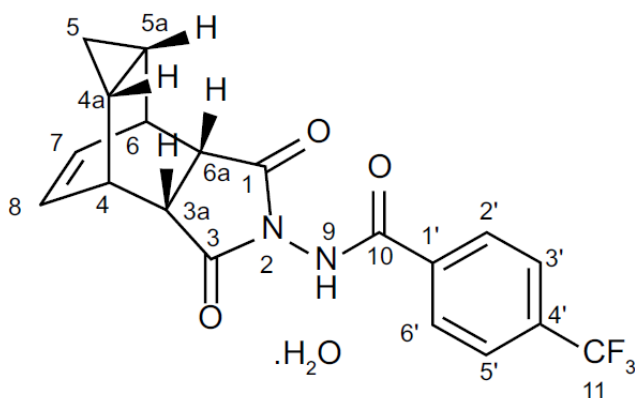


Figura 15 – Estrutura química de tecovirimat monohidratado (retirado de Hoy, 2018).

Os mesmos autores (Chinsangaram et al., 2012) publicaram alguns meses depois os resultados de um estudo clínico que avalia a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do

tecovirimat monohidratado em doses de 400 ou 600 mg diários durante 14 dias. Embora os autores tenham classificado o estudo como de fase II, foi observado que a população estudada correspondia a adultos saudáveis e não expostos ao vírus MPXV, pelo que considere o estudo clínico de fase I. Foram reportadas enxaquecas e náuseas, sendo a sua prevalência proporcional ao aumento da dose. O tempo de concentração máxima foi registrado a 4h em ambas as doses, no início e no fim do tratamento.

O tratamento na duração de 14 dias foi estimado a partir de testes em animais de modo a suprimir a replicação vírica até à estimulação da resposta humoral e a consequente eliminação do vírus pelo sistema imunitário, sendo aproximadamente 10 dias pós-infecção em macacos e 14 em humanos.

Podemos concluir, por fim, que o uso de tecovirimat em seres humanos é seguro e eficaz contra a varíola. Pode ser usado de modo profilático, visto que previne a instalação da doença nos primeiros 4 dias pós-exposição e pode ser usado de modo terapêutico entre o quarto e décimo quarto dia após exposição, diminuindo a severidade e fatalidade da doença já que afeta a sua disseminação, o que se traduz num menor número de lesões cutâneas e uma menor incidência de sintomas sistêmicos. Também podemos assumir que é eficaz contra a varíola dos macacos, visto que o seu mecanismo de ação é comum em grande parte de orthopoxvírus, incluindo MPXV, sendo necessário mais ensaios clínicos que comprovem a sua aprovação pelas autoridades reguladoras.

Conclusão

Concluindo, assim, o estágio curricular, ficou mais sedimentado do que nunca que o nosso papel como formadores de saúde na população é fundamental e não pode ser substituído.

Estes 6 meses solidificaram o conhecimento que adquiri em 5 anos e colocou-os em prática, provando que contactamos com utentes e não com patologias isoladas. São seres humanos com ambições e vidas para além das suas doenças e necessidades, sendo o nosso apoio essencial de modo a associar a empatia, a humildade e a preocupação pelos outros à nossa capacidade de ajudar e sobretudo ouvir e consolar.

Percebi o rigor científico que a profissão exige de modo a poder fazer um atendimento apropriado e responder às necessidades da comunidade, garantindo que um farmacêutico tem a obrigação de se atualizar e continuar a aprender, muito depois de concluir os seus estudos.

Foi um período de aprendizagem e crescimento profissional e pessoal que provou o verdadeiro significado de se ser um profissional de saúde e de se comprometer com a área da saúde e apoio ao utente.

Bibliografia

1. Adler H., Gould S., Hine P., Snel L.B., Wong W., Houlihan C.F., Osborne J.C., Rampling T., Beadsworth M.B.J., Duncan C.J.A., Dunning J., Fletcher T.E., Hunter E.R., Jacobs M., Khoo S.H., Newsholme W., Porter D., Porter R.J., Ratcliffe L., Schmid M.L., Semple M.G., Tunbridge A.J., Wingfield T., Price N.M. (2022). Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *The Lancet Infectious Diseases*. doi: 10.1101/2021.12.21.21268202
2. Alvares M.A., Serra M.J.R., Delgado I., Carvalho J.C., Sotinel T.C.C., Ali Y.A., Oliveira M.R.M., Rullo V.E.V. (2021). Use of probiotics in pediatric patients with autism spectrum disorder: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 67, (10), 1503-1507. doi: 10.1590/1806-9282
3. Asha M.Z., Khalil S.F.H. (2020). Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20, (1), 13-24. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003
4. Barbosa R.S.D., Vieira-Coelho M.A. (2019) Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutrition Reviews*, 78, (6), 437-450. doi: 10.1093/nutrit/nuz080
5. Bonnechère B., Amin N., van Duijn C. (2022). The Role of Gut Microbiota in Neuropsychiatric Diseases – Creation of An Atlas-Based on Quantified Evidence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, (2022), 831666. doi: 10.3389/fcimb.2022.831666
6. Bunge E.M., Hoet B., Chen L., Lienert F., Weidenthaler H., Baer L.R., Steffen R. (2022). The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16, (2), e001014. doi: 10.1371/journal.pntd.0010141
7. Cassina M., De Santis M., Cesari E., van Eijkeren M., Berkovitch M., Eleftheriou G., Raffagnato F., Di Gianantonio E., Clementi M. (2010). First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology*, 30, (2010), 401-404. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.04.010
8. Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Monkeypox and smallpox vaccine guidance*. Consultado a 22 de junho, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>
9. Chahwan B., Kwan S., Isik A., van Hemert S., Burke C., Roberts L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 15, (253), 317-326. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.097

10. Chinsangaram J., Honeychurch K.M., Tyavanagimatt S.R., Bolken T.C., Jordan R., Jones K.F., Marbury T., Lichtenstein I., Pickens M., Corrado M., Landis P., Clarke J.M., Frimm A.M., Hruby D.E. (2012). Pharmacokinetic Comparison of a Single Oral Dose of Polymorph Form I versus Form V Capsules of the Antiorthopoxvirus Compound ST-246 in Human Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, (7), 3582-3586. doi: 10.1128/AAC.06090-11
11. Chinsangaram J., Honeychurch K.M., Tyavanagimatt S.R., Leeds J.M., Bolken T.C., Jones K.F., Jordan R., Marbury T., Ruckle J., Mee-Lee D., Ross E., Lichtenstein I., Pickens M., Corrado M., Clarke J.M., Frimm A.M., Hruby D.E. (2012). Safety and Pharmacokinetics of the Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246 following a Single Daily Oral Dose for 14 Days in Human Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56, (9), 4900-4905. doi: 10.1128/AAC.00904-12
12. Dale H.F., Rasmussen S.H., Asiller O.O., Lied G.A. (2019). Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*, 11, (9), 2048. doi: 10.3390/nu11092048
13. De La Maza L.M., Pezzlo M.T., Bittencourt C.E., Peterson E.M. (2020). *Color Atlas of Medical Bacteriology*. (3^a ed). Washington: American Society for Microbiology e John Wiley & Sons
14. Folheto informativo de Alprazolam Mylan 0,25, 0,5 e 1 mg, comprimidos
15. Folheto informativo de Atorvastatina Bluepharma 10, 20, 40, 80 mg, comprimidos revestidos por película
16. Folheto informativo de Axura 10 mg, comprimidos revestidos por película
17. Folheto informativo de Clopidogrel Generis Phar 75 mg, comprimidos revestidos por película
18. Folheto informativo de Coversyl 10 mg, comprimidos revestidos por película
19. Folheto informativo de Eutirox 88 microgramas, comprimidos
20. Folheto informativo de Pantoprazol 20 mg, comprimidos gastrorresistentes
21. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley E.M.M., Moayyedi P. (2018). Systematic Review with Meta-analysis: Efficacy of Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and Antibiotics in Irritable Bowel Syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 48, (10), 1044-1060. doi: 10.1111/apt.15001
22. Harapan H., Setiawan A.M., Yufika A., Anwar S., Wahyuni S., Asrizal F.W., Sufri M.R., Putra R.P., Wijayanti N.P., Salwiyadi D., Maulana R., Khusna A., Nusrina I., Shidiq M., Fitriani D., Muharrir M., Husna C.A., Yusri F., Maulana R., Andalas M., Wagner A.L., Mudatsir M. (2020). Knowledge of human monkeypox viral infection among general practitioners: a cross-sectional study in Indonesia. *Pathogens and Global Health*, 16, (12), 3074-3080. doi: 10.1080/20477724.2020.1743037

23. Hoy S.M. (2018). Tecovirimat: First Global Approval. *Drugs*, 78, (2018), 1377-1382. doi: 10.1007/s40265-018-0967-6
24. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., Graham M.B., Sejvar J., Likos A., Damon I.K., Reynolds M.G., Kuehnert M.J. (2005). Clinical Characteristics of Human Monkeypox and Risk Factors for Severe Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 41, (12), 1742-1751. doi: 10.1086/498115
25. Iglesias-Vázquez L., Riba G.V.G., Arijá V., Canals J. (2020). Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12, (2020), 792. doi: 10.3390/nu12030792
26. Jabeen C., Umbreen G. (2017). Monkeypox Transmission, Need and Treatment of Humans with an Antiviral Drug. *International Journal of Social Sciences and Management*, 4, (2), 77-79. doi: 10.3126/ijssm.v4i2.16684
27. Johnston S.C., Johnson J.C., Stonier S.W., Lin K.L., Kisalu N.K., Hensley L.E., Rimoin A.W. (2014). Cytokine modulation correlates with severity of monkeypox disease in humans. *Journal of Clinical Virology*, 63, (2015), 42-45. doi: 10.1016/j.jcv.2014.12.001
28. Jordan R., Chinsangaram J., Bolken T.C., Tyavanagimatt S.R., Tien D., Jones K.F., Frimm A., Corrado M.L., Pickens M., Landis P., Clarke J., Marbury T.C., Hruby D.E. (2010). Safety and Pharmacokinetics of the Antiorthopoxvirus Compound ST-246 following Repeat Oral Dosing in Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54, (6), 2560-2566. doi: 10.1128/AAC.01689-09
29. Jordan R., Tien D., Bolken T.C., Jones K.F., Tyavanagimatt S.R., Strasser J., Frimm A., Corrado M.L., Strome P.G., Hruby D.E. (2008). Single-Dose Safety and Pharmacokinetics of ST-246, a Novel Orthopoxvirus Egress Inhibitor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52, (5), 1721-1727. doi: 10.1128/AAC.01303-07
30. Ligezka A.N., Sonmez A.I., Corral-Frias M.P., Golebiowski R., Lynch B., Croarkin P.E., Romanowicz M. (2021). A systematic review of microbiome changes and impact of probiotic supplementation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 108, (2021), 110187. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110187
31. Limketkai B.N., Akobeng A.K., Gordon M., Adepoju A.A. (2020). Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, (7), CD006634. doi: 10.1002/14651858.CD006634.pub3
32. Liu R.T., Walsh R.F.L., Sheehan A.E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 102, (2019), 13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023

33. Martínez-González A. E., Andreo-Martínez P. (2020). Prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation in autism: A systematic review. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 13, (3), 150-164. doi: 10.1016/j.rpsmen.2020.09.001
34. Nakazawa Y., Mauldin M.R., Emerson G.L., Reynolds M.G., Lash R.R., Gao J., Zhao H., Li Y., Muyembe J.J., Kingebeni P.M., Wemakoy O., Malekani J., Karem K.L., Damon I.K., Carroll D.S. (2015). A Phylogeographic Investigation of African Monkeypox. *Viruses*, 7, (2015), 2168-2184. doi: 10.3390/v7042168
35. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 2118*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2118>
36. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 4054*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4054>
37. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 5819*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5819>
38. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 60606*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60606>
39. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 60823*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60823>
40. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 107807*. Consultado a 11 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/107807>
41. National Center for Biotechnology Information (2022). *Biblioteca de Compostos de PubChem, composto 25101755*. Consultado a 23 de junho, 2022. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25101755>
42. Ogoina D., Iroezindu M., James H.I., Oladokun R., Yinka-Ogunleye A., Wakama P., Otiike-odibi B., Usman L.M., Obazee E., Aruna O., Ihekweazu C. (2020). Clinical course and outcome of human monkeypox in Nigeria. *Diseases Society of America*, 71, (8), 210-214. doi: 10.1093/cid/ciaa143
43. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S., Thomas M.R., Akobeng A.K. (2019). Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, (3), CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2
44. Ordem dos Farmacêuticos (2015). *Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF2015)*. Lisboa: Conselho Nacional da Qualidade.

45. Ordem dos Farmacêuticos (3ª Edição) (2009). *Boas Práticas de Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF2009)*. Lisboa: Conselho Nacional da Qualidade.
46. Organização Mundial de Saúde. (2022). *Monkeypox*. Consultado a 23 de maio, 2022. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
47. Organização Mundial de Saúde. (2022). *Multi-country monkeypox outbreak: situation update*. Consultado a 3 de julho, 2022. Disponível em <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396>
48. Parker S., Nuara A., Buller R.M.L., Schultz D.A. (2007). Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. *Future Microbiology*, 2, (1), 17-34. doi: 10.2217/17460913.2.1.17
49. Petersen B.W., Kabamba J., McCollum A.M., Lushima R.S., Wemakoy E.O., Tamfum J.J.M., Nguete B., Hughes C.M., Monroe B.P., Reynolds M.G. (2019). Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Research*, 162, (2019), 171-177. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.11.004
50. Resumo das Características do Medicamento de Elás® 350 mg/g creme
51. Resumo das Características do Medicamento de Momendol® 100 mg/g (10%) gel
52. Resumo das Características do Medicamento de Nimed® 30 mg/g gel
53. Resumo das Características do Medicamento de Pilucat® 5 mg
54. Resumo das Características do Medicamento de REUMON® Creme 100 mg/g creme
55. Resumo das Características do Medicamento de Voltaren® Emulgel 10 mg/g gel
56. Russo A.T., Berhanu A., Bigger C.B., Prigge J., Silvera P.M., Grosenbach D.W., Hruby D. (2020). Co-administration of Tecovirimat and ACAM2000™ in Non-human Primates: Effect of Tecovirimat Treatment on ACAM2000 Immunogenicity and Efficacy Versus Lethal Monkeypox Virus Challenge. *Vaccine*, 38, (3), 644-654. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.049
57. Russo A.T., Grosenbach D.W., Chinsangaram J., Honeychurch K.M., Long P.G., Lovejoy C., Maiti B., Meara I., Hruby D.E. (2021). An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded antiorthopoxvirus applications. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19, (3), 331-344. doi: 10.1080/14787210.2020.1819791
58. Sanctuary M.R., Kain J.N., Chen S.Y., Kalanetra K., Lemay D.G., Rose D.R., Yang H.T., Tancredi D.J., German J.B., Slupsky C.M., Ashwood P., Mills D.A., Smilowitz J.T., Angkustsiri K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *Plos One*, 14, (1), e0210064. doi: 10.1371/journal.pone.0210064
59. Siafis S., Çıray O., Wu H., Schneider-Thoma J., Bighelli I., Krause M., Rodolico A., Ceraso A., Deste G., Huhn M., Fraguas D., Caceres A.S.J., Mavridis D., Charman T., Murphy D.G., Parellada M., Arango C., Leucht S. (2022). Pharmacological and

- dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Autism*, 13, (1), 10. doi: 10.1186/s13229-022-00488-4
60. Simpson K., Heymann D., Brown C.S., Edmunds W.J., Elsgaard J., Fine P., Hochrein H., Hoff N.A., Green A., Ihekweazu C., Jones T.C., Lule S., MacLennan J., McCollum A., Mühlemann B., Nightingale E., Ogoina D., Ogunleye A., Petersen B., Powell J., Quantick O., Rimoin A.W., Ulaeto D., Wapling A. (2020). Human monkeypox – After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine*, 38, (33), 5077-5081. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.062
 61. Vaughan A., Aarons E., Astbury J., Brooks T., Chand M., Flegg P., Hardman A., Harper N., Jarvis R., Mawdsley S., McGivern M., Morgan D., Morris G., Nixon G., O'Connor C., Palmer R., Phin N., Price D.A., Russell K., Said B., Schmid M.L., Vivancos R., Walsh A., Welfare W., Wilburn J., Dunning J. (2020). Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. *Emerging Infectious Diseases*, 26, (4), 782-785. doi: 10.3201/eid2604.191164
 62. Wang Y., Li N., Yang J.J., Zhao D.M., Chen B., Zhang G.Q., Chen S., Cao R.F., Yu H., Zhao C.Y., Zhao L., Ge Y.S., Liu Y., Zhang L.H., Hu W., Zhang L., Gai Z.T. (2020). Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacological Research*, 157, (2020), 104784. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104784
 63. Yang J., Fu X., Liao X., Li Y. (2020). Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Research*, 293, (2020), 113471. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113471

Anexos

Anexo I – Manual de Boas Práticas Farmacêuticas

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO MANUAL DE BOAS PRÁTICAS FARMACÊUTICAS	IT 022-0
		28.03.2022

OBJETIVO:

Definir os princípios gerais relativos aos atos de responsabilidade farmacêutica em farmácia comunitária.

ÂMBITO:

Este documento destina-se à consulta por todo o pessoal farmacêutico da Farmácia Nova do Forno relativamente aos atos realizados em farmácia comunitária.

RESPONSABILIDADES:

A responsabilidade de aplicação destas normas está ao encargo do Diretor Técnico da Farmácia Nova do Forno, respetivo Diretor Técnico Substituto e restantes Farmacêuticos Comunitários.

Estas instruções devem ser seguidas por todos os elementos da equipa, farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica e técnicos auxiliares de farmácia, sob supervisão da Direção Técnica.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO GESTÃO DE PRAZOS DE VALIDADE	IT 022-1
		30.03.2022

1. Criar listagem, no início de todos os meses

- No Sifarma, clicar em [Backoffice], [Produtos], [Prazos de Validade] e [Listagem de Controlo];
- Preencher com o mês atual o parâmetro “Validade Posterior A” e com o terceiro mês seguinte ao atual em “Validade Anterior A”;
- Clicar em [Tipo de Produtos], [Todos os Produtos] e [Stock] de 1 a 9999, para selecionar apenas os produtos que existem em *stock*;
- Clicar em [F2] para visualizar em ecrã a listagem;
- Clicar em [Imprimir] e [Sim] de modo a imprimir e guardar a lista para proceder à correção de prazos de validade.

2. Verificar manualmente

- Verificar a lista impressa, procurar o prazo de validade nos produtos do stock e registar no respetivo campo da lista;
- Separar os produtos cujo prazo de validade é igual ao da listagem, retirar do stock e colocar no cesto reservado para o efeito
- “VALIDADES” - de modo a proceder à devolução; .
- Se o mesmo produto existir no stock com mais validade, retirar do stock apenas a embalagem que expira no mês da listagem em causa;
- Caso a validade do produto seja diferente do que consta na listagem, registar essa data na listagem, no espaço reservado para o efeito;
- Caso seja necessário, corrigir os *stocks* mínimo e máximo consoante o registo logístico.

3. Correção de prazos de validade

- No Sifarma, clicar em [Produtos], [Prazos de Validade] e [Correção de Validades]; - Selecionar a listagem pretendida e clicar em [F2] OK;
- Alterar as validades para as quais se detectou diferenças;
- Clicar em [F3] para atualizar os prazos de validade;
- Clicar em [ESC] para sair e fechar a janela.
- Assinar e arquivar a devida listagem na capa “Prazos de Validade”.

Os medicamentos retirados do stock são devolvidos ao respetivo fornecedor, de acordo com a Instrução de trabalho – Devolução de Medicamentos.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO RECEÇÃO DE ENCOMENDAS	IT 022-2
		10.04.2022

Receção De Encomendas

- Verificar que os sistemas de selagem de cada banheira se encontram invioláveis;
- Verificar o número da encomenda na fatura;
- No SIFARMA, clicar em [Encomendas] e [Recepção de Encomendas];
- Selecionar a encomenda pretendida:
 - . agrupar caso sejam mais do que uma encomenda instantânea por fatura, clicar em [Insert] no teclado;
 - . caso não exista número de encomenda, significa que esta não está criada no sistema - criar encomenda manual
- Clicar em [F2] para rececionar;
- Colocar o número de identificação da fatura, a data correspondente e o valor da encomenda sempre seguido de enter;
- Proceder à leitura do código *matrix* de cada embalagem (quando presente, caso não esteja presente, ler o código de barras), começar pelos produtos de frio (os quais são imediatamente arrumados);
- Verificar aquando da receção se o prazo de validade da embalagem corresponde ao do SIFARMA
 - . se o prazo de validade marcado na embalagem for inferior ou se não existir stock prévio, atualizar;
 - . se o prazo de validade for igual ou superior, não alterar;
- Separar os produtos que vão ser para arrumar no ROBOT, na zona de atendimento e no armário do armazém;
- Alterar o preço líquido/ unitário de cada produto de acordo com o que vem na fatura;
- Verificar se o número de embalagens e o valor final constante da fatura está em conformidade com o apresentado no SIFARMA;
- Aplicar as devidas “*fees*”;
- Clicar em [Finalizar];
- Caso não existam produtos em falta, clicar em [Terminar]. Caso existam produtos em falta, selecionar e clicar em [Transferir];
- No caso de terem sido transferidos medicamentos em falta aparecerá um janelo com a questão: “Pretende comunicar as falhas ao INFARMED I.P.?” , selecionar “Sim”, “Prosseguir” e “Confirmar”;

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO RECEÇÃO DE ENCOMENDAS	IT 022-2
		10.04.2022

- Se existirem psicotrópicos e/ou benzodiazepinas na encomenda, será solicitado o seu respetivo número de requisição, que se encontra preenchido automaticamente.
- Rubricar a Fatura e guardar.

Criar Encomenda Manual

- Clicar em [Encomendas] e [Gestão de encomendas];
- Clicar em [F7] Manual;
- Selecionar o fornecedor;
- Indicar a data referente à fatura;
- Ler o código *matrix* quando possível dos produtos a rececionar (ler o código de barras quando não for possível);
- Proceder com os passos anteriormente descritos para uma encomenda eletrónica.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO DISPENSA DE MEDICAMENTOS	IT 022-3
		01.04.2022

Produtos não participados

- Identificar o utente destinado ao medicamento ou produto de saúde;
- Clicar na tecla correspondente às vendas sem participação;
- Realizar o devido aconselhamento farmacêutico, consoante a sintomatologia do utente, entre outros aspetos;
- Pesquisar os produtos pretendidos;
- Selecionar a quantidade de cada produto;
- Clicar em [Gestão ROBOT] caso o produto se encontre armazenado no ROBOT;
- Verificar o estado da caixa do produto, antes de proceder com a venda;
- Fornecer as devidas explicações, referindo a duração do tratamento, a posologia e os cuidados específicos de cada produto;
- Escrever sempre na caixa a devida posologia, usando uma etiqueta (utilizar a funcionalidade de pictogramas caso haja casos de analfabetismo);
- Clicar em [Resumo], verificar sempre que possível o código *matrix* (caso não exista, ler o código de barras);
- Proceder à faturação.

Produtos participados

- Identificar o utente correspondente ao nome presente na receita médica;
- Clicar na tecla correspondente às vendas com participação;
- Selecionar os produtos pretendidos;
- Verificar na ficha do utente que laboratórios costuma consumir de cada medicamento, preferencialmente escolher igual ao habitual;
- Clicar em [Gestão ROBOT] caso o produto se encontre armazenado no ROBOT;
- Verificar o estado da caixa do produto, antes de proceder com a venda;
- Fornecer as devidas explicações, referindo a duração do tratamento, a posologia e os cuidados específicos de cada produto;
- Escrever sempre na caixa a devida posologia, usando uma etiqueta (utilizar a funcionalidade de pictogramas caso haja casos de analfabetismo);
- Gerir os devidos planos que o utente tenha associados;
- Clicar em [Resumo], verificar sempre que possível o código *matrix* (caso não exista, ler o código de barras);
- Proceder à faturação;
- Corrigir a quantidade de cada medicamento na receita médica em papel.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO DISPENSA DE MEDICAMENTOS	IT 022-3
		01.04.2022

Receita médica manual

- Identificar o utente correspondente ao nome presente na receita médica;
- Clicar na tecla correspondente às vendas com comparticipação, receita manual;
- Selecionar os produtos pretendidos;
- Verificar na ficha do utente que laboratórios costuma consumir de cada medicamento, preferencialmente escolher igual ao habitual;
- Clicar em [Gestão ROBOT] caso o produto se encontre armazenado no ROBOT;
- Verificar o estado da caixa do produto, antes de proceder com a venda;
- Fornecer as devidas explicações, referindo a duração do tratamento, a posologia e os cuidados específicos de cada produto;
- Escrever sempre na caixa a devida posologia, usando uma etiqueta (utilizar a funcionalidade de pictogramas caso haja casos de analfabetismo);
- Gerir os devidos planos que o utente tenha associados;
- Clicar em [Resumo], verificar sempre que possível o código *matrix* (caso não exista, ler o código de barras);
- Proceder à faturação;
- Pedir uma rubrica ao utente no documento que é impresso na impressora de talões, agraphar à receita manual, rubricar, datar e arquivar.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO DEVOLUÇÕES	IT 022-4
		02.04.2022

Identificar os produtos a devolver, incluindo:

- Fornecedor;
- Número de fatura;
- Data de fatura.

Na plataforma Sifarma, clicar em [Produto], [Info. compras/ vendas], [Histórico de compras].

Criar devolução:

- No Sifarma, clicar em [Encomendas] e [Gestão de Devoluções];
- Clicar em F2 Criar/Alterar;
- Selecionar o fornecedor e clicar em [F2] para confirmar;
- Mudar a data de início de transporte para o dia atual;
- Introduzir os produtos a devolver;
- Selecionar o motivo (remarcação do PVP, erro no pedido, produto não pedido, produto fora do prazo, produto alterado, embalagem incompleta, embalagem danificada, outros ou circular nº).
- Introduzir no campo [origem] o número da fatura original;
- Clicar em [F2] para aprovar e comunicar obrigatoriamente à Autoridade Tributária do início do transporte;
- Imprimir em triplicado as Guias de Devolução, assinar e carimbar;
- Acondicionar o medicamento\produto juntamente com as guias de devolução;
- Posteriormente, arquivar a terceira cópia da Guia de Transporte (que deve conter carimbo, assinatura e data do transportador) na capa “Notas de Devolução”.

Regularizar Devolução – Nota de Crédito

- Adquirir a Nota de Crédito do fornecedor;
- Arquivar a Nota de Crédito Original na capa destinada à contabilidade;
- No Sifarma, clicar em [Encomendas] e [Regularização de Devoluções];
- Selecionar a série e número de guia da Nota de Devolução pretendida e clicar em [F2] para selecionar;
- Inserir o número da Nota de Devolução, selecionar o produto e a respetiva quantidade a regularizar com a tecla “INSERT” do teclado, clicar em [F3] Nota de Crédito (ou [F2] não aceite ou [F4] Troca de Produtos);
- Confirmar a regularização;
- Clicar em “preencher automaticamente” e [F2] para gravar;
- Clicar em [ESC] para sair e imprimir o documento. Carimbar, assinar e enviar o duplicado ao fornecedor.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO ARMAZENAMENTO	IT 022-5
		10.04.2022

ARMAZENAMENTO

- Após a receção de encomendas, verificar a localização habitual de armazenamento de cada produto;

- **Caso o produto esteja destinado a ser armazenado no ROBOT**

- Ler o código *matrix* no ROBOT (caso não exista código *matrix* ou não seja possível ler, proceder à colocação do prazo de validade manualmente no ecrã e ler o código de barras);
- Notificar as entidades respetivas da impossibilidade de leitura do código *matrix*;
- Proceder com as instruções que se encontram afixadas na parede do ROBOT.

- **Caso o produto esteja destinado a ser armazenado no armazém**

- Guardar cada produto consoante a sua localização, respeitando as regras do bom armazenamento (frascos com conteúdos líquidos devem estar na vertical, os produtos de prazo de validade mais próximo devem encontrar-se à frente, de modo a serem vendidos primeiro)

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO DOSEAMENTO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	IT 022-6
		09.04.2022

DOSEAMENTO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

- Identificar o utente no Sifarma;
- Associar o serviço ao utente;
- Faturar como serviço não participado “Checksáude” dependendo do parâmetro.

1. Medição da Pressão Arterial

- Estabilizar o utente algum tempo;
- Colocar o sensor da braçadeira sobre a veia braquial. O braço do utente deve estar apoiado sobre uma superfície (mesa);
- Fazer a leitura e registar os valores num papel destinado.

2. Medição da Glicemia/ Colesterol Total/ Ácido Úrico/ Triglicerídeos

- Garantir que o utente se encontra em jejum, quando necessário;
- Desinfetar a pele da zona destinada à punção;
- Introduzir a tira de medição consoante o parâmetro a dosear (garantir que não há contaminação na zona de recolha de sangue) no aparelho correspondente e ligar (deixar estabilizar);
- Proceder à punção com uma lanceta descartável;
- Descartar a lanceta em local destinado a objetos cortantes;
- Recolher o sangue capilar na tira;
- Colocar algodão sobre a área puncionada e pressionar;
- Fazer a leitura e registar os valores num papel destinado.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO REGISTO E CONTROLO DA TEMPERATURA E HUMIDADE	IT 022-7
		16.04.2022

REGISTO E CONTROLO DA TEMPERATURA E HUMIDADE

1. Registo manual (diário)

- Ler os valores de humidade relativa e temperatura de todos os termohigrómetros (atendimento, armazém, frigorífico e ROBOT), duas vezes por dia (de manhã e à tarde, a horas constantes);
- Preencher na tabela respetiva à humidade e temperatura indicando a hora a que foram registadas e a rúbrica do operador. Existe uma tabela por higrómetro localizada nas proximidades de cada local.
- Arquivar todas as tabelas na capa destinada ("Temperaturas").

2. Registo eletrónico (1x/mês)

- Retirar o termohigrómetro do local respetivo (atendimento, armazém, frigorífico e ROBOT);
- Ligar o termohigrometro com cabo ao computador;
- Recolher os dados através do programa "HW4";
- Imprimir o gráfico com a medição mensal correspondente a cada termohigrometro, datar e assinar;
- Devolver o aparelho ao seu local;
- Enumerar medidas corretivas e preventivas de não conformidades;
- Arquivar todos os gráficos na capa destinada ("Temperaturas").

Valores de Referência	
Humidade relativa	(55 ± 5) %
Temperatura ambiente	15-25 ± 5°C
Temperatura do frigorífico	2-8 ± 5°C

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO REALIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS DE ANTIGÉNIO DE COVID-19	IT 022-08
		28.03.2022

REALIZAÇÃO DE TESTES RÁPIDOS DE ANTIGÉNIO DE COVID-19

1. Criar ficha de cliente

Verificar a presença de ficha prévia de cliente. Caso não exista, criar ficha com leitura do cartão de cidadão com os seguintes dados:

- nome completo;
- data de nascimento;
- número de utente;
- número de cartão de cidadão (ou outro tipo de cartão de identificação, p.ex. autorização de residência);
- contacto (telefónico e/ou eletrónico).

2. Validar elegibilidade para a realização de testes comparticipados

Utilizando a plataforma Sifarma, aceder ao item de atendimento com receita manual, identificar o utente e associar (de modo a preencher de modo automático o número de utente no campo destinado), clicar em [Validar TRAG]. Aparecerá uma janela a determinar a elegibilidade ou não elegibilidade.

- **Se elegível:**

- Preencher a declaração de utente para testes TRAG comparticipados, datada e assinada pelo utente e a declaração de consentimento informado.
- Faturar como “Serviço Trag Covid-19 SNS” (CNP: 7104331) e preencher os dados de serviço. Acrescentar o número de notificação do SINAVE na declaração de utente. Clicar em [Gerir planos] e em [Adicionar].

- **Se não elegível:**

- Preencher a declaração de consentimento informado, datada e assinada pelo utente.
- Faturar como “Serviço TRAG Covid-19” e preencher os respetivos dados de serviço.

3. Realização do teste TRAG de Covid-19

- Proceder à recolha de material nasofaríngeo, garantindo que o utente mantém a máscara de proteção individual a cobrir a boca. Recolher com a zaragatoa esterilizada o material nasofaríngeo em ambas as narinas (consoante as instruções gerais de utilização dos testes rápidos);
- Identificar a cassete de testagem com um código correspondente à declaração de utente;
- Realizar a leitura do resultado 10 minutos após (quem efetua a recolha biológica DEVE ser quem realiza a leitura do resultado);
- Rejeitar todos os resíduos em local designado;
- Desinfetar a superfície e a cadeira entre cada teste.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO RESERVAS DE PRODUTOS	IT 022-9
		06.04.2022

RESERVAS DE PRODUTOS

Caso não exista *stock* do produto a dispensar:

1. Realizar reserva

- Clicar em “reservar” (podendo escolher se é faturada imediatamente ou se no momento da entrega);
- Realizar encomenda instantânea no momento da reserva;
- Proceder como uma dispensa imediata;
- Arquivar o talão de reserva no seu local destinado;
- Quando o produto já estiver disponível e rececionado, clicar em [Encomendas] e [Reservas].

2. Tornar disponível

- Selecionar a reserva correta, conferindo o seu número atribuído e para tornar disponível, clicar em “editar detalhe” e “qt disponível para entrega”;

3. Proceder à entrega

- No momento da dispensa, indicar o utente em que ficou reservado, selecionar todos os produtos disponíveis para entrega (caso não esteja faturada, proceder ao seu pagamento);
- Fornecer as devidas explicações, referindo a duração do tratamento, a posologia e os cuidados específicos de cada produto;
- Escrever sempre na caixa a devida posologia, usando uma etiqueta (utilizar a funcionalidade de pictogramas caso haja casos de analfabetismo);
- Clicar em [Resumo], verificar sempre que possível o código *matrix* (caso não exista, ler o código de barras)
- Caso seja não faturada, proceder à faturação.

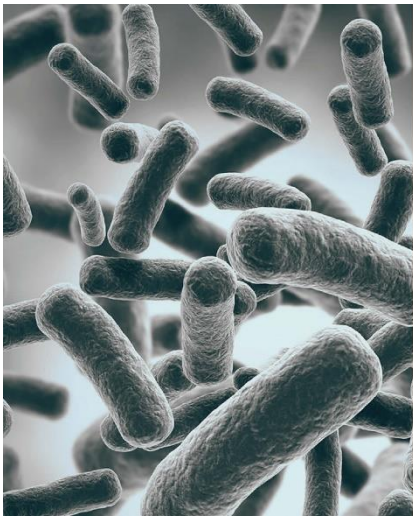
4. Cancelar uma reserva não faturada

- Clicar em [Encomendas] e [Reservas];
- Selecionar a reserva correta, conferindo o seu número atribuído e para cancelar, clicar em “cancelar” e confirmar.

	INSTRUÇÃO DE TRABALHO TRANSFERÊNCIAS	IT 022-10
		15.04.2022

TRANSFERÊNCIAS

- Clicar em [Backoffice], [Produtos], [Localizações] e [Transferência];
- Clicar em [F2] para criar transferência;
- Indicar a “localização de destino”;
- Ler o código *matrix* de todos os produtos a transferir, quando possível (caso não seja possível, ler o código de barras);
- Clicar em [Confirmar] e [Prosseguir];
- Imprimir em triplicado;
- Colocar a guia de transporte juntamente com os produtos a transferir;
- Arquivar.





O Uso de Probióticos na Doença de Autismo

Por Mariana Pereira Guedes

OC[C@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O

Estrutura química do amido

OC[C@H]1O[C@@H](O[C@H]2[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](CO)O2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O

Estrutura química da lactose

PREBIÓTICOS

- Compostos dietéticos não digeríveis (polissacarídeos e oligossacarídeos);
- Estimulam o crescimento de colônias bacterianas específicas;
- Alteram qualitativamente as colônias existentes;
- Funcionam como substrato.





PROBIÓTICOS

- Microorganismos vivos que constituem uma colônia;
- São suplementados em quantidades padronizadas como uma mistura de estirpes específicas ou como monoestirpe;
- Têm como objetivo beneficiar a saúde do hospedeiro.

Principais estirpes em probióticos:

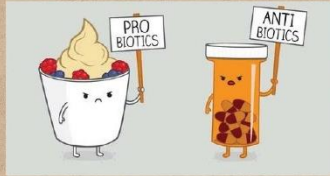
- *Lactobacillus*;
- *Bifidobacterium*.



EFICÁCIA COMPROVADA DOS PROBIÓTICOS

DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

- Depressão subclínica ou sintomas depressivos ligeiros;
- Menor número de diagnósticos de síndrome de Asperger;
- Menor número de diagnósticos de transtorno de défice de atenção e hiperatividade.



DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS

- Cólicas infantis;
- Diarreia;
- Vômitos;
- Disbioses causadas por antibióticos.

TRANSTORNOS DE ESPETRO DE AUTISMO (DEA)

- Conjunto de doenças no desenvolvimento neuronal;
- Intensidade e tipo de sintomas variáveis.



- Dificuldades cognitivas e sociais;
- Comportamentos repetitivos;
- Comportamentos estereotipados.

- 50% dos indivíduos portadores da doença de autismo têm distúrbios gastrointestinais.

DIFERENÇAS MICROBIOLÓGICAS NA DOENÇA DE AUTISMO COMPARATIVAMENTE A CRIANÇAS NEUROTÍPICAS

+

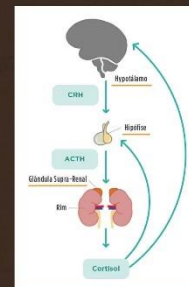
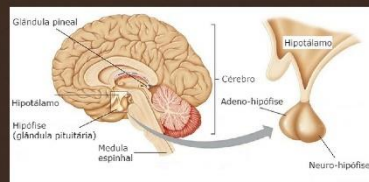
- *Bacteroides* (9,1% vs 4,7%);
- *Parabacteroides* (0,3% vs 0,04%);
- *Clostridium* (0,7% vs 0,2%);
- *Faecalibacterium* (6,8% vs 5,0%);
- *Phascolarctobacterium* (0,1% vs 0,01%);
- *Proteobacteria* (0,1% vs 0,02%);
- *Tenericutes* (0,06% vs indetetável)

-

- *Coprococcus* (0,1% vs 0,2%);
- *Bifidobacterium* (0,5% vs 0,9%).



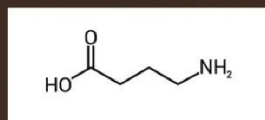
COMO É QUE A MICROFLORA AFETA OS SINTOMAS DA DOENÇA DE AUTISMO?



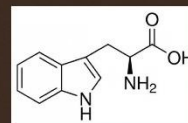
- “Fixo intestino-cérebro”: sistema comunicativo entre o sistema nervoso central e a zona gastrointestinal, pelo eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal ou pelo sistema linfático. O nervo vago é o mediador desta comunicação;
- Comunica através de hormonas, substâncias imunológicas e estímulos físicos;
- Uma disbiose pode desencadear não só sintomas gastrointestinais como sintomatologia neuropsiquiátrica, em pessoas que já tenham alguma neuropatologia.

COMO É QUE A MICROFLORA AFETA OS SINTOMAS DA DOENÇA DE AUTISMO?

- Pelo intermédio de neurotransmissores (ácido gama-aminobutírico, noradrenalina, adrenalina, dopamina e acetilcolina). O triptofano é o precursor da serotonina, que se encontra elevada (cerca de 25% mais, comparativamente a indivíduos saudáveis) na DEA.;
- Metabolitos do triptofano, este converte-se em quinurenina em condições próinflamatórias e que posteriormente se converte em diversos ácidos (antranílico, quinurénico e quinolínico) que funcionam como neuromodeladores.



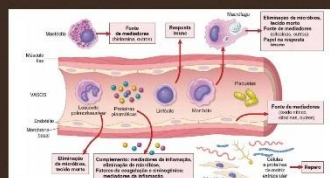
Estrutura química do ácido gama-aminobutírico (GABA)



Estrutura química do triptofano

COMO É QUE A MICROFLORA AFETA OS SINTOMAS DA DOENÇA DE AUTISMO?

- Efeito imunomodelador com a produção de citocinas como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), que se encontram aumentados;
- A falha na função de barreira do intestino aumenta a permeabilidade da camada mucosa epitelial e das “tight junctions”. Desta forma, subprodutos da flora ativam a resposta inflamatória sistêmica, produzindo citocinas próinflamatórias, uma resposta imunológica, alterações na proporção das células CD4+ e CD8+, que atravessam a barreira hematoencefálica e prejudicam a circulação de neurotransmissores associados a estas patologias.



BACTÉRIAS PATOLÓGICAS NA DOENÇA DE AUTISMO

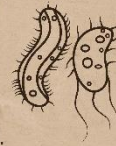
- *Clostridium* produz neurotoxinas proinflamatórias que percorrem a corrente sanguínea até ao cérebro e modificam a comunicação através de neurotransmissores. Tanto as *Clostridium* como as *Bacteroides* são metabolizadoras de triptofano.

> concentração de triptofano e serotonina -> exacerbação dos comportamentos típicos da DEA e na sintomatologia gastrointestinal.

- *Faecalibacterium* modifica a expressão de genes relacionados com o interferon gama (INF-Gama).

> ácidos gordos de cadeia curta -> inflamação intestinal + alterações de permeabilidade intestinal -> sintomas gastrointestinais.

A exposição a INF-Gama e ácidos gordos na gravidez pode levar a um futuro diagnóstico de DEA já que interfere na plasticidade cerebral, na formação de sinapses e produção de serotonina e dopamina.



EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE AUTISMO

COMPARATIVAMENTE A CRIANÇAS NEUROTÍPICAS

- Os géneros benéficos são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.
- *Bifidobacterium* tem um efeito protetor, levando à produção de GABA, relacionado na síntese do glutamato, um neurotransmissor excitatório.

DEA -> menor nº de bactérias protetoras -> baixas concentrações de GABA e glutamato -> ansiedade e alterações sociais e comportamentais.



EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA DOENÇA DE AUTISMO

COMPARATIVAMENTE A CRIANÇAS NEUROTÍPICAS

- Menor irritabilidade, impulsividade e hiperatividade*;
- Comportamentos desafiadores/ de oposição e "tics" menos frequentes*;
- Melhoria de comunicação e socialização*;
- Microflora recolhida nas fezes mais semelhante a fezes do grupo controlo;
- Diminuição da flatulência, dor abdominal e dor ao defecar*;
- Maior frequência de evacuação, normalidade na consistência fecal*;
- Diarreia menos frequente*;
- Menor concentração de ácidos gordos de cadeia curta proinflamatórios.



*Melhorias observadas nos grupos administrados com probiótico e com placebo, o que não confere uma comparação estatisticamente relevante



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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